# Onko steroidihoidosta hyötyä akuutissa keuhkovauriossa?

Ilkka Parviainen

Akuutti keuhkovaurio on tulehduksellinen tautitila, jolle on tyypillistä lisääntynyt keuhkokapillaarien läpäisevyys, plasman ekstravasaatio ja valkosolujen infiltraatio keuhkokudokseen ja alveoleihin. Akuutin keuhkovaurion vakavimman muodon, ARDS:n, ennusteen parantamiseksi on intensiivisesti pyritty löytämään hoitokeinoja. Kortikosteroidihoidon tehoa on tutkittu satunnaistetuissa etenevissä tutkimuksissa jo 1980-luvulta alkaen [1–4]. ARDS:n akuutin vaiheen hoito suuriannoksisella kortikosteroidilla on ollut pettymys, mutta kortikosteroidien annostelusta myöhäisvaiheen ARDS:n hoidossa on saatu positiivisia tuloksia [5]. Niinpä varsin laajalti hoitokäytännöksi on muotoutunut metyyliprednisolonihoidon aloitus noin viikon kuluttua ARDS:n alusta, ellei tautitila ole osoittanut paranemisen merkkejä.

Keuhkovaurio voi syntyä sekä suoran keuhkoperäisen että keuhkojen ulkopuolisen syyn seurauksena. Tavallisia keuhkoperäisiä syitä ovat keuhkokuume, myrkyllisten kaasujen hengittäminen, keuhkoruhje ja mahansisällön aspiraatio. Epäsuoran keuhkovaurion aiheuttajista tavallisimpia ovat sepsis, vaikea haimatulehdus, monivamma ja massiivi verensiirto. Vaikean keuhkovaurion kulku koostuu yleensä eksudatiivisesta, proliferatiivisesta ja fibroottisesta vaiheesta [6]. Alkuvaiheessa ilmenevässä eksudatiivisessa vaiheessa endoteelisolut turpoavat ja solujen väliset junktiot suurenevat johtaen kapillaarin tyvikalvon häiriöön, kapillaarivuotoon ja ödeeman muodostukseen.

Proliferatiivinen vaihe alkaa muutaman päivän kuluttua mutta on tyypillisimmillään 2–3 viikon kuluttua keuhkovaurion alusta. Fibroosi on keskeistä tässä vaiheessa. Tyypin II solut alkavat proliferoitua ja reunustavat tyvikalvoa. Fibroblastit ja myofibroblastit vaeltavat tyvikalvon aukkojen kautta fibriinipitoiseen eksudaattiin alveoleissa muodostaen sellulaarisen granulaatiokudoksen. Fibroottinen vaihe voi alkaa myös muutaman päivän kuluessa. Voimakas keuhkon uudelleenmuotoutuminen ilmenee 3–4 viikon kuluessa keuhkovaurion alkamisesta. Alveolit laajenevat epäsäännöllisesti ja alveolaaristen tiehyiden fibroosia ilmenee. Tyypin III elastinen kollageeni korvautuu tyypin I jäykällä kollageenilla johtaen keuhkokudoksen jäykistymiseen.

Polymorfonukleaariset valkosolut ovat merkittävässä osassa keuhkovaurion synnyssä. Kiihtyneen systeemisen inflammation seurauksena valkosolut aktivoituvat ja kertyvät keuhkoverenkiertoon, josta ne vaeltavat keuhkojen soluvälitilaan. Tavallisesti noin 90 % alveolaarisista soluista on makrofaageja, mutta ARDS-potilailla noin 90 % on polymorfonukleaarisia valkosoluja. Surfaktantin toiminnan häiriöt johtuvat tyypin II keuhkosolujen vauriosta ja alveolaarisesta nestekertymästä. Tämän seurauksena kehittyy atelektaaseja ja kaasujenvaihdon häiriöitä.

Tulehduksellisia välittäjäaineita pidetään merkittävinä keuhkovaurion synnyssä. Sekä ARDS- että pneumoniapotilaiden bronkoalveolaarinesteissä ja systeemiverenkierrossa on todettu lisääntyneitä IL-1β-, IL-6- ja TNF-α-pitoisuuksia [7]. Li-

säksi joukko muita inflammatorisia välittäjäaineita on osallisena vaurion synnyssä.

