

Marjatta Okkonen

LT, erikoislääkäri

HYKS, Meilahden sairaala, teho-osasto 20

marjatta.okkonen[at]hus.fi

BIOMARKKERIT AKUUTISSA HENGITYSVAJAUKSESSA

Marjatta Okkonen

Helsingin yliopisto 11.2.2012

Vastaväittäjä

Professori Stefan Lundin, Göteborgin yliopisto, Ruotsi

Esitarkastajat

Professori Leena Lindgren, Tampereen yliopisto

Professori Olli Polo, Tampereen yliopisto

► Akuutti hengitysvajaus (acute respiratory failure, ARF) on yleisin tehohoitoon johtava elinhäiriö. Useimpien tutkimusten mukaan 45–60% teholla tulevista potilaista tarvitsee ventilaattorihoitoa (1–3). Akuutti hengitysvajaus ei ole itsenäinen sairaus vaan elintoimintahäiriö, ja periaatteessa mikä tahansa akuutti sairaus voi johtaa siihen. Hengitysvajaus voi ilmetä happeutumishäiriönä, jolloin patofysiologinen mekanismi paikantuu usein alveolitasolle, kuten keuhkokuumeessa tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttamassa keuhkopöhössä. Ventilaatiovajauksessa hiilidioksidin kertyminen aiheuttaa respiratorisen asidoosin; taustalla on usein keuhkohtaumatauti, mutta myös moni keuhkojen ulkopuolinen sairaus (esimerkiksi tajuttomuus ja vaikea lihavuus) voi johtaa siihen. Mikä tahansa infektio tai yleistynyt tulehdusreaktiota aiheuttava sairaus (esimerkiksi akuutti haimatulehdus),

joka nostaa hapenkulutusta ja/ tai hiilidioksidin tuottoa, voi johtaa akuuttiin hengitysvajaukseen hengitystyötä lisäämällä.

Varsin usein hengitysvajauksen tausta on monitekijäinen ja sekä happeutumisen että hiilidioksidin tuuletus ovat häiriintyneet. Yleisesti hyväksyttyä määritelmää akuutille hengitysvajaukselle ei ole olemassa. Käypä hoito -suosituksen (<http://www.kaypahoito.fi>) määritelmässä todetaan kaasujenvaihtohäiriön ja sen aiheuttaman elimistön epätasapainon johtavan välittömien hoitotoimenpiteiden tarpeeseen eli käytännössä hengityksen tukemiseen hengityslaitteen avulla. Etiologiasta ja kaasujenvaihtohäiriön vaikeudesta riippumatta akuuttiin hengitysvajaukseen liittyy korkea kuolleisuus (jopa 40%) (4), ja se edellyttää käytännössä lähes aina hoitoa teho-osastolla. Tätä potilasryhmää

tutkimalla voidaan saada tietoa teho- hoidon resurssien arvioimiseksi.

Tärkeitä syitä akuuttiin hengitysvajaukseen ovat akuutti keuhkovaurio (ALI) ja sen vaikein muoto, äkillinen hengitysvajausoireyhtymä (ARDS). Näillä oireyhtymillä on ollut vuosia selkeät määritelmät (5) (joita tosin ollaan uudistamassa) ja tutkimustieto painottuu niihin. ALI ja ARDS syntyvät laukaisevan tekijän (esimerkiksi sepsis, aspiratio, trauma) seurauksena ja niille tyypillisiä patofysiologisia piirteitä ovat tulehdusreaktio ja kudოსvaurio (6). Yleensä tulehdusreaktio laantuu ja keuhkojen toiminta normalistuu. Joskus voimakas tulehdusreaktio johtaa jatkuvaan arpeuttavaan prosessiin ja pahimmassa tapauksessa vaikeaan keuhkojen toiminnanvajaukseen.

Toistaiseksi ainoastaan ns. keuhkoja suojaavalla ventilaatiolla on todettu kuolleisuutta vähentävä



Kuvassa vasemmalla kustoksena toiminut prof. Per Rosenberg, oikealla vastaväittäjä prof. Stefan Lundin ja keskellä väittelijä itse. (Kuva: Hannele Okkonen)

vaikutus akuutissa keuhkovauriassa. Kertatilavuutta ja sisäänhengityksen tasanepainetta tulisi rajoittaa ALI-, ARDS- ja sepsispotilailla, mutta viitteitä tämän hoitostrategian hyödyistä on lisääntyvästi myös muissa potilasryhmissä (7).

