

Monielinhäiriö: arviointi, etiologia ja ennuste

Ville Pettilä

Helsingin Yliopisto 1.6.2001, vasta-väittäjänä dos. Juha Perttälä

Monielinhäiriö (Multiple organ dysfunction, MOD) ja sairaalainfektio ovat johtavat syyt tehohoidon pitkittymiselle ja kuolemalle. Arvioiden mukaan 10-30 % tehohoitopotilaista saa monielinhäiriön ja MOD aiheuttaa jopa 80 % tehohoitopotilaiden kokonaiskuolleisuudesta. Monielinhäiriön kliinisestä arvioinnista ei kuitenkaan ole yksimielisyyttä ja yhtenäisiä kriteerejä kaivataan (1). Lisäksi monielinhäiriön etiologia ja patogeeni ovat pääosin tuntemattomia. Hemodynaamiset, mikrobiologiset, immunoregulatoriset, metaboliset ja biokemialliset selitysmekanismit ovat hypoteesitasolla. Tulehdusvälittäjäaineilla, neutrofiilien ja hyytymisjärjestelmän aktivaatiolla, sydämen dysfunktiolla, verenkierron distribuutiohäiriöllä etenkin splanknikusalueella, kehittyvällä kudoshypoksialla, iskemia-reperfuusioauriolla ja lisääntyneellä apoptoosilla on esitetty olevan merkitystä patofysiologiassa (2).

Potilaat ja menetelmät

Väitöskirja koostui neljästä osatyöstä. Tutkimukseen otettiin eettisen toimikunnan hyväksymien tutkimussuunnitelmien mukaisesti yhteensä 613 Helsingin Yliopistollisen Keskussairaalan tehosaston 1762:sta potilaasta vuosina 1995-1998.

Ensimmäisessä osatyössä (I) vertailtiin kolmen monielinhäiriön arviointimenetelmän yhtäpitävyyttä ja merkitystä sairaalakuoleman ennustajana 520:n potilaan prospektiivisessä aineistossa vuodelta 1995. Arviointimenetelmät olivat Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Logistic Organ Dysfunction System (LOD) ja Multiple Organ Dysfunction Score (MODS). Näitä verrattiin keskenään diskriminaatioanalyysillä (AUC, area under receiver operating characteris-

tic curve), Kendallin W-testillä ja kalibraatiolla (X2-testi).

Toisessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa osatyössä (II) selvitettiin teoriassa mahdollisesti haitallisen granulositytilinjan kasvutekijän (G-CSF, granulocyte colony stimulating factor) vaikutusta monielinhäiriön ja akuutin hengitysvajausoireyhtymän (ARDS) kehittymiseen 59:llä intuboidulla tehopotilaalla vuosina 1997-98. Lisääntyneitä neutrofiilien aktivaatiota on lähinnä kokeellisten töiden perusteella pidetty keskeisenä mekanismina ARDS:n patogeenisissa. Sokkoasetelman varmistamiseksi potilaiden päivittäiset leukosyytti- ja neutrofiiliarvot oli poistettu osaston laboratoriotuloksista 28 päivän ajaksi ja ne olivat ainoastaan hematologin nähtävissä osaston ulkopuolella. Lisäksi rekisteröitiin sekundaariinfektiot. Hoitoryhmä sai GCSF 300 mg x 1 ihonalaisesti viiden päivän ajan.

Kolmannessa osatyössä (III) tutkittiin monielinhäiriön patogeenin kannalta teoriassa hyödyllisen jaksottaisen veren diafiltraatiohoidon (IHDF, intermittent hemodiafiltration) tehoa äkillisen munuaisten vajaatoiminnan hoitomuotona laboratoriotuloksista 38 potilaalla vuosina 1996-1998. Teoreettinen mutta kliinisissä töissä toistaiseksi vakuuttavasti osoittamaton hyöty perustuu ajatukseen proinflammatoristen tulehdusvälittäjäaineiden puhdistumasta filtraatiohoidossa. Vertailuhoitona oli jaksottainen hemodialyysihoito (IHD, intermittent hemodialysis) samalla AK 100 Ultra keinomunuaiskoneella toteutettuna. Satunnaistettua hoitomuotoa jatkettiin samana koko tehohoitajakson ajan.

Neljännessä osatyössä (IV) selvitettiin vuonna 1995 teho-osastolla hoidettujen monielinhäiriö-

potilaiden yhden vuoden ennustetta Väestörekisterin elossaolotietojen ja validoidun elämänlaatukselyn (RAND 36) osalta. Monielinöhäiriö määriteltiin SOFA asteikolla (³6 pistettä) vastaten vähintään kahden elimen vaikeaa toimintahäiriötä. Monielinöhäiriöpotilaiden arvoja verrattiin toisaalta ei-monielinöhäiriöpotilaisiin sekä toisaalta ikä- ja sukupuolivakioituihin suomalaisiin viitearvoihin käyttäen non-parametrissa Mann-Whitneyn testiä ja laskemalla keskipoikkeamat ns. Z-arvoina (vakioidun normaaliväestön standardipoikkeamina).

