Tampereen yliopisto

NOORA KOSKELA

VERENSIIRROT JA HEMOGLOBIINITAVOITTEET ANEURYSMAATTISILLA LUKINKALVONALAISVUOTOPOTILAILLA MYÖHÄISEN AIVOISKEMIAN EHKÄISYSSÄ

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Helmikuu 2021

TIIVISTELMÄ

Noora Koskela: Verensiirrot ja hemoglobiinitavoitteet aneurysmaattisilla lukinkalvonalaisvuotopotilailla myöhäisen aivoiskemian ehkäisyssä
Syventävä opinnäytetyö
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Helmikuu 2021

Myöhäinen aivoiskemia (DCI; delayed cerebral ischemia) on yksi pelätyimmistä aneurysmaattisen lukinkalvonalaisvuodon (aSAV; aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto) komplikaatioista. Tutkimuksissa siihen on liitetty mm. korkeampi kuolleisuus ja neurologisen toimintakyvyn pysyvä heikkeneminen.Vaikka suoraa yhteyttä ei ole pystytty osoittamaan, yhtenä DCI:n kehittymisen taustalla olevista tekijöistä on pidetty monitekijäisesti syntyvää anemiaa. Tästä johtuen DCI:n ehkäisy- ja hoitomuodoksi on vakiintunut punasolujen antaminen joko ns. restriktiivisen tai liberaalin verensiirtoprotokollan mukaisesti. Edelleen on kuitenkin epäselvää, kumpaa verensiirtotapaa tulisi noudattaa tässä potilasryhmässä: mitä hemoglobiiniarvoa tulisi pitää verensiirron käynnistävänä raja-arvona (ns. transfuusiotrigger) ja mikä tulisi olla hemoglobiinitavoite DCI:n ehkäisemiseksi ja pitkän aikavälin neurologisen toipumisen optimoimiseksi. Myös optimaalisin verensiirtoaikaikkuna on toistaiseksi epäselvä.

Tämä syventävä opintoprojekti on takautuvasti toteutettu rekisteritutkimus, jossa tarkastellaan Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2010–2014 hoidettuja aSAV-potilaita. Tavoitteena oli selvittää, onko matalien hemoglobiiniarvojen, DCI:n ilmaantuvuuden ja heikomman neurologisen toipumisen välillä osoitettavissa yhteys sekä millä hemoglobiiniarvoilla potilaille annettiin punasoluja ja kuinka paljon.

Tutkimuksessa tarkasteltiin 443:en potilaan hemoglobiiniarvoja sekä annettuja punasolusiirtoja seuranta-aikana. Primaarisina päätetapahtumina tarkasteltiin myöhäisen aivoiskemian ilmaantuvuutta sekä potilaiden neurologista tilaa kotiutumisvaiheessa. Tilastollisissa analyyseissä selvitettiin univarianttianalyysinä kahden ensimmäisen seurantapäivän ja koko hoitojakson matalimpien hemoglobiiniarvojen keskiarvot, hemoglobiiniarvojen 90 g/L ja 70 g/L alittumisen ilmaantuvuudet ja niihin assosioituvat punasolusiirrot. Lisäksi analysoitiin punasolusiirtojen ilmaantuvuus sekä keskimääräiset transfuusiotriggerit ja siirretyn veren määrät. Lisäksi selvitettiin hemoglobiiniparametrien ja päätetapahtumien välisiä yhteyksiä.

Tutkimuspopulaatiossa DCI:n ilmaantuvuus oli 38,1 %. Seurantajakson nadir-hemoglobiinien keskiarvo oli 108,3 (±15,1) g/L. Ensimmäisen ja toisen seurantapäivän minimihemoglobiinien keskiarvot olivat 126,2 (±14,3) g/L ja 119,6 (±13,7) g/L. Koko otannasta punasoluja sai 17,9 %. Punasolusiirtoja rekisteröitiin 138, keskimääräinen kerralla siirrettyn veren määrä oli 600 (300–900) ml. Keskimääräinen transfuusiotrigger noudatteli liberaalin verensiirtoprotokollan mukaisia arvoja [hemoglobiini med. 94 (90,75–97) g/L]. Potilaista 10,8 %:lla (n=47) hemoglobiiniarvo tippui seuranta-aikana alle arvon 90 g/L ja näistä potilaista 74,5 % sai punasoluja. DCI- ja non-DCI -ryhmiä vertailtaessa DCI -ryhmän minimihemoglobiinien keskiarvot olivat tilastollisesti merkitsevästi matalammat sekä ensimmäisenä (124,1 ±15,6 g/L vs. 127,6 ±13,3 (p=0,018)) että toisena seurantapäivänä (117,8 ± 14,9 g/L vs. 120,6 ± 12,7 g/L (p=0,036)). Neurologisesti heikommin toipuneilla todettiin matalammat minimihemoglobiiniarvojen mediaanit hyvin toipuneisiin verrattuna (101,0 (94-115) g/L vs. 114 (104-123) g/L (p<0,001)). DCI:n ilmaantuvuuden ja heikomman neurologisen toipumisen havaittiin riippuvan tilastollisesti merkitsevästi hemoglobiiniarvon 90 g/L alittumisesta (p<0,001).

Tutkimuksessa osoitettiin, että sekä matalammat keskimääräiset hemoglobiiniparametrit kahtena ensimmäisenä seurantapäivänä että hemoglobiiniarvon tippuminen alle arvon 90 g/L ovat yhteydessä DCI:n ilmaantumiseen ja heikompaan neurologiseen toipumiseen. Tämän perusteella korkeampi hemoglobiinitavoite erityisesti heti vuodon jälkeisinä päivinä ja hemoglobiinitavoitteen asettaminen vähintään arvon 90 g/L yläpuolelle voisivat ehkäistä DCI:n kehittymistä ja parantaa aSAV-potilaiden ennustetta ainakin lyhyellä aikavälillä.

Avainsanat: Aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto, aSAV, punasolusiirrot, myöhäinen aivoiskemia, DCI

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO **1**
1.1 DCI:n määritelmä 2
1.2 Anemian rooli DCI:n synnyssä 3
1.3 DCI:n hoitokäytännöistä 4
1.3.1 Aivojen hapensaannin fysiologiaa ja entiset hoitokäytännöt 4
1.3.2 Punasolusiirrot 5
1.3.3 Restriktiivinen ja liberaali verensiirtoprotokolla 6
1.3.4 Verensiirtopäätökseen vaikuttavat tekijät 7
1.4 Aikaisempi tutkimus punasolusiirroista SAV-potilailla 8
1.4.1 Verensiirtoprotokollat ja hemoglobiinitavoitteet 8
1.4.2 Punasolusiirtojen vaikutus päätetapahtumiin 9
1.5 Tutkimuksen tavoitteet 10
2 KIRJALLISUUSKTASAUS **11**
2.1 Hakustrategia 11
2.2 Kirjallisuuskatsauksen yhteenveto 14
3 AINEISTO JA MENETELMÄT **18**
3.1 Aineisto 18
3.2 Menetelmät 18
3.3 Tilastolliset menetelmät 19
4 TULOKSET **20**
5 POHDINTA **23**