Eri merkkiaineiden mittaamisella voitaisiin teoriassa tunnistaa ne potilaat, joiden sairaus etenee epätoivotusti, ja heidän hoitoonsa panostaa erityisesti. N-terminaalinen B-tyypin natriureettinen propeptidi (NT-pro-BNP) vapautuu sydänlihassoluista venytyksen seurauksena, ja kohonneet arvot kertovat siten intravaskulaarisesta nesteylimäärästä. Nestelastin puolestaan on osoitettu liittyvän lisääntyneisiin komplikaatioihin useassa potilasryhmässä (8-9). Plasman vapaa DNA kertoo solukuolemasta ja kollageeniaineenvaihdunnan merkkiaineet arpeuttavan prosessin voimakkuudesta.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia akuutin hengitysvajauksen

Väitöskirja ja osatyöt

Okkonen Marjatta. Biomarkers in acute respiratory failure. Helsingin yliopisto 2012. <http://ethesis.helsinki.fi>

- 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 Med* 2009; 35: 1352–61.
- II Okkonen M, Varpula M, Linko R, Perttilä J, Varpula T, Pettilä V, the 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.
- III Okkonen M, Lakkisto P, Korhonen AM, Parviainen I, Reinikainen M, Varpula T, Pettilä V, the FINNALI Study Group. Plasma cell-free DNA in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2011; 15: R196.

myös Rita Linkon väitöskirjassa

- IV Okkonen M*, Gäddnäs F*, Pettilä V, Laurila J, Ohtonen P, Risteli J, Linko R, Ala-Kokko T, the FINNALI Study Group. Serum markers of collagen synthesis and degradation in acute respiratory failure patients with prolonged hospitalisation. Submitted 2012.

* contributed equally

Osatöihin liittyvät pääkirjoitukset ja kommentaarit

Osatyö I: Estonsoro E. The FINNALI study on acute respiratory failure: not the final cut. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1328–30.

Osatyö III: Arnalich F, López-Collazo E, Montiel C. Diagnostic potential of circulating cell-free DNA in patients needing mechanical ventilation: promises and challenges. *Crit Care* 2011; 15: 187.

602 potilaalta mitattiin plasman NT-pro-BNP:n pitoisuudet.

yleisyyttä, hoitoa ja ennustetta Suomessa, sekä erityisesti selvittää biologisten merkkiaineiden ennustearvoa.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimus toteutettiin etenevästi kahdeksan viikon aikana vuonna 2007. Kahdellakymmenellä viidellä teho-osastolla seulottiin kaikki potilaat, joilla hengitystä tuettiin joko non-invasiivisesti (CPAP tai NIV naamarilla) tai invasiivisesti (intuboituna tai trakeostomoituna hengityslaitteessa). Mukaan tutkimukseen otettiin kaikki vähintään 16-vuotiaat potilaat, joilla hengityslaittehoito jatkui yli kuusi tuntia; vain pysyvässä ventilaattorihoidossa olevat potilaat suljettiin tutkimuksesta. Yhteensä 958 potilasta saatiin mukaan tutkimukseen.

Tutkimuksen tiedot kerättiin tehohoidon laatutietokantaa (Intensium Oy, nykyään Tieto Oy) apuna käyttäen. Osa tutkimustiedosta muodostui laatutietokantaan rutiinimaisesti kerättävästä tiedosta, kuten tehohoidon syystä, akuutin sairauden vaikeusasteesta ja hoidon lopputuloksesta. Tutkimukseen liittyen kerättiin lisäksi tietoa mm. perussairauksista, akuutin hengitysvajauksen riskitekijöistä, ventilaattorihoidosta sekä muista tehohoidon aikaisista hoitomenetelmistä päivittäin koko tehohoidon ajan. Tiedot kerättiin paperiseen tutkimuskaavakkeeseen ja liitettiin osastojen henkilökunnan toimesta sähköiseen laatutietokantaan. Verinäytteitä otettiin tutkimuksen alussa (kuusi tuntia hengityslaittehoidon alusta, päivä 0) sekä päivinä 2, 7 ja 21, mikäli potilaalta tai hänen omaiseltaan saatiin kirjallinen tutkimuslupa. Tieto väestömäärästä saatiin Suomen kuntaliitosta ja tieto kuolinpäivästä

väestörekisterikeskuksesta. Ilmaantuvuuden (insidenssi) laskemisessa vain ensimmäinen tehohoitojakso huomioitiin.

Osatyössä I selvitettiin akuutin hengitysvajauksen ilmaantuvuutta, hoitoa ja kuolleisuutta. Ensijainen loppumuuttuja oli 90 päivän kuolleisuus. Osatyössä II 602 potilaalta mitattiin plasman NT-pro-BNP:n ja osatyössä III 580 potilaalta plasman vapaa DNA:n pitoisuudet ja tutkittiin niiden ennustearvoa 90-päivän kuolleisuuden suhteen. Osatyössä IV tutkittiin kollageeniaineenvaihdunnan merkkiaineita 68 potilaalta, joilta verinäytteitä oli saatu vähintään kolmena mittauspäivänä (päivät 0 ja/tai 2 sekä 7 ja 21). Kollageenisynteesin mittareina määritettiin prokollageeni I ja III propeptidien (PINP ja PIIINP) pitoisuudet ja kollageeni I:n hajoamisen mittarina kollageeni tyypin I:n telopeptidit (ICTP). Osatyössä selvitettiin merkkiaineiden ajallista kehitystä ja niiden mahdollista yhteyttä monielinlähäiriöön (MOD).

