

**Markus Skrifvars**

dosentti, EDIC, FCICM

Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri

Hyks ATeK ja Helsingin yliopisto, Kliininen laitos

# Uudet elvytyssuositukset 2015

## – MITEN TIETEELISESTÄ NÄYTÖSTÄ MUOTOILLAAN HOITOSUOSITUS

Uudet, päivitetty eurooppalaiset elvytyssuositukset julkaistiin lokakuussa 2015 *European Resuscitation Council* -järjestön toimesta.

Suositukset (1) perustuvat näytönastekatsauksiin, jotka tehdään maailmanlaajuisen järjestön ILCOR:n (International Liaison Committee on Resuscitation) hallinnoimana. ILCOR on eräänlainen "kattojärjestö", jonka alaisuudessa mm. American Heart Association, European Resuscitation Council sekä Australian Resuscitation Council tekevät yhteistyötä kokoamalla yhteen elvytykseen ja ensiapuun liittyvää tutkimustietoa. ILCOR-järjestöllä on useita alakomiteoita (Task Forces), joista esimerkkeinä erilliset työryhmät perus- ja hoitoelvytykselle.

Prosessi on pitkä, ja useita satoja tutkijoita sekä klinikoita ympäri maailman osallistuu 2-3 vuotta kestäväan rupeamaan (Kuva 1). Työ alkaa määrittelemällä, mitkä ovat ne kliiniset ns. PICO-kysymykset (Population, Intervention, Comparison, Outcome), joihin pyritään löytämään kirjallisuudesta näyttöön perustuvaa tutkittua tietoa. Näyttöä arvioidaan GRADE-luokituksen (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) mukaisesti. Aluksi jokaisen kysymyksen parissa työskentelee itsenäisesti kaksi henkilöä. PICO-kysymykset käydään läpi verkkokokouksissa (WEBINAR),

joissa muotoillaan lopullinen näytönaste eri interventioille ja ehdotus hoitosuosituksesta. Sekä näytönastekatsaukset että hoitosuositus ovat esillä verkossa, ja yleisö voi kommentoida niitä vapaasti. PICO-kysymysten ja hoitointerventioiden perusteella kootaan ns. konsensuslausuma (Consensus on Science With Treatment Recommendations = CoSTR). Noin puoli vuotta ennen suositusten julkaisupäivää järjestetään Dallasissa "Consensus on Science" -kokous, jossa käydään läpi kiistanalaisimmat kysymykset. Kokous on suljettu ja keskustelu kokouksessa ajoittain hyvinkin kiihkeää; käytetään jopa ilmaisua "What happens in Dallas stays in Dallas". Merkittävää on, että jokaisen puheenvuoron aikana puhujan sidonnaisuudet ovat nähtävänä. Tällä vähennetään riskiä, että hoito-ohjeistuksissa suosittaisiin erityistä tuotetta tai lääkettä kirjoittajien kaupallisten intressien vuoksi.

Konsensuslausuman perusteella eri elvytysjärjestöt, kuten American Heart Association (AHA) sekä European Resuscitation Council (ERC), kokoavat omat hoitosuosituksensa, jotka julkaistaan maailmanlaajuisesti samaan aikaan. Pieniä eroja voi esiintyä eri suositusten välillä, mutta pääpiirteissään suositukset ovat samanlaisia. Helmikuussa julkaistava uudistettu suomalainen

**Prosessi on pitkä ja siihen osallistuu satoja tutkijoita.**



elvytyksen Käypä hoito –suositus perustuu ERC:n eurooppalaisiin hoitosuosituksiin. Itse osallistuin vuonna 2015 sekä PICO-kysymysten näytönsaarviointiin että ERC:n hoitoelvytys-suositusten kirjoitustyöhön. Tässä kirjoituksessa käsitellään lyhyesti hoitosuosituksen kiistanalaisia kohtia ja käydään läpi argumentointia puolesta ja vastaan kahden keskeisen hoitotoimenpiteen osalta.

