

**Miretta Tommila**

LT, erikoislääkäri, Kliininen opettaja  
Tyks Totek ja Turun yliopisto  
miorli@utu.fi



**Ulla Ahlmén-Laiho**

LT, erikoislääkäri, Kliininen opettaja  
Tyks Totek ja Turun yliopisto  
humahl@utu.fi



## Vaikuttaako anestesia-aineen valinta hengityskonehoitoa saavien sepsispotilaiden tai kolorektaalisyövän ennusteeseen?

### **Deksmedetomidiinia vai propofolia hengityskonehoitoa tarvitsevalle sepsispotilaalle?**

Sepsispotilaista noin viidesosa tarvitsee hengityskonehoitoa ja täten yleensä myös sedaatiota. Siihen käytetyillä lääkeaineilla on kuitenkin arvioitu voivan olla potilaiden kognitiota heikentäviä vaikutuksia joko akuutisti tai pidempiaikaisesti.

Nykyiset tehohoidon suositukset puoltavat deksmedetomidiinin tai propofolin käyttöä aikuisilla hengityskonehoitoa saavilla potilailla. Näiden lääkeaineiden välillä on merkittäviä eroja niiden kohdereseptoreissa, vaikutuksissa immuunijärjestelmän toimintaan sekä niiden tuottaman sedaation piirteissä; deksmedetomidiinin eduksi on esitetty suotuisampaa anti-inflammatorista vaikutusprofiilia. Aiemmat tutkimustulokset viittaavat siihen, että kriittisesti sairailta potilailla deksmedetomidiinin käyttö säilyttäisi potilaiden kommunikatiokyvyn parempana kuin propofoli, muttei vähentäisi lyhytaikaista kuolleisuutta, lyhentäisi hengityskonehoitoaika tai tehohoidon pituutta.

Hughes et al halusivat selvittää, voiko valinta niiden välillä vaikuttaa kevyesti sedatoitujen, hengityskonehoitoa saavien sepsispotilaiden ennusteeseen.

Hughes yhteistyökumppaneineen toteutti 13:ssa keskuksessa kaksoissokkoutetun satunnaistetun tutkimuksen, jonka lopulliseen analyysiin valikoitui 422 potilasta. Alun perin oli suunniteltu suurempaa tutkimuspotilaiden määrää, mutta hidas rekryointiprosessi johti tutkimussuunnitelman muuttamiseen tältä osin. Määrää voidaan silti pitää merkittävän suurena. Vahvuutena oli lisäksi useiden eri keskusten käyttö. Mukaan otettiin infektion vuoksi hoidettavia, hengityskonetta tarvitsevia potilaita, joilla ei ollut aiempaa kognitiivisen tason heikkenemää tai meneillään olevaa raskautta. Myös 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos, aistipuutos, hoitoresistentti bradykardia, tarve yli 48 tuntia kestäväälle lihasrelaksaatiolle tai vain hyvin lyhytaikainen hengityskonehoidon tarve olivat poissulkukriteerejä. Tutkimuspotilaista 214 sai deksme-

detomidiinia ja 208 propofolia. Kipua hoidettiin opioidiboluksin tai fentanyyli-infuusiolla.

Ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolopäivien määrä ilman deliriumia tai syvää tajuttomuutta 14-päiväisen intervention aikana. Toissijaisia päätetapahtumia olivat hengityskoneesta vapaiden päivien määrä 28 päivän aikana, 90 päivän kuolleisuus ja ikään suhteutettu pisteytystulos 6 kk kohdalla puhelimitse suoritetussa TICS-T -kyselyssä (Telephone Interview for Cognitive Status, skaala 0–100, jossa matala pistemäärä merkitsee kehoa kognitiivista suoriutumista). Sedaation syvyyttä arvioitiin Richmond Agitation-Sedation Scale -mittarilla, jossa -5 on ei-herätettävissä oleva ("unresponsive"), +4 agitoitunut ("combative"). Molemmissa ryhmissä potilaat olivat lähes 60 % ajasta asetetulla sedaatiotavoitetasolla.