LÄHTEET **29**

1 JOHDANTO

Myöhäinen aivoiskemia (delayed cerebral ischemia; DCI) on aivovaltimopullistuman eli aivoaneurysman repeämästä aiheutuvan vuodon (aneurysmaattinen lukinkalvonalaisvuoto; aneurysmaattinen subaraknoidaalivuoto; aSAV) uusintavuodon jälkeen pelätyin aSAV:n jälkeinen komplikaatio. Sitä esiintyy 20-30 %:lla aSAV-potilaista ja tyypillisin aikaikkuna sen ilmenemiselle on 3.-14. vuodon jälkeisenä päivänä (ns. DCI -riski-ikkuna) (Wartenberg 2014).
Subaraknoidaalivuotojen esiintyvyys on suurinta työikäisissä, 50-60 vuoden ikäluokissa, minkä vuoksi inhimillisen kärsimyksen lisäksi sen aiheuttamat kansanterveydelliset vaikutukset ovat merkittäviä. DCI on lisäksi merkittävä kuolleisuuden, neurologisen toimintakyvyn alenemisen, invaliditeetin ja elämänlaadun alenemisen aiheuttaja siihen sairastuneilla potilailla. (Macdonald 2013, Francoeur et Mayer 2016) Pelätyksi komplikaation tekee tehokkaiden interventioiden puute; tutkituista hoitomenetelmistä tehokkaaksi on todistettu ainoastaan nimodipiinin käyttö ennaltaehkäisevästi. (Macdonald 2013)
DCI:n patofysiologisten mekanismien on aikaisemmin ajateltu perustuvan suurten aivosuonten supistustilaan (vasospasmi). Tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu myöhäistä aivoiskemiaa ilmaantuvan potilailla, joilla ei ilmaannu samanaikaisesti radiologisesti varmennettua vasospasmia (angiografinen vasospasmi). Lisäksi tutkimuksissa on todettu, että angiografisen vasospasmin sijainti ja radiologisesti varmennettu iskeeminen alue eivät aina vastaa toisiaan. Toisaalta taas kaikki angiografiset vasospasmit eivät johda kliiniseen, oireiseen vasospasmiin tai myöhäisen aivoiskemian ilmaantumiseen. (Francoeur et Mayer 2016, Vergouwen et al 2010) K. Wartenbergin katsausartikkelin mukaan aSAV-potilaista 50-70 %:lla voidaan todeta angiografinen vasospasmi ja näistä 19-46 % johtaa myöhäiseen aivoiskemiaan. (Wartenberg 2014) Nykykäsityksen mukaan DCI:n taustalla oleva prosessi on monitekijäinen ja sen syntymiseen vaikuttavat angiografisen vasospasmin ja aivoarteriolien vasokonstriktion lisäksi aikainen aivovaurio (early brain injury; EBI), kortikaalisesti leviävä iskemia, tromboosien ja embolioiden muodostuminen sekä aivoverenkierron autoregulaation häiriötila. (Macdonald 2014)

1.1 DCI:n määritelmä

Koska DCI:n patogeneesi ja patofysiologiset mekanismit ovat edelleen epäselviä, tutkimuksissa on pitkään käytetty vaihtelevasti erilaisia radiologisia ja kliinisiä määritelmiä ja käsitteenä ilmiöstä puhutaan lukuisilla eri nimityksillä. Erityisen ongelmallista standardoidun kansainvälisesti hyväksytyn määritelmän ja yksiselitteisen terminologian puuttuminen on luotettavan, keskenään vertailukelpoisen tutkimuksen tuottamisen kannalta. Vuonna 2010 julkaistussa artikkelissa asiantuntijaryhmä suositti DCI:n määriteltävän tutkimuksissa puhtaasti päätetapahtumana, jotta tutkimusten vastetapahtumia voidaan arvioida objektiivisesti ja vertailla luotettavasti. Työryhmä ehdotti DCI:n määriteltävän kliinisenä neurologisen tilan laskuna, joka ilmenee vähintään tunnin ajan kestävänä uutena paikallisena neurologisena puutosoireena (hemipareesi, afasia, apraksia, hemianopia, neglect) tai tajunnan laskuna (vähintään kahden pisteen lasku Glascow Coma Scale (GCS) -asteikolla arvioituna). Neurologisen tilan muutoksen ja aneurysman tukkimistoimenpiteen välillä tulisi olla riittävän pituinen aika niin, että tilan muutos ei ole sillä selitettävissä. Lisäksi muut etiologiset tekijät (mm. elektrolyyttihäiriöt ja uusintavuoto) tulisi sulkea pois riittävällä kuvantamisella ja laboratoriotutkimuksilla diagnoosin tekemiseksi. (Vergouwen et al 2010)

Koska DCI on kuitenkin puhtaasti kliinisenä poissulkudiagnoosina haastava tehdä ja radiologisen varmennusmenetelmän puuttuminen tekee objektiivisesti vertailtavan ja luotettavasti toistettavan tutkimuksen tekemisen lähes mahdottomaksi, asiantuntijaryhmä suositti tutkimuksissa DCI:n primaarisena päätetapahtumana arvioitavan radiologisesti varmennettujen aivoinfarktien ilmaantuvuutta ja neurologista toimintakykyä kolme kuukauden kuluttua vuodosta. Tämä mahdollistaa tutkimuksen tekemisen myös potilailla, joilla on alentunut tajunnantaso. Koska aivoinfarkti on syvän aivoiskemian patologinen päätetapahtuma, artikkelissa todettiin aivoinfarktien jälkeisen pitkän aikavälin neurologisen toimintakyvyn arvioimisen mahdollisesti arvioivan subakuutissa tilanteessa tehtyä kliinistä arviota luotettavammin myös DCI:n vaikuttavuutta. Työryhmä ehdotti aivoinfarktin määriteltävän joko kuoleman jälkeisenä tai radiologisena diagnoosina kuuden viikon sisällä primaarivuodosta tai kuusi viikkoa ennen kuolemaa, kun muutosta ei ole näkynyt kuvantamisella aneurysman tukkimistoimenpiteen jälkeisten 24 ja 48 tunnin välillä ja muut välittömät syyt, kuten endovaskulaarisen hoidon komplikaatiot ja uusi vuoto, on poissuljettu. (Vergouwen et al 2010, Wartenberg 2014)

1.2 Anemian rooli DCI:n synnyssä

WHO on määritellyt terveillä ihmisillä anemian hemoglobiinirajaksi 120 g/L naisilla ja 130 g/L miehillä. Tutkimuksissa neurologisen syyn vuoksi tehohoidettavilla potilailla anemiarajaksi asetetaan usein 100 g/L. Aneurysmaattisilla SAV-potilailla esiintyy hoitojaksojen aikana usein monitekijäisesti kehittyvää anemiaa, jolle on löydetty useita ennustetekijöitä. Mm. heikko tulovaiheen kliininen tila, laaja-alainen vuoto (radiologisesti luokiteltuna), vuodon hoitaminen kirurgisesti endovaskulaarisen lähestymistavan sijaan sekä korkeat SIRS (systemic inflammatory response syndrome) -pisteet tulovaiheessa ennustavat anemian syntymistä. (Rosenberg et al 2013)

Vuodon jälkeen potilaiden aivokudoksessa on ajateltu mahdollisesti vallitsevan persistoiva/pitkittyvä lievä hapenpuutostila, iskemian suhteen alentunut reservikapasiteetti ja häiriintynyt autoregulatorinen tila. Erityisen vaaralliseksi anemian tekee aSAV-potilailla aivokudoksen iskemiaherkkyys, verenkierron autoregulaation häiriöt, aSAV:n jälkeen ilmaantuvat vasospasmit ja DCI. (Dhar et al 2012, Rosenberg et al 2013) Vasospasmien ilmaantuessa iskemiaherkkien aivoalueiden määrää lisääntyy kortikaalisesti, jo syntyneiden iskemia-alueiden hapenpuutteen aste syvenee ja sekundaarisesti ilmenevien peruuttamattomien vaurioalueiden koko suurenee. Tämän vuoksi anemia voi olla SAV-potilailla tappavaa, ja syvän anemian (Hb < 70 g/L), sairastavuuden ja kuolleisuuden välillä on tutkimuksissa todettu vuodon vakavuudesta, iästä ja vuodon kajoavasta hoitomenetelmästä riippumaton tilastollinen yhteys. Tutkimuksissa on todettu jo hemoglobiiniarvoilla < 90 g/L kolmen kuukauden seurannassa heikentynyt neurologinen toimintakyky. Ainakin anemian syvyyden, ns. nadir-hemoglobiinin (hoitojakson matalin hemoglobiiniarvo), hoitojakson hemoglobiiniarvojen mediaanin sekä anemian kehittymisajankohdan on todettu vaikuttavan neurologisen toimintakyvyn palautumiseen ja ennusteeseen. (Rosenberg et al 2013) Tutkimustulokset anemian, kliinisen ja radiologisen infarktin sekä kliinisen ja radiologisen vasospasmin välisestä yhteydestä ovat kuitenkin ristiriitaisia. Toistaiseksi yksiselitteistä kausaalista suhdetta anemian ja sekundaaristen iskeemisten tapahtumien ilmaantuvuuden välillä ei ole pystytty osoittamaan. Esimerkiksi Rosenberg et al katsauksessa vain 6% 245:en potilaan aineiston kliinisestä vasospasmiryhmästä (61%) oli oireiden alkaessa aneeminen.

