

Ennustamisen vaikeus

Matti Suistomaa

Käsittelen tässä epätieteellisessä artikkelissa niitä ajatuksia tehohoidon tuloksen ennustamisesta, joita väitöskirjatyöni minussa herätti. Väitöskirjani "Clinical course and outcome in intensive care: methodological aspects with special reference to early circulatory failure" löytyy Kuopion yliopiston kotisivulta osoitteesta www.uku.fi/vaitokset pdf-muodossa niille, jotka haluavat tarkemmin selvittää itselleen, mistä aiheistosta tässä esitetyt ajatukset ovat syntyneet.

Biokemialliset markerit ennustetekijöinä

Hyvin monet biokemialliset markerit korreloivat kuolleisuuteen. Jos kuolema tapahtuu hyvin pian tarkasteluajankohdan jälkeen, melkein mikä laboratorioarvo tahansa on huomattavasti normaalista poikkeava ja siten myös tilastollisesti ennustava. Esimerkiksi, jos potilas kuolee 1–2 päivän sisällä tehon tulosta monivamman, septisen shokin, verenvuodon, maksakirroosin tai jonkun muun synn vuoksi, hyvin monet laboratorioarvot ovat kuolemaa edeltävänä päivänä jo poikkeavia. Vuotavan tai traumapotilaan matalin hemoglobiini on todennäköisesti poikkeava, sepsispotilaan CRP on todennäköisesti korkea (CPR ei kylläkään sisälly mihinkään pisteytysjärjestelmään), maksakirroosipotilaan maksa-arvot ovat todennäköisesti poikkeavat jne. Näin ollen, mikään näistä arvoista, vaikka ne tilastollisesti korreloivatkin kauniisti kuolemanriskin kanssa, eivät itse asiassa ennusta kuoleman riskiä, vaan ovat tarkasteluhetkellä jo lähellä olevan kuoleman merkkejä. Onko mitään hyötyä ennustaa sadetta siinä vaiheessa, kun tummia pilviä alkaa jo nousta taivaanrantaan? Kun tarkasteluun otetaan potilaita, joiden hoidon lopputulos tiedetään vasta useiden päivien tai viikkojen monivaiheisen hoitamisen jälkeen, muuttuu

ennustaminen paljon vaikeammaksi, mikäli se perustuu pelkästään tehohoidon alkuvaiheen tietoihin. Hyvin monilla sytokiineilla (esim. TNF- α , IL-6) ja akuutin faasin proteiineilla (esim. Procalcitonini, CRP) on yhteys kuoleman riskiin, mutta mittausajankohdalla on tällöinkin keskeinen merkitys. Esim. CRP reagoi niin hitaasti, että tulopäivänä otetut näytteet eivät ole merkittäviä ja toisaalta joidenkin sytokiinien seerumitaso on niin lyhykestoinen, että näytteenoton tulee osua juuri oikeaan kohtaan. Laboratorioarvojen käytöstä ennustetekijöinä ja niiden kriittisestä analysoinnista on tehty viime vuosina ainakin kaksi hyvää katsausta, joita voi tässä yhteydessä suositella. (Randolph et al. 1998; Fischer et al. 2003)

Laktaattipitoisuuden nousu veressä liittyy tehohoidon alkuvaiheen kriisitilanteisiin monella eri mekanismilla. Tavallisin ja tärkein laktaatin nousun eli hyperlaktatemian syy on kudosten hapen puute. Tilanteesta riippuen samanaikaisesti voi syntyä myös asidoosi, vaikkakaan asidoosi ja laktaatti eivät ole saman kemiallisen prosessin tulosta. Hapenpuutteen lisäksi laktaatin nousun voi aiheuttaa sympatomiemeettien, kuten adrenaliinin aiheuttama stimulaatio glukoosiaineenvaihdunnassa. Adrenaliini voi olla peräisin lääkkeistä, mutta yhtä hyvin myös elimistöstä. Jokaiseen voimakkaaseen ja pitkäkestoiseen li-

hastyöhön liittyy laktaatin tuotantoa voimakkaimmin rasitetuissa lihasryhmissä, kun taas levossa oleva osa lihaksista saattaa käyttää laktaattia energiantuotantonsa. Tehohoidon alkuvaiheeseen liittyy usein voimakas hengitysilhasten käyttö uupumuksen rajalle asti, ja tämä selittää laktaatin nousun joissakin tapauksissa. Akuutti keuhkovaurio aiheuttaa lisääntyneen laktaatin tuotannon keuhkokudoksesta. Sepsis puolestaan aiheuttaa häiriön mitokondriaaliseen hapenkuljetusketjuun, joka johtaa solujen lisääntyneeseen laktaatin tuotantoon.

