

Rita Linko

LT, erikoislääkäri
HYKS, ATEK, Peijaksen sairaala
rita.linko[at]hus.fi

ÄKILLISEN HENGITYSVAJAUKSEN ESIINTYVYYS, ENNUSTE, HOITO JA KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS

Rita Linko

Helsingin yliopisto 5.5.2012

Vastaväittäjä

Professori Jukka Räsänen, Mayo Clinic, Rochester, USA

Esitarkastajat

Dosentti Ari Uusaro, Kuopion yliopisto

Dosentti Pirkko Brander, Tampereen yliopisto

► Äkillisessä hengitysvajauksessa kaasujenvaihdon häiriö ja hengitystyön lisääntyminen ei ole tasapainossa elimistön tarpeisiin nähden. Kriittisesti sairailta potilailta äkillisen hengitysvajauksen määritelmänä on käytetty vaihtelevasti hengityselimistön sairauksien diagnoosi- ja toimenpidekoodeja (mm. keuhkokuume,

akuutti keuhkovaurio (ALI), aikuisen hengitysvajausoireyhtymä (ARDS), mekaaninen ventilaatio, mekaaninen ventilaatio yli 4 vrk ja trakeostomia), hengityslaitteiden tarvetta yli 12 tai 24 tuntia sekä elinikäioarvion (SOFA) hengitysjärjestelmän pisteystystä ($\geq 3-4$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 26.6$ kPa (200 mmHg) ja hengityslaitteiden tarve).

Suomessa äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyyttä, ennustetta ja hoitoa ei ole aikaisemmin selvitetty.

Äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyys

Hengitysvajauksen SOFA-pisteet täyttyvät yli puolella tehopotilaista (1) ja teho-osastolla

Väitöskirja ja osatyöt

Incidence, treatment and outcome of critically ill patients with acute respiratory failure

<http://urn.fi/>

URN:ISBN:978-952-10-7921-4

I Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Varpula T, the FINNALI -study group. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: A prospective cohort study. Intensive Care Medicine 2009; 35: 1352–61.

II Linko R, Suojaranta-Ylinen R, Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Pettilä V; FINNALI study investigators. One-year mortality, quality of life and predicted life-time cost-utility in critically ill patients with acute respiratory failure. Critical Care 2010; 14: R60.

III Linko R, Karlsson S, Pettilä V, Varpula T, Okkonen M, Lund V, Ala-Kokko T, Ruokonen E; the FINNALI Study Group. Serum zinc in critically ill patients with acute respiratory

failure. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2011; 55: 615-21.

IV Linko R, Pettilä V, Ruokonen E, Varpula T, Karlsson S, Tenhunen J, Reinikainen M, Saarinen K, Perttilä J, Parviainen I, Ala-Kokko T, The FINNH1N1-Study Group. Corticosteroid therapy in intensive care unit patients with PCR-confirmed influenza A(H1N1) infection in Finland. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2011; 55: 971-9.



Vastaväittäjä Jukka Räsänen, kustos Per Rosenberg ja väittelijä Rita Linko.

hengityslaittehoitoa tarvitsee jopa 74% potilaista (2). ALI ja/tai ARDS todetaan enimmillään 19%:lla teho-osastolle otetuista (3) ja 23%:lla mekaanisesti ventiloituista potilaista (4). Ruotsissa, Tanskassa ja Islannissa tehdyssä tutkimuksessa äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyys oli 77.6/100000/v ja ARDS:n esiintyvyys 13.6/100000/v (4). Yhdysvalloissa ARDS:n esiintyvyys on ollut selvästi korkeampi, vaikka pitkäaikaisseurannassa esiintyvyyden on todettu laskeneen (82.4-38.9/100000/v) (5). Viimeisen parinkymmenen vuoden aikana ALI ja ARDS on määritelty amerikkalais-eurooppalaisen konsensuskokouksen mukaan (6).