Tulokset ja yhteenveto

Monielinöhäiriön arviointimenetelmien erottelukyky sairaalakuoleman ennustajana todettiin parhaiden mallien osalta hyväksi (AUC>0.80). Paras ensimmäisen tehovuorokauden perusteella laskettu diskriminaatioarvo (AUC 0.805) saatiin LOD- menetelmällä vastaten parhaana ennustemenetelmänä pidetyn APACHE III -menetelmän arvoa. Paras menetelmän sisäinen AUC kullakin menetelmällä saatiin käyttämällä tehohoitojakson korkeinta päiväkohtaista arvoa ja eri elinöhäiriöiden korkeimpien arvojen tehohoitokohtaista summa-arvoa (ns. total maximal arvo). Kliinisesti relevanttina pidetty tehohoitopäivien 5 ja 1 MOD pisteiden erotusten käyttäminen ennustearviona osoittautui huonoksi (AUC 0.600-0.653). Eri monielinöhäiriömittarit olivat asteikkojen osalta varsin yhtäpitäviä (Kendall W 0.466).

Yksittäisistä elinöhäiriöistä asteikot olivat parhaiten yhtäpitäviä kardiovaskulaarijärjestelmän, hengityksen ja hematologisen järjestelmän osalta. Ennusteen kalibraatiokyky parhaalla mittarilla (LOD) oli hyvä ja APACHE III kalibraatioon verrannollinen (X2-testin arvo 5.42 vs. 9.31 ennustearvion mukaan kymmenyksiin jaettuna). X2-testin Lemeshow- Hosmer modifikaatioita ei käytetty.

Vuonna 1995 hoidettujen potilaiden standardoitu sairaalamortaliteetti oli 1.15 (CI95% 0.88-1.53) LOD (päivä 1) järjestelmän mukaan, mutta 1.62 (95%CI 1.19-2.24), ja teho-osastomortaliteetti 1.38 (95%CI 0.93-2.12) APACHE III luokituksen mukaan. Sairaalakuolleisuus yhden elimen häiriössä (SOFA ³ 3/4) vaihteli välillä 17% (hapetushäiriö) - 50% (neurologinen häiriö) ja kahden elinöhäiriön kombinaatioissa välillä 32-75%, mitkä osuudet vastaavat alkuperäisen SOFA-aineiston mortaliteettilukuja.

Granulosyyttikasvutekijän teoreettisia haitallisia vaikutuksia akuutin hengitysvajausoireyhtymän (ARDS) tai MOD:n kehittymisen kannalta verrattuna ei voitu todentaa lumelääkitykseen verrattuna (59 potilasta). Tutkimuspotilaista vain 3/59 oli neutropeenisiä (B-neut < 1.0 x 10⁹/L). Huolimatta korkeista absoluuttisista neutrofiilitasoista (mean > 25 x 10⁹/L) G-CSF:n käyttö intuboiduilla tehopotilailla todettiin turvalliseksi (3), mikä löydös on ristiriidassa eläintöissä todetun lisääntyneen ARDS-riskin kanssa. Nosokomiaali-infektioiden määrässä ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa (11/29 kontrollit vs. 7/30 G-CSF). Tältä osin mahdollisen eron osoittamiseksi vaadittava ryhmäkohtainen otoskoko on kuitenkin 250 potilasta, mikä vastaa tehohoitotalan mortaliteettitutkimusten minimikokoa.

Veren diafiltraatiohoito (IHDF) verrattuna perinteiseen veren dialyysihoidon (IHD) akuutin munuaisten vajaatoiminnan (ARF, acute renal failure) hoitomuotona oli laboratoriotekniikoiden perusteella (seerumin urea, kreatiniini, kalsium ja fosfaatti, kreatiniini-clearance, urea reduction ratio) hyvin toteutettavissa, eikä ryhmien välisiä tilastollisesti merkitseviä eroja todennettu. Kliinisin arviointimenetelmin IHDF ei osoittautunut paremmaksi. Kolmenkymmenen päivän kuolleisuus oli 23% (95% CI 1-46%) IHD-ryhmässä ja 33% (95%CI 11-55%) IHDF-ryhmässä. Tutkimuksen otoskoko oli riittämätön mortaliteettieron osoittamiseksi. Kaikkien tutkimuspotilaiden yhteenlaskettu sairaalakuolleisuus (34%, 95% CI 18-50%) ei eronnut merkitsevästi tutkimuksesta poissuljettujen (N=110) munuaisten vajaatoimintapotilaiden sairaalakuolleisuudesta (52%, 95%CI 42-61%). Keskimääräinen ARF-vapaiden päivien määrä oli 30 päivän aikana oli 10.3 (SD 8.7) IHD-ryhmässä ja 4.8 (SD 7.6) IHDF-ryhmässä (p=0.036 Mann-Whitney). Vaikka ryhmät olivat lähtötilanteessa APACHE II ja MODS-arvojen osalta vertailukelpoiset, oli IHDF-ryhmässä enemmän huonoennusteisia pankreatiittipotilaita (10 vs. 4), mikä osaltaan selittää trendiä huonompaan ennusteeseen.

Monielinöhäiriöpotilaiden vuoden elossaoloisuus (53%) oli huonompi kuin niillä tehopotilailla, joilla ei ollut monielinöhäiriötä (85%). Kuitenkin RAND36-kyselyllä arvioituna monielinöhäiriöpotilaiden elämänlaatu oli pääosin vertailukelpoinen ei-monielinöhäiriöpotilaiden sekä ikä- ja sukupuolivakioitujen suomalaisen väestön nor-

maaliarvojen kanssa (299 potilasta). RAND36-kysely kartoittaa terveydentilaa ja hyvinvointia kahdeksalla ulottuvuudella (asteikolla 0-100) perustuen 36:een kysymykseen. Suuresta otoskoosta (MOD 131 vs. ei-MOD 168 potilasta vs. ikävakioidut verrokki 299) johtuen tehohoitopotilaiden osalta todettiin tilastollisesti merkittävä huononeminen kaikilla elämänlaadun osa-alueilla (Mann-Whitney). Tämä ero oli korostui edelleen MOD-potilaiden kohdalla. Elämänlaatuosoiden mediaanien erot olivat kuitenkin varsin pieniä ja kliinisesti merkittävänä pidettiin ainoastaan eroa psyykkisessä hyvinvoinnissa ja vitaliteetissa (Z-score >2.0 ja mediaanien ero >10). Toisaalta MOD:n asteella (SOFA 6-8 verrattuna SOFA>8) ei ollut vaikutusta elämänlaatuun missään osiossa. MOD-potilaista 27% oli työkykyisiä, 20%:lla oli päivittäinen avuntarve ja vain 5/131 (4%) ei kyennyt asumaan kotona vuoden kuluttua.

Yhteenvedo

Yhteenvedona todetaan, että monielinhäiriön arviointimenetelmien vertailukelpoisuus puoltaa menetelmien esitettyä yhdenmukaistamista (1). Monielinhäiriöpotilaiden vuoden ennuste tutkimuksessa asetetuilla kriteereillä oli kohtuullisen hyvä ja puoltaa panostusta tehohoitoon. Profylaktinen granulosityttikasvutekijähoito on turvallinen intuboiduilla non-neutropeenisilla tehohoitopotilailla eikä aiheuta lisääntyneitä ARDS- tai

MOD-riskiä. Intermittoiva diafiltraatiohoito ARF:n hoitomuotona on toteuttamiskelpoinen laboratorioparametrein arvioituna. Edellä mainittujen hoitomuotojen kliinisen hyödyn arviointi vaatii kuitenkin laajempia lisätutkimuksia.

Lähdeviitteet

1. Bernard GR. Quantification of organ dysfunction: Seeking Standardization (editorial). *Crit Care Med* 1998;26:1767-8.
2. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:337-352.
3. van der Poll. The use of granulocyte colony-stimulating factor in critically ill patients (editorial). *Crit Care Med*. 2000;28:3758-9.

Osatyöt

- I Pettilä V, Pettilä M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in prediction of hospital mortality in critically ill. (lähetytty arvioitavaksi 3/2001)
- II Pettilä V, Takkunen O, Varpula T, Markkola A, Porkka K, Valtonen V. Safety of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in intubated patients in intensive care unit. Interim analysis of a prospective placebo-controlled, double-blind study. *Crit Care Med* 2000;28:3620-3625.
- III Pettilä V, Tiula E. Intermittent haemodiafiltration in acute renal failure in critically ill patients. *Clin Nephrology* 2001; 56: (in press)
- IV Pettilä V, Kaarlola A, Mäkeläinen A. Health-related quality of life of multiorgan dysfunction patients one year after intensive care. *Intensive Care Med* 2000; 26:1473-1479

Ville Pettilä, LT, erikoislääkäri
HUS, Meilahden sairaala, Anestesia ja tehohoito
Ville.Pettila@hus.fi