

## Ei hydroksietyylitärkkelystä potilaille

**Suonensisäinen nestehoito** on yleisimpiä sairaalassa annettavia hoitoja. Tavanomaiset Ringerin liuoksen kaltaiset balansoidut suolaliuokset ovat päivystyspoliklinikoissa, leikkaussaleissa sekä teho- ja vuodeosastoilla saaneet vuosien saatossa seurakseen albumiinin ja synteettiset kolloidit, kuten gelatiinin ja hydroksietyylitärkkelysvalmisteet (HES). Perusteena kolloidien hyödyntämiselle ovat olleet pienet, yhdessä keskuksessa tehdyt, usein satunnaistetut mutta pääsääntöisesti avoimet tutkimukset, joissa kolloideja käytettäessä annetut nestemäärät ovat olleet tavallista pienempiä. Tämän on ajateltu liittyvän verisuonten endoteelin pienempään läpäisevyyteen ja plasman suurempaan kolloidiosmoottiseen paineeseen, jolloin nesteen niin sanottu täytövaikutus on ollut suurempi ja pitkäkestoisempi.

Suoneen annettavien HES-molekyyliden on osoitettu kertyvän makrofagijärjestelmään, munuaisiin ja maksaan, ja aiheuttavan kutinaa. Suuren molekyyliekoon (HES 200/0.5) valmisteista luovuttiin laajan kontrolloidun VI-SEP-tutkimuksen osoitettua, että niihin liittyy akuutin munuaisvaurion riski, munuaiskorvaushoidon tarpeen (RRT, renal replacement therapy) suurentuminen ja kuolleisuuden lisääntyminen (Brunkhorst ym. 2008). Tästä huolimatta turvalliseksi mainostettuja uudempiä tuotteita (HES 130/0.42 ja HES 130/0.4) on käytetty yhä enemmän leikkaus- ja tehoosastoilla Suomessa ja maailmalla.

Skandinaavisessa 6S-tutkimuksessa 800:n septistä sokkia sairastaneen potilaan aineistossa HES 130/0.42 liuoksen osoitettiin lisäävän Ringerin liuokseen verrattuna merkittävästi RRT-hoidon tarvetta ja 90 päivän kuolleisuutta sekä näiden yhdistelmää (Perner ym. 2012). Australialaisryhmän tekemässä

tuoreessa 7000 tehohoitopotilaan CHEST-tutkimuksessa päädyttiin samankaltaiseen tulokseen, kun HES 130/0.4 lisäsi 0,9-prosenttiseen natriumliuokseen nähden merkittävästi akuutin munuaisvaurion, RRT-hoitojen ja maksavaurion riskiä (Myburgh ym. 2012). Tämä tutkimus osoitti myös harhan kliinisessä käytännössä, koska kaksoissokkoasetelmasa natriumliuosryhmäläisillä nestettä kertyi elimistöön kolmen ensimmäisen vuorokauden aikana vain 61 ml enemmän, millä ei ole kliinistä merkitystä. Molemmista satunnaistetuissa tutkimuksissa annettujen verituotteiden määrä oli suurempi HES-ryhmässä (Myburgh ym. 2012, Perner ym. 2012).

Tutkimustuloksia tarkasteltaessa on huomioitava kaksi lisäseikkaa. Ensiksikin CHEST-tutkimuksessa käytetty vertailuhoito (0,9-prosenttinen natriumliuos) aiheuttaa hyperkloremista asidoosia ja terveille koehenkilöille laskimoinfuusiona annettaessa munuaisten verenkierron heikkenemistä (Chowdhury ym. 2012). Lisäksi ennen-jälkeen-asetelmassa yhden teho-osaston noin 1400 potilaan tutkimuksessa osoitettiin akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden vähenevän osaston siirryttyä käyttämään kloridimäärää rajoittavaa nestehoitoa (Yunos ym. 2012). Voidaankin perustellusti ajatella, että HES-valmisteiden haitat parhaaseen vertailuhoitoon eli Ringerin liuoksen kaltaiseen balansoituu fysiologiseen suolaliuokseen nähden olisivat olleet vielä merkittävämmät. Toiseksi 6S-tutkimukseen otettiin vain septisiä sokkipotilaita ja CHEST-tutkimukseen aikuisia tehohoitopotilaita, mutta sydänkirurgiset ja neurokirurgiset leikkauspotilaat oli pienen kuolemanriskin vuoksi suljettu pois, jottei tutkimuksen otoskokoa olisi tarvinnut moninkertaistaa. Ei ole kuitenkaan mitään syytä olettaa, että lapsi- tai leikkaus-

