

# Suosittelavaa lukemista

Riku Aantaa

Sevofluraania on maailmanlaajuisesti saanut yli 45 miljoonaa potilasta, ja sen turvallisuudesta alkaa kertyä tietoa. Koko sevofluraanin markkinoillaolon ajan on kysely sen munuaisvaikutuksien perään, vaikkei esim. FDA:lle ole raportoitu ainuttakaan haittatapahtumaa, missä sevofluraanin olisi katsottu aiheuttaneen munuaisvaurion. Sevofluraanihan muodostaa hiilidioksidiabsorberiin yhtyessään potentiellisesti nefrotoksista vinyylieetteriä compound A:ta – sitä enemmän mitä pienempiä tuorekaasuvirtauksia käytetään. Lisäksi sevofluraanista muodostuu sen metaboloituessa jonkin verran orgaanista fluoridia, joka niin ikään on nefrotoksinen. Nyt Dick Mazze työryhmineen Stanfordin raportoi laajassa aineistossa (yli 1900 sevofluraania saanutta potilasta ja melkein saman verran kontrolleja) sevofluraanianestesian vaikutuksesta seerumin kreatiniinitasoon, minkä kohoamista he käyttivät mahdollisen munuaisvaurion merkinä:

Mazze RI, Callan CM, Galvez ST ym. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 683-8

Kyse on usean Abbottin toimeksiantaman tutkimuksen retrospektiivisestä yhteisanalyysistä. Kontrollianesteetteina oli mm. isofluraani ja propofoli. Tälläkään kertaa sevofluraanin ei havaittu aiheuttavan mitään haitallista, sikäli kun seerumin kreatiniinitaso kertoo munuaisfunktiosta. Tutkimusta voi kritisoida, niin kuin artikkelia seuraavassa erinomisessa pääkirjoituksessa tehdään:

Bedford R, Ives HE. The renal safety of sevoflurane. *Anesth Analg* 2000; 90: 505-8

Seerumin kreatiniinitaso ei ole kovin herkkä munuaisvaurion markkeri, eivätkä muutokset kreatiniinitasossa juuri kuvaa tubulusvauriota, vaan ne

kertovat lähinnä glomeruluksen toiminnasta. Lisäksi Mazzen työryhmän aineistossa tuorekaasuvirtaukset olivat > 2 l/min, eikä altistuksen pituus yleensä ylittänyt 4 MAC-tuntia. Tämäkään tutkimus ei siis puutteidensa vuoksi kokonaan poista varjoa sevofluraanin mahdollisten munuaisvaikutusten yltä. Ennen kuin lääkeviranomainen poistaa tuoteyhteenvedossa olevan varoituksen sevofluraanin mahdollisista munuaisvaikutuksista, pitää sevofluraanilla edelleen tehdä jatkotutkimuksia nimenomaan näissä erityistilanteissa (pitkä altistus ja matala tuorekaasuvirtaus).

Haittatapahtumista puheen ollen *British Medical Journalin* vuoden 2000 maaliskuun 18. päivän numero oli pyhitetty lääketieteessä tapahtuville ihmisille erehdyksille ja niistä raportoimiselle. Tuo numero kannattaa kaivaa esiin (tai vaikkapa vilkaista sitä internetissä: [www.bmj.com](http://www.bmj.com)), sillä kyse on merkittävästä ongelmasta. On arvioitu, että esim. Yhdysvalloissa sairaaloissa menehtyy vuosittain n. 100 000 ihmistä estettävissä oleviin erehdyksiin. Tämä on enemmän kuin liikenteessä, ilmailussa, itsemurhissa, myrkytyksissä ja hukkumisissa kuolee yhteensä vuosittain samassa maassa. Kyseisessä *BMJ:n* numerossa viitataan myös anesthesiologiaan:

Gaba DM. Anesthesiology as a model for patient safety in health care. *BMJ* 2000; 320: 785-8

Tälläkin kertaa hyvässä mielessä, sillä anesthesiologien tapa hoitaa sekä potilasturvallisuus että haittatapahtumien raportointi saavat *BMJ:ssä* suitsutusta.