1.3 DCI:n hoitokäytännöistä

1.3.1 Aivojen hapensaannin fysiologiaa ja entiset hoitokäytännöt

Aneurysmaattisen SAV:n hoitolinjoista on kiistelty pitkään. Subaraknodaalivuodon jälkeiset vuodon aiheuttamat toksiset metaboliset prosessit, kallonsisäisten paineolosuhteiden muutokset ja varhaisen aivovaurion aiheuttama hapenpuute tekevät aivokudoksen erityisen haavoittuvaiseksi aivoverenkierron vähenemisen ja hapenpuutteen aiheuttamille lisävaurioille. Tämä yhdessä SAV:n aiheuttamien prosessien ja liitännäisilmiöiden, kuten angiogeenisten vasospasmien ja mikrotrombien muodostumisen sekä systeemisten elintoimintahäiriöiden kanssa alentavat osaltaan aivojen hapenpuutteen sietokykyä ja estävät normaalien fysiologisten kompensaatiomekanismien (mm. vasodilataatio) toteutumisen vauriokudoksessa. (Lelubre et al 2016) Tästä johtuen riittävän kudoksen verenvirtauksen ja hapentarjonnan säilyttäminen aivoissa on erityisen tärkeää vuodon jälkeen. (Desjardins et al 2012)

Aivokudoksen hapensaanti riippuu paikallisesta hapentarjonnasta ja aivojen verenvirtauksesta (cerebral blood flow; CBF). Aivojen verenvirtausta määrittää sydämen minuuttitilavuus, aivojen verenvirtauspaine (cerebral perfusion pressure; CPP) ja aivojen vaskulaarinen kokonaisresistenssi (cerebral vascular resistance; CVR), jota säädellään autoregulatorisesti (cerebral autoregulation; CA). CCP taas on keskiverenpaineen (mean arterial pressure; MAP) ja kallonsäisen paineen (intracranial pressure; ICP) erotus. Aivojen verenkiertoon vaikuttaa itsenäisesti CPP:n ja autoregulaation lisäksi myös veren viskositeetti, johon vaikuttavat mm. veren hemoglobiiniarvo, hematokriitti ja verihiutaleiden aggregaatiotaipumus. (Fantini et al 2016)

DCI:n kehittymisessä merkityksellistä on nimenomaa hapentarjonnan (DO2) väheneminen vaurioherkillä alueilla. (Dhar et al 2012) Jos aivokudoksen paikallisen hapentarjonnan ajatellaan riippuvan ainoastaan veren happipitoisuudesta ja virtauksesta, Hagen-Pouseillen lakia mukaillen vasospasmin aikana suonensisäisen painegradientin kasvattaminen, veren viskositeetin alentaminen ja veren happipitoisuuden nostamisen pitäisi lisätä hapentarjontaa kudoksessa (Rosenberg et al 2013). Aiemmin laajalti käytetyn triple-H -terapian ajatus nojasi mm. tähän teoriaan. Triple-H -terapiassa pyrittiin turvaamaan aivojen hapensaanti lisäämällä aivojen verenvirtausta terapeuttisella hypervolemialla, hypertension induktiolla ja hemodiluutiolla. (Fantini et al 2016, Rosenberg et al 2013) Hemodiluutio aiheuttaa kuitenkin relatiivisen

anemisoitumisen ja siten paikallisen hapentarjonnan heikkenemisen. Aivoparenkyymin verenvirtauksen paranemisen ja iskemiaa ehkäisevän vaikutuksen onkin hemodiluutiolla todettu pienenevän ja joissain tutkimuksissa jopa kumoutuvan. (Dhar et al 2012, Fantini et al 2016) Triple-H -hoidossa hypervolemian induktio pyrittiin toteuttamaan antamalla potilaalle kristalloideja boluksina. Tässä ongelmaksi on noussut hoidon lyhytaikainen terapeuttinen vaikutus ja positiivisen nestetasapainon aiheuttamat ongelmat, kuten turvotukset ja respiratoriset ongelmat. Terapeuttisessa hypertension induktiossa riskinä taas on hyperperfuusio, joka voi johtaa veriaivoesteen vaurioitumiseen, päänsärkyihin, enkefalopatiaan, vuotoihin, iskemiaan ja infarktien syntymiseen. (Fantini et al 2016, Dhar et al 2012)

1.3.2 Punasolusiirrot

Vuosien saatossa useita aivoparenkyymin verenvirtauksen turvaamiseen tähtääviä hoitotoimenpiteitä on kokeiltu vaihtelevin tuloksin. Francoeur et al vuonna 2016 julkaisemassa katsauksessa DCI:n nykyisiin hoitolinjoihin listataan ensimmäisen linjan hoitoina euvolemian ylläpito ja farmakologisen hypertension induktio. 70 %:llä potilaista saavutetaan näillä keinoilla riittävä vaste. Refraktorisen DCI:n hoidossa edetään asteittaiseen rescue-terapiaan, johon kuuluu mm. invasiiviseen endovaskulaarisen hoidon ja sydämen pumppausvoiman lisäämisen lisäksi tarvittaessa hemoglobiinitason optimointi. (Francoeur et al 2016)

Pelkästään aivokudoksen verenvirtauksen turvaaminen ei usein kuitenkaan riitä, sillä SAV-potilaiden sekundäärisesti muodostuvia ongelmia komplisoi usein anemia, joka puolestaan voi lisätä hoitoresistenttien, laajenevien iskemia-alueiden määrää, syventää jo syntynyttä hapenpuutetta ja heikentää hoitovastetta. (Rosenberg et al 2013) Teorian tasolla ongelman yksinkertaisimpana ja suoraviivaisimpana ratkaisuna on pidetty hapennälkäisten aivokudosalueiden hapentarjonnan lisäämistä, käytännössä punasolusiirroin (RBCT; red blood cell transfusion). Tutkimuksissa ongelmaksi on kuitenkin noussut autologisiin transfuusioihin liittyvien immunisaatio-ongelmien lisäksi verensiirtojen jälkeen ilmaantuneet akuutit ongelmat, kuten tromboemboliset komplikaatiot, ARDS (acute respiratory distress syndrome), infektiot ja vasospasmit. Lisäksi verensiirrot on yhdistetty joissain tutkimuksissa huonompaan ennusteeseen lyhyellä ja pitkällä aikavälillä, sekä lisääntyneeseen kuolleisuuteen (Badenes et al 2017, Bagwe et al 2017).

Verensiirtojen provosoiman iskemian on ajateltu liittyvän osittain veren viskositeetin lisääntymiseen, mikä puolestaan lisää kliinisten vasospasmien ilmaantuvuutta ja siten paradoksaalisesti johtaa DCI:n ilmaantuvuuden lisääntymiseen. Lisäksi ikääntyvien verituotteiden antamiseen liittyy punasolujen muuttuneeseen välittäjäainemetaboliaan liittyviä tekijöitä. Käsitellyt ja eri ikäiset varastoidut verituotteet eivät välttämättä ole hapenkuljetuksen osalta optimaalisessa metabolisessa tilassa. Siirretyt punasolut saattavat osalla potilaista vaikuttaa jopa haitallisesti aivojen paikalliseen mikroverenkiertoon ja happeutumiseen verisuonten dilataatiota ja välittäjäainemetaboliaa häiritsemällä. (Lelubre et al 2016) Toisaalta aivokudoksen oma vuodon jälkeinen metabolinen tila vaikuttaa punasolujen antamisen vaikuttavuuteen ja siten potilaskohtaiset erot ovat merkittäviä.