Kummankin ryhmän mediaaniaika sedaation kestolle oli 3 vrk, mediaani-RASS -score -2,0. Deliriumin tai syvän tajuttomuuden ilmaantuvuudessa ei havaittu tilastollisesti

>>

merkittävää eroa ryhmien välillä, kuten ei myöskään hengityskonehoitopäivien määrässä, 3 kk kuolleisuudessa tai TICS-T –scoressa (yli 90 % potilaista tavoitettiin 6 kk kohdalla scoren arviointia varten).

Vain 14 %:ssa tapauksista potilaan saama lääke jouduttiin paljastamaan hoitotiimille sivuvaikutusepäilyn tai muun painavan syyn vuoksi. Sokkoutus siis säilyi kohtalaisen hyvin, ja siihen tutkijat olivatkin selvästi paneutuneet huolella. Heikkoutena oli ”kontaminaatio” muilla sedatiivisilla aineilla; potilaista 42 % sai jotakin antipsykoottia hoidon aikana, ja sen aloituksen mediaaniaika on 22 tunnin kuluttua tutkimukseen ottamisesta. Midatsolaamitydennystä sai puolet potilaista täydentävänä toimenpidesedaationa tai lihasrelaksantin käytön aikana.

Yleisesti ottaen turvallisuuspäätetapahtumien tulokset olivat varsin samankaltaiset molemmissa ryhmissä, mutta joitakin kiintoisia löydöksiä ilmeni – esimerkkinä se, että propofoliryhmässä tapahtui vähemmän potilaiden itsensä suorittamia ekstubaatioita. Propofolia saaneiden plasman triglyseriditasot olivat toista deksmedetomidiniiniryhmää korkeammat, mutta tämän löydöksen kliininen merkitys on kirjoittajien mukaan epäselvä. Plasman kortisolitaso mediaani oli kahden viikon kohdalla deksmedetomidiniinisaaneilla matalampi kuin propofoliryhmässä.

Tutkijoiden johtopäätöksenä arvatenkin oli, että kumpi tahansa vaihtoehto on käyttökelpoinen tämän potilasryhmän kevyen sedaation toteuttamisessa hengityskonehoitoa varten. Vaikka deksmedetomidiniin ominaisuuksissa on useita nimenomaan sepsispotilaiden osalta lupaavia seikkoja, eivät nämä ainakaan tässä tutkimuksessa muuntuneet tilastollisesti merkittäviksi nykyisiä hoitosuosituksia, joissa nämä kaksi lääkeainetta esitetään vertailukelpoisina vaihtoehtoina tälle potilasryhmälle.

---

Hughes C, Mailloux P ym. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. *N Engl J Med* 2021; 384:1424–1436.

---

### **Anestesian menetelmän vaikutus syöpäpotilaiden selviytymiseen ja syövän uusiutumiseen**

Kehittyneistä hoitovaihtoehdoista huolimatta erilaiset syövät ovat maailmanlaajuisesti tavanomaisia kuolinsyitä. Siksi on tarpeellista löytää hoitokeinoja, joilla pystytään estämään syöpien uusiutumista leikkauksen ja kuratiivisen hoidon jälkeen. Kirurgia itsessään lisää mikrometastasoinnin riskiä ja aiheuttaa erilaisten stressihormonien ja proinflammatoristen välittäjäaineiden eritystä. Tämän lisäksi kirjallisuudessa on alettu pohtia anestesian menetelmän roolia syövän

uusiutumisessa ja syöpää sairastavien potilaiden selviytymisessä.

Laskimonsisäisessä anestesiassa käytettävä propofoli ja eri inhalaatioanesteetit vaikuttavat eri tavoin immuunijärjestelmään. In vitro -töissä on todettu, että inhalaatioanesteetit lisäävät prometastaattisten ja protuumorigeenisten tekijöiden ekspressiota. Propofoli näyttää puolestaan estävän tuumorisolujen proliferaatiota, migraatiota ja invasoitumista. Vaikka eri anestesiamenetelmien immunomodulatoriset vaikutukset ovatkin osittain epäselviä, propofolin ajatellaan mahdollisesti estävän syöpien uusiutumista. Propofolin roolista syöpäpotilaiden anesteettina onkin nyt saatu lisävalaistusta kahdessa uudessa tutkimuksessa.