Taustatekijät

Äkillisen hengitysvajauksen taustalla noin 50%:lla on keuhkoperäinen syy, tavallisimmin keuhkokuume (4). Ei-keuhkoperäisiä syitä ovat mm. aivoverenkiertohäiriöistä ja intoksi-kaatiosta johtuva hypoventilaatio, kardiogeeninen sokki, haimatulehdus ja muusta kuin keuhkoista lähtöisin oleva sepsis. ARDS ja sen lievempi

muoto ARDS on inflammatoriselta pohjalta kehittyvä vaikea hengitysvajaus, jonka laukaiseva tekijät jaetaan keuhkoperäisiin ja ei-keuhkoperäisiin tekijöihin (6). Tavallisimpia laukaisevia tekijöitä ovat sepsis ja keuhkokuume. Hengitysvajauksen ja ARDS:n syyt ovat usein monitekijäisiä (4).

Ennuste

Äkillisen hengitysvajauksen kuolleisuus on korkea (41–42%) (4). Ikä, akuutin sairauden vaikeus ja tulovaiheen sokki ovat itsenäisesti kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä. Myös samanaikaisesti esiintyvät muut elinläiriöt lisäävät kuolleisuutta (7). Valikoidussa potilasaineistoissa ARDS-potilaiden sairaalakuolleisuusdeksi on saatu jopa 31% (8). Vaikka kuolleisuus on viime vuosien aikana laskenut, on ARDS:n keskimääräinen kuolleisuus edelleen yli 40% (5).

Äkillisen hengitysvajauksen pitkäaikaisennuste vaihtelee taustatekijän mukaan. Vaikean keuhkokuumeen ja ARDS:n 6 kuukauden kuolleisuus oli eräässä tutkimuksessa 52% (9) ja yli 24 mekaanisesti ventiloitujen

potilaiden vuoden kuolleisuus jopa 65% (10). Teho-osastolla COPD:n pahenemisen takia hoidettujen potilaiden tehohoitokuolleisuus on ollut matala, mutta vuoden kuolleisuus 61% ja 5 vuoden kuolleisuus 76% (11).

Elämänlaatu ja kustannusanalyysi

Terveysteen liittyvää elämänlaatua (HRQOL) on hengitysvajauspotilaista eniten tutkittu ARDS-potilailla, joilla HRQOL on huonompi sekä verrattuna normaaliväestöön (12) että muihin tehopotilaisiin (13). Lähes normaalisti palautuvasta keuhkofunktiosta huolimatta fyysiset toiminnot jäävät normaaliväestöä huonommaksi 5 vuoden seurantajakson aikana (14).

Merkittävä osa sairaalahoidon kustannuksista kuluu tehohoitoon ja hengityslaittehoito lisää tehohoidon kustannuksia (15). Huonon ennusteen ja korkeiden kustannusten takia ja mekaanisen on hengitysvajauspotilaiden hoidon kustannusanalyysi tarpeen. Kustannushyötyanalyysissä arvioidaan kustannuksia saavutettuja laatupainotettuja elinvuosia (QALY) kohtaan. QALY lasketaan kertomalla >>

saavutetut elinvuodet terveyteen liittyvällä elämänlaadulla. Yleensä <50000 € yhtä QALY:a kohti on pidetty hyväksyttävänä.

Sikainfluenssa

Vuonna 2009 Meksikosta alkoi pandeemiksi levinnyt H1N1- eli sikainfluenssa. Osalle sairastuneista kehittyi nopeasti vaikea, teho-osastohoitoa vaatinut hengitysvajaus. Suurin osa teho-osastolle joutuneista oli 25–64-vuotiaita (16). Vakavasti sairastuneille kehittyi invasiivisen ventilaation tarve jo ensimmäisten tuntien aikana. Vaikka noninvasiivista ventilaatiota (NIV) ei suositeltu happeutumishäiriön vaikeuden eikä taudin leviämisen pelossa, sitä käytettiin vaihtelevasti ja epäonnistumisaste oli korkea (17). Sikainfluenssan aiheuttama vaikea hengitysvajaus lisäsi happeutumishäiriön erikoishoitojen, erityisesti kehon ulkoisen happeutushoidon (ECMO), käyttöä ja kiinnostusta. Toisin kuin ARDS-potilailla yleensä, sikainfluenssan kuolinsyynä oli tavallisemmin hengitysvajaus (18).