Verensiirtojen vaikutusta aivojen metabolian, hapentarjonnan ja verenvirtauksen muutoksiin on tutkittu useilla eri kudosmerkkiaineilla (laktaatti, pyruvaatti), mittareilla ja kuvantamismenetelmillä, mm. mikrodialyysillä, invasiivisilla happiosapaineantureilla ja PET-CT:llä. (Lelubre et al 2016, Rosenberg et al 2013) Vaikka yleensä ottaen tutkimuksissa on havaittu verensiirtojen vaikuttavan edullisesti aivokudoksen happeutumiseen, potilaskohtaiset erot ovat suuria eikä yhteneviä, toistettavia tuloksia johdonmukaisesti edullisista vaikutuksista ole saatu. Toisaalta taas anemiasta poiketen punasolusiirtojen ja kliinisen vasospasmin tai heikentyneen toimintakyvyn välillä ei kolmen kuukauden seurannassa ole ainakaan toistaiseksi todettu yhteyttä. (Rosenberg et al 2013)

1.3.3 Restriktiivinen ja liberaali verensiirtoprotokolla

Aneurysmaattisten SAV-potilaiden hoidossa kiivaan tutkimuksen kohteena oleva kysymys liittyy verituotteiden kliiniseen käyttöön — millä hemoglobiiniarvoilla punasoluja tulisi siirtää, kuinka paljon ja mikä tulisi olla tavoitehemoglobiini DCI:n ehkäisyssä. Myös aikaikkuna, jonka aikana verituotteiden antaminen on vaikuttavinta, on epäselvä. Verituotteiden käytössä on omat riskinsä, mutta toisaalta infuusioiden aloituksen jättäminen liian myöhäiseen vaiheeseen voi edesauttaa kallonsisäisten vasospasmien ilmaantumista ja tavoiteltu hapenkuljetuksen optimointi ja iskemian ehkäisevä vaikutus voi jäädä saavuttamatta. (Desjardins 2012)

Osassa aSAV-potilailla tehdyissä tutkimuksissa on vertailtu hemoglobiinitasoja, jotka käynnistävät punasolutiputukset (ns. transfuusiotrigger) anemian korjaamiseksi ja DCI:n ehkäisemiseksi ja/tai hoitamiseksi. Vertailun kohteena ovat olleet potilaat, joilla punasolusiirto (red blood cell transfusion, RBCT) käynnistyy korkeammilla hemoglobiiniarvoilla (ns. liberaali verensiirtoprotokolla) ja potilaat, joilla punasoluja annetaan vasta hemoglobiiniarvon alittaessa kansainvälisen anemiarajan reilusti (ns. restriktiivinen verensiirtoprotokolla). Tutkimuksissa potilaiden on todettu sietävän hemoglobiinitasojen tippumisen tasolle 70-90 g/L ennen varsinaisten anemiaoireiden ilmaantumista, mutta toisaalta DCI:n ilmaantuvuus alkaa kasvamaan, kun potilaiden hemoglobiiniarvot ovat välillä 60-70 g/L (Bagwe et al 2017, Lelubre et al 2016). Restriktiivisen verensiirtoprotokollan transfuusiotriggeriksi on 2000-luvun alusta omaksuttu tutkimuksissa tämän hemoglobiinivälin yläraja (n. 70 g/L) potilaan oireista riippuen. Liberaaleiksi verensiirtoprotokolliksi taas tulkitaan hemoglobiiniarvoilla 90-120 g/L käynnistettäviä punasolutiputuksia. Verensiirtotutkimusten merkittävä ongelma on kuitenkin vaihtelu terminologiassa, siirtorajoissa ja käytännön toteutuksessa. Lisäksi neurokirurgisten potilasryhmien monimuotoisuus ja demografisten piirteiden suuri vaihtelu edelleen vaikeuttaa tutkimusten arviointia ja vertailua. (S bagwe et al 2017, Carson et Al)

1.3.4 Verensiirtopäätökseen vaikuttavat tekijät

Tehohoidettavien potilaiden anemian hoidossa on yleisessä tehopotilasmateriaalissa omaksuttu monissa maissa verensiirtorajaksi hemoglobiiniraja 70 g/L, kun potilaalla ei ole muita punasolusiirtopäätökseen vaikuttavia merkittäviä liitännäissairauksia, kuten oireinen sepelvaltimotauti. Neurologisten syiden vuoksi tehohoidettavat potilaat, kuten SAV-potilaat ja traumaattiset aivovammapotilaat ovat erityisryhmä anemian hoidon osalta myöhäisen aivoiskemian synnyn patofysiologisten piirteiden vuoksi. (Desjardin et al 2012) S Bagwe et al katsaukseen kootuissa tutkimuksissa todettiin DCI:n ilmaantuvuuden lisääntyvän, kun hemoglobiiniparametrit alittavat tason 60-70 g/L. Koska aivojen hapentarjontakapasiteetin aleneminen ja soluvaurion sekä hapenpuutteen aste ovat tapauskohtaisia ja riippuvat potilaskohtaisista tekijöistä, sekundaariset vaurioprosessit voivat käynnistyä korkeammillakin arvoilla. Toisaalta hoitopäätöksissä huomioidaan myös muita verensiirtoa puoltavia tekijöitä, kuten takykardia, laktatemia, EKG-muutokset ja viitteet sydänlihasiskemiasta.

Vakuuttavaa näyttöä yksiselitteisestä hemoglobiiniarvosta, jonka alapuolella anemiatila muuttuu kliinisesti merkittäväksi ja vaikuttavaksi myöhäisen aivoiskemian synnyn ja etenemisen kannalta ei ole. Osittain tämä johtunee potilaskohtaisista eroista mm. vuodon aiheuttaman dynaamisen kudosvaurioprosessin etenemisen ja kudosten happeutumisominaisuuksien suhteen. Tästä ja RCT-tutkimusten puutteesta johtuen punasolusiirroille aSAV-potilailla ei ole ollut EBM-pohjaista suositusta verensiirtoprotokollan käynnistävistä hemoglobiinirajoista ja tavoitehemoglobiiniarvoista, vaan eri keskusten käytännöt ovat perustuneet lähinnä kliinikoiden ja keskusten omiin tottumuksiin ja kokemuksiin. (S Bagwe et al 2017)

1.4 Aikaisempi tutkimus punasolusiirroista SAV-potilailla

1.4.1 Verensiirtoprotokollat ja hemoglobiinitavoitteet

2000-luvulla on tehty muutamia tutkimuksia verensiirtojen hemoglobiinirajoista kriittisesti sairailla potilailla. TRICC-tutkimus (Transfusion Requirements In Critical Care, Hebert et al 1999) on ollut yksi merkittävimpiä restriktiivistä ja liberaalia verensiirtoprotokollaa vertaileva tutkimus. Tutkimuksessa liberaalin verensiirtoprotokollan ryhmässä siirtorajana pidettiin hemoglobiiniarvoarvoa < 100 g/L ja tavoitearvo oli 100-120 g/L, kun taas restriktiivisessä ryhmässä pidättäydyttiin verensiirroista, kun hemoglobiini oli > 70 g/L, ja siirtojen jälkeen tavoitehemoglobiiniarvo oli välillä 70-90 g/L. Tutkimuksessa havaittiin restriktiivisessä ryhmässä alle 50-vuotiailla ja parempikuntoisilla potilailla pienempi kuolleisuusriski 30 päivän seurannassa. Lisäksi restriktiivisessä ryhmässä todettiin vähemmän elinvauriokomplikaatioita. Vastaavanlaisia tuloksia on saatu myös sydän- ja lonkkaleikatuilla potilailla. (Hebert et al 1999, Retter et al 2012).

