



### Kirsimarja Metsävainio

LL, erikoislääkäri, kliininen opettaja  
KYS, päivystyksen ja tehohoidon palveluyksikkö ja Itä-Suomen yliopisto  
kirsimarja.metsavainio[a]kuh.fi



### Pamela Hiltunen

LL, erikoislääkäri  
KYS, ensihoidon palveluyksikkö  
pamela.hiltunen[a]kuh.fi

# Elvytetyn potilaan viilennyshoito 10 vuotta

## – MISSÄ OLEMME JA MIHIN MENEMME?

Terapeuttisen viilennyshoidon aikakausi alkoi vuonna 2002 julkaistuista tutkimuksista. Elvytyksen jälkeisen potilaan hyvän neurologisen toipumisen ennuste lähti nousemaan aivan uusille prosenttiluvuille.

**E**lvytetyn potilaan viilennyshoito ei ole mikään uusi keksintö. Jo vuonna 1959 Benson kumppaneineen julkaisi 19 elvytetyn ja neurologisesti vaurioituneen potilaan aineiston, jossa 12 potilasta sai viilennyshoidon (1). Selviytyminen viilennysryhmässä oli 50 % verrattuna kontrolliryhmän 14 %:iin. Kaikkien selviytyjien neurologinen toipuminen oli hyvä. Nämä tulokset ja 50-luvulla tehdyt kokeelliset työt viilennyksen vaikutuksista hypoksisessa aivovauriossa saivat kuitenkin levätä Ruususen unta 1980-luvun lopulle asti. Samaan aikaan viilennystä kuitenkin käytettiin leikkaussalissa mm. sydänkirurgiassa. Ehkäpä pitkäkestoisen viilennyksen ylläpitämisen vaivalloisuus esti hoidon kehittämisen, koska potilaat hoidettiin tuohon aikaan vuodeosastoilla.

### Onko viilennys hyödyllistä?

Tärkein sydänpysähdyksestä elvytetyn potilaan neurologisen toipumisen ennustetta määräävä tekijä on syntyneen aivovaurion laajuus. Hermostojen tuhoutuminen saattaa jatkua vuorokausien

ajan onnistuneen elvytystapahtuman jälkeen. Osa soluvauriosta syntyy aivoverenkierron ollessa pysähdyksissä, mutta suurin vaikutus vaurion laajuuteen on elvytyksen jälkeisellä reperfuusiovaiheella. Reperfuusiovaiheessa aivosolujen energia-aineenvaihdunta häiriintyy, kehittyvät mitokondrioiden toimintahäiriö ja solukalvon vaurioituminen, syntyy DNA:n vaurioita sekä sytotoksiset aineet ja vapaat happiradikaalit vapautuvat. Nämä muutokset johtavat apoptoosiin eli ohjelmoituun solukuolemaan, mikä alkaa ilmetä 48–72 tuntia vaurion synnystä. Reperfuusiovaiheessa alkaa kehittyä myös inflammatorinen vaste, tulehdussolujen ja komplementin aktivaatio ja välittäjäaineiden vapautuminen. Tämänkin reaktio kiihtyy hitaasti tuntien kuluessa. Tietämyksemme neurologisen vaurion patofysiologiasta nojaa pitkälti eläinkokeista saatuihin tuloksiin eikä niiden sovellettavuus ihmisiin ole täysin aukoton (2).

Viilennys vähentää ja vaimentaa näitä elvytyksen jälkeisen reperfuusioaurion osatekijöitä. Viilennyksen vaikutus ei johdu pelkästään vain aivojen aineenvaihdunnan hidastumisesta ja hapenkulutuksen vähentymisestä vaan sillä on suora >>

solukuolemaa ja tulehduksellista prosessia vähentävä vaikutus. Viilennys pienentää aivoverenkieron tilavuutta ja laskee aivopainetta (3). Oleellinen oivallus kokeellisesta tutkimuksesta oli, että lievä viilennys (31–34 °C) riittää vaikutuksen saamiseksi eikä syvää (alle 31 °C) viilennystä tarvita.

