



väitös

Jukka Vaahersalo

LL (väit), ylilääkäri
HUS Lohjan sairaala
Akuutti tulostyksikkö, päivystys
jukka.vaahersalo[a]hus.fi

SAIRAALAN ULKOPUOLELLA SYDÄNPYSÄHDYKSESTÄ ELVYTETTYJEN POTILAIEN TEHOHOITO SUOMESSA

Jukka Vaahersalo

27.5.2016 Helsingin yliopisto

Vastaväittäjä

Professori Kjetil Sunde, Oslo yliopisto, Norja

Esitarkastajat

Dosentti Mika Laine, Helsingin yliopisto
Dosentti Mika Valtonen, Turun yliopisto

Väitöskirja ja osatyöt:

Incidence and outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients in Finnish intensive care units.
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-2178-3>

- I. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen KM, Kurolo J, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Lund V, Reinikainen M, Kiviniemi O, Silfvast T, Kuisma M, Varpula T, Pettilä V; FINN-RESUSCI Study Group. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 2013; 39:826-837.
- II. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, Kurolo J, Tiainen M, Raj R, Pettilä V, Varpula T, Skrifvars M.B; FINNRESUSCI Study Group. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med.* 2014; 42:1463-1470
- III. Vaahersalo J, Skrifvars M.B, Pulkki K, Stridsberg M, Røsjø H, Hovilehto S, Tiainen M, Varpula T, Pettilä V, Ruokonen E; FINNRESUSCI Laboratory Study Group. Admission interleukin-6 is associated with post resuscitation organ dysfunction and predicts long-term neurological outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2014; 85:1573-1579
- IV. Helge Røsjø, Jukka Vaahersalo, Tor-Arne Hagve, Ville Pettilä, Jouni Kurolo, Torbjørn Omland, FINN-RESUSCI Laboratory Study Group. Prognostic value of high-sensitivity troponin T levels in patients with ventricular arrhythmias and out-of-hospital cardiac arrest: data from the prospective FINNRESUSCI Study. *Crit Care* 2014; 18(6):605.

► Sairaalan ulkopuolella tapahtuva sydänpysähdys (OHCA) on edelleen yksi merkittävistä kuolinsyistä länsimaisissa yhteiskunnissa. Sydänpysähdysten etiologia on muuttunut ja hoito kehittynyt, mutta silti kokonaiskuolleisuus on edelleen korkea. Sydänpysähdyspotilaiden ennusteeseen vaikuttavat useat tunnetut tekijät, kuten sydänpysähdysten kesto, alkurytmi, elvytyksen laatu ja siihen liittyvät viiveet sekä potilaan aiemmat perussairaudet (1). Vaikkakin sydänpysähdysten syy on useimmiten akuutti koronaaritauti tai rytmihäiriö, eli ns. sydänperäinen syy (2), on aivovaurio kuitenkin selvästi pääasiallinen syy potilaiden menehtymiseen sydänpysähdysten jälkeen (3). Viilennyshoidon (32°–34°) on todettu parantavan erityisesti kammiovärinästä (VF) elvytettyjen potilaiden ennustetta sydänpysähdysten jälkeen (4, 5), ja se onkin kuulunut kansainvälisiin hoitosuosituksiin jo yli 10 vuoden ajan (6). Suositus ulotettiin koskemaan kaikista alkurytmeistä elvytettyjä potilaita vuonna 2010, vaikka näyttö

ei-iskettävistä rytmeistä elvytettyjen kohdalla puuttuikin (7). Nykyisissä hoitosuosituksissa puhutaan mieluummin tavoiteohjattusta lämpötilan kontrolloinnista (32°–36°) ja se on ulotettu koskemaan kaikkia sydänpysähdysten saaneita potilaita, jotka valikoituvat tehohoitoon (8). Hyvin tärkeä apuväline kliinisessä työssä sydänpysähdyspotilaiden kanssa olisi luotettava menetelmä ennustearvion tekemiseen jo hoidon alkuvaiheessa. Tämä voisi auttaa kliinikkoa päätöksenteossa, kun mietitään esimerkiksi tehohoidon aloitusta tai tehohoidosta luopumista, mikäli ennuste näyttää ei-toivotulta.

Tavoitteet

Tämän väitöskirjatutkimuksen tavoitteena oli selvittää sairaalan ulkopuolella sydänpysähdysten saaneiden potilaiden esiintyvyyttä suomalaisilla teho-osastoilla ja neurologiset toipumistulokset vuoden kuluttua sydänpysähdyksestä. Lisäksi selvitettiin viilennyshoidon käyttöä, valtimoverikaasujen ja erilaisten biomarkkereiden yhteyttä



Vastaväittäjä Kjetil Sunde, väittelijä Jukka Vaahersalo ja kustos Ville Pettilä

Normaaliarvoja korkeampi hiilidioksidin osapaine valtimoveressä assosioitui hyvään ennusteeseen.

neurologiseen toipumiseen tehohoitueilla sydänpysähdyspotilailla.