Myös akuuttien aivovauriopotilaiden hoidossa, mukaanlukien aSAV-potilaat, on siirrytty restriktiivistä verensiirtoprotokollaa suosivaan trendiin. Rosenberg et al 2013 katsauksessa tavoitehemoglobiini vaihteli välillä 60-110 g/L ja transfuusiotriggerit vaihtelivat välillä 73-129 g/L (Rosenberg et al 2013) Badenes et al vuonna 2017 julkaisemassa kansainvälisessä kyselytutkimuksessa 54% kliinikoista vastasi käyttävänsä hemoglobiinirajaa 70-80 g/L verensiirtorajana yleisesti akuutteja aivovauriopotilaita hoitaessaan. Aneurysmaattisilla SAV-potilailla 43% suosi hemoglobiinirajaa ≥ 90 g/L. (Badenes et al 2017) RCT-tutkimusten puuttuessa vahvaa, EBM-pohjaista tukea linjalle ei kuitenkaan ole. Traumaattisilla ja ei-traumaattisilla

aivovammapotilailla on meneillään kuitenkin useampi RCT-tutkimus (SAHaRA, TRAIN, HEMOTION), joten lähivuosina aiheesta on odotettavissa tukevampaa tieteellistä näyttöä hoitopäätösten ja -suositusten tueksi.

1.4.2. Punasolusiirtojen vaikutus päätetapahtumiin

Useissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu yhteys punasolusiirtojen ja kuolleisuuden ilmaantuvuuden välillä, kun transfuusiotriggerinä on pidetty kansainvälisesti hyväksyttyä hemoglobiinin anemiarajaa (100 g/L) (Levine et al 2010). Toisaalta taas anemia on yhdistetty suurentuneeseen myöhäisen aivoiskemian ilmaantumiseen, huonompaan ennusteeseen ja kuolleisuuteen (Lelubre et Al 2010, Bagwe et al 2017). Verensiirtorajoja vertailevista tutkimuksista osassa restriktiivinen verensiirtoprotokolla on yhdistetty pienempään kuolleisuuteen, parempaan pitkän aikavälin ennusteeseen ja pienempään komplikaatioriskiin, kun taas osa tutkimuksista ei ole pystynyt vastaavaa yhteyttä osoittamaan. Joissain tutkimuksissa on osoitettu korkeamman hemoglobiinitavoitteen olevan pitkällä aikavälillä jopa suojaava tekijä neurologisen toimintakyvyn säilymisen kannalta. (Naidech et al 2010, Broessner et al 2009, Lelubre et al 2016) Desjardins et al vuonna 2012 julkaisemassa systemaattisessa katsauksessa ei löydetty merkittäviä eroja eri verensiirtoprotokollilla hoidettujen potilaiden päätetapahtumien ilmaantuvuudessa. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin vakavia puutteita puolessa katsaukseen valituista tutkimuksista. (Desjardins et al 2012)

Tutkimustulokset ovat siis edelleen varsin ristiriitaisia. Ongelmalliseksi tutkimuksen tekemisen ja tutkimustulosten tulkinnan tekee puutteellinen ymmärrys DCI:n patofysiologiasta sekä anemian roolista. Lisäksi anemian ja punasolusiirtojen tiukan yhteyden vuoksi tutkimuksissa on päätetapahtumia arvioitaessa hankalaa erottaa toisistaan anemian ja punasolusiirtojen vaikutukset. Varsin yksimielisiä tutkimuksissa kuitenkin ollaan siitä, että anemia (Hb < 100 g/L) on selkeästi yhteydessä huonompaan ennusteeseen ja negatiivisten päätetapahtumien ilmaantuvuuteen. Epäselvää on sen sijaan se, onko anemian ja DCI:n välillä kausaalinen suhde, vai onko anemia vain monitekijäisenä prosessina huonomman ennusteen ennustetekijä ja merkki sairauden vaikeusasteesta. Vielä suurempi kysymysmerkki on punasolusiirtojen käyttö aSAV-potilailla ja punasolusiirtojen merkitys DCI:n ja päätetapahtumien ilmaantuvuuden kannalta.

Vaikka useissa tutkimuksissa RBCT on ollut yhteydessä huonompaan ennusteeseen, selkeää kausaliteettia ei ole pystytty osoittamaan. (Broessner et al 2009, Lelubre et al 2016)

1.5 Tutkimuksen tavoitteet

Kirjallisuutta tarkasteltaessa tutkimustulosten vertailu ja arviointi on haastavaa, sillä tutkimusaineisto ja tutkimustulokset eivät useinkaan ole suoraan vertailtavissa tutkimusten toteutuksesta ja paikoittain vakioitumattomasta päätetapahtumien mittaamisesta johtuen. Lisäksi käsitteistön epäjohdonmukainen käyttö ja kliinisen ja radiologisen diagnostiikan sekoittaminen toisiinsa hankaloittaa päätetapahtumien ilmaantuvuuden ja tulosten tulkintaa. (Vergouwen et al 2010) Myös tutkimusten asetelmat asettavat omat haasteensa: takautuva tutkimusasetelma ja kontrolliryhmien puute on erityisen ongelmallista tulosten tulkinnan kannalta. Meta-analyyseissä tutkimustulosten tulkitsemista vaikeuttaa erityisesti 'transfusion indication bias', sillä käytännössä kliinikon päätös punasolutiputusten aloittamisesta ei perustu puhtaasti hemoglobiinitasoihin. Esimerkiksi Badenes et al kyselytutkimuksessa verensiirtopäätökseen ja hemoglobiinirajaan transfuusiotriggerina vaikutti suurimmalla osalla eniten muut kuin kallonsisäiset tekijät, potilaiden muu sairastavuus, aktiivinen vuoto ja matala happisaturaatiotaso, vaikka suurimmalla osalla (72%) infuusion tavoitteena oli hapentarjonnan lisääminen aivoissa iskeemisillä alueilla. (Badenes et al 2017)

Koska suuria kansainvälisiä, prospektiivisia RCT-tutkimuksia ei edelleenkään juuri ole toteutettu, vahvaa EBM-pohjaista näyttöä punasolusiirtojen käytöstä aSAV-potilailla ei edelleenkään ole. Lisäksi aikaisempien takautuvien kohorttitutkimusten tulokset ovat vähintäänkin ristiriitaisia, eivätkä tutkimusasetelmansa vuoksi juuri pysty tekemään eroa anemian ja punasolusiirtojen sekä päätetapahtumien ilmaantuvuuden yhteyden välille. Nykyiset hoitokäytännöt suosittavat näytön puutteesta huolimatta restriktiivistä linjaa aSAV-potilailla verensiirtojen haittavaikutusten välttämiseksi ja muutoin verensiirtopäätökset suositetaan kriittisesti sairailla potilailla perustettavan potilaskohtaiseen arvioon muu sairastavuus huomioiden. (Lelubre et al 2016) Käytännössä päätös verensiirron aloituksesta on siis kliiniseen arvioon perustuva ja tästä syystä takautuvasti toteutettujen tutkimusten tuloksista on vaikeaa vetää luotettavasti johtopäätöksiä. Lisätutkimuksen tekeminen on tarpeellista EBM-pohjaisten, kansainvälisten hoitosuosituksien

tekemiseksi ja hoitokäytäntöjen yhdenmukaistamiseksi punasolusiirtojen käytön suhteen aneurysmaattisilla SAV-potilailla.