potilaiden tilanne olisi HES:n vaikutuksen tai munuaisvaurion vaaran suhteen erilainen. Riski voi olla leikkauspotilaille pienempi mutta kuitenkin merkittävä. Siten ei ole eettisesti perusteltua altistaa yhtään uutta potilasryhmää ilmeisille vakaville haitoille, jotka on todettu kahdessa potilasryhmässä ilman osoitettua hyötyä yhdessäkään potilasryhmässä.

Tuoreen suomalaisen havainnoivan monikeskustutkimuksen aineistoon kuului 2901 tehohoitopotilasta. Sen mukaan akuutti munuaisvaurio on ennusteeltaan vakava tila, johon liittyy kaikilla potilailla 34 %:n ja RRT-potilailla 39 %:n riski kuolla 90 päivän aikana (Nisula ym. 2013). CHEST-tutkimuksessa todettu tilastollisesti merkitsevä 1,2 %:n absoluuttinen ero RRT-hoidoissa tehopotilaalla tuntuu pieneltä, mutta se tarkoittaisi Suomessa noin sataa ja Euroopan unionin väestössä (n. 500 milj.) jopa noin kymmentätuhatta ylimääräistä HES-liuksen aiheuttamaa RRT-hoitoa vuosittain.

Uusien lääkkeiden ja kalliiden hoitojen käyttöönoton takana tulisi olla riittävä tutkimusnäyttö kustannusvaikuttavuudesta ja haitoista. Sama koskee myös vanhempia lääkkeitä sekä laite- ja nestehoitoja. Riittävän laajat, satunnaistetut ja sokkoutetut monikeskustutkimukset tuottavat laadukkainta ja harhatonta tietoa annettujen hoitojen hyödyistä ja haitoista. Pieniä tutkimuksia yhdistävät meta-analyysit ovat hyödyllisiä, jos alkuperäistutkimusten potilasvalinta on yhtenäinen

ja tutkimusten laatu hyvä. Huonoista pienistä alkuperäistutkimuksista ei saada millään tilastollisella voimistelulla harhatonta ja hyvää meta-analyysia. Tämä pätee myös HES-valmisteita koskevaan pienistä tutkimuksista koostuvaan yhteensä 1382 potilaan meta-analyysiin (Perel ja Roberts 2012). Sen avulla ei pystytty osoittamaan tai ennakoimaan laajan satunnaistetun tutkimuksen tulosta. Lisäksi osaan varhaisista HES 130/0.4 liuosta koskevista, Cochrane-katsauksesta jo poistetuista tutkimuksista liittyi tieteellinen vilppi.

Lääkärin antaman hoidon kulmakivi on haittan välttäminen. Tätä periaatetta noudattaen meidän tulee viipymättä poistaa kaikki HES-valmisteet nestehoidon valikoimista ja osastojen kaapeista. HES-liuoksia ei saa enää antaa potilaille, ja klinisiä lisätutkimuksia voidaan pitää jopa epäeettisinä. ■



**VILLE PETTILÄ, vt. professori**  
Helsingin yliopisto, kliininen laitos,  
anestesiologia ja tehohoito



**ARI UUSARO, dosentti, apulaisylilääkäri**  
KYS, tehohoidon osasto

### SIDONNAISUUDET

Ville Pettilä: Ei sidonnaisuuksia

Ari Uusaro: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Baxter)

### KIRJALLISUUTTA

• Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, ym. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.

• Chowdhury AD, 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 Plama-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18–24.

• Myburgh J, Finfer S, Bellomo R, ym. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901–11.

• Nisula S, Kaukonen KM, Vaara S, ym. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013 (painossa).

• Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review). *Cochrane Database*

*Syst Rev* 2012;6:CD000567.

• Perner A, Haase N, Guttormsen AB, ym. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124–34.

• Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566–72.