Lopullinen laktaatin veripitoisuus on aina tuotannon ja eliminaation välisen tasapainon tulos. Merkittävin elin laktaatin eliminaatiossa on maksa. Näin ollen laktaatin nousu voi liittyä akuutisti ja vaikeasti sairaan tehohoitopotilaan hoidon alkuvaiheeseen monella tavalla eikä kliinisin merkein usein olekaan mahdollista tietää, mistä laktaatti milloinkin on peräisin. Useissa tutkimuksissa on havaittu, että laktaattipitoisuuden nousuun liittyy kohonnut kuoleman riski. Hyvänlaatuisen laktaatin nousu korjaantuu nopeasti. Pitkittänyt laktaatin nousu on merkki vakavasta häiriöstä jossakin laktaattia tuottavista mekanismeista. Laktaatti ja etenkin sen käyttäytyminen ensimmäisten tehohoitopäivien aikana on osoittautunut hyväksi ennustetekijäksi tehohoitopotilailla ja tässä yhteydessä mainitsen vain kaksi tuoretta tutkimusta, jotka antavat hyvän kuvan laktaatista ennustetekijänä (Smith et al. 2001; Husain et al. 2003). Smithin työssä ennusteen kannalta käyttökelpoisimmat raja-arvot olivat selvästi aikaisemmin julkaistuja matalammat, tulovaiheessa 1,5 mmol/L ja 24 tunnin kohdalla 1,0 mmol/L niillä potilailla, joiden tulovaiheen arvo ylitti tuon mainitun 1,5 mmol/L. Arvio tehtiin ROC-käyriä hyväksi käyttäen, jolloin esille saatiin paras kompromissi sensitiivisyyden ja spesifisyyden välillä. Monissa tutkimuksissa, omamme mukaan lukien, on tehohoitopotilaan laktaattitaso raja-arvona käytetty arvoja väliltä 2,0–2,5 mmol/L.

Lead-time bias, aikafaktori

Tehohoito on kiitollinen tutkimuskohde kuolleisuuden ennustetekijöiden selvittelyssä, koska kuolema on näennäisen yksiselitteinen hoidon lopputulos ja tehohoitopotilailla melko tavallinenkin. Melko pieneenkin otokseen sisältyy kuolemia tutkimuksen ja tilastollisen analyysin kannalta riittävä määrä. Yksiselitteisyydestä huolimatta kuolemaan liittyy ongelmia. Lopputulosmuuttujana kuolemaa käsitellään useimmiten sairaalakuolleisuutena, mutta maantieteelliset ja alueelliset erot jatko-