Tässä syventävässä opinnäytetyössä tarkastellaan Tays:ssa hoidettuja aneursymaattisia SAV-potilaita, potilaiden seuranta-ajan hemoglobiiniarvoja, tapahtuneita punasolusiirtoja ja DCI:n ilmaantuvuutta sekä neurologista toipumista. Tavoitteena on selvittää, millä kriteereillä ja kuinka paljon punasolusiirtoja tehtiin, vaikuttiko potilaan anemisoituminen ja keskimääräinen hemoglobiinitaso seuranta-aikana DCI:n ilmaantumiseen ja onko osoitettavissa, että liberaalin verensiirtoprotokollan mukaisen siirtorajan (hemoglobiiniarvo < 90 g/L) alittaminen vaikuttaa DCI:n ilmaantuvuuteen ja neurologiseen toipumiseen. Tulosten perusteella voidaan arvioida, miten tässä aineistossa kuvautuva potilasaineisto ja verensiirtokäytäntöjen tulokset vertautuvat kansainvälisiin tuloksiin ja kuinka anemisoitumiseen ja punasolusiirtoihin tulisi jatkossa suhtautua aneurysmaattisilla lukinkalvonalaispotilailla verensiirtoprotokollan näkökulmasta.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Hakustrategia

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli kartoittaa punasolusiirtojen käytön nykytrendejä sekä punasolusiirtojen vaikutusta myöhäisen aivoiskemian sekä neurologisten päätetapahtumien ilmaantuvuuteen aSAV-potilailla. Kirjallisuushaut tehtiin Ovid MEDLINE(R) All (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions®) -tietokannoista, viimeisin haku tehtiin 25. huhtikuuta 2019. Tutkimuskysymys ja hakustrategia suunniteltiin käyttäen PICO-asetelmaa. MeSH -haukusanoiksi ja vapaasanahakuun valikoituivat subarachnoid hemorrhage, blood transfusion, red blood cell transfusion, erythrocyte transfusion, hemoglobin, level, threshold, trigger, strategy, goals, brain ischemia, delayed cerebral ischemia ja prevention. Hakua laajennettiin ottamalla näin löytyneiden MeSH-termien alaluokkia mukaan ja

muodostuneita hakulausekkeita yhdisteltiin Boolen logiikalla. Hakustrategiassa lausekkeista muodostettiin neljä eri yhdistelmää, joiden tuloksina saatiin 112, 11, 18 ja 9 osumaa, joista osa oli päällekkäisiä. Tutkimusasetelmatyyppiä ei asetettu hakustrategiassa rajoitukseksi. Valitsematta jätettiin katsausartikkelit, mielipiteet, systemaattiset katsaukset, kyselytutkimukset ja meta-analyysit. Hakutuloksista valittiin ne englanninkieliset artikkelit, joista oli koko alkuperäisartikkeli saatavilla. Näistä poissuljettiin manuaalisesti ne tutkimukset, joissa ei tarkasteltu ihmisiä tai joissa tarkasteltiin lapsia tai sirppisoluanemiapotilaita. Katsauksen ulkopuolelle jätettiin tutkimukset, joissa tutkimuspopulaatio koostui pääasiassa traumaattisista aivovauriopotilaista ja joissa ei tutkittu atraumaattisia SAV-potilaita tai aSAV-potilaita ei ollut analyyseissä eroteltu kohortista omaksi alaryhmäkseen. Lisäksi katsauksesta poissuljettiin artikkelit, joissa interventiokeinona ei ollut punasolusiirto ja joissa hemoglobiiniarvot eivät olleet pääasiallisena verensiirtoindikaationa tai tarkasteltavana tilastollisena muuttujana. Jäljelle jääneistä artikkeleista poissuljettiin vielä kaksi tutkimusta, joista ei ollut vielä tuloksia saatavilla.

Karsinnan jälkeen haun tulokseksi jäi 11 artikkelia, joihin lukeutui yksi post hoc-analyysi, yksi RCT-tutkimus sekä yksi prospektiivinen proof-of-principle -tutkimus. Loput tutkimuksista olivat retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia. Tutkimuksissa aSAV-potilaiden tulovaiheen ennustetta ja vuodon graaviutta arvioitiin vaihdellen sekä kliinisen tilan, että kuvantamisen perusteella. Tutkimuksissa käytettiin mm. Fisherin asteikkoa sekä modifioidun Fisherin asteikon mukaista vuodon luokitusta (taulukko 1), joka perustuu CT-kuvantamisella tehtävään vuodon arvioon ja lisäksi luokituksiin liittyy arvio symptomaattisen vasospasmin insidenssistä. Kliinisinä mittareina käytettiin mm. viisiportaista Hunt-Hess -luokitusta ja GCS-luokitukseen sekä neurologisiin oireisiin perustuvaa WFNS -luokitusta (taulukko 2). Hunt-Hess luokituksessa gradus 4-5 -luokitusta pidettiin huonon ennusteen merkkinä ja käytännössä tällöin potilailla esiintyi fokaali neurologinen oire tai kooma. (Adams 2016) aSAV-potilailla mahdollisen infarktin vakavuutta ja ennustevaikutusta arvioitiin NIHSS -asteikolla ja toimintakykyä GOS (Glascow outcome scale) eGOS - ja mRS -asteikoilla (modified rankin scale) (taulukko 3). (Cavanaugh et Gordon 2002, Meyer et Lyden 2009)

taulukko 1. SAV:n radiologinen luokitus (Frontera et al, 2006)

SAV LUOKITUS	*IVH*	*Fischer gradus*	*Modifioitu Fischerin gradus*
Diffuusi, paksu SAV	*Kyllä*	*3*	*4*
	Ei	*3*	*3*
Paikallinen, paksu SAV	*Kyllä*	*3*	*4*
	Ei	*3*	*3*
Diffuusi, ohut SAV	*Kyllä*	*4*	*2*
	Ei	*2*	*1*
Paikallinen, ohut SAV	*Kyllä*	*4*	*2*
	Ei	*1*	*1*
EI SAV:a	*Kyllä*	*4*	*2*
	Ei	*1*	*0*

IVH= intraventrikulaarinen hematoma

taulukko 2. (Haceyin-Bey, 2011)

Gradus	*Hunt&Hess*	*WFNS*	*Mortaliteetti (%)*
0		*Puhkeamaton aneurysma*	*0*
1	*Oireeton tai vähästä päänsärkyä ja vähäinen niskajäykkyys*	*GCS 15, ei motorista puutosoiretta*	*1*
2	*Keskivaikea tai voimakas päänsärky Niskajäykkyys, aivohermonhalvaus ilman muita neurologisia oireita*	*GCS 13-14, ei motorista puutosoiretta*	*5*
3	*Unelias, hemiattentio tai lievä, paikallinen neurologinen löydös*	*GCS 13-14 motorinen puutosoire*	*19*
4	*Stupor, keskivaikea tai vaikea hemipareesi, mahdollinen alkava decerebratiivinen rigiditeetti, vegetatiiviset oireet*	*GCS 7-12, ± motorinen puutosoire*	*41*
5	*Syvä tajuttomuus, decerebratiivinen rigiditeetti, moribund*	*GCS 3-6 ± motorinen puutosoire*	*77*

taulukko 3. *(Cavanaugh et Gordon 2002, Meyer et Lyden 2009)*

Modified Rankin Scale MRS		Glasgow Outcome Scale	
Luokka	Kliininen tila	Luokka	Kliininen tila
0	Oireeton	1	Kuollut
1	Ei huomattavaa toiminnanvajausta. Lieviä oireita, mutta suoriutuu kaikista tavanomaisista askareista	2	Vegetatiivinen; Ei kipu- tai puhe- vastetta viikkoihin tai kuukausiin
2	Lievä toiminnanvajaus. Kykenee huolehtimaan itsenäisesti omista asioistaan, toimintakyky ei ennallaan	3	Vaikea toiminnanvajaus avuntarve päivittäistä
3	keskivaikea-vaikea toiminnanvajaus. Avuntarve, kykenee kävelemään itse	4	Keskivaikea toiminnanvajaus Itsenäinen päivittäistoiminnoissa
4	keskivaikeasti vaikea toiminnanvajaus. Ei kykene kävelemään itse tai huolehtimaan henkilökohtaisesta hygieniasta	5	Toipunut hyvin: Kykenee normaaliin elämään lievää neurologista ja psykologista oireilua
5	Vaikea toiminnanvajaus. Vaatii jatkuvaa perushoitoa ja tarkkailua Vuodepotilas, inkontinentti		
6	Kuollut		

2.2 Kirjallisuuskatsauksen yhteenveto

Kirjallisuuskatsauksessa kartoitettiin punasolusiirtojen käytön nykytrendejä ja punasolusiirtojen vaikutusta myöhäisen aivoiskemian ilmaantuvuuteen sekä neurologiseen toipumiseen aSAV-potilailla. Lisäksi katsauksessa kartoitettiin olemassaolevia hemoglobiinitavoitteita ja niiden vaikutusta päätetapahtumiin.