Potilaat ja menetelmät

Väitöskirja koostui neljästä osatyöstä, jotka kaikki ovat osa kansallista prospektiivista FINNRESUSCI-tutkimusta. FINNRESUSCI-tutkimukseen osallistui 21 Suomen 22:sta sydänpysähdyspotilaita hoitavista teho-osastoista, jotka vastasivat maantieteellisesti noin 98 % Suomen aikuisväestön hoidon järjestämisestä. Tutkimukseen kerättiin kaikki yhden vuoden aikana (3/2010–2/2011) sairaalan ulkopuolella sydänpysähdysten saaneet aikuispotilaat, jotka päätyivät teho-osastolle jatkohoittoon. Potilaista kerättiin www-pohjaisilla tutkimuslomakkeilla tietoja

itse elvytystapahtumasta ja päivittäisestä tehohoidosta. Nämä tiedot yhdistettiin kansallisen tehohoitokonsortion ylläpitämään tehohoidon rutiini nk. Intensium -tietokantaan. Potilailta kerättiin verinäytteitä neljässä aikapisteessä (0–6 h, 24 h, 48 h ja 72 h) teholle tulosta ja kaikkien potilaiden neurologinen toipuminen arvioitiin CPC-luokituksen avulla yhden neurologin toimesta vuoden kuluttua sydänpysähdyksestä.

Osatyöhön I otettiin mukaan kaikki FINNRESUSCI-tutkimuksen potilaat (n=548) ja laskettiin OHCA-potilaiden esiintyvyys ja alkurytmien jakauma teho-osastoilla. Lisäksi analysoitiin viilennyshoidon käyttöä sekä neurologista toipumista eri alkurytmeistä elvytetyillä potilailla.

Osatyössä II analysoitiin ne hengityslaittehoitossa olleet potilaat, joiden valtimoverinäytteet oli tietojärjestelmässä (n=409), ja selvitettiin ensimmäisen tehohoitovuorokauden verikaasujen (PaO₂ ja PaCO₂) keskipitoisuuksien ja aikapainotettujen pitoisuuksien vaikutusta neurologiseen toipumiseen.

Osatyössä III ja IV analysoitiin vain iskettävistä alkurytmeistä (VF/VT) elvytettyjä potilaita ja näiden potilaiden verinäytteistä erilaisia biomarkkereita. Osatyössä III tutkittiin sekä tulehduksellisten biomarkkereiden interleukiini-6:n (IL-6) ja hs-CRP:n että neurologista vauriota kuvaavan markkerin, proteiini S-100B:n yhteyttä elinvaurioiden syntyyn ja

>>

yhden vuoden neurologisiin toipumistuloksiin.

Osatyössä IV mitattiin sydänperäistä vauriota kuvaavan troponiini-markkerin (hs-TnT) pitoisuudet ja selvitettiin olisiko arvoilla vaikutusta elvytettyjen potilaiden lyhyt- tai pitkäaikaiseen ennusteeseen.

Tulokset

FINNRESUSCI-tutkimukseen kerättiin yhteensä 548 potilasta, joista 311 (56,8%) oli elvytetty iskettävistä (VF/VT) rytmeistä ja 237 (43,2%) muista lähtörytmeistä (PEA/ASY). OHCA-potilaiden esiintyvyys teho-osastoilla oli siis 13/100 000/vuosi. Tehohoittoon tullessa potilasta 504 (92%) oli tajuttomia ja näistä 311 potilaalle aloitettiin viilennyshoito, 85,8%:lle VF/VT-potilaista ja 31,4%:lle muista rytmeistä elvytetyille. Kokonaisuutena näistä 504:stä potilaasta 184 (37,2%) toipui neurologisesti hyvin (CPC 1-2), VF/VT-ryhmästä 52,9% ja ASY/PEA ryhmästä 17,1%. Viilennys-hoidetuista potilaista neurologisesti toipui hyvin VF/VT-ryhmästä 58% ja PEA/ASY-ryhmästä 19,4%. Viilennys-hoidolla ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta toipumistuloksiin PEA/ASY-ryhmässä (19,4% vs. 16,0%).

Normaaliarvoja korkeampi hiilidioksidin (CO₂) osapaine valtimoveressä assosioitui hyvään ennusteeseen, vastaavasti hapen (O₂) osapaineella ei ollut itsenäistä vaikutusta hyvään taikka huonoon ennusteeseen ensimmäisen 24 tunnin tehohoidon aikana. Monimuuttujamallissa todettiin, että potilaat joiden CO₂ ja O₂ osapaineiden keskipitoisuudet olivat korkeimmat toipuivat paremmin kuin oli ennustemallin mukaan odotettavissa OR 3,2 (95% CI 1,1-9,2).