### Onko adrenaliinista hyötyä?

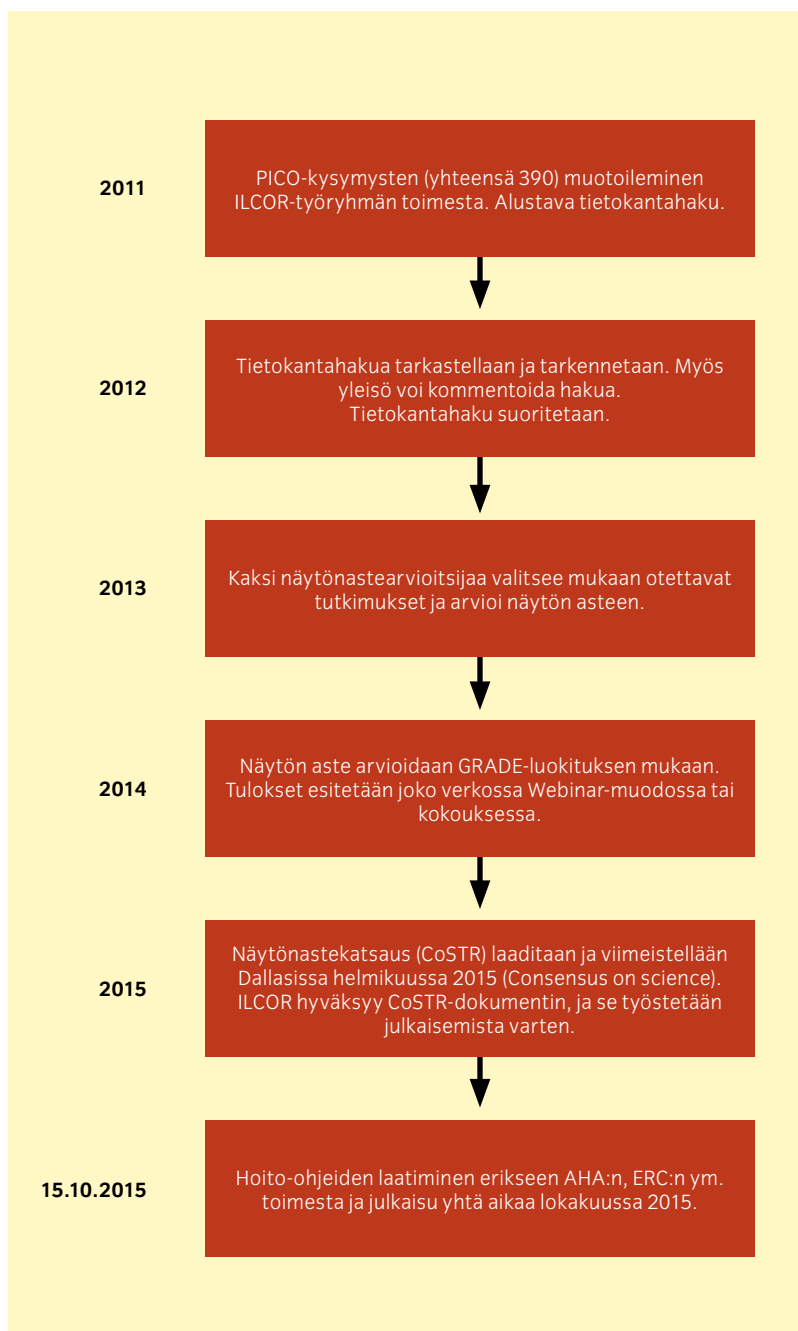
Adrenaliini on ollut elvytyksen peruslääke 1960-luvulta asti. Adrenaliini on vasopressori ja inotropi, ja se vaikuttaa sydämen sekä verisuonten  $\alpha$ - ja  $\beta$ -reseptoreihin. Sydänpysähdyksen aikana sen tärkein vaikutus on ajateltu olevan sepevaltimoiden virtauspaineen lisääminen, mikä parantaa sydänlihaksen verenvirtausta ja edesauttaa sydämen käynnistymistä. On merkittävää, että useissa eläintöissä on osoitettu adrenaliinin vaativan toimiakseen laadukkaan ja keskeytymättömän painantaelvytyksen. Adrenaliinilla on kuitenkin myös haitallisia vaikutuksia elimistöön, kuten takykardia, rytmihäiriöherkkyyden lisääntyminen sekä mahdollisesti mikrosirkulaation huononeminen vasokonstriktion vuoksi, mikä voi olla haitallista etenkin aivoissa. Kiistatonta näyttöä adrenaliinin ennustetta parantavasta vaikutuksesta ei ole.