Tutkimuksissa verensiirtojen syyt ja punasolusiirtojen ennustetekijät vaihtelivat huomattavan paljon ja toisaalta taas heijastivat tutkimusasetelmaa ja omaksuttua lähestymistapaa punasolusiirtoihin. Restriktiivisen verensiirtoprotokollan linjaa noudattavissa tutkimuksissa punasolusiirtoja ennakoi korkea ikä, arviointi suuren riskin potilaaksi, anemia, intraoperatiivinen vuoto ja tulovaiheen matala hemoglobiinitaso. (Yee et al 2016, Luostarinen et al 2015, English et al 2018) Broessner et al löysi ainoaksi verensiirtoa ennakoivaksi tekijäksi korkean hunt-hess -luokituksen, kun taas Kramer et al raportoi nadir-hemoglobiinin ennakoivan voimakkaimmin verensiirtoa, mutta anemian yleisimmäksi verensiirron syyksi (Broessner et al 2009, Kramer et al 2016). Ei-demografiset tilastolliset punasolusiirtoja ennakoivat tekijät ja varsinaiset verensiirtojen syyt siis erosivat toisistaan.

Lähes kaikissa katsaukseen valikoituneissa tutkimuksissa käytetty verensiirtoprotokolla noudatteli restriktiivisiä linjoja. (Broessner et al 2009, English et al 2018) Restriktiivistä verensiirtoprotokollaa noudattavista tutkimuksista ainoastaan Luostarinen et al käyttämässä kotimaisessa aineistossa trasfuusiotriggerin mediaani ylitti selkeästi anemiarajan (100g/L), mutta toisaalta verensiirrot olivat yhteyksissä voimakkaasti leikkauksiin. (Luostarinen et al 2015) Ayling et al sekä Naidech et al toteuttamat tutkimukset olivat ainoat tutkimukset, jossa päätetapahtumien ilmaantumisen ja punasolusiirtojen yhteyttä tutkittiin etenevästi eri hemoglobiinitavoiteryhmiä vertaillen liberaalin verensiirtoprotokollan näkökulmasta. (Naidech et al 2010, Ayling et al 2018) Näissä tutkimuksissa tulokset optimaalisesta tavoitehemoglobiinista ja havaitusta positiivisesta päätetapahtumasta erosivat toisistaan. Ayling et al raportoi punasolusiirtojen hyödyn näkyvän kolmen kuukauden eGOS-pisteytyksessä, kun hemoglobiinitavoite oli > 100 g/L (Ayling et al 2018). Naidech et al taas raportoi merkitsevän eron 14 vuorokauden MRI-varmennettujen infarktien (eli DCI:n) ilmaantuvuudessa, kun hemoglobiinitavoite oli ollu yli 115 g/L. Neurologisessa toimintakyvyssä taas ei kolmen kuukauden seurannassa ollut eroja. (Naidech et al 2010) Dhar et al raportoi globaalin kudosverenkierron ja hapentarjonnan lisääntyvän merkitsevästi, kun verensiirtoraja oli 90 g/L. Tutkimuksessa ei havaittu hemoglobiinirajaa, jonka ylittyessä verenvirtauksen nopeus olisi pudonnut veren viskositeetin nousun vuoksi, mutta toisaalta virtausnopeuden ilmoitettiin pysyvän stabiilina erityisesti iskemiaherkillä alueilla vain hemoglobiiniarvoon 130 g/L asti. (Dhar et al 2017, Dhat et al 2012) Tulos voisi mahdollisesti kyseenalaistaa hypoteesin punasolusiirtojen ja veren viskositeetin nousun aiheuttamasta aivoiskemiasta.

Punasolusiirtojen vaikutusta erinäisiin päätetapahtumiin tarkasteltiin yhteensä seitsemässä tutkimuksessa. Kolmessa tutkimuksessa RBCT assosioitui sairaalakuolemiin, heikompaan neurologiseen toipumiseen tai myöhäiseen aivoiskemiaan, neljässä ei merkitseviä yhteyksiä havaittu. Tutkimuksissa, joissa merkitsevä yhteys raportoitiin, punasolusiirrot toteutettiin rescueterapiana joko intraoperatiivisen vuodon, neurologisen tilanlaskun tai anemian vuoksi. (Luostarinen et al 2015, Festic et al 2012, Kramer et al 2008) Näissä tutkimuksissa punasolusiirtoja käytettiin siis terapeuttisena hoitomenetelmänä joko akuutin vuodon tai potilaan tilan heikkenemisen vuoksi preventiivisen lähestymistavan sijaan.

Päätetapahtumien suhteen restriktiivistä verensiirtoprotokollaa noudattavissa tutkimuksissa saatiin myös täysin päinvastaisia tuloksia: Festic et al mukaan punasolusiirrot olivat yhteydessä sairaalakuolemaan, Broessner et al tutkimuksessa vastaavaa yhteyttä ei löydetty. (Broessner et al 2009, Festic et al 2012) Myöhäisen aivoiskemian ja punasolusiirtojen välisen yhteyden osalta tutkimuksissa pohdittiin myös muita vaikuttavia osatekijöitä. Kramer et al raportoi punasoluja saaneilla potilailla todettaneen infektioita, joiden ajateltiin olevan osatekijöinä myöhäisen aivoiskemian kehittymisessä. Festic et al taas esitti ajatuksen aneemisille potilaille tehtävien punasolusiirtojen aiheuttamasta paradoksaalisesta vasokonstriktiosta DCI:n taustatekijänä, mutta suositti tästä huolimatta restriktiivistä linjaa punasolusiirtojen suhteen. (Festic et al 2012, Kramer et al 2008)

Pääosassa restriktiivistä verensiirtoprotokollaa noudattavista tutkimuksista anemia ja matala hemoglobiinitaso liitettiin punasolusiirtoihin ja punasolusiirrot vastaavasti myöhäiseen aivoiskemiaan ja muihin päätetapahtumiin. Tämä voisi mahdollisesti puhua sen puolesta, että matalahkot hemoglobiiniparametrit ja lopulta anemisoituminen ovat itsessään vaikeamman taudin merkkejä. Hypokseemisen tilan jatkuessa aivokudoksen metabolia muuttuu ja se sietää huonommin vasospasmien aiheuttamaa hypoksiaa, jolloin punasolusiirroista pidättäytyminen varhaisessa vaiheessa aiheuttaa iskemiaherkkyyden lisääntymisen ja heikentää potilaan ennustetta. Naidech et al raportoikin matalien hemoglobiiniparametrien (<100 g/L) assosioituvan infarkteihin, kun taas potilailla, joilla hemoglobiiniparametrit pysyivät tämän tason yläpuolella todettiin vähemmän infarkteja vasospasmeista huolimatta. (Naidech et al 2006) Naidech et al ja English et al myös totesivat, että verensiirrot eivät vakioinnin jälkeen yksittäisinä tekijöinä vaikuttaneet päätetapahtumien ilmaantuvuuteen. (English et al 2018, Naidech et al 2006)

