

## Juha Korhonen

LT, FM, erikoistuva lääkäri  
Hyks, ATEK  
juha.t.korhonen[at]hus.fi

# 11<sup>th</sup> World Federation of Critical Care Congress 2013

**Katse antibioottihoitoon ja kloridiin!**

28.8.–1.9.2013

Durban

Etelä-Afrikka

► Olin harvoja suomalaisia 11<sup>th</sup> World Federation of Critical Care Congress 2013 -kokouksessa, Durbanissa, Etelä-Afrikassa, koska samanlainen SSAI-kokous houkutteli monet Aurajoen rannalle Suomen Turkuun. Matkasta jäi muistoksi kaunis maa, upea luonto, ystävälliset ihmiset sekä muutama seikka antibioottihoitosta, kloridiylimäärästä ja nestehoidosta.

Vaikeissa infektioissa, kuten sepsiksessä, kuolleisuuden on osoitettu kasvavan sitä enemmän, mitä kauemmin taudinaiheuttajaan tehoavan antibioottihoiton aloitus viivästyy. Tiedämme, että antibiootin kliiniseen tehoon vaikuttaa bakteerin herkkyys kyseiselle antibiootille (antibioottivalinta) ja antibiootin pitoisuus kohdekudoksessa (antibiootin annostus). Jeffrey Lipman (Australia) on tutkinut paljon kriittisesti sairaiden potilaiden antibioottihoitoa ja piti mielenkiintoisen katsauksen aiheeseen. Antibioottien annossuosituksukset perustuvat terveillä koehenkilöillä tehtyihin tutkimuksiin. Kriittisesti sairailta potilailla elimistön antibiootipitoisuudet ovat kuitenkin usein

pienentyneet terveisiin nähden mm. lääkeaineen puhdistuman lisääntyessä ja jakautumistilavuuden kasvaessa (1). Lääkeaineen jakautumistilavuus kasvaa runsaan nestehoidon, verisuonten lisääntyneen läpäisevyyden ja veren albumiinipitoisuuden pienentymisen myötä. Lääkeainepuhdistuma voi myös lisääntyä nesteytyksen ja suurentuneen sydämen minuuttivolyymien myötä. Terveillä munuaisilla vaikuttaisi myös olevan toimintareservi, joka rekrytoituu elimistön stressitilanteissa, mikä lisää osaltaan lääkeainepuhdistumaa. Munuaisten toiminnan tehostumista (augmented renal clearance) voidaan havaita valtaosalla (65%) tehohoito-potilaista hoidon aikana, joten kyse on verraten yleisestä ilmiöstä (2). Seerumin kreatiniini-pitoisuus on käyttökelpoton munuaisten toiminnan tehostumisen arvioinnissa, mutta mittaamalla virtsaan erittynyt kreatiniini (kreatiniinipuhdistuma), voidaan tästä tehdä käyttökelpoinen arvio.

Vaikka munuaisten vajaatoiminta osataan ottaa huomioon

lääkeaineannostelussa, ei lisääntyneeseen munuaispuhdistumaan ole juurikaan kiinnitetty huomiota. Siinä missä munuaisten vajaatoiminnassa uhkana on lääkeaineiden toksisten haittavaikutusten lisääntyminen, voi munuaisten toiminnan tehostuminen johtaa terapeuttisesti liian pieniin lääkeainepitoisuuksiin elimistössä. Lisääntynyt munuaispuhdistuma vähentää etenkin aikariippuvaisen antibioottien, kuten beeta-laktaamien, tehoa merkittävästi. Lipman tutkimusryhmineen mittasi beeta-laktaamipitoisuuksia kriittisesti sairailta potilailla, ja annosmuutoksia piti tehdä 74%:lle potilaista, jotta antibioottihoitossa päästiin terapeuttisiin tavoitepitoisuuksiin (3). Vaikka antibiootin potilaskohdaisen annostelun ei toistaiseksi ole osoitettu vaikuttavan kuolleisuuteen, voi terapeuttisesti liian matala antibioottipitoisuus potentiaalisesti pidentää hoitoa ja johtaa resistenttien bakteerikantojen valikoitumiseen.

Antibioottien pitoisuusmäärittelykset kuuluvat vain harvojen kliinisten laboratoriodien tutkimusvalikoimaan.

## Kriittisesti sairailta elimistön antibioottipitoisuudet ovat usein pienentyneet terveisiin nähden.

Mitä pitäisi siis tehdä? Beeta-laktaamien jatkuvalla infuusiolla saavutetaan terapeuttiset antibioottipitoisuudet ja hoitovaste varmemmin kuin bolus-annostelussa (4), joten ne voitaisiin siirtää annostelemaan rutiinisti jatkuvina infusiona. Tämä ei tehohoito-osastoilla rasittaisi sen enempää hoitohenkilökuntaa kuin budjettiakaan. Kreatiniinipuhdistuman mittaaminen ja munuaispuhdistuman arviointi ei myöskään olisi ongelma teho-osastoilla, koska potilaat ovat lähes aina katetroituja.