## Steroidit ja inflammaatio

Kortikosteroidit hillitsevät tulehdusvastetta monimutkaisin solunsisäisin ja solukalvon reseptorivälitteisin mekanismein. Kortikosteroidit sammuttavat proinflammatoristen proteiinien – sytokiinien, kemokiinien, adheesiomolekyylien, inflammatoristen entsyymien ja reseptoreiden – synteesiä säätelevien geenien toimintaa [8]. Lisäksi kortikosteroidit aktivoivat anti-inflammatoristen välittäjäaineiden – kuten IL-10, nuclear factor-κβ, ja IL-1-reseptoriantagonistin – synteesiä säätteleviä geenejä. Tulehdusvasteen heiketessä plasman ekstravasaatio ja valkosolujen siirtyminen kapillaarin seinämän läpi vähenee. Kortikosteroidit diffundoituvat valkosolujen kalvon läpi ja sitoutuvat solun sisällä glukokortikoidireseptoriin. Aktivoitu reseptorikompleksi siirtyy tumaan, missä se sekä aktivoi anti-inflammatorisia proteiineja tuottavia reseptoreita että inhiboi inflammatorisia proteiineja tuottavia reseptoreita.

Endogeeniset glukokortikoidit eivät aina riitä hillitsemään systeemistä tulehdusvastetta. Riittämättömät pitoisuudet, perifeerinen glukokortikoidiresistenssi tai liian lyhytaikainen pitoisuuksien nousu saattavat olla syynä endogeenisten glukokortikoidien huonoon vasteeseen ARDS-potilailla. Niinpä eksogeenisen glukokortikoidin annostelulla on pyritty hillitsemään myös keuhkovauriopotilaiden tulehdusvastetta. ARDS-potilailla on todettu, että metyyliprednisoloni aikaansaa TNF-α-, IL-1β-, IL-6-, ACTH- ja kortisolipitoisuuksien pienenemisen liittyen keuhkovaurion ja muiden elinvaurioiden kliiniseen paranemiseen [7].

## Kliiniset tutkimukset

1980-luvulla julkaistiin useita satunnaistettuja tutkimuksia varhaisen, suuriannoksisen, lyhytkestoisen kortikosteroidihoidon vaikutuksesta sekä keuhkovaurion ehkäisemisessä sepsispotilailla että akuutin keuhkovaurion hoidossa [1–4]. Näissä tutkimuksissa käytettiin metyyliprednisolonia annoksella 30 mg/kg neljä kertaa vuorokaudessa 1–2 vuorokauden ajan. Kortikosteroidihoito ei ehkäissyt keuhkovaurion syntymistä sepsispotilaille eikä parantanut ARDS-potilaiden ennustetta verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin.

Vuonna 1998 Meduri kumppaneineen julkaisi tutkimuksen, johon nykyinen kortikosteroidien käyttö ARDS-potilaille on perustunut [5]. Tutkimukseen otettiin ARDS-potilaita, joiden hengityslaitehoito oli kestänyt vähintään seitsemän vuorokautta ja ARDS ei ollut merkittävästi korjaantunut. Potilaat satunnaistettiin joko metyyliprednisolonitai lumeryhmään. Metyyliprednisolonia annosteltiin 2 mg/kg aloitusannos, sen jälkeen 2 mg/kg/vrk jaettuna neljään annokseen kahden viikon ajan, 1 mg/kg/vrk jaettuna neljään annokseen viikon ajan, ja seuraavan 1,5 viikon kuluessa lääkitys purettiin asteittain pois. Kokonaishoitoaika oli 32 vuorokautta. Potilaat satunnaistettiin ryhmiin 2:1 (metyyliprednisoloni:lume). Tutkimukseen kertyi ainoastaan 24 potilasta. Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti, koska ero ryhmien välillä oli niin merkittävä.

Metyyliprednisoloniryhmässä keuhkovaurion aste oli pienempi, $PaO_2/FiO_2$ suurempi, elinvauriot vähäisemmät ja onnistuneita ekstubaatioita enemmän kuin lumeryhmässä 10. tutkimuspäivänä. Tehohoitokuolleisuus (0 % vs 62 %) ja sairaalakuolleisuus (12 % vs 62 %) olivat myös pienemmät metyyliprednisoloniryhmässä. Lumeryhmästä neljä potilasta, joiden ARDS ei ollut parantunut 10. tutkimuspäivään mennessä, sai metyyliprednisolonia. Näistä kaksi kuoli ja kaksi säilyi hengissä. Tutkijat kommentoivat, että näin myöhäisvaiheessa aloitettu kortikosteroidihoito ei tehoa, jos fibroproliferaatiovaihe on edennyt jo fibroosivaiheeseen. Tämän tutkimuksen perusteella pitkäkestoinen, keskiannoksinen metyyliprednisolonihoito parantaa ARDS:n ennustetta. Tutkimuksen potilasmäärä oli siis varsin pieni ja sattumallakin voi olla vaikutusta näin pienessä aineistossa.

Vuosina 1997–2003 Yhdysvalloissa toteutettiin satunnaistettu, sokkoutettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin metyyliprednisolonihoidon tehoa ja turvallisuutta placeboon ARDS-potilailla [9]. Tutkimukseen osallistui 25 keskusta ja sisäänottokriteereinä oli ARDS:n kesto 7–28 vrk, mekaaninen ventilaatio, bilateraaliset keuhkoinfiltraatit ja $PaO_2/FiO_2 < 200$. Metyyliprednisolonia annettiin 2 mg/kg alkuannos, sitten 0,5 mg/kg neljä kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, 0,5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa viikon ajan, minkä jälkeen lopetus 2–4 vuorokauden kuluessa. Vieroittumisedellytyksiä arvioitiin päivittäin, ja vieroitus tapahtui painetukiventilaation avulla. Potilaita seurattiin kotiutushetkeen, kuoleman ajankohtaan tai maksimissaan 180 vrk. Ensisijainen päätemuuttuja oli 60 vrk kuolleisuus, toissijaisia päätemuuttujia olivat ventilaattorivapaat ja elinvauriovapaat vuorokaudet 28 vrk:een mennessä, infektiokompli-

kaatiot 28 vrk:n kuluessa ja muutokset bronkoalveolaarinesteen tulehdusmarkkereissa seitsemäntenä päivänä.

Tutkimukseen satunnaistettiin 180 potilasta. 60 vuorokauden kuolleisuudessa ei ollut eroa (28,6 % lumeryhmä vs 29,2 % metyyliprednisoloniryhmä). Ventilaattorivapaita päiviä oli enemmän metyyliprednisoloniryhmässä. Alaryhmäanalyysissä niiden metyyliprednisoloniryhmän potilaiden, joiden ARDS oli kestänyt yli 14 vrk ennen tutkimuksen alkua, 60 vrk kuolleisuus oli suurempi kuin vastaavien lumeryhmän potilaiden kuolleisuus (35 % vs 8 %, p = 0,02). Sitä vastoin niiden metyyliprednisolonia saaneiden potilaiden, joiden ARDS oli kestänyt 7–13 vuorokautta ennen tutkimuksen alkua, 60 vuorokauden kuolleisuus oli hieman pienempi kuin vastaavien lumeryhmän potilaiden, joskaan ei tilastollisesti merkitsevästi (27 % vs 36 %, p = 0,26).

Vakava metyyliprednisolonihoidon komplikaatio oli vaikea myo- tai neuropatia, jota esiintyi yhdeksällä metyyliprednisolonia saaneella potilaalla, mutta ei yhdelläkään lumeryhmän potilaalla. Sinänsä kaikkiaan myo- tai neuropatian ilmenemisessä ei ollut ryhmien välillä eroa. Vieroituksen jälkeen uudelleen hengityslaitehoitoon joutui kuusi kontrolliryhmän ja 20 metyyliprednisoloniryhmän potilasta, ja yhdellätoista näistä potilaista oli neuromyopatia (kahdella kontrolliryhmässä ja yhdeksällä metyyliprednisoloniryhmässä). Johtopäätöksinä tutkijat totesivat, että metyyliprednisolonin rutiinikäyttöä ARDS:n hoidossa ei suositella, ja myöhäisvaiheessa (yli kaksi viikkoa ARDS:n alusta) aloitettu metyyliprednisolonihoito saattaa lisätä kuolleisuutta.

Tutkimusta arvioitaessa nousee esille muutama ongelma. Ainoastaan 5 % sisäänottokriteerit täyttävistä soveltui lopulta tutkimukseen, joten potilasjoukko oli valikoitunut eikä kovin hyvin edusta päivittäin hoidettavaa potilasaineistoa.. Tutkimuksessa hengityslaitehoidon toteutusta ei määritetty, eikä hengityslaitehoidon toteutus vastannut nykykäsityksiä. Lumeryhmän tasannepaineet vaihtelivat 32–35 $cmH_2O$ välillä ensimmäisen kahden viikon aikana. Aineiston keräys kesti seitsemän vuotta, ja tutkimusaikana julkaistiin ainakin alhaisen kertahengitystilavuuden vaikutus ARDS-potilaiden ennusteeseen, tiukan verensokerikontrollin vaikutus tehohoitopotilaiden ennusteeseen ja sedaation päivittäisen keskeyttämisen edullinen vaikutus hengityslaitehoidon kestoon.

Medurin tutkimusryhmä julkaisi vuonna 2005 mielenkiintoisen tutkimuksen seitsemän vuorokauden hydrokortisonihoidon vaikutuksesta vaikeiden avohoitopneumoniapotilaiden ennusteeseen [10]. Pneumoniapotilaat satunnaistettiin ja sokkoutettiin saamaan joko hydrokortisonia tai lumetta. Hydrokortisonia annosteltiin 200 mg:n alkuannos ja sen jälkeen infuusio 10 mg/h seitsemän vuorokauden ajan. Primaarisia päätemuuttujia olivat $PaO_2/FiO_2$ muutos kahdeksantena tutkimuspäivänä, MODS-scoren (monielinhäiriö) muutos ja septisen sokin ilmaantuminen. Toissijaisia päätemuuttujia olivat mekaanisen ventilaation kesto, tehohoidon ja sairaalahoidon kesto, sekä sairaalakuolleisuus ja 60 vuorokauden kuolleisuus.

Välianalyysit tehtiin jokaisen 20 potilaan jälkeen ja 46 potilaan jälkeen tutkimus keskeytettiin $PaO_2/FiO_2$-eron ja sairaalakuolleisuuseron perusteella. Tutkimuspäivänä 8 $PaO_2/FiO_2$ oli suurempi (332+80 vs 237+92, p = 0,0008), MODS score pienempi (0,3+0,5 vs 1,0+0,9, p = 0,003) ja septistä sokkia esiintyi vähemmän (0 % vs 43 %, p = 0,001) hydrokortisoniryhmässä. Sairaalakuolleisuus (0 % vs 30 %, p = 0,009) ja 60 vuorokauden kuolleisuus (0 % vs 38 %, p = 0,001) olivat pienemmät hydrokortisoniryhmässä. Lisäksi hengityslaitehoidon kesto, tehohoidon kesto ja sairaalahoidon kesto olivat merkitsevästi lyhyemmät hydrokortisoniryhmässä. Ongelmana on pienehkö aineisto ja osittain epätasaisesti jakaantunut aineisto ryhmien välillä. Tutkimuksen alkuvaiheessa invasiivisessa mekaanisessa ventilaatiossa oli 16 lumeryhmän potilasta ja seitsemän hydrokortisoniryhmän potilasta, noninvasiivista ventilaatiota sai kolme lumeryhmän ja kahdeksan hydrokortisoniryhmän potilasta.

## Onko steroidihoidosta hyötyä akuutin keuhkovaurion hoidossa?

Tutkimusten perusteella suuriannoksisesta, lyhytkestoisesta metyyliprednisolonihoidosta keuhkovaurion varhaisvaiheessa ei näyttäisi olevan hyötyä. Sen sijaan keskiannoksisen metyyliprednisolonihoidon asema on edelleenkin epäselvä. Medurin ja kumppaneiden pienen aineiston positiivinen tulos yhdistettynä ARDSnetworkin 7–13 vrk ARDS:n alusta aloitetun metyyliprednisolonihoitoryhmän tuloksiin mielestäni puoltaa metyyliprednisolonihoidon aloitusta noin viikon kuluttua ARDS:n alusta, ellei keuhkovaurio ole korjaantumassa. Sen sijaan ARDS:n myöhäisvaiheessa kortisonihoidon aloituksesta saattaa olla haittaa. Pneumonian steroidihoidosta tarvitaan lisätutkimuksia. Hydrokortisonihoidon alusta-

vat hyvät tulokset vaikean pneumonian hoidossa antaa aiheen pohtia olisiko varhain aloitettu, pieniannoksinen, lyhyehkö (noin viikon) steroidihoito myös ARDS:n hoidossa hyödyllinen? ❐


Kirjallisuusviitteet

1. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, ym. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1987; 317: 1565–1570
2. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, ym. Early steroid therapy for respiratory failure. Arch Surg 1985; 120: 536–40
3. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, ym. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. Chest 1987; 92: 1032–1036
4. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, ym. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. Am Rev respire Dis 1988; 138: 62–68
5. Meduri UG, Headley SA, Golden E, ym. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 159–165
6. Puneet P, Moochhala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005; 288: L3–L15
7. Meduri UG, Tolley EA, Chrouros GP, ym. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. Evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to clucocorticoids. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 983–991
8. RhenT, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005; 353: 1711–1723
9. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006; 354: 1671–1684
10. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, ym. Hydrocotisone infusion for severe community-acquired pneumonia. A preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 242–248



*Ilkka Parviainen*
dosentti
Operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito
Kuopion yliopistollinen sairaala