hoidon porrastuksessa saattavat aiheuttaa melkoista vaihtelua aineistojen välille. On tavallista, että sairaalakuolleisuus on noin kaksi kertaa korkeampi kuin tehohoitokuolleisuus. Omassa monikeskusaineistossamme (n=11 889) tehohoitokuolleisuus oli 11 % ja sairaalakuolleisuus 20 %. Verenkierrovajauspotilaiden (n=83) sairaalakuolleisuus oli 40 %, kun taas kuuden kuukauden kuolleisuus nousi 51 %:iin. Näin ollen lopputulosmuuttujan tarkasteluajankohdalla voi olla ratkaiseva merkitys tutkimusten tulkinneille. Griffithin kuuluisassa glutamiinitutkimuksessa viimeinen tarkasteluajankohda ja samalla ainoa, jossa hoito- ja kontrolliryhmien välillä havaittiin tilastollinen ero, oli 6 kk hoitotapahtuman jälkeen mitattu kuolleisuus (Griffiths 1997). Käytettäessä sairauden vaikeusastetta kuvaavia mittareita (sickness severity scoring = SSS), kuten APACHE:a ja SAPS:a ennustemallin pohjana on erittäin tärkeä huomata tarkasteluajankohdan ajallinen yhteys lopputulokseen. Esimerkiksi APACHE III:n kehittelyyn otettiin mukaan potilaat, joiden hoitoaika teholla ylitti 8 tuntia. Lyhyen hoitajakson potilaita on lähes kaikissa aineistoissa paljon ja siten kehiteltävänä oleva malli painottuu tähän ryhmään. Tutkimusraporteissa on useimmiten erittäin huonosti kerrottu, kuinka kauan mittauksia ja myös havainnointia pisteiden keruuta varten on jatkettu kuolemaa lähestyvillä potilailla. Jos havainnointia jatketaan lähes elvytystoimien alkamiseen asti, on täysin varmaa, että saadaan poikkeavia arvoja. Ovatkohan nämä arvot kuolemaa ennustavia tekijöitä vai väistämättömän kuoleman merkkejä? Tämän pohdiskelun jälkeen on ymmärrettävää ja voidaan olettaa, että näin kehitellyt pisteytykseen perustuvat ennustemallit ennustavat huonosti kuolemaa pitkään tehohoidossa olevilla potilailla. Yksi varaus tähän täytyy kuitenkin tehdä: tärkein kuolinsyy pitkittyneen tehohoidon jälkeen on monielinvaurio eli MOF. Akuutti sairaus johtaa MOF:n kehittymiseen ja tutkimusten mukaan se johtaa sitä vaikeampaan ja sitä useammin MOF:iin, mitä vakavampi akuutti sairaus on. Trauman vaikeusaste esim. traumamittareilla mitattuna korreloi hyvin monielinvaurion vaikeusasteeseen. Traumamittarit ja sairauden vaikeusasteittarit ovat tässä suhteessa hyvin rinnasteisia.

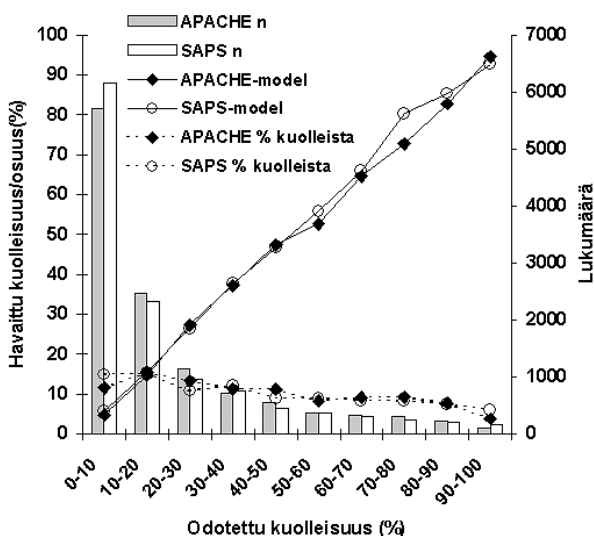
Tehohoidon käynnistämisen oikea-aikaisuudella voi olla keskeinen merkitys hoidon lopputuloksen kannalta ja merkitys voi joskus olla paljon suurempi kuin sillä, miten ja mitä hoitoa potilas saa. Tämä tulee esille esimerkiksi Riversin vaikean sepsiksen ja septisen sokin varhaisen vaiheen hoitoa selvittäneessä tutkimuksessa (Rivers et al. 2001).

Ennustamisen vaikeus, joukoista yksilöön

Tehohoito on runsaasti resursseja käyttävä yksikkö ennen kaikkea siksi, että hoidon toteuttaminen vaatii paljon ihmistyövoimaa. Potilasaineistossa voidaan erottaa kaksi erilaista pääryhmää, joiden hoidon sisältö, ennustetekijät ja resursointi poikkeavat huomattavasti toisistaan. Suuri osa tehohoitopotilaista viettää teholla vain muutamia päiviä ja merkittävä osa näistä potilaista tulee teholle elekttiivisen tai päivystysluonteisen leikkauksen jälkeiseen tarkkailuun. Ennuste on tällöin yleensä varsin hyvä. Osa lyhyen hoitajakson potilaista on sellaisia, joiden sairaus johtaa nopeasti menehtymiseen elvytysyrityksistä huolimatta ja hoitoaika jää sen vuoksi lyhyeksi. Itse asiassa kaikista teholla kuolleista potilaista 52 % oli ollut teholla alle 2 vrk. Tietty osa lyhyen hoitajakson potilaista siirretään nopeasti teholta eteenpäin sen vuoksi, että kokonaisennuste arvioidaan huonoksi eikä pitkää tehohoitajaksoa pidetä perusteltuna. Heidän kuolemanriskiinsä vaikuttaa eniten se sairaus tai vamma, joka heidät on tehohoitoon tuonut. Vaikka näiden lyhyen hoitoajan potilaiden osuus kaikista potilaista on suuri, heidän kuluttamansa resurssit ovat huomattavasti heidän lukumääränsä suhteellista osuutta pienemmät.

Toinen ja täysin erilainen potilasjoukko on tehohoidossa pitkään olevat potilaat. Pitkälle tehohoidolle ei ole olemassa tarkkaa määritelmää, mutta 7 vrk:n tehohoitajakso on sen vuoksi käyttökelpoinen, että vähintään 7 vrk tehohoidossa olevat poti-

Kuva 1. Ennustemallien kalibraatiokäyrät. APACHE-mallin H^* on 11,1 ($p=0,27$) ja ROC-AUC 0,84. SAPS-mallin H^* on 8,9 ($p=0,45$ ja ROC-AUC 0,83), jotka kuvastavat hyvää toimivuutta.



laat käyttävät noin 50 % kaikista tehohoidon resursseista useiden kansallisten ja kansainvälisten selvitysten perusteella. Pitkän tehohoidon syynä on lähes aina monielinvaurion kehittyminen tai vaikea aivovamma. Koska pitkäkestoinen tehohoito kuluttaa suhteettoman suuren osan tehohoidon resursseista, on siihen johtavien syiden ja ennustetekijöiden tutkiminen tärkeä tehohoitotutkimuksen osa-alue. Pitkäkestoisen tehohoidon potilaiden ennusteeseen vaikuttaa hyvin keskeisesti myös annetun hoidon laatu toisin kuin lyhyen hoitajakson jälkeen, jossa perussairaus suuremmissa määrin vaikuttaa hoidon lopputulokseen. Pitkään tehohoidossa olevien potilaiden hoidossa erilaisten tukihoidojen, kuten ravitsemuksen, makuuhaavojen ehkäisyyn, sekundääri-infektoiden torjunnan ja nivelkontraaktuurien estämisen ja muiden kuntouttavien toimenpiteiden merkitys korostuu.

Yksilön vai joukon ennuste

Tarkasteltaessa ennustemallin toimintaa kalibraatiokäyrällä todetaan, että hyvinkin toimiva ennustemalli sisältää sen tosiasian, että suurin osa kuolemista osuu potilasjoukkoon, jonka kuoleman probabiliateetti on alle 0,5 (kuva 1). Yleensä jako ennusteen perusteella tehdään 0,5:n probabiliateetin kohdassa, mutta paras kompromissi sensitiivisyyden ja spesifisyyden (sensitiivisyyden ja spesifisyyden summan maksimi) välillä on matalammalla. Koska yli puolella kaikista kuolleista kuoleman riski on alle 0,5 (ts. heidät olisi tapauskohtaisesti luokiteltu selviäviin), joten sensitiivisyys on väkisininkin alle 50 %. Näin ollen on selvää, että ennustemalli ei juurikaan anna käyttökelpoista tietoa yksilökohtaisen kuolemanriskin ennustamiseen muuten, kuin korkeintaan hyvin suuren riskin potilaiden osalta. Ennustemalli kertoo siis melko luotettavasti sen, että tietty määrä tarkasteluryhmän potilaista tulee menehtymään, mutta se ei kerro, ketä he ovat.

Kuten oma tutkimuksemme selvästi osoittaa, tehohoidon alkuvaiheeseen perustuva, hyvin toimiva ennustemalli toimii huonosti pitkään tehohoidossa olevien potilaiden kohdalla. Havaittu kuolleisuus ei juurikaan riipu alkuvaiheen sairauden vaikeusasteen perusteella lasketusta kuoleman riskistä ja kalibraatiokäyrä on lähes vaakasuora. Mistä hoidon lopputulos pitkän tehohoidon jälkeen sitten riippuu? Useita ennustetekijöitä, joiden tiedetään olevan yhteydessä selviämiseen, puuttuu useimmista ennustemalleista. Tällaisia ovat esim. geneettinen alttius, komplisoitunut diabetes, runsas alkoholin käyttö, runsas ylipaino, alkuvaiheen hoidon viiveet, hoitovirheet, uu-