Antibioottiyhdistelmien tehoa on tutkittu septisten potilaitten hoidossa, mutta yhdistelmäterapiapian ei ole voitu osoittaa vähentävän kuolleisuutta valikoimattomassa potilasaineistossa monoterapiaan nähden. Anand Kumar (Kanada) esitti kokouksessa aiemmin julkaistun alaryhmäanalyysin antibiootin yhdistelmäterapiasta septisessä sokissa (5), jonka mukaan yhdistelmäterapialla näyttäisi olevan kuolleisuutta vähentävä vaikutus tässä potilasryhmässä. Kumar korosti, että yhdistelmäterapialla haetaan synergistä vaikutusta

bakteerin tapossa, ei niinkään laajempaa kirjoa eri taudinaiheuttajia vastaan. Synergiassa lääkeaineiden yhteisvaikutus on suurempi kuin niiden yhteenlaskettu vaikutus yksinään ja mieleeni tuli, voisiko Kumarin havainnot selittyä ainakin osittain kriittisten sairaiden potilaiden liian matalilla antibioottipitoisuuksilla, kuten Lipman on havainnut.

Perinteisen Henderson-Hasselbach ja uudemman Stewardin happo-emäsmallien mukaan kloridin kohonnut pitoisuus plasmassa aiheuttaa veren happamoitumista. 0,9% keittosuolaliuos sisältää n. 1,5-kertaisen kloridimäärän verrattuna solujen ulkopuoliseen nesteeseen ja on siten merkittävä iatrogeeninen kloridin lähde sairaalapotilailla. Scheingraber ja kumppanit havaitsivat jo vuonna 1999 gynekologisen leikkauksen läpikäyneillä potilailla, että perioperatiivisesti annettu 0,9% keittosuolaliuos (30 ml/kg/h) aiheutti merkittävän veren happamoitumisen ja emäsyylimäärän pienenemisen verrattuna potilaisiin, jotka saivat Ringerin laktaattiliuosta (6). Sittemmin

terveillä vapaaehtoisilla on havaittu, että jo kahden litran keittosuolainfuusio aiheuttaa huomattavan verenvirtauksen vähenemisen munuaisissa (7). Tätä ilmiötä ei voitu havaita kontrolliryhmässä, jossa koehenkilöt saivat balansoitua elektrolyyttiliuosta. Vaikka kloridiylimäärän aiheuttama elimistön happamoituminen on hyvin tunnettu ilmiö, ei sen kliinistä merkitystä ole vielä täysin hahmotettu. Kokouksessa Nor'azim Yonos esitteli prospektiivisen interventiotutkimuksen tuloksia, jossa tehohoitopotilaille annettua kloridin määrää rajoitettiin. Intervention jälkeen potilaiden veren emäsyylimäärä kasvoi ja happamoituminen väheni. Myös munuaisvaurioiden määrä puolittui ja munuaisten vajaatoiminta väheni merkittävästi intervention jälkeen (8, 9). Kloridiylimäärän haitallisuudesta munuaisille on saatu äskettäin tukea myös toisesta tutkimuksesta, jossa retrospektiivisesti tutkittiin dialyysihoidon tarvetta avoimen vatsaleikkauksen läpikäyneillä potilailla (10). Perioperatiivisesti 0,9% keittosuolaliuosta saaneilla potilailla oli nelinkertainen

>>



## Yksi kokouksen helmistä olikin kokouksen aikana vasta julkaisuun tulossa esitys CRISTAL-tutkimuksen tuloksista.

tarve postoperatiiviseen dialyysihoitoon verrattuna potilasiin, jotka saivat balansoitua suolaliuosta. Vaikka prospektiivisiä satunnaistettuja kontrolloituja monikeskustutkimuksia aiheesta ei toistaiseksi ole, on kloridiylimäärän aiheuttamalle munuaishaitalle vahva fysiologinen perusta ja monet potilastutkimukset tukevat tätä havaintoa. Ennen perusteellisempaa tutkimusnäyttöä tuntuisi viisaalta kiinnittää huomiota kloridiylimäärään ainakin niillä potilailla, jotka sairastavat kroonista munuaisten vajaatoimintaa tai joiden munuaiset ovat muutoin vaarassa ajautua vajaatoimintaan.

Kokouksessa oli esillä vain vähän aiemmin julkaisemattomia tutkimustuloksia. Yksi kokouksen helmistä olikin kokouksen aikana vasta julkaisuun tulossa esitys CRISTAL-tutkimuksen tuloksista. Satunnaistetun monikeskustutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli selvittää, vähentääkö aikainen kolloidien anto kuolleisuutta suolaliuoksiin nähden sokkipotilailla (11). Potilasaineisto käsitti septisiä potilaita (54%), muita

kriittisesti sairaita potilaita (40%) ja traumapotilaita (6%). Tutkimuksen sisäänottokriteereinä oli systolinen verenpaine alle 90 mmHg, MAP alle 60 mmHg tai ortostaattinen verenpaineen lasku yli 20 mmHg. Potilailla tuli olla myös alentunut sydämen täyttöpaine ja merkkejä alentuneesta kudosten verenkierrosta. Tutkimusryhmän saivat mitä tahansa kolloidia (HES, gelatiini, albumiini) ja kontrolliryhmän potilaat saivat mitä tahansa suolaliuosta (0,9% keittosuolaliuos, Ringerin liuos, hypertoninen keittosuolaliuos). Huomioitavaa oli, että tutkimuspotilaat saivat kolloidia ainoastaan tilavuustäyttöön ja HES-liuosten annos oli rajoitettu annokseen 35 ml/kg/vrk. Vaikka kuolleisuudessa ei ollut eroa ryhmien välillä 28 päivän kohdalla, kolloidia saaneet potilaat selvisivät todennäköisemmin elossa 90 päivän jälkeen (30,7% vs. 34,2%). Tulos on täysin päinvastainen kuin S6-tutkimuksessa, jossa kolloidien osoitettiin lisäävän kuolleisuutta suolaliuoksiin nähden. Toisin kuin aiemmissa kolloiditutkimuksissa, tässä tutkimuksessa

potilaat olivat randomisaatiohetkellä hypovoleemisia MAP:n ollessa keskimäärin 25 mmHg. Hieman yllättäen myös tutkimusryhmän potilailla oli vähemmän dialyysipäiviä. Tulos voisi selittyä sillä, että suurin osa kontrolliryhmän potilaista sai tilavuustäyttöön pääasiassa keittosuolaa, mikä altisti potilaat hyperkloremialle ja siten munuaisten vajaatoiminnalle. Vaihtoehtoisesti potilaat todella hyötyivät hypovolemian nopeasta hoidosta kolloideilla.

Vaikuttaa siltä, että konsensusta kolloidien eduista ja haitoista ei vielä ole saavutettu. Varmaa sen sijaan on, että kolloidien käytöstä kriittisesti sairailta potilailla tullaan keskustelemaan kokouksissa vielä tulevinakin vuosina. Juuri ennen kokousta Etelä-Afrikassa lääkkeitä valvova viranomainen oli päättänyt hyllyttää HES-liuokset. Paikallisissa puheenvuoroissa kävi hyvin selväksi, että hintansa vuoksi albumiini, sen enempiä kuin muutkaan verit tuotteet, eivät ole käytettävissä Etelä-Afrikan kaltaisessa maassa alentuneen veritilavuuden hoitoon. >>



**BurnCase 3D on älypuheliimeen saatava sovellus, jonka avulla on mahdollisesti tehtävissä tarkempia arvioita palovammojen laajuudesta.**

Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) oli vielä kesällä 2013 suositamassa HES-liuosten myyntiluvan peruuttamista, mutta lievensi kantaansa CRISTAL-tutkimuksen jälkeen syksyllä 2013 siten, että näiden valmisteiden käyttö voi jatkaa verenhukasta kärsivillä hypovoleemisilla potilailla, jotka eivät ole septisiä, palovammapotilaita tai muutoin kriittisesti sairaita. Epäjohdonmukaiseksi linjauksen tekee se seikka, että CRISTAL-tutkimuksen potilaat olivat pääosin septisiä tai muutoin kriittisesti sairaita - ei verenhukasta kärsiviä traumapotilaita.

Lopuksi pieni vinkki palovammojen kanssa työskenteleville: BurnCase 3D on älypuheliimeen saatava sovellus, jonka avulla on mahdollisesti tehtävissä tarkempia arvioita palovammojen laajuudesta. Sovellus perustuu objektiiviseen kuva-analyyysiin palovammaprosentin arvioissa ja tekijöiden kokemuksen perusteella sen avulla olisi päästä tarkempaan arvioon kuin 9% -säännön avulla (12). Allekirjoittaneella ei ole

käyttökokemusta ohjelmasta, mutta lähestymistapa on kokeilemisen arvoinen. ■

#### Viitteet

1. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539-43.
2. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, ym. 2014. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations\*. *Crit Care Med* 2014; 42: 520-7.
3. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, ym. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 332-9.
4. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, ym. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 236-44.
5. Kumar A, Zarychanski R, Light B, ym., Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1773-85.
6. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265-70.
7. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256: 18-24.
8. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, ym. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 2011; 39: 2419-24.
9. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, ym. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama* 2012; 308: 1566-72.
10. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, ym. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012; 255: 821-9.
11. Annane D, Siami S, Jaber S, ym, CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama* 2013; 310: 1809-17.
12. Giretzlehner M, Dirnberger J, Owen R, ym. The determination of total burn surface area: How much difference? *Burns* 2013; 39: 1107-13.