Ventilaattorihoito ja siihen liittyvät erityishoidot

Non-invasiivinen positiivinen paine-ventilaatio ja CPAP parantavat kaasujenvaihtoa ja ennustetta keuhkoah-
taumataudin pahenemisvaiheessa ja keuhkopöhdössä. Sen sijaan vaikeassa happeutumishäiriössä näyttö on ristiriitainen ja noin 50%:ssa joudutaan vaihtamaan invasiiviseen ventilaatioon (19). Epäonnistumisen riskitekijöitä ovat mm. korkea ikä, sairauden vaikeusaste, ARDS, pneumonia ja huono alkuvaiheen vaste hoidolle.

Toistaiseksi ainoa kuolleisuutta vähentävä ventilaattorihoitoon liittyvä menetelmä ARDS-potilailla on ollut kertatilavuuden rajoittaminen (8). Tuoreen meta-analyysin mukaan keuhkoja suojaavan ventilaation käyttö parantaa myös ei-ARDS-potilaiden ennustetta (20) ja suuren kertatilavuuden käyttö näillä potilailla näyttäisi lisäävän keuhkovaurion riskiä (21). Vaikeassa happeutumishäiriössä korkeampi PEEP (22) ja vatsa-asento-hoito saattavat olla hyödyllisiä (23). Korkeataajuuksisen ventilaation,

lihasrelaksaation ja ECMO:n käyttö vaikeissa tilanteissa on tapauskohtaisesti harkittava.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidia pidetään vakiintuneena hoitona astmassa ja keuhkoah-
taumataudin pahenemisvaiheessa. Septisessä sokissa hydrokortisonia käytetään vasopressorille resistentissä verenkiertovajauksessa. Varhain ARDS:ssä aloitetulla kortikosteroidihoitolla on saatu lyhytkestoisia suotuisia vaikutuksia, mutta sairaalakuolleisuuteen sillä ei ole ollut vaikutusta (24). Sen sijaan myöhäisessä vaiheessa aloitettu hoito lisää kuolleisuutta (25).

Sinkki

Sinkki on välttämätön hivenaine, jolla on merkitystä mm. immuunivasteessa, DNA- ja proteiinisynteesissä, haavan paranemisessa ja kasvussa. Sinkin puutos aiheuttaa immuunitoiminnan häiriöitä ja lisää infektiokerkyttä (26).Vaikea sinkin puutos voi ilmetä alkoholisteilla ja täydellisessä parenteraalisessa ravitsemuksessa, jos hivenaineita ei ravitsemusliuokseen lisätä (26). Kriittisesti sairailta lapsilla matala seerumin sinkki on assosioitunut elinikäriöihin (27).

Tutkimuksen tavoite ja menetelmät

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää teho-osastolla hoidetun eri syistä johtuvan äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyys, hoito, ennuste ja hoidon kustannusvaikuttavuus (FINNALI-tutkimus, osatyöt I ja II) sekä selvittää teho-osastolle joutuneiden pandeemista H1N1-virusinfektiota sairastavien määrä, hoito ja ennuste (FINNH1N1-tutkimus, osatyö IV). Lisäksi tutkittiin seerumin sinkin ennustearvoa äkillisessä hengitysvajauksessa ja hengitysvajaukseen liittyvissä muissa elinikäriöissä (osatyö III).

Väitöskirja perustuu kahdeksan teho-osastoilla etenevästi kerättyyn potilasaineistoon. FINNALI-tutkimuksessa äkilliseksi hengitysvajaukseksi määriteltiin yli 6 tunnin non-invasiivisen (NIV) tai invasiivisen ventilaation tarve. Tämän

määritelmän 8 viikon tutkimusjakson aikana (16.4–10.6.2007) aikana täyttäneet aikuispotilaat muodosti FINNALI-tutkimusaineiston. Hengitysvajasta edeltäneisiin taustatekijöihin, hoidon aikaisiin löydöksiin ja hoitoon liittyvät tiedot liitettiin teho-osastojen laatu-tietokannasta (Intensium, nykyisin Tieto Healthcare & Welfare) saatuihin tietoihin. Tutkimusluvan antaneilta potilailta otettiin alkuvaiheen verinäyte sinkin määrittämistä varten. Vuosi tutkimusjakson päättymisen jälkeen elossa oleville tutkimusluvan antaneille potilaille lähetettiin 5-kohtainen terveyteen liittyvän elämänlaadun kyselylomake (EQ-5D).

FINNH1N1-tutkimukseen otettiin Suomessa teho-osastoilla 3 kuukauden H1N1-pandemian aikana (11.10–31.12.2009) PCR-tutkimuksella vahvistetut H1N1-infektiota sairastaneet potilaat. Potilaiden saamat hoidot, erityisesti kortikosteroidihoito ja sairaalakuolleisuus selvitettiin.

Tulokset

FINNALI-tutkimusjakson aikana teho-osastoilla hoidettiin 2473 potilasta, joista 958 potilasta tarvitsi ventilaatiohoitoa yli 6 tunnin ajan ja muodosti FINNALI-potilasryhmän. ALI tai ARDS todettiin 68 potilaalla ja ARDS 32 potilaalla. Tutkimusjakson perusteella arvioitu äkillisen hengitysvajauksen vuotuinen esiintyvyys oli 149.5/100000 ja ARDS:n esiintyvyys oli 5.0/100000. Yleisin liitännäissairaus oli krooninen sydänsairaus ja yleisimmät riskitekijät 48 tuntia ennen hengitysvajauksen toteamista olivat sydämen vajaatoiminta, leikkaus, alentunut tajunta ja sepsis. Keuhkokuume oli 11 %:lla.

Invasiivista ventilaatiota käytettiin alusta asti 81%:lla. Lopuista 15 % pärjäsi ensimmäiset 6 tuntia NIV:llä ja 4 % jouduttiin intuboimaan jo ensimmäisten tuntien aikana. Invasiivisessa ventilaatiossa mediaani kertatilavuus ideaalipainoa kohti oli 8.7 ml/kg ja hengitystiepainne 19 cmH₂O. Kortikosteroidia septisen sokin indikaatiolla sai 11%. ARDS-potilaista 63 % sai kortikosteroidia. Vatsa-asentoa käytettiin 1.2%:lla. Sairaalakuolleisuus koko aineistossa oli 24 % ja

ARDS-potilailla 38%. Kuolleisuus 90 päivän kohdalla oli 31 % koko aineistossa.

Yhden vuoden kuolleisuus oli 35%. Eloissa olleista 46.5% vastasi EQ-5D-kyselyyn. Vastanneilla EQ-5D indeksi oli alempi kuin saman sukupuolen ja ikäryhmän vertailuarvot. Kyselyyn vastanneiden arvioidut saavutettavat QALY:t olivat 15.4 vuotta, ja koko potilasryhmän osalta arviolta 11.3 vuotta. Keskimääräinen hoitokustannus oli 20739 € sairaalasta selvinnyttä potilasta kohti ja 1391 € QALY:a kohti.

Verinäyte sinkin määrittystä varten saatiin 551 potilaalta. Lähes kaikilla (95.8%) pitoisuus oli matala, mediaani 4.7 µmol/l (viitearvo 11–22 µmol/l). Pitoisuus septsissä sokissa oli matalampi kuin sepsiksessä ja ilman tulehdusta. Seerumin sinkillä ei ollut ennustearvoa kuolleisuuden, ventilaattorihoidon keston eikä tehohoidon keston arvioinnissa.