Tulovaiheen korkeat IL-6 ja proteiini S100-B arvot assosioituvat sydänpysähdyksen kestoon ja huonoon neurologiseen toipumiseen

($p < 0.001$) ja lisäksi IL-6 assosioitui myös myöhemmin kehittyvään elin-vaurion syntymiseen ($p < 0.001$). ROC analyysissä tulovaiheen IL-6 AUC-arvot olivat elin-vaurion synnyllä 0,679 ja vastaavasti huonolle toipumiselle 0,711. Monimuuttujamallissa vain ikä, ROSC-aika ja IL-6 ennustivat itsenäisesti huonoa neurologista toipumista vuoden kohdalla sydänpysähdyksestä.

Herkkä troponiini-T (hs-TnT) arvo oli koholla kaikilla potilailla, huonosti toipuneilla selvästi enemmän, mutta

Monimuuttujamallissa vain ikä, ROSC-aika ja IL-6 ennustivat itsenäisesti huonoa neurologista toipumista.

tilastollista eroa ei kuitenkaan saatu esille sairaalakuolleisuuden osalta. Monimuuttuja analyysissä hs-TnT ei myöskään tuonut lisäarvoa jo aiemmin tiedossa olleiden ennustetekijöiden lisäksi neurologisen toipumisen arvioimiseen.

Johtopäätökset

Viilennyshoito tai tavoiteohjattu lämpötilakontrolloitu hoito on laajasti kliinisessä käytössä teho-osastoilla koko Suomessa. Hoidon käyttö on lisääntynyt selvästi vuodesta 2007

(9) ja nyt valtaosalle kammiovärinästä elvytettyistä potilaista lämpötilan kontrollointi kuuluu hoitoon ja hoidosta pidättäytymiselle on kliiniset perusteet. FINNRESUSCI-tutkimuksen mukaan erityisesti kammiovärinästä elvytettyjen potilaiden hoitotulokset ovat Suomessa vähintään yhtä hyvät kuin aiemmissa laajoissa kansainvälisissä tutkimuksissa (10–12). Hyvät hoitotulokset koskivat koko Suomea, ei ainoastaan suurimpia keskuksia kuten yliopistosairaaloiden teho-osastoja. Muista lähtörytmeistä elvytettyjen potilaiden ennuste on selvästi huonompi riippumatta siitä annetaanko viilennyshoitoa vai ei.

Hyperoksiaa esiintyy suomalaisessa aineistossa huomattavan vähän verrattuna tutkimuksiin, jotka ovat raportoineet hyperoksian haitallisuudesta (13, 14). Suomessa näyttää siis toteutuvan varsin hyvin myös kansainväliset hoitosuosituksen välittömästi elvytyksen jälkeisen ventilaation hoidon suhteen (8, 15). Hengityskoneen säädöillä, jotka vaikuttavat valtimoveren O₂ ja CO₂ osapaineisiin, on vaikutusta toipumiseen. Hyperventilaatio ja hypokapnia on haitallista (16) ja toisaalta lievällä hyperkapnialla voi olla jopa suotuisa vaikutus ennusteeseen. Huolimatta tulovaiheen IL-6 arvojen tuloksista, mitään mitatuista laboratorioarvoista ei voida yksinään hyödyntää sydänpysähdyspotilaiden ennusteen arvioimisessa. IL-6 voisi olla hyödyllinen postresuskitatiohoidon yksilöllisessä suunnittelussa, mutta varsinaisen ennusteen arvioon tarvitaan monen tekijän huomioimista (17, 18). ■

Viitteet

1. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63–81.
2. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from

- out-of-hospital cardiac arrest—a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2012;83:1427–33.
3. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, *ym*. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972–80.
 4. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–56.
 5. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, *ym*. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414–8.
 6. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, *ym*. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003;108:118–21.
 7. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, *ym*. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219–76.
 8. Nolan JP, Soar J, Cariou A, *ym*. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202–22.
 9. Reinikainen M, Oksanen T, Leppänen P, *ym*. Mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients has decreased in the era of therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:110–5.
 10. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, *ym*. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? insights from a large registry. *Circulation* 2011;123:877–86.
 11. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, *ym*. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:926–34.
 12. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, *ym*. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197–206.
 13. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, *ym*. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303:2165–71.
 14. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, *ym*. Relationship Between Supranormal Oxygen Tension and Outcome After Resuscitation From Cardiac Arrest. *Circulation* 2011;123:2717–22.
 15. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, *ym*. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100–47.
 16. Schneider A, Eastwood GM, Bellomo R, *ym*. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:927–34.
 17. Scolletta S, Donadello K, Santonocito C, Franchi F, Taccone FS. Biomarkers as predictors of outcome after cardiac arrest. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:687–99.
 18. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, *ym*. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779–89.