Katsauksen takautuvia kohorttitutkimuksia yhdistävät samat tutkimusasetelmaan liittyvät heikkoudet. Osassa tutkimuksista käytetty raakadata oli kerätty etenevään tutkimukseen, ja keräysvaiheessa tapahtuneen virheen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Punasolusiirtojen indikaatioita ei välttämättä ollut analyysivaiheessa tiedossa, joten takautuvissa tutkimuksissa verensiirron syystä aiheutuvan harhan (ns. transfuusioindikaatioharha; transfusion indication bias) mahdollisuus on myös olemassa. Yee et Al. tutkimuksessa tutkimuskohortti oli yhden keskuksen potilaista kerätyksi kookas, mutta interventioryhmä jäi pieneksi. Sama ilmiö esiintyi myös Luostarinen et Al (2015) tekemässä tutkimuksessa. Tämä heijastaa nykyistä, restriktiivistä punasolusiirtoprotokollaa suosivaa trendiä, mikä voi näkyä tilastollisissa analyyseissä arvioitaessa punasolusiirtojen vaikutusta päätetapahtumiin. (Yee et Al. 2016)

Tutkimusten vertailtavuuteen voi vaikuttaa tekniset ja laitteistoon liittyvät erot esimerkiksi DCI:n radiologisessa varmentamisessa, ja toisaalta sokkoutuksen puute kuvia tulkittaessa voi vaikuttaa luotettavuuteen. Lisäksi tutkimusten pienet kokonaiskohortit ja DCI-määritelmän eroavaisuudet eri tutkimuksissa voivat vaikeuttaa tulosten tulkintaa. Päätetapahtumina tarkasteltiin sekalaisesti eri tapahtumia, mm. aivoinfarkteja, jotka itsessään sisältyvät Vergouwen et al suosittamaan DCI:n määritelmään, ja toisaalta vasospasmeja, jotka voivat sinällään olla itsenäinen myöhäiseen aivoiskemiaan liittymätön ilmiö. Koska ”kliininen –” tai ”symptomaattinen vasospasmi” ovat vanhentuneita nimityksiä neurologiselle tilanlaskulle, esimerkiksi Kramer et al tutkimuksen suhteen jäi epäselväksi, voisiko tutkimuksessa tarkastellun päätetapahtuman, kliinisen vasospasmin, eli neurologisen tilanlaskun tulkita Vergouwen et al (2011) julkaiseman määritelmän mukaisesti viivästyneeksi aivoiskemiaksi. (Frontera et al 2009) Toisaalta myös Naidech et al tutkimuksessa MRI-varmennettu infarkti päätetapahtumana olisi tulkittavissa myöhäiseksi aivoiskemiaksi, jos infarktin muut syyt on poissuljettu. (Naidech et al 2006)

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

Tämän tutkimuksen aineisto koostui 443:sta Tampereen yliopistollisessa sairaalassa teho-osastolla ajanjaksolla 2010-2014 hoidetusta aneurysmaattisesta lukinkalvonalaisvuotopotilaasta. Kyseessä on takautuva rekisteritutkimus, jonka suorittamiseen ei tarvita eettisen toimikunnan lupaa. Data kerättiin saatavissa olevasta potilasmateriaalista, eikä potilaisiin oltu yhteydessä. Tutkimusaineiston käsittely ja tilastolliset analyysit tehtiin Tampereen yliopistollisen sairaalan työtiloissa sijaitsevilla tietokoneilla potilastietosuojalakeja noudattaen.

3.2 Menetelmät

Potilaiden sairaalahoitojakson ajalta kerättiin tehohoidon Clinisoft -tietojärjestelmästä keväällä 2019 laajasti tietoa mm. potilaiden riskitekijöistä, Hunt-Hess – ja Fischer-luokitukset, ja SAPS-pisteet, hoitojaksonaikaiset SOFA-pistetiedot, tiedot hoidonaikaisista hemoglobiiniparametreistä, tapahtuneista punasolusiirroista, DCI:n ilmaantuvuudesta sekä GOS-pisteistä. DCI:n ilmaantuvuuden arviointi ja tulkinta tehtiin takautuvasti kahden anestesiologian erikoislääkärin toimesta potilastietojen perusteella Vergouwen et al. työryhmän vuonna 2010 julkaiseman suosituksen mukaista DCI:n määritelmää noudattaen. Kerätyt potilastiedot pseudonymisoitiin ja siirrettiin excel-taulukkoina Tampereen yliopistollisen sairaalan tietojärjestelmän P-asemalle suojattuina tutkimustiedostoina.

Tutkimuksessa seuranta-aikana pidettiin 14:ää päivää vuotopäivä mukaanlukien. Raakadatasta poimittiin, laskettiin ja yhdistettiin halutut parametrit (hoitopäiväkohtaisesti matalin hemoglobiiniarvo, keskiarvo ja nadir-hemoglobiiniarvo eli hoitojakson matalin hemoglobiiniarvo, tapahtuneet punasolusiirrot, siirtoajankohta, transfuusiotriggerarvot sekä siirretty kokonaisverimäärä) oikeaan potilaaseen. Primaarisina päätetapahtumina tarkasteltiin seurantajakson lopussa tehtyä neurologista toipumista ennustavaa Glascow outcome scale (GOS) -pisteytystä sekä DCI:n ilmaantuvuutta. Lisäksi etsittiin URANUS-potilastietojärjestelmästä sekä

FIMLAB-laboratoriojärjestelmästä punasolusiirtoa edeltävä lähin peruverenkuvan tai verikaasuanalyysin hemoglobiiniarvo, ns. transfuusiotrigger ja lisättiin vastaavaan verensiirtotapahtuman yhteyteen tieto, kumpaa arvoa on käytetty.

3.3 Tilastolliset menetelmät

Tutkimusaineiston käsittelyn jälkeen tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics 27 -ohjelmalla. Analyyseissä määriteltiin demografisiksi muuttujiksi ikä, sukupuoli, tupakointi, verenpainetauti, Hunt-Hess – sekä Fischerin luokitus. Muita tarkasteltavia muuttujia olivat DCI:n ilmaantuvuus, 1. ja 2. päivän matalimmat hemoglobiiniarvot, koko seurantajakson minimihemoglobiiniarvo, alle 70 ja 90 g/dL hemoglobiiniarvot, transfuusiotriggerarvot, verensiirron ajankohta sekä siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä. Demografisten univarianttianalyysien jälkeen muut analyysit toteutettiin neljänä kokonaisuutena käyttäen univarianttianalyysiä, ristiintaulukointia, t-testiä normaalijakaumaa noudattavilla muuttujilla, Mann-Whitney U-testiä vinoa jakaumaa noudattavilla muuttujilla sekä Khiin neliö -testiä luokkamuuttujien yhteydessä. Ensimmäisessä analyysissä selvitettiin univarianttianalyysinä 1. ja 2. seurantapäivän sekä koko hoitojakson nadir-hemoglobiiniarvojen keskiarvo, monellako potilaalla hemoglobiiniarvo laski alle 90 g/L ja vastaavasti alle 70 g/L.

Toisessa analyysissä selvitettiin punasolusiirtojen ilmaantuvuus koko tutkimuspopulaatiossa, keskimääräiset transfuusiotriggerit ja näihin liittyvät siirretyn veren määrät. Lisäksi selvitettiin kuinka moni alle hemoglobiiniarvon 90 g/ L anemisoitunut potilas sai verta.

Kolmannessa analyysissä selvitettiin univarianttianalyysinä DCI:n ilmaantuvuus koko otannassa ja tutkittiin t-testillä DCI:n ja 1. - sekä 2. seurantapäivän nadir -hemoglobiiniarvojen välistä yhteyttä. Keskimääräisiä hemoglobiinitasoja vertailtiin DCI-ryhmässä ja ei-DCI -ryhmässä ristiintaulukoinnilla. Lisäksi selvitettiin ristiintaulukoimalla, oliko hemoglobiiniarvon 90 g/L alittuminen yhteydessä DCI:n ilmaantuvuuteen.

Neljännessä analyysissä selvitettiin GOS-pisteiden jakautuminen otoksessa ja vertailtiin ristiintaulukoimalla heikompaa toipumista (GOS-luokat 1-3) ja parempaa neurologista toipumista

kuvaavia (luokat 4-5) ryhmiä keskenään koko hