FINNALI-tutkimus tulee

Tero Varpula

Hengitysvajaus on keskeinen tehohoidon tarvetta ja toteutusta hallitseva elintoimintahäiriö. Hengitysvajauksen esiintyvyyttä, hoitoon käytettyjen resurssien tarvetta ja hoidon lopputulosta koskevaa suomalaista tutkimustietoa on käytettävissä vain niukasti.

Tehohoidon katsotaan syntyneen kun 1950-luvulla alettiin soveltaa leikkaussaleista tuttuja menetelmiä poliopotilaiden hoidossa. Positiivisella paineella toteutettu hengityksen avustaminen osoittautui nopeasti rintakehän ulkoista negatiivista painetta hyödyntäviin menetelmiin (”rautakeuhko”) verrattuna hyvin vaikuttavaksi hoidoksi [1]. Retrospektiivisesta potilassarjasta voidaan laskea nykyisillä EMB-menetelmillä, että hoidettaessa äkillistä hengitysvajausta positiivisella ilmatiepaineella, on NNT luku on vain 1,3 verrattuna aiempiin menetelmiin. Menetelmä otettiinkin nopeasti laajaan käyttöön ja samalla syntyi tarve muodostaa keskitetysti korkeaa teknologiaa ja suuria henkilöresursseja hyödyntäviä osastoja; teho-osastoja.

Vaikka vettä Gumbölen joessa onkin sitten Kööpenhaminan polioepidemian ja Björn Ibsenin päivien virrannut eräskin ämpäri, on hengitysvajaus yhä tavallisin tehohoitoon johtava elintoimintahäiriö. Teho-osastoilla hoidettavista potilaista on jopa 70–80 %:lla joissain hoitojakson vaiheessa tehohoidon menetelmiä vaativa hengitysvajaus [2–4]. Epidemiologista tutkimusta vaikeuttaa se, että hengitysvajaukselle elintoimintahäiriönä ei ole yhtenäistä, yleisesti hyväksyttyä määritelmää.

Äkillinen hengitysvajaus ei ole itsenäinen sairaus, vaan elintoimintahäiriö, joka liittyy keuhkoihin, keuhkoverenkiertoon, keskushermostoon, hengityslihaksiin ja rintakehään kohdentuviin sairauksiin. Äkillisellä hengitysvajauksella tarkoitetaan äkillistä tilannetta, jossa happeutumisen häiriö, hiilidioksidin kertyminen ja/tai hengitystyön lisääntyminen aiheuttaa elimistön tasapainolle häiriön ja välittömien hoitotoimien tarpeen [5].

Käytännössä hengitysvajauksen olemassaolo määrittyykin tarvittavien hoitomenetelmien kautta. Tarve positiivista ilmatiepainetta hyödyntävälle hoitomenetelmälle, kuten CPAP-naamarihoidolle, non-invasiiviselle ventilaatiolle tai invasiivisille ventilaatiolle onkin käyttökelpoinen seulontakriteeri äkillisen hengitysvajauksen toteamiseksi epidemiologista tutkimusta varten.

Hengitysvajauksen tyypit

Äkillinen hengitysvajaus voi liittyä lähes mihin tahansa vakavaan perussairauteen. Tavallisia syitä ovat vasemman kammion vajaatoiminta, hengitystieinfektiot, kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden pahenemisvaihe sekä postoperatiiviseen tilaan tai erilaisiin vammoihin liittyvä hengitysvajaus. Patofysiologisesti jaottelu ventilaatiovajaukseen ja hypoksemiana esiintyvään alveolitason kaasujenvaihtohäiriöön on hoidon suunnittelun kannalta käyttökelpoinen, mutta käytännössä tilan luokittelu puhtaasti jompaankumpaan ryhmään ei ole suinkaan yksiselitteistä [5].

Keskeinen tehohoidossa tavattava hengitysvajauksen syy on akuutti keuhkovaurio (ALI) ja sen vaikea alamuoto äkillinen hengitysvajausoireyhtymä (ARDS). Diagnostisten kriteereiden määrittely on osoittautunut ongelmalliseksi jo oireyhtymän kuvaamisesta alkaen [6]. ALI/ARDS:n patofysiologisesti keskeiselle ilmiöille, inflammatoristen mekanismien aiheuttamalle keuhkokapillaarin endoteelin vaurioitumiselle ja sen toiminnallisena seurauksena tapahtuvalle lisääntyneelle permeabiliteetille ei ole olemassa spesifistä ja sensitiivistä diagnostista menetelmää – vertauskuvallises-

ti ”ALI/ARDS:n troponiinia” – kuten akuutin sydäninfarktin diagnostiikassa [7]. Jopa ALI/ARDS:n patologis-histologinen kuva, lisääntynyt permeabiliteetti ja diffuusi alveolaarinen vaurio (DAD), ovat varsin epäspesifejä käsitteitä. DAD-muutoksia nähdäänkin hyvin monen keuhkoja vaurioittavan prosessin lopputuloksena. Kaikkiaan patologis-anatomisen diagnostiikankin kultaisen standardin puuttuminen tekee ymmärrettävästi kliinisesti käyttökelpoisten kriteerienkin määrittelyjen vaikeaksi [8]. Nykynäkemys onkin, että ALI/ARDS:n ymmärtäminen hyvin stereotyyppiseksi syndroomaksi, jopa tietyn patognomisen piirteen omaavaksi taudiksi, on ilmiön ymmärtämisen kannalta harhaanjohtavaa [7].

ALI:lle ja ARDS:lle on kuitenkin sovittu diagnostiset kriteerit erityisesti tutkimustarkoitusta varten. ALI:n ja ARDS:n määritelmien ulkopuolelle jää kuitenkin suuri joukko potilaita, joiden hengitysvajauksen patofysiologinen tausta on täysin erilainen ja toisaalta on myös paljon potilaita, jotka patofysiologisesti muistuttavat ALI-potilaita, mutta jokin osio kriteereistä ei täyty [2,9].

Epidemiologia

Arviot äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyydestä ja ennusteesta vaihtelevat runsaasti. Pohjoismaisen kohorttitutkimuksen mukaan mekaanista ventilaatiota yli yhden vuorokauden tarvitsevien insidenssi on 77,6 / 100 000 / vuosi [10]. Yhdysvaltalainen rekisteritutkimus totesi esiintyvyydeksi jopa 135 / 100 000 asukasta / vuosi ja insidenssin voimakkaan lisääntymisen iän myötä [11]. Tehohoidettavista potilaista hengitysvajaus on hoidon jossain vaiheessa 50–80 %:lla [12].

Myös arviot ALI:n ja ARDS:n insidenssistä vaihtelevat suuresti. Useimpien tutkimusten mukaan esiintyvyys vaihtelee noin 18–34 / 100 000 / vuosi [12]. Akuutin keuhkovaurion epidemiologiaa selviteltäessä käytettävät määritelmät ja metodit vaikuttavat suuresti arvioon esiintyvyydestä. Jos metodologia on tiukka, on vaikea ARDS ilmeisen harvinainen oireyhtymä. Suomalaisessa retrospektiivisessa tutkimuksessa ARDS:n insidenssiksi saatiin vain 4,5 / 100 000 / vuosi [13]. ALI- ja ARDS-potilaat edustavat siis verraten pientä osuutta potilaista, jotka saavat hengitysvajaukseen liittyviä hoitoja teho-osastoilla.

Äkillisen hengitysvajauksen hoidosta valmistui SAY:n tehohoidon aloitteesta keväällä 2006 Käypä Hoito -suositus [5]. Suosituksen laadinnan yhteydessä epidemiologista näytönastetta arvioitaessa tuli esille, että suomalaista tutkimustietoa on käytettävissä vain niukasti. Tulevia päivityksiä varten on tärkeää saada erityisesti suomalaista toimintaympäristöä koskevaa epidemiologista ja kustannusvaikuttavuuteen liittyvää tutkimustietoa

Ennuste

Elintoimintahäiriönä hengitysvajaukseen liittyy suuri kuolleisuus. Potilaista, jotka tarvitsevat mekaanista ventilaatiota yli 12 tuntia n. 40 % menehtyy saman sairaalahoitojakson aikana [10]. Akuutin keuhkovaurion ja ARDS:n kriteerien täyttyminen eivät useissa tutkimuksissa erottele potilaita kuolleisuuden osalta muista hengitysvajauspotilaista. ARDS:n ja ALI:n ennusteen on arvioitu parantuneen viimeisten 10–15 vuoden aikana [14]. Aikaisemmin kuolleisuus oli 40–70 %, nyt eräiden arvioiden mukaan noin 30 %. Muiden hengitysvajauspotilaiden osalta trendiä kuolleisuuden muutoksen osalta ei ole tiedossa. Hengitysvajaus on harvoin välitön kuolinsyy. Useimmiten potilaat menehtyvät muihin elintoimintahäiriöihin ja monielinvaurioon.

Erityisesti ALI- ja ARDS-potilaiden pitkäaikaisseurantatutkimuksissa on todettu heikentynyt elämänlaatu verrokkiväestöön nähden [15]. Muiden hengitysvajauspotilaiden osalta vastaavaa tietoa ei ole käytettävissä. ALI/ARDS:n on osoitettu liittyvän keuhkofunktioiden alenemaa pitkäaikaisseurannoissa. Rasitusfysiologian menetelmin näiden muutosten vaikutusta suorituskykyyn ei näillä potilailla ole tutkittu.

Hengityslaitehoidon toteutustavalla on voitu osoittaa olevan ennusteellinen vaikutus akuuttia keuhkovauriota ja äkillistä hengitysvajausoireyhtymää sairastaville potilaille [16]. Krooniseen obstruktiiviseen keuhkosairauteen liittyvän äkillisen pahenemisvaiheen hoidosta noninvasiivisilla hoitomenetelmillä on niininkään voitu osoittaa ennustetta parantava vaikutus [5]. Muiden hengitysvajauspotilaiden osalta laaja tutkimusnäyttö hengitysvajauksen hoidon toteutustavan merkityksestä on niukka. Ei myöskään ole tiedossa millaisia hoitomenetelmiä Suomessa käytetään hengitysvajauksen hoidossa.

FINNALI-tutkimus

Tutkimuksen tavoitteena on tuottaa suomalaiseen terveydenhoitojärjestelmään liittyvää tietoa äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyydestä, ennusteesta ja voimavarojen käytöstä. Tutki-

mukseen kuuluvien osastojen toimesta kerätään 16.4.–10.6.2007 välisenä aikana prospektiivinen potilaskohortti, jonka muodostamiseksi esiarvioidaan päivittäin kaikki teho-osastolla hoidettavat potilaat ja sairaalan muilla osastoilla hengitysvaikeuksien takia hoidettavat potilaat. Esiintyvyyttä selvittävään tutkimukseen otetaan mukaan potilaat, jotka saavat hengitysvajaukseen hoitoa yli kuuden tunnin ajan. Hengitysvajaus määritellään kliinisesti arvioituna tarpeena käyttää hengitysvajauksen hoitoon CPAP-hoitoa, non-invasiivista ventilaatiota tai invasiivista hengityslaitehoitoa. Tämän määritelmän täyttymisen toteaminen toimii tutkimuksen inkluusiokriteerinä ja aloitushetkenä.

Tutkimuksessa mukana olevat teho-osastot kuuluvat Suomen tehohoitokonsortioon ja käyttävät päivittäin samanlaista tiedontallennusmenetelmää. Konsortiolla on kirjalliset tulkintaohjeet, joita noudatetaan myös tässä tutkimuksessa. Merkittävä osa osastoista käyttää myös osastokohtaista tehohoidon tietojärjestelmää fysiologisten muuttujien ja annettujen hoitojen dokumentointiin. Järjestelmiin tallentuvaa tietoa tullaan analysoimaan retrospektiivisesti. Ennen tutkimuksen alkua tehdään pilottitutkimus tiedonvälityksen varmistamiseksi.

Tutkimuspotilaista kerätään tieto muun tehohoidon laatutietokantaan liittyvän tiedon ohella web-pohjaiseen käyttöliittymään sisällytettävän osion avulla. Tavanomaisen Intensiumin muuttujaluettelon lisäksi kerättävä tieto koostuu päivittäisistä fysiologisista muuttujista (pH, PaO_2/FiO_2-suhde), käytetystä hoidosta (ilmatie, sedaatio, hengityslaite) ja sen toteuttamistavasta (ventilaatiomalli, ilmatiepaineet, kertatilavuudet), diagnostisista arvioinneista (hengitysvajauksen syy, radiologisen löydöksen arviointi). Päivittäin kerättävän tiedon keruuta jatketaan koko hoitojakson ajan. Kirjallisen suostumuksen antavista potilaista kerätään verinäytteitä, joista tutkitaan keuhkovaurion patogeneesiin ja ennusteeseen liittyviä markkereita. Potilaille suoritetaan myös EQ 5D-mittarin mukainen elämänlaatukysely.

Tutkimuksessa ovat mukana lähes kaikki suomalaiset tehohoidon laatutietokantaan (Intensium Oy) kuuluvat osastot. Aikuispotilaita hoitavista teho-osastoista on edustettuina kaikkiaan n. 95 % hoitopäivien perusteella laskettuna. Tutkimukseen osallistuvissa teho-osastoissa toteutuu vuosittain n. 15 000 tehohoitopäivää. Tutkimukseen rekrytoidaan mukaan myös muita hengitysvajauspotilaita hoitavia ns. valvontatasoisia yksiköitä, joissa toteutetaan tiedonkeruu teho-osastoja kevyemmällä datasetillä.

Tutkimuksen koordinoivat tutkijat hoitavat yhteydenpidon keskusten kanssa, analysoivat datan ja toimivat vastuukirjoittajina. Tutkimuksen ohjausryhmä on työstänyt tutkimussuunnitelmaa ja luonut yhteyksiä tutkimuskeskuksiin. Sairaalatutkijat toteuttavat potilasrekrytoinnin ja tiedonkeruun yhdessä tutkimushoitajien kanssa laatutietokannan parametrien keruun ohella. Tutkimuksen tulokset tullaan julkaisemaan kansainvälisissä lääketieteellisissä aikakausilehdissä. Julkaisujen kirjoittajuus jakautuu päätutkijoiden ja koko FINNALI-tutkijaryhmän kesken. Tutkimussuunnitelman lyhennelmä on julkaistu HYKS:n julkisessa tutkimusrekisterissä. Tutkimuksen etenemisestä on tiedotettu tehohoidon ja keuhkosairauksien alan kansallisissa lääketieteellisissä kokouksissa.

Kansallinen, hyvin sovellettava epidemiologinen tieto tulee auttamaan voimavarojen tarpeen tasapuolissa ja oikeudenmukaisessa suunnittelussa. Hoidon vaikuttavuuden ja kustannusvaikuttavuuden arviointi tuottaa tärkeä tietoa voimavarojen allokointia varten. Aiemman FINNSEPSIS-hankkeen yhteydessä todennettiin suomalaisen tehohoitoyhteisön ainutlaatuiset mahdollisuudet laadukkaaseen ja tuotteliaaseen tutkimukseen. FINNALI:n tärkeänä päämääränä onkin edelleen lisätä tätä tärkeää kansallista tutkimusyhteistyötä ja luoda pysyvä alusta tuleviin, yhä kunnianhimoisempiin hankkeisiin. ❐

Kirjallisuus

1. Trubuhovich R. August 26th 1952 at Copenhagen: 'Bjørn Ibsen's Day'; A significant event for Anaesthesia. Acta Anaesth Scand 2004; 48: 272–7.
2. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al. 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. Int Care Med 1999; 25(9): 920–9.
3. Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. Crit Care Med 2003; 31(4 Suppl): S296–9.
4. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study.[see comment]. Int Care Med 2004; 30(1): 51–61.
5. Varpula T, Brander P, Bäcklund T, Parviainen I, Tikkanen H, Valta P. Äkillisen hengitysvajauksen hoito. wwkaypahoitofi 2006.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. Int Care Med 1994; 20(3): 225–32.
7. Marini JJ. Limitations of clinical trials in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care 2006; 12(1): 25–31.
8. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al.

Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings.[see comment]. Ann Int Med 2004; 141(6): 440–5.

9. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Int Care Med 2002; 28(8): 1073–7.
10. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. 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(6): 1849–61.
11. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD, Network A. Incidence of acute lung injury in the United States. Crit Care Med 2003; 31(6): 1607–11.
12. MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. Curr Opin Crit Care 2005; 11(1): 43–9.
13. Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. Crit Care Med 1999; 27(11): 2367–74.
14. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. Jama 1995; 273(4): 306–9.
15. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(6): 1389–94.
16. Anonymous. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342(18): 1301–8.

Tero Varpula
LT
Teho-osasto
HYKS, Jorvin sairaala