Siitä huolimatta tai ehkä juuri siksi, että Yhdysvalloissa kuolee vuosittain sairaaloissa ihmisten erehdyksen johdosta sikäläisen pikkukaupungin verran ihmisiä, siellä on analysoitu, millaiseen hoitopaikkaan kannattaa mennä:

Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *JAMA*. 2000; 283: 1159-66

Tutkimus on eräänlainen ”meta-analyysi”, missä matemaattisesti osoitettiin, että kannattaa ”seurata massoja”. Tietyyntyyppinen vaativa kirurgia onnistuu parhaiten yksiköissä, missä sitä tehdään riittävästi. Niinpä keskittämällä esim. avosydän- tai verisuonikirurgia riittävän suuriin yksiköihin voitaisiin pelkästään Kaliforniassa laskennallisesti säästää jopa 500 ihmisen henki vuosittain ja koko Yhdysvalloissa arviolta 4000. Tämän tyyppisten toimenpiteiden keskittäminen lienee tarkoituksenmukaisinta meilläkin.

Pahoinvointi kirurgian ja anestesian jälkeen on mielestäni aina ollut henkimaailman asioita. Teet niin tai näin jotkut potilaat voivat toisinaan (enalta arvaamatta) pahoin – onneksi useimmat eivät. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* sivuilla ulmilainen ryhmä pyrkii poistamaan verhoa PONV:n yltä ja vertaa eri asteikkoja pahoinvoinnin ennustamisessa:

Eberhart LHJ, Högel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 480-8

Tämän työn perusteella oululaisten kollegojen PONV-ennuste piti hyvin paikkansa ja oli yksinkertainen, joten saksalaisryhmä päätyi suosittelemaan sen käyttöä. Kannattaa perehtyä alkuperäistyöhön:

Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-9.

Toisaalta Merja Koivuranta ja Christian Apfel julkaisivat jo viime syksynä *Anesthesiology*ssä työn, jossa kummankin ryhmän erikseen tekemistä pisteytysmenetelmistä mm. logistista regressiota hyväksikäyttäen katsottiin merkittävimmät PONV:a ennustavat riskitekijät:

Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim C-A, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700

He tulivat siihen tulokseen, että naissukupuoli, tupakoimattomuus, taipumus matkapahoinvointiin (tai aiempi PONV) sekä opioidien käyttö postoperatiivisesti olivat merkittävimmät PONV:n ennustajat. Yhden riskitekijän omaaminen aiheutti 21 % riskin kokea PONV, kun taas kaikkien neljän riskitekijän omaaminen lisää PONV:n ilmaantumisen riskin miltei 80 %:iin. Hienoa kansainvälistä yhteistyötä ja tyylikäs tapa käsitellä tuloksia! Ehkäpä minäkin alan oppia ennustamaan, kuka potilaistani voi pahoin, kuka ei.

Mutta se, miten (profylaktisesti vai vasta oireiden ilmaannuttua) ja ketä (kaikkia vai riskitekijöiden omaavia) hoitaa, on vielä osoittamatta. Aiheestahan on useita tuoreita keskenään ristiriitaisia artikkeleita ja niihin liittyviä pääkirjoituksia. Esimerkiksi Scuder työryhmineen ei kyennyt osoittamaan PONV-profylaksian (onandasetroni 4 mg) hyötyä ja samassa lehdessä Dennis Fisher tukee pääkirjoituksessa ajatusta ja pitää muutenkin PONV:a vain ”surrogate” (suomeksi ehkä sijais-)muuttujana:

Scuder PE, James RL, Harris L, Mims GR. Antiemetic prophylactic does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology* 1999; 90: 360-71

Fisher DM. Surrogate outcomes: meaningful not. *Anesthesiology* 1999; 90: 355-6

Itse kyllä kritisaisin edellä esitettyä käsitystä siitä, että PONV olisi pelkästään surrogate-muuttuja. Jokainen postoperatiivisesti pahoinvoiva potilas pitää tilannetta taatusti anestesian ja kirurgian aiheuttamana lopputuloksena (=outcome). Sadhasivamin työssä sen sijaan havaittiin, että sama onandasetroniannos (4 mg) ei yksistään vähentänyt PONV:n insidenssiä (surrogate/sijais-muuttuja) mutta myös johti tyytyväisempiin potilaisiin (outcome/lopputulos-muuttuja).

Sadhasivam S, Saxena A, Subramanniam K, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1999 89: 1340-6

White PF, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg* 1999; 89: 1337-9

Tätä käsitystä tukee myös tuoreimmassa *Anesthesiology*ssä esitelty tutkimus, missä profylaktinen onandasetroni (4 mg) paitsi lisäsi potilastyytyväisyyttä myös vähensi kustannuksia. Amerikkalaisten kustannuslaskelmat eivät tosin päde Suomessa, sen verran terveydenhuoltosysteemimme eroavat kaukallisuudessaan.

Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PSA, Gan TJ. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000; 92:958-67

Watcha MF. The Cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92: 931-3

Kaiken lisäksi onandasetroni toimii myös lapsilla. Paras annos näyttää olevan 75 – 150 µg/kg.