### Kuinka hyödyllistä viilennys on?

Vuonna 2002 julkaistiin ensimmäiset ja ainoat merkittävät satunnaistetut ja kontrolloidut tutkimukset viilennyksen käytöstä elvytyksen jälkeen tajuttomaksi jääneillä potilailla. HACA-tutkimus (4) ja Bernardin työryhmän tutkimus (5) osoittivat viilennyksen parantavan sairaalan ulkopuolella elvytettyjen potilaiden ennustetta niillä potilailla, joiden lähtörytmi on ollut defibrilloitava rytmi eli joko kammiovärinä tai pulssiton kammiota-kykardia.

HACA-tutkimus tehtiin vuosina 1996–2001 ja jäähdytysmenetelmänä käytettiin jäädyttävän patjan ja peiton yhdistelmää. Potilaat jäädytettiin 32–34 °C välille 24 tunnin ajaksi. Tutkimuksessa

neurologista toipumista arvioitiin 6 kk kuluttua Pittsburgh Cerebral-Performance Category-asteikkoa hyväksikäyttäen. Potilaita tutkimuksessa oli yhteensä 275, ja hyvä toipuminen (CPC 1–2) oli viilennysryhmässä 55 % ja normotermiaryhmässä 39 %. Kuuden kuukauden kuolleisuus oli vastaavasti 41 % vs. 55 %. Potilasryhmien välillä ei ollut eroja komplikaatioiden esiintymisessä.

Bernardin työ tehtiin vuosina 1996–99 ja jäähdytysmenetelmänä käytettiin jo ennen sairaalaa kylmäpakkauksia. Tavoitelämpötila oli 33 °C ja sitä ylläpidettiin 12 tuntia. Hyvänä neurologisena lopputuloksena pidettiin sitä, että potilas akuuttivaiheen sairaalahoidon päättyessä siirrettiin joko kotiin tai kuntoutuslaitokseen, ja huonona sitä, että potilas menehtyi tai siirrettiin pitkäaikaishoitopaikkaan. Tutkimuksessa oli potilaita 77 ja hyvä neurologinen toipuminen oli viilennysryhmässä 49 % ja kontrolliryhmässä 26 %. Kuolleisuudessa ei ryhmien välillä ollut merkitsevää eroa, 51 % vs. 68 %.

Nämä tutkimukset muuttivat hoitokäytäntöjä hyvin nopeasti ja hyvin merkittävästi. Vuoden 2005 elvytys-suosituksissa terapeutista viilennystä suositeltiin kaikille defibrilloitavasta rytmistä elvytetyille, joiden tajunnan taso on

jäänyt alentuneeksi ja harkinnan mukaan myös ei-defibrilloitavasta rytmistä elvytetyille potilaille.

Vaikka näyttöä pidettiin niin vakuuttavana, että viilennyshoito otettiin heti kansainvälisiin hoitosuosituksiin mukaan, kuului myös soraääniä tiedekentältä. Tutkimusten kokonaispotilasmäärä oli yhteensä vain 352 potilasta ja HACA-tutkimuksessa tutkimukseen otettiin vain 8 % tutkimusta varten arvioituista potilaista. Protokollat eivät tutkimuksissa olleet samanlaiset, ja tutkimukseen otettiin vain defibrilloitavasta rytmistä elvytettyjä potilaita. HACA-tutkimuksen randomisaatio oli asianmukainen, Bernardin tutkimuksessa taas ei. Kummassakaan ei kerrottu potilaiden neurologista tilaa ennen hoidon aloittamista. HACA-tutkimusta on arvosteltu normotermiaryhmän korkeasta lämpötilasta, keskimäärin yli 37 °C ja hitaasta tavoitelämpötilan saavuttamisesta. Tuloksia on arvioitu kaksi kertaa Cochrane-katsauksessa, 2009 ja 2012 (6) ja pettymykseen arvioitsijat joutuivat analysoimaan samat tutkimukset molemmilla kertaa: aiheesta ei ole julkaistu uusia satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia kymmeneen vuoteen. Analyysin otettu Hachimi-Idrissin tutkimus on tehty ei-defibrilloitavista rytmeistä elvytetyille potilaille ja tutkimuksessa haluttiin tutkia jäähdytyskypärän käytettävyyttä (7). Tavoitelämpötilana oli 34 °C ja kesto tässä tutkimuksessa 3 tuntia, joten ero kahteen muuhun tutkimukseen on mielestämme merkittävä. Mielenkiintoisinta tässä tutkimuksessa on metodi: päätä jäädyttämällä koko kehon lämpötila laskee.

Laurentin ja työryhmän tutkimuksessa elvytetyillä potilailla vertailtiin hemofiltratiota sekä hemofiltratiota ja viilennystä kontrolliryhmään (8). Otoskoko oli pieni, 61 potilasta ja hemofiltration käytöllä haluttiin lieventää reperfuusiovauriota. Primaarirytminä oli kammiovärinä tai asystole. Molemmissa tutkimusryhmissä selviytyminen oli parempi kuin kontrolliryhmässä.

Kaikkia näitä viilennystutkimuksia on arvosteltu voima-analyysin puutteesta, harhan ja systemaattisen virheen riskistä ja pidetty näytön astetta viilennyshoidon puolesta matalana (9).

Onko suomalainen kliininen näyttö kuitenkin riittävä?

Kuten jo aiemmin todettiin, viilennyshoito otettiin ripeästi käyttöön teho-osastoilla ja erityisesti Pohjoismaissa päästiin nopeasti laajaan käyttöasteeseen. Tavallisin protokolla lienee 24 tuntia 32 °C lämpötilassa, jonka jälkeen tehdään hidas lämmitys nopeudella alle 0,25 °C/tunti. Normotermian saavuttamisen jälkeen pidetään

**Vuonna 2002 julkaistiin ensimmäiset ja ainoat merkittävät satunnaistetut ja kontrolloidut tutkimukset viilennyksen käytöstä elvytyksen jälkeen tajuttomaksi jääneillä potilailla.**

yllä lämpötasapainoa ja estetään kuumeilu. Viilennyshoidon käyttöön otto on ollut tehokkaampaa Suomessa kuin monessa muussa maassa, Suomessa jo vuonna 2005 yhtä lukuun ottamatta kaikki teho-osastot käyttivät viilennyshoitoa (10). Viilennyshoidon saaneiden potilaiden osuus nousi vuosina 2002–2005 4 %:sta 28 %:iin. Oksasen ja työryhmän selvityksessä huomattiin että erityisesti nuorin ikäryhmä, alle 45-vuotiaat, hyötyi viilennyshoidosta. Viilennyshoidon saaneiden potilaiden sairaalakuolleisuus oli 32,7 %. Koko aineistossa sairaalakuolleisuus oli 52,6 %. Tässä tutkimuksessa ei saatu tietoa sydänpysähdyksen syystä tai alkurytmistä.

Reinikainen ja kumppanit selvittivät myös samaisesta tehohoidon tietokannasta miten viilennyshoito on vaikuttanut sydänpysähdyspotilaiden kuolleisuuteen (11). Vuosina 2000–2008 tietokantaan kirjattiin lähes 4000 sairaalan ulkopuolella tai päivystysalueella elvytettyä potilasta. Näiden potilaiden sairaalakuolleisuus oli 2000–2002 51,1 % ja 2003–2008 51,1 %. Tutkijat havaitsivat saman asian kuin muutkin: vuoden 2002 jälkeen kuolleisuus elvytetyillä potilailla vähentyi merkittävästi, mutta pysyi sen jälkeen samana koko tutkimusajan. Varmasti suurin merkitys tässä muutoksessa on viilennyshoidon aloittamisella. Jälleen tietokannasta ei saatu selville alkurytmejä tai sydänpysähdyksen syytä.

Finnresusci-tutkimuksella pyritään vastaamaan näihin avoimiin kysymyksiin. Vuoden 2010 aikana ensihoidon hälytyksistä kerättyyn aineistoon saatiin 1042 potilasta, joista 64,4 %:a elvytettiin (n=671). Sairaalan ulkopuolisen elvytystapahtuman esiintyvyydeksi saatiin 51/100 000 asukasta/vuosi (12). Spontaanin verenkierron palautuminen saavutettiin näistä potilaista 43,5 %:lla. Potilaista 31,4 %:lla oli alkurytmistä defibrilloitava rytmi. Kokonaisselviytyminen vuoden kohdalla elvytystapahtumasta oli 13,4 %. Ei-defibrilloitavissa rytmeissä selviytyminen oli 4,6 % mutta niistä potilaista, joiden alkurytmi oli defibrilloitava rytmi ja elottomuuden alku nähty, oli elossa vuoden kohdalla 33,6 %.

Saman työryhmän julkaisussa selvitettiin viilennyshoidon käyttöä ja tuloksia Suomen teho-osastoilla (13). Yhden vuoden aikana kerättiin 504 potilaan aineisto sairaalan ulkopuolella tapahtuneista sydänpysähdyksistä, joissa potilaan tajunnan taso oli jäänyt alentuneeksi. Viilennyshoitoa sai 85,8 % defibrilloitavista rytmeistä elvytetyistä potilaista ja 31,4 % ei-defibrilloitavista rytmeistä elvytetyistä potilaista. Neurologinen toipuminen vuoden kohdalla potilailla, joilla primaarirytmistä

oli ollut defibrilloitava rytmi, oli yhtä hyvää tai jopa parempaa kuin muissa vastaavanlaisissa tutkimuksissa maailmalla (CPC 1 tai 2 58,0 %). Sen sijaan ei-defibrilloitavista rytmeistä elvytetyt potilaat eivät viilennyshoidosta hyötäneet yhtä hyvin (CPC 1 tai 2 19,4 %). Mielenkiintoista oli että valtaosalle (79,4 %) käytettiin laskimonsisäistä viilennyslaitetta. Viitteitä siitä että laskimonsisäinen viilennyshoito olisi tehokkaampaa ja helpommin säädeltävää on olemassa, mutta toisaalta ulkoinen jäähdytys on vähemmän invasiivista ja helpommin ja nopeammin toteutettavaa.

### Missä mennään vuonna 2013?

Viilennyshoito on siis laillistanut itse itsensä ja tuskinpa kukaan haluaisi näytön puutteen vuoksi lopettaa tätä hoitokäytäntöä. Jokainen neurologisesti hyvin selvinnyt potilas on voitto elvytyksen synkässä ja karussa tarinassa: jos Hiltusen ym. aineistosta lasketaan selviytyjien osuus kaikista sydänpysähdyksistä DNAR-päätökset pois lukien, on luku 9,3 % (12).

Toki monikin asia on vielä epäselvä ja viilennyshoidon oikea toteuttamistapa on niistä ehdottomasti tärkein. Kuinka nopeasti viilennys tulisi aloittaa, pitäisikö se aloittaa jo ensihoidossa, mihin lämpötilaan potilas tulisi viilentää, millä menetelmällä ja kuinka pitkäksi aikaa, miten potilas lämmitetään ja kuinka kauan potilaan lämpötilaa pitäisi hoitaa elvytyksen jälkeen?

Vuonna 2011 esiteltiin arvovaltaiselta taholta uusi termi – targeted temperature management (TTM), jolla tarkoitetaan laajempaa käsitettä kuin terapeuttinen viilennyshoito. Ohjattu lämmönhallinta tehohoitopotilaalla voisi yksi mahdollinen suomennos. Käsite pitää sisällään lämmönhallinnan käytön kaikessa tehohoidossa, mutta tällä hetkellä näyttöä on vain sairaalan ulkopuolisissa sydänpysähdyksissä tajuttomaksi jääneillä potilailla, kun alkurytmistä on defibrilloitava rytmi sekä vastasyntyneiden hapenpuutteesta johtuvan aivoaurion ehkäisyssä (14). Oleellista lämmönhallinnassa on systemaattinen ja ohjattava lämmönhallinta menetelmä. Jäämurska, kylmäpakkaukset ja myös kylmä infuusioneste eivät ole ohjattavia ja niiden aiheuttama vaste voi vaihdella. Sairaalan ulkopuolella viilennetyt nesteet soveltuvat kuitenkin hyvin hoidon aloitukseen. Oleellista on mitata

**Viilennyshoito otettiin ripeästi käyttöön teho-osastoilla ja erityisesti Pohjoismaissa päästiin nopeasti laajaan käyttöasteeseen.**

>>

lämpötilaa ja huolehtia ettei potilas pääse lämpenemään sairaalassa hyvin alkaneen viilennyksen jälkeen. Sairaalan ulkopuolisesta viilennyksestä ei ole selviytymisnäyttöä ellei Bernardin tutkimusta pidetä sellaisena. Se on kuitenkin rutiinikäytössä Euroopassa ja myös Suomessa joissakin yksiköissä.

Mielenkiintoista on myös nopeasti levinnyt viilennyshoidon käyttö ei-defibrilloitavissa rytmieissä. On sanottu että aivot eivät tiedä mikä sydämen pysäyttää, mutta sydänpysähdyksen taustalla oleva syy vaikuttaa elvytyksen onnistumisen todennäköisyyteen merkittävästi (15). Käyttöön pitäisi saada parempi algoritmi viilennyshoidosta hyötyvien potilaiden tunnistamiseksi. Tällä hetkellä ensi- tai tehohoitolääkäri joutuu pohtimaan kiireessä eettisiä näkökulmia, potilaan aikaisempaa sairaushistoriaa ja suorituskykyä ja elvytyksen tapahtumatietoja ja elvytyksen kulkua päätöksiä tehdessään. Tai sitten pitää toimia kuten useissa

eurooppalaisissa keskuksissa: viilennetään kaikki selvinneet potilaat. Tämä voisi johtaa nopeasti resurssipulaan, varsinkin kun viilennyshoitoa aktiivisesti tutkitaan sekä aivovammojen että aivoverenkierrohäiriöiden hoitokeinona. Joudummeko indikaatioiden laajentuessa perustamaan viilennyshoitoyksiköitä?

Piakkoin toivottavasti julkaistaan ensimmäisiä tuloksia ruotsalaisten luotsaamasta TTM-tutkimuksesta, jolloin saisimme lisää näyttöä viilennyshoidon tehokkuudesta ja turvallisuudesta (16). Potilaita tutkimukseen pitäisi tulla 850, GCS kriteeriksi on määritelty alle 8 ja potilaat satunnaistetaan joko tavoitelämpötilaan 33 °C tai 36 °C. Ensimmäinen päätemuuttuja on kuolleisuus 6 kk kohdalla. Jäähdytys voidaan antaa joko invasiivisesti tai ulkoisesti, mikä voi olla kompastuskivi tässä tutkimuksessa tai sitten osoittaa että menetelmät ovat vaihtoehtoisia.

Ainakin on selvää että osa tulosten parantumisesta johtuu protokollien kehittymisestä ja entistä systemaattisemmasta elvytetyn potilaan hoidosta. Myös hoitoketjun kehittyminen on merkittävä asia hoitotulosten parantamisessa. Suomessa käytetään nyt enemmän resursseja elvytettyjen potilaiden hoitoon kuin 10 vuotta sitten. Kliinikon tueksi tarvittaisiin hyviä ohjeita ja Suomessa voisikin olla yhtenäinen viilennyshoidon hoitosuositus olemassa. ■

## Viitteet

1. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959; 38: 423–8.
2. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37[Suppl.]: S186-S202.
3. Scirica BM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circulation* 2013; 127: 244–50.
4. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med* 2002; 346: 549–56.
5. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, ym. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New Engl J Med* 2002; 346: 557–63.
6. Arrich J, Holzer M, Havel C, ym. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD004128.
7. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, ym. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resusc* 2001; 51: 275–81.
8. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, ym. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 432–7.
9. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, ym. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated – A systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* 2011; 151: 333–31.
10. Oksanen T, Pettilä V, Hynynen M, Varpula T. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: implementation and outcome in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 866–71.
11. Reinikainen M, Oksanen T, Leppänen P, ym. Mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients has decreased in the era of therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 110–5.
12. Hiltunen P, Kuisma M, Silfvast T, ym. Regional variation and outcome of out-of-hospital cardiac arrest (ohca) in Finland – the Finnresusci study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 80.
13. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, ym. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the Finnresusci study. *Intensive Care Med* 2013, February [Epub ahead of print].
14. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, ym. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011; 39: 1113–25.
15. Castrén M, Silfvast T, Rubertsson S, ym. Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 280–8.
16. Nielsen N, Wetterslev J, al-Subaie N, ym. Target temperature management after out-of-hospital cardiac arrest – a randomized, parallel-group, assessor-blinded clinical trial – rationale and design. *Am Heart J* 2012; 163: 541–8.