sintaleikkauksen tai muun tarpeellisen leikkauksen viivästyminen ja infektiot (mukana ODIN-mallissa, (Fagon et al. 1993)). Maalaisjärjellä voisi ajatella, että oheisen listan tekijöillä on enemmän merkitystä yli viikon kestäväen tehohoidon lopputulokseen kuin tulopäivän kaliumilla, natriumilla, pulsilla tai jopa verenpaineella. Siitä huolimatta nämä tekijät eivät ole mukana nykyisissä ennustemalleissa. Etenkin vanhuspotilaiden osalta huomiotani on herättänyt anamneesin merkitys. Omaisilta saa usein selvän kuvan vanhuspotilaan elämäntilasta juuri ennen tehohoitoon päättymistä. Mikäli anamneesissa on piirteitä, joista selvästi ilmenee nopeatahtinen elämäntilasta kaventuminen, liikkumisen vähentyminen ja avuntarpeen lisääntyminen, jotka johtavat alentuneeseen elämänlaatuun, tehohoidon keinoin potilasta tuskin on mahdollista siirtää elämäntilastaan paremmalle tasolle. Tehohoitoon joutumisen syynä on tällöin joku niistä mekanismeista, joilla tämä elämä on päättymässä. Jos elämänlaadun alenemisen taustalla on selkeä hoidettavissa oleva sairaus, tilanne on toinen. Pitäisikö tämän tyyppinen anamnestinen tieto saada osaksi ennustemallia, täytyy tutkimuksella selvittää. Osasyynä pitkittyneen tehohoidon tutkimusten vähäisyyteen on varmaankin se, että yli viikon tehohoitoa saavia potilaita on vain noin 10 % kaikista ja kuolleisuus tässä ryhmässä on yli 30 %, joten kokonaisuutena täytyy olla melko suuri. Tästä syystä pitkään tehohoitoon keskittyviä ennustemalleja ei erikseen ole luotu. Suomalainen monikeskusaineisto antaisi tämän suuntaiseen tutkimukseen hyvät lähtökohdat ainakin aineiston koon suhteen. Perinteiset tilastomatemaattiset menetelmät asettavat melko tiukkoja rajoja ennustemuuttujille ja niiden välisille riippuvuuksille, mutta uudemmat tekniikat ovat tässä suhteessa vähemmän vaativia tai pystyvät kontrolloimaan riippuvuuden. Muutamia esimerkkejä esim. neural networks-tekniikkaan perustuvista ennustemalleista on julkaistu ja niiden perusteella sensitiivisyys ja spesifisyys ovat ai- van uudella tasolla (Dybowski et al. 1996), (Hanisch

et al. 1998), (Seely and Christou 2000). Menetelmät ovat kuitenkin tiedonkäsittelyn kannalta vaativia ja tähän mennessä kehitetyt mallit perustuvat pieniin aineistoihin eivätkä erityisesti pitkään tehohoidossa oleviin potilaisiin. Tämän hetken tietämyksen valossa ei jää muuta vaihtoehtoa kuin luottaa kokeneen lääkärin arvioon ja jatkaa hoitoa niin kauan kuin katsotaan toipumisen mahdollisuuksia olevan olemassa. Ennustemallit eivät lopputuloksen arviointia tee lääkärille yhtään helpommaksi. □

Lähdeluettelo:

- Dybowski, R, ym. Prediction of outcome in critically ill patients using artificial neural network synthesised by genetic algorithm. *Lancet* 1996;347(9009):1146–50.
- Fagon, J Y, ym. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med* 1993;19(3):137–44.
- Fischer, J E, ym. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29(7):1043–51.
- Griffiths, R D. Outcome of critically ill patients after supplementation with glutamine. *Nutrition* 1997;13(7–8):752–4.
- Hanisch, E, ym. Individuelle Prognose bei kritisch Kranken Patienten mit septischem Schock durch ein neuronales Netz?. *Chirurg* 1998;69(1):77–81.
- Husain, F A, ym. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185(5):485–91.
- Randolph, A G, ym. Understanding articles describing clinical prediction tools. *Evidence Based Medicine in Critical Care Group. Crit Care Med* 1998;26(9):1603–12.
- Rivers, E, ym. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368–1377.
- Seely, A J, ym. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000;28(7):2193–200.
- Smith, I, ym. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27(1):74–83.

Matti Suistomaa

LT, anesthesiologian erikoislääkäri

Va johtajaylilääkäri

matti.suistomaa@esshp.fi

Etelä-Savon sairaanhoitopiirin ky