Tulokset

Akuutin hengitysvajauksen ilmaantuvuus oli 149,5 / 100 000 asukasta / vuosi. Vähintään kuusi tuntia kestävä hengityslaittehoitoa tarvitsi 39% kaikista teho-osastoilla hoidetuista potilaista. Kuolleisuus 90 päivän kohdalla oli 31%. Kertahengitystilavuudet olivat suositeltuja suurempia, sisäänhengityksen aikaisen paineen rajoittaminen sen sijaan toteutui melko hyvin. Sekä plasman NT-pro-BNP että plasman vapaa DNA olivat voimakkaasti koholla suurella osalla potilaista. Munuaisten vajaatoiminta sekä sydänsairaus tai -leikkaus nostivat NT-pro-BNP:n pitoisuutta. Molemmat merkkiaineet ennustivat itsenäisesti kuolleisuutta 90 päivän kohdalla, mutta erillisinä mittareina

kummankin tilastollinen voima oli enintään kohtalainen. Kun potilaat jaettiin neljään ryhmään sen perusteella oliko NT-pro-BNP ja plasman vapaa DNA yli vai alle tietyn rajapiteen, ryhmät erosivat merkittävästi toisistaan ja kuolleisuus oli selvästi korkein niillä potilailta, joilla kummankin merkkiaineen pitoisuus oli korkea. Kollageeniaineenvaihdunnan merkkiaineiden pitoisuudet vaihtelivat merkittävästi 3 viikon aikana ja pitoisuudet olivat normaalitumassa päivänä 21. Millään kollageeniaineenvaihdunnan merkkiaineella ei ollut yhteyttä monielinlähäiriöön.

Johtopäätökset

Yhteenvetona todetaan, että teho-osastojen potilaista merkittävää osaa (39%) hoidettiin hengityslaitteessa. Hengitysvajauksen ilmaantuvuus oli korkeampi kuin aiemmissa tutkimuksissa, mikä selittyy pääosin hengitysvajauksen vaihtelevilla kriteereillä. Käytetyt hengityksen kertatilavuudet olivat suosituksia suurempia, mutta hengitystiepainien suhteen suositukset toteutuivat paremmin. Korkeista kertatilavuuksista huolimatta kuolleisuus oli samalla tasolla kuin aiemmissa tutkimuksissa tai jopa matalampi.

Sekä plasman NT-pro-BNP että plasman vapaa DNA ennustivat itsenäisesti kuolleisuutta, mutta kummankaan tilastollinen voima ei ollut riittävän hyvä kliiniseen käyttöön. Tulosten yhdistäminen parantaneen niiden kykyä ennustaa kuolleisuutta. Kollageeniaineenvaihdunnan merkkiaineilla ei ollut yhteyttä monielinlähäiriöön.

Tutkimuksen tuloksista on hyötyä sekä teho-osastojen suunnittelussa, hengitysvajauksen hoidon toteuttamisessa että Käypä hoito -suositukseen päivityksessä. ■

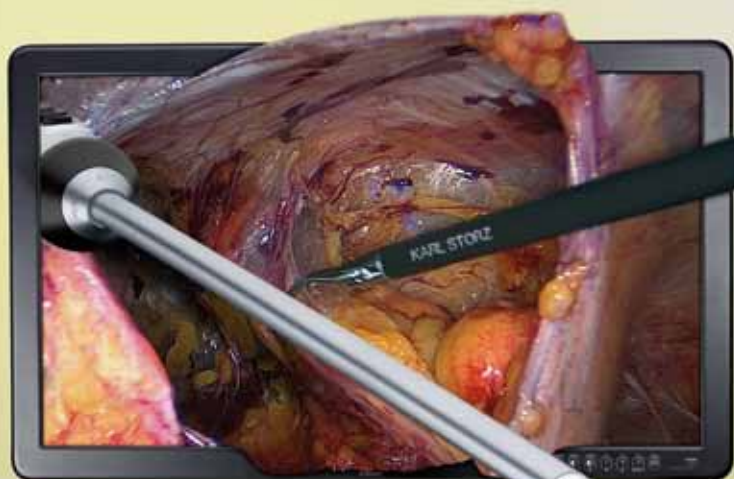


Discover Your 3D Vision

KARL STORZ 3D System

Viitteet

1. Demoule A, Girou E, Richard JC, ym. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1747-55.
2. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, ym. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. *Societe de Reanimation de Langue Francaise. Intensive Care Med* 1999; 25: 920-9.
3. Vincent JL, Akca S, De Mendonca A, ym. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1602-9.
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. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, 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.
6. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
7. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, ym. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14: R1.
8. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, ym. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238: 641-8.
9. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, ym. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.



DOK 45/10/11/A-FI

STORZ
KARL STORZ — ENDOSKOPE

THE DIAMOND STANDARD