Teho-osastoilla hoidettiin 3 kk aikana 132 sikainfluenssapotilasta, joista 78% tarvitsi NIV:ä tai invasiivista ventilaatiohoitoa. Vatsamakuuhoitoa lukuun ottamatta muita erikoishoitoa käytettiin vähän. Kortikosteroidia sai 55% potilaista, ja nämä potilaat olivat sairaampia SAPS- ja SOFA –pistetyksellä arvioituna. Sairaalakuolleisuus oli 8%, eikä eroa kortikosteroidin suhteen ollut.

Johtopäätökset

Äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyys oli aiempia raportteja korkeampi, mutta äkillisen hengitysvaikeusoireyhtymän esiintyvyys oli matalampi. Teho-osastoilla hoidettujen H1N1-potilaiden esiintyvyys vastasi aiemmin todettua. Kuolleisuus 90 päivän kohdalla oli 31 % ja vuoden kohdalla 35%. H1N1 potilaiden sairaalakuolleisuus oli 8%. Hengityslaitteidossa kertatilavuukusten osalta ei noudatettu keuhkoja suojaavan ventilaation suositusta. H1N1 potilaista moni sai kortikosteroidilääkitystä, eikä sillä ollut vaikutusta kuolleisuuteen. Kehonulkoisen happetuslaitteiston ja muiden erityishoitosten käyttö vatsamakuutusta lukuun ottamatta oli harvinaista. Seerumin sinkillä ei ollut ennustearvoa hengitysvajauspotilailla.

Hengitysvajauspotilaiden terveyteen liittyvä elämänlaatu vuoden jälkeen sairastumisesta oli huonompi kuin samaa ikää ja sukupuolta olevien viitearvot. Äkillisen hengitysvajauksen tehohoitoa voidaan pitää kustannustehokkaana. ■

Viitteet

1. Flaatten H, Gjerde S, Guttormsen AB, ym. Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Crit Care* 2003; 7: R72.
2. Pettilä V, Pettilä M, Sarna S, ym. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2002; 30: 1705–11.
3. Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care* 2008; 12: R30.
4. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, ym. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *The ARF Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849–61.
5. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, ym. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 59–66.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham K, ym. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818–24.
7. Vincent J-L, Akça S, De Mendonça A, ym. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients(*). *Chest* 2002; 121: 1602–9.
8. The ARDS network. *N Engl J Med* 2000; 19: 1–8.
9. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, ym. Outcomes and cost-effectiveness of ventilator support and aggressive care for patients with acute respiratory failure due to pneumonia or acute respiratory distress syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 614–20.
10. Douglas SL, Daly BJ, Gordon N, Brennan PF. Survival and quality of life: short-term versus long-term ventilator patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2655–62.
11. Ai-Ping C, Lee K-H, Lim T-K. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005; 128: 518–24.
12. Heyland DK, Groll D, Caeser M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med* 2005; 33: 1549–56.
13. Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, ym. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 1999; 281: 354–60.
14. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, ym. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293–304.
15. Tan SS, Hakkaart-van Roijen L, Al MJ, ym. A microcosting study of intensive care unit stay in the Netherlands. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 250–7.
16. Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, ym. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925–34.
17. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, ym. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872–9.
18. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, ym. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009; 339: b5213.
19. Antonelli M, Conti G, Moro ML, ym. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1718–28.
20. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, ym. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1651–9.
21. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, ym. Ventilation with lower tidal volumes as compared to conventional tidal volumes for patients without acute lung injury - a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14: R1.
22. Briel M, Meade M, Mercat A, ym. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865–73.
23. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, ym. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 585–99.
24. Meduri GU, Golden E, Freire AX, ym. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954–63.
25. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, (null), ym. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671–84.
26. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008: 353–7.
27. Cvijanovich N, King J, Flori H, ym. Zinc homeostasis in pediatric critical illness. *Pediatric Crit Care Med* 2009; 10: 29–34.