Satunnaistettuja tutkimuksia on muutamia, joista merkittäviä ovat mm. Jacobsin ja kollegoiden suorittama australialainen plasebokontrolloitu työ sekä norjalaisten (Olasveengen ym.) työ. Molemissa tutkimuksissa verrattiin laskimoyhteyden avaamista elvytyksen aikana siihen, että laskimoyhteyttä ei avattu vaan keskityttiin hengityksen

tukemiseen ja painantaelvytykseen (2,3). Jacobsin ja kollegoiden työ suoritettiin Länsi-Australiassa vuosina 2006–2009. Tutkimuksen aikana elvytettiin yhteensä 1600 potilasta, joista noin 600 satunnaistettiin saamaan sairaalan ulkopuolella tapahtuvan elvytyksen aikana joko adrenaliinia tai lumelääkettä. Tutkimuksen suorittaminen oli haastavaa, koska osa ensihoitajista piti tutkimusta epäeettisenä. Tämä johti siihen, että kaikkia inklusiokriteereitä täyttäneitä potilaita ei saatu mukaan tutkimukseen (900 potilasta jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle epäselvästä syystä). Lisäksi tutkimuksen saaman negatiivisen julkisuuden vuoksi tutkimus jouduttiin lopettamaan ennenaikaisesti ennen kuin tavoitemäärä oli saavutettu. Tutkimustulosten julkaiseminen oli myös haastavaa. Lopulta yli 600 potilaan satunnaistettu tutkimus julkaistiin Resuscitation-lehdessä, joka toki on tieteellisesti hyvä lehti, mutta lähtökohtaisesti ei ehkä ollut tavoite näinkin isolle, tärkeälle ja suurelle tutkimukselle. Tutkimuksen tulosten mukaan verenkierron palautuminen oli selvästi todennäköisempää, kun potilas sai adrenaliinia (24% vs. 8%,  $p < 0.001$ ). Kuitenkaan tutkimuksen rajallisen otoskoon vuoksi tilastollista eroa ei ollut, kun tarkasteltiin sitä osuutta potilaita, jotka selvisivät sairaalasta (4% vs. 2%,  $p = 0.15$ ).

Toinen erittäin paljon julkisuutta herättänyt tutkimus oli norjalaisten tekemä. Siinä satunnaistettiin sydänpysähdyspotilaita elvytyksen aikana kahteen ryhmään, joista toisessa potilaille pyrittiin avaamaan suoniyhteys mahdollistaen elvytyslääkkeiden annon, ja toisessa keskityttiin >>

**Painantaelvytyksen laatu on usein huono.**



Kuva 1. Vuoden 2015 kansainvälisten elvytys-suositusten kirjoitusprosessi ja viitteellinen aikajana.

pelkästään painantaelvytykseen ja ventilaatioon. Tutkimukseen otettiin mukaan 600 potilasta. Tässäkään tutkimuksessa ei syntynyt eroa pitkäaikaisselviämisen ryhmien välille, kun verrattiin laskimokanyylin saaneita potilaita niihin, joille laskimokanyyliä ei asennettu (10.5 % vs. 9.2 %,  $p=0.61$ ). Tutkimusasetelma oli sinänsä looginen, sillä mikäli sydänpysähdyksen aikana lääkityksestä ei ole hyötyä, ei myöskään laskimoyhteydestä ole hyötyä, jolloin keskitytään muihin oleellisempiin asioihin.

Edellä mainituissa tutkimuksissa todettu adrenaliinin puuttuva pitkäaikaishyöty voidaan tulkita siten, että adrenaliinia käyttämällä ensihoidossa verenkierto saadaan käyntiin myös osalla sellaisista potilaista, jotka eivät kuitenkaan selviä sairaalasta vaikean aivovaurion vuoksi. Tällöin adrenaliinin käyttäminen ensihoidossa on enemmänkin ”resurssikysymys”. Kiusallisempi vaihtoehto toisaalta olisi, että adrenaliinilla olisi itsenäinen aivovauriota pahentava vaikutus. Suuri osa sydänpysähdyspotilaista ei tarvitse muuta kuin ilmäteiden avaamisen, laadukkaan painantaelvytyksen ja pikaisen defibrillaation (4), mikä mutkistaa asian tutkimista. Jotta voitaisiin selvittää adrenaliinin vaikutusta pitkäaikaisennusteeseen, täytyisi tutkimukseen saada satunnaistettua useita tuhansia potilaita. On myös tutkimuseettisesti haastavaa, että elvytys-suositukset edelleen suosittelevat yksimielisesti adrenaliinin käyttöä, eli lumeryhmään satunnaistettu potilas ei saa nyky-suositusten mukaista hoitoa. Tämän vuoksi osa asiantuntijoista on suositusprosessin aikana ehdottanut, että lopullisen näytön puuttuessa paras vaihtoehto olisi olla suosittelematta mitään lääkitystä.

Jokaisella klinikolla on varmasti käsitys siitä, toimiiko adrenaliini vai ei. Esimerkiksi hypotensio-tilanteessa jokainen on varmasti nähnyt adrenaliinin hyvin momentaanisen ja erittäin nopean vaikutuksen. Asiaa edelleen mutkistaa se, että viiveellä tavoitetun sydänpysähdyspotilaan verenkierrölliset olosuhteet ovat hyvin erilaiset verrattuna niihin kammiovärinäpotilaisiin, jotka

**Taulukko 1. Esimerkkiotanta yhden satunnaistetun tutkimuksen mahdollisten sekoittavien tekijöiden arvionnista.**

	Oliko satunnaistaminen asianmukainen?	Oliko sokkoutettu?	Analysoitiinko kaikki mukaan otetut potilaat?	Muita ongelmia?	Kokonaisarvio
Jacobs 2011	Kyllä	Kyllä	Ei (11% suljettiin pois)	Kyllä, tutkimuskriteerit täyttäviä potilaita jäi pois 1.5 kertaa tutkimukseen otettu määrä.	Tutkimuksen laatu selvästi alentunut

on tavoitettu ilman viivettä tai hyvin lyhyellä viiveellä. Selvää on, että lopullista ratkaisua ei löydy ilman suuria satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia eri potilasaineistoilla.

### Pitääkö mekaanisia painantaelvytyslaitteita käyttää rutiininomaisesti?

Painantaelvytyksen laatu on kiistattomasti yhteydessä potilaan ennusteeseen. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että painantaelvytyksen laatu on usein huono sekä sairaalassa että sairaalan ulkopuolella. Tämän vuoksi on kehitelty useita erilaisia kaupallisia painantaelvytyslaitteita (LUCAS®, AUTOPULSE®), jotka takaavat oikean painantasyyvyyden ja -taajuuden elvytyksen aikana. Useat koe-eläintutkimukset ovat osoittaneet, että mekaanista laitetta käyttämällä saadaan aikaiseksi merkittävästi suurempi verenvirtaus sekä aivoissa että sydämessä manuaaliseen painantaelvytykseen verrattuna. Lisäksi laite mahdollistaa defibrillaation tauottamatta painantaelvytystä. Mekaanisen laitteen merkittävänä haittoina on kuvattu kylkiluiden murtumia ja jopa sisäelinvammoja. Viime vuosina on julkaistu kolme tutkimusta, joissa verrataan mekaanista painantaelvytyslaitetta manuaaliseen painantaelvytykseen.

Tutkimusnäyttö viittaa melko selvästi siihen, että mekaanisilla painantaelvytyslaitteilla ei ole ennustetta parantavaa vaikutusta rutiinikäytössä. Kaksi tutkimusta jopa osoitti, että manuaalinen painantaelvytys saattaisi parantaa ennustetta. Tämä korostuu etenkin potilailla, joilla on isketävä lähtörytmi. On siis mahdollista, että painantaelvytyslaitteen asentaminen viivästyttää muita hoitotoimenpiteitä kuten defibrillaatiota. Lars Wik ja kollegat suorittivat paljon huomioita herättäneen CIRC-tutkimuksen vuosina 2009-2013. Tutkimuksessa tutkittiin AUTOPULSE®-laitetta (5), ja se oli erittäin hyvin suunniteltu ja toteutettu. Tutkimuksen päätarkoituksena oli selvittää, onko AUTOPULSE® yhtä hyvä kuin laadukas manuaalinen painantaelvytys. Tutkimuksessa

kiinnitettiin erityistä huomiota siihen, että manuaalinen painantaelvytys olisi jokaisessa ensihoitoyksikössä laadukasta. Tutkimukseen otettiin mukaan yli 4000 potilasta Euroopasta ja Yhdysvalloista. Tutkimuksessa ei havaittu eroa selviämässä, kun verrattiin AUTOPULSE®-laitteella elvytettyjä potilaita laadukkaan manuaalisen painantaelvytysryhmän potilaisiin. Huhujen mukaan tutkimuksen julkaisemista vaikeutti kuitenkin tulkintaero tutkimuksen konklusiosista. Tutkijoiden mukaan lopputuloksena oli, että laite on turvallinen ja todistetusti yhtä hyvä kuin laadukas manuaalinen painantaelvytys, kun taas lehden arvioitsijoiden tulkinta oli, että laite on todistetusti tehoton eikä sitä tulisi käyttää. Sama ongelma tuli vastaan myös hoito-ohjeistuksia kirjoittaessa: voidaanko suositella käytettäväksi laitetta, josta ei todistetusti ole lisähyötyä, mutta joka suorittaa nykystandardin lailla välttämättömän toimenpiteen? ERC:n hoitosuosituksissa päädyttiin siihen, että painantaelvytyslaitetta ei tule käyttää rutiininomaisesti, mutta se on mahdollinen vaihtoehto, jos elvytystilanteessa ei voida taata laadukasta manuaalista painantaelvytystä. Esimerkkinä tällaisesta tilanteesta on, kun kuljetetaan elvyttäen kylmettynyttä tai hukkunutta sydänpysähdyspotilasta.

Lars Wik ja kollegat julkaisivat aineistostaan mielenkiintoisen jälkianalyysin, jossa he pyrkivät osoittamaan, että elvytyksen pitkittyessä AUTOPULSE®-ryhmän potilaiden ennuste paranee manuaalisen painantaelvytysryhmän potilaisiin verrattuna (6). Ajatus on kliinisesti relevantti, sillä pitkittyneessä elvytyksessä manuaalinen painantaelvytys saattaa väsymyksen vuoksi muuttua tehostomaksi. Jälkikäteen tämän osoittaminen on kuitenkin tilastollisesti haastavaa eikä löydösten tulkinta ole yksiselitteistä. Aineistoa tarkastelemalla vaikuttaisi siltä, että ROSC:n ollessa yli 17 minuuttia >>

**Mekaanista laitetta käyttämällä saadaan suurempi verenvirtaus sekä aivoissa että sydämessä**

## Väsymys voi muuttaa manuaalisen painantaelvityksen tehottomaksi

on selviäminen parempaa AUTOPULSE®-ryhmän potilailla. Toisaalta, koska kokonaisaineistossa ei ollut eroa, on päinvastainen tilanne myöskin totta, eli ROSC:n ollessa alle 17 minuuttia on selviäminen parempaa manuaalista painantaelvitystä saaneilla. Asia voidaan myös tulkita siten, että ROSC saattaa pitkittyä käytettäessä painantaelvityslaitetta etenkin niillä potilailla, joilla todetaan iskettävä alkurytmi. Ongelmallista on, että elvytystä aloittaessa ei voida tietää kestäkö ROSC:n saavuttaminen alle 17 minuuttia vai pidempään, jolloin mekaanisen laitteen käytöstä voisi olla hyötyä.

Yllä mainitut seikat huomioiden ERC:n hoitosuositus tuntuu perustellulta: mekaanisia painantaelvityslaitteita tulee käyttää lähinnä tilanteissa, joissa manuaalisen painantaelvityksen laatua ei pystytä takaamaan, esim. potilaan kuljettaminen elvytyksen aikana (erityisesti alilämpöiset potilaat).

### Miten tulevaisuudessa?

Hoitosuositusten kokoamisprosessi tulee hyvin todennäköisesti muuttamaan tulevaisuudessa. On esitetty, että hoito-ohjeita tulisi voida päivittää tai muuttaa heti, kun on julkaistu uusi merkittävä tutkimustulos. Verkossa julkaistavat näytönastetaulukot mahdollistavat uusien tutkimusten liittäminen mukaan hyvinkin lyhyellä viiveellä. On myös ilmeistä, että lisää satunnaistettuja tutkimuksia kaivataan pikaisesti. Korkeamman tason näyttöä eri hoitotoimenpiteiden ennusteellisista vaikutuksista löytyy vain 1 %:ssa tutkimuksista. Tässä suhteessa jäämme varmasti toiseksi verrattaessa hoito-ohjeitamme esimerkiksi kardiologisiin tai onkologisiin hoito-ohjeisiin. Onneksi tämän tyyppisiä tutkimuksia on tekeillä, esimerkkinä suunnitellut isot englantilaiset RCT-tutkimukset, joissa pyritään selvittämään adrenaliinin ja ilmatiehallinnan ennusteellisia vaikutuksia jopa 8000 potilaan potilasaineistolla. ■

### Viitteet

1. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD. Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support.
2. Resuscitation 2015 Oct;95:100-47. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.016.
3. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. Resuscitation 2011 Sep;82(9):1138-43. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.06.029. Epub 2011 Jul 2.
4. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA 2009 Nov 25;302(20):2222-9. doi: 10.1001/jama.2009.1729.
5. Axelsson C, Axelsson AB, Svensson L, Herlitz J. Characteristics and outcome among patients suffering from out-of-hospital cardiac arrest with the emphasis on availability for intervention trials. Resuscitation 2007 Dec;75(3):460-8.
6. Wik L, Olsen JA, Persse D, Sterz F, Lozano M Jr, Brouwer MA, Westfall M, Souders CM, Malzer R, van Grunsven PM, Travis DT, Whitehead A, Herken UR, Lerner EB. Manual vs. integrated automatic load-distributing band CPR with equal survival after out of hospital cardiac arrest. The randomized CIRC trial. Resuscitation 2014 Jun;85(6):741-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.03.005. Epub 2014 Mar 15.
7. Olsen JA, Lerner EB, Persse D, Sterz F, Lozano M Jr, Brouwer MA, Westfall M, van Grunsven PM, Travis DT, Herken UR, Brunborg C, Wik L. Chest compression duration influences outcome between integrated load-distributing band and manual CPR during cardiac arrest. Acta Anaesthesiol Scand 2015 Aug 27. doi: 10.1111/aas.12605. [Epub ahead of print]