Chang et. al tekivät systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin, jossa ensisijaisesti verrattiin propofolin vs. inhalaatioanesteettien vaikutusta onkologisten potilaiden pitkäaikaiselviytymiseen. Katsauksen valittiin tiukan seulonnan jälkeen 19 inklusiokriteerit täyttävää havainnoivaa retrospektiivistä kohorttitutkimusta. Mukaan valittujen tutkimusten joukossa oli viisi tutkimusta rintasyöpään liittyen, kaksi tutkimusta hepatosellulaarisesta karsinoomasta, glioomasta ja paksusuolisyydestä sekä yksi tutkimus peräsuolisyyöpään, ruokatorvisyöpään, intrahepaattiseen kolangiokarsinomaan ja ei-pienisoluisen keuhko-

karsinoomaan liittyen. Joukkoon otettiin myös kaksi tutkimusta, joissa tutkimuksen kohteena oli useampia erilaisia syöpiä. Suurin osa katsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista oli tehty Aasiassa, eurooppalaisia tutkimuksia mukana oli neljä kappaletta.

Tehdyn meta-analyysin päälöydöksenä todettiin, että syöpäleikkauksen aikainen propofoli-TIVA parantaa potilaiden kokonaisselviytymistä inhalaatioanestesiaa verrattuna. Sen sijaan tutkittaessa syövän uusiutumattomuuteen liittyvää selviytymistä, propofolin ja inhalaatioanesteettien välillä ei löydetty tilastollisesti merkittävää eroa.

Alaryhmäanalyysissä propofoli-TIVAA verrattiin erikseen desfluraaniin ja sevofluraaniin. Näistä propofoli-TIVAn käyttöön liittyi parempi kokonaisselviytyminen desfluraaniin verrattuna, mutta sevofluraaniin verrattuna tilastollisesti merkittävää eroa ei löytynyt. Lisäksi analyyseissä tarkasteltiin anestesiamenetelmän vaikutusta eri syöpätyyppien kohdalla. Inhalaatioanesteetteihin verrattuna propofoli-TIVA paransi potilaiden kokonaisselviytymistä tilastollisesti merkittävästi ruokatorvisyövän ja hepatobiliaarisen syövän kohdalla.

Tutkijat listasivat työnsä keskeisimmiksi rajoitteiksi ensinnäkin kaikkien meta-analyysiin sisällytettyjen tutkimusten retrospektiivisen luonteen. Erityisesti syövän uusiutumattomuuteen liittyvän selviytymisen suhteen saatavilla oleva otoskoko ei

ollut riittävä. Myös eri tutkimuksissa ja eri leikkaustyypeissä käytetyt erilaiset inhalaatioanesteetit ovat osaltaan saattaneet hankaloittaa varmempiin tuloksiin pääsyä. Tässä tutkimuksessa ei myöskään pystytty kattavasti huomioimaan kirurgisen tekniikan ja mahdollisten postoperatiivisten komplikaatioiden vaikutusta potilaiden selviytymiseen.

Vaikka propofoli-TIVAn suosimisen suhteen on vielä monta kysymysmerkkiä ilmassa, propofoli kuitenkin osoittautui olevan yhteydessä syöpäpotilaiden parempaan kokonaisselviytymiseen inhalaatioanesteetteihin verrattuna. Tutkijat itsekin peräänkuuluttivat aiheeseen liittyviä laajoja sokkoutettuja ja kontrolloituja tutkimuksia. Prospektiivisiä tutkimuksia onkin jo tekeillä, joten näiden suhteen kannattaa olla kuulolla tulevaisuudessa.

---

Chang C-Y, Wu M-Y ym. Anesthesia and Long-term Oncological Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2021; 132(3): 623-634.

---

Lusikkansa propofoli-TIVA vs. inhalaatioanesteetti –soppaan laitto myös Hasselager kumppaneineen. Tämä tanskalaisryhmä teki retrospektiivisen rekisteritutkimuksen, jossa tutkittiin anestesteettivalinnan vaikutusta kolorektaalisyövän uusiutumiseen. Kyseessä oli kansallinen havainnoiva tutkimus, jossa verrattiin propofoli-TIVAn käyttöä inhalaatioanesteettiin.

teen vakioituja kohortteja toisiinsa. Tutkimukseen otettiin kaikki vuosina 2004–2018 kolorektaalisyövän leikkauksen läpikäyneet tanskalaiset potilaat. Kohortit muodostettiin sen mukaan, oliko potilaan syöpäleikkauksen anestesian ylläpito toteutettu laskimonsisäisellä vai inhalaatioanestesiolla. Varmoja tietoja anestesian ylläpitoon käytetyistä lääkaineista ei rekistereistä saatu, mutta Tanskan lääkemyntilastot osoittivat, että tutkimusajanjaksolla tavanomaisin laskimonsisäinen anesteetti oli propofoli ja inhalaatioanesteetti sevofluraani.