Sadhasivam S, Shende D, Madan R. Prophylactic ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting following pediatric strabismus surgery. A dose response study. *Anesthesiology* 2000;92:1035-1042

Vielä enemmän kuin pahoinvointia, olen pitänyt hypnoosia henkimaailman asiana. Nyt on kuitenkin kontrolloidussa tutkimuksessa havaittu, että vaikka hypnoosi vähensi pelkoa viisaudenhampaan poiston yhteydessä, se lisäsi toimenpiteen jälkeisen

pahoinvoinnin ilmaantuvuutta:

Ghoneim MM, Block RI, Sarasin DS, Davis CS, Marchman JN. Tape-recorded hypnosis instructions as adjuvant in the care of patients scheduled for third molar surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 64-8

Kirjoittajat eivät itsekään (viisaasti) yritä selitellä havaintoaan. Olisiko tuloksen (lisääntynyt PONV) takana sittenkin tyyppi I (alfa) virhe?

Tiedän, että itseni lisäksi monen muunkin anestesiologin kone käy kahvilla. Muutama varoituksen sana lienee paikallaan, sillä tuoreessa artikkelissa osoitetaan, että jo litra kunnan kahvia (French press) kahden viikon ajan kohotti vapaaehtoisilla plasman homokysteiinipitoisuutta noin 10 %:lla:

Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, Broekhuizen R, de Jong R, van Rijt L, de Ruijter E, Swinkels DW, Nagengast FM, Katan MB. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 480-4

Homokysteiinillahan on viime aikoihin asti katsottu olevan sydän- ja verisuonisairauksien riskiä lisäävä vaikutus. Tosin tuore yleiskatsaus asettaa tämänkin väitteen kyseenalaiseksi:

Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood Levels of Homocysteine and Increased Risks of Cardiovascular Disease. Causal or Casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-34.

On ilmeistä, että vahvin yhteys sydän- ja verisuonitautien ja homokysteiinipitoisuuksien välillä onkin todettu huonoimmin suunnitelluissa tutkimuksissa. Ehkäpä kahvin juonti ei sittenkään ole niin huomattava terveysriski, kuin meidän on annettu ymmärtää. Olisiko Liptonilla tai Twiningsilla ollut sormensa pelissä? Yleiskatsauksen kirjoittajat ehdottavatkin laajan kontrolloidun tutkimuksen toimeenpanemista, jotta saataisiin selvyys, väheneekö sydän- ja verisuonitautien riski, jos homokysteiinipitoisuuksia pyritään laskemaan. Yleiskatsaus todistaa

myös sen tosiasian, ettei kaikkiin vanhoihin totuuksiin pidä tuudittautua, vaan aiempaa tietoa on jatkuvasti analysoitava kriittisesti uusien metodeja hyväksikäyttäen.

Lopuksi niille jotka miettivät, mitä urheilulajia toivovat lastensa harrastavan, suosittelen luettavaksi JAMA:ssa viime syyskuussa julkaistua artikkelia, missä hollantilaistutkijat arvioivat entisten amatöörijalkapalloilijoiden kognitiivista suorituskykyä ja vertasivat sitä entisten uimarien ja juoksijoiden suorituskykyyn.

Matser EJT, Kessels AG, Lezak MD, Jordan BD, Troost J. Neuropsychological impairment in amateur soccer players. *JAMA*. 1999; 282: 971-3

He totesivat paitsi sen, että entiset jalkapalloilijat käyttivät enemmän alkoholia myös sen, että näillä oli selkeästi huonommat henkiset suoritearvot, kuin muuten samanlaisilla kontroleilla. Tutkijat liittävät löydöksensä pallon pukkaamiseen, sillä aivotärähdyksen ja huonon kognitiivisen suorituskyvyn välillä näytti olevan ainakin tilastollinen yhteys. Toisaalta runsaalla alkoholilla käytölläkin saattaa olla jotain tekemistä asian kanssa. Joka tapauksessa, koska jalkapallo on maailman eniten harrastettu urheilulaji, tällä havainnolla voi olla huomattava maailmanterveydellinen merkitys. Lapsistaan huolehtivien vanhempien voi olla viisasta ohjata lapsensa jonkin muun urheiluharrastuksen pariin – tai pikemminkin varoittaa lapsiaan alkoholinkäytön ja pukkaamisen vaaroista.

---

Riku Aantaa, LT, Anestesiologian dosentti  
TYKS, Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö  
sähköposti: riku.aantaa@tyks.fi