Tutkimuskohortteihin löytyi inhalaatioryhmään 5238 ja laskimoanestesiaryhmään 6322 potilasta. Vakioinnin jälkeen kummassakin ryhmässä oli 4347 potilasta. Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana pidettiin syövän uusiutumista. Tutkimuksessa löytyikin heikko assosiaatio syövän uusiutumisen ja inhalaatioanestesian välille. Inhalaatioanestesiolla ja syövän uusiutumattomuuteen liittyvällä selviytymisellä ei todettu tilastollisesti merkittävää yhteyttä. Anestesiamenetelmä ei näyttänyt myöskään vaikuttavan mitenkään kokonaisselviytymiseen.

Tutkijat olivat edellä referoidun meta-analyysin kirjoittajien kanssa samoilla linjoilla siinä, että kirurginen tekniikka ja syövän tyyppi vaikuttanevat myös perioperatiiviseen adrenergiseen ja immunologiseen vasteeseen sekä metastaasin

>>

muodostumisalttiuteen. Potilaan kokonaistilanne tulisi myös huomioida, sillä vaikka propofoli vähentäisi syövän uusiutumiseriskiä, sevofluraani saattaa puolestaan vähentää postoperatiivista kuolleisuutta vähentämällä iskeemisten sydäntapahtumien määrää. Laajojen sokkoutettujen kliinisten tutkimuksien lisäksi tarvitaan anesteettien käyttöön liittyviin patofysiologisiin ja immunologisiin mekanismeihin pureutuvaa tutkimusta.

---

Hasselager RP, Hallas J, and Gögenur I. Inhalation or total intravenous anaesthesia and recurrence after colorectal cancer surgery: a propensity score matched Danish registry-based study. *British Journal of Anaesthesia* 2021; 126(5): 921-930.

---

### **Ja vielä bonus: Kuinka realistisia ovat hengitystien hallinnan opetusnuket?**

Hengitystien hallinnan opetuksen on käytetty 1960-luvulta lähtien monenlaisia tarkoitukseen suunniteltuja täysimittaisia simulaationukkeja, torsoja ja harjoitusnukkepäitä perässä roikkuvine irtokeuhkoineen. Blackburn et al halusivat selvittää, miten nykyisten vähemmän monimutkaisten hengitystien hallinnan harjoitusnukkeiden anatomia vertautuu todellisten potilaiden anatomiaan. Näiden opetusvälineiden laaja käyttö huomioiden kirjoittajat pitävät yllättävänä sitä, kuinka vähän

niiden realismia on tutkimuksiin selvitetty. Vähäiset tutkimukset ovat keskittyneet lähinnä paljon kehittyneempien simulaationukkeiden käyttökelpoisuuteen käyttäen päätetapahtumana lähinnä aikaa hengitystien hallintavälineen saamiseen sekä ensiyrityksellä onnistumisen todennäköisyyttä anatomisten rakenteiden vertailun sijasta.

Tutkimukseen valittiin kirjoittajien mukaan ”tavallisimmat” (eli käytännössä Yhdysvalloissa eniten myydyt?) ”low-fidelity” -hengitystien hallintanuket. Ihmisvertailuryhmänä toimi 33 potilasta, jotka olivat olleet hoidossa University of Michiganin sairaaloissa. Heidän BMI:nsä vaihteli 20 ja 41:n välillä, ikähaitari taas oli 18–47. Potilaille suoritettiin pään ja kaulan tietokone-tomografia, jonka pohjalta Mimics-ohjelmistoa käyttäen suoritettiin ylähengitystien mittauksia. Näiden vertailupotilaiden avulla muodostettiin normaalijakaumat eri mitoille.

Seuraavaksi tietokonekuvattiinkin opetusvälineet! Vertailuun valikoituivat SynDaverin hengitystienhallintaopetusväline, Laerdalin vastaava sekä AirSim-niminen harjoitusnukke. Kuvaus tehtiin pää neutraaliasennossa, ja leikkeet ulotettiin nenän rakenteista aina pääkeuhkoputkien tasolle. Tomografiatuloksista mitattiin vertailuetäisyydet käyttäen VitreaCore-työkälyä, ja lisäksi nuket sahattiin puoliksi fyysisten mittaus-

ten tekemistä varten. Mittaustuloksia verrattiin paitsi potilaista saatuihin, myös valmistajien ilmoittamiin, sekä aiemmin julkaistuun ihmisdataan hengitystien eri etäisyyksistä.

Nukeista tehdyistä mittauksista 10/27 oli vähintään kahden standardipoikkeaman päässä potilaiden keskiarvoista. Eniten poikkeamia potilaiden keskiarvoista (5) oli Laerdalin mallilla. SynDaverilla havaittiin kolme poikkeamaa, AirSimillä kaksi vähintään 2 SD:n (standard deviation, keskihajonta) poikkeamaa. Kolme mittausta oli kaikilla malleilla vähintään yhden SD:n verran suurempi kuin potilaiden keskiarvo: etäisyys kielestä suuontelon takaseinämään, etäisyys epiglottiksen kärjestä suuontelon takaseinämään ja etäisyys sieltä epiglottiksen tyveen. Vaihtelua oli kaikissa malleissa vähintään yhden keskihajonnan verran myös pehmeän suulaen korkeudessa.

Kirjoittajien kanta tulosten perusteella oli, että verrattuna potilaista mitattuun sekä aiemmin julkaistuun mittaustietoon ihmisen hengitystien anatomia oli näiden harjoitusvälineiden realismissa toivomisen varaa. Vaikka havaittu anatominen vaihtelu todellisilla potilailla oli suurta, eivät nukkeiden mitat silti läheskään aina sopineet sen sisään. Erityisesti epiglottiksen ja suuontelon takaseinämän etäisyys oli epärealistisen suuri, ja todellista enemmän tilaa välineistölle antava anatomia voi tehdä hengitystien var-

mistamisesta todellista helpompaa. Jo aiemmin on tutkimuksin osoitettu, että pienetkin erot harjoitusvälineiden anatomiasa voivat vaikuttaa suoriutumiseen.

Tutkimuksen heikkoutena on, että potilasmateriaalissa ei erikseen tarkasteltu naisten ja miesten anatomian eroja – monet harjoitusvälinevalmistajat tarjoavatkin erikseen mies- ja naisnukkeja. Mittojen keskiarvoihin vertailu vaikutti myös hiukan mutkien suoraksi vetämiseltä tutkimusasetelmassa huomioiden, kuinka suuri jakauma osallistujien painoindexeissä oli. Toinen heikkous oli vain kolmen harjoitusvälineen arviointi, markkinoilla kun niitä on lukuisia erilaisia. Suomen oloissa tuloksilla on kuitenkin arvoa, sillä Laerdal on alueella merkittävä toimija.

Yhden harjoitusvälineen on edustettava opetustilanteessa ikään kuin kaikkia potilaita tai ainakin jonkinlaisia aikuisväestön tyyppipotilasta; mahdollisuutta hankkia lukuisia erilaisia päitä ei kustannussyistä monessakaan paikassa ole, eivätkä valmistajatkaan laajaa valikoimaa erilaisia anatomioita nukeissaan tarjoa. Peruseriaatteiden opettelemiseen olettaisi näiden apuvälineiden olevan riittäviä realismiltaan, eikä toki kaikkiin mahdollisiin ongelmatilanteisiin ole mahdollisuus nukkekuivaharjoittelulla varautua. Tutkimus herätti silti relevantin kysymyksen: yrittäessään edustaa jonkinlaista teoreettista

tyyppianatomiaa, onko mahdollista, että valmistajat ovat luoneet harjoitusvälineitä, joka eivät edusta ketään todellista potilasta? Jostakin on opiskelijoiden kanssa liikkeelle lähdettävä, mutta tarkoitukseen suunniteltujen välineiden tulisi kuitenkin olla merkittävästi ns. tyhjää parempia hyödyttääkseen oppimista. ■

---

Blackburn M, Wang S ym. Anatomic accuracy of airway training manikins compared with humans. *Anaesthesia* 2021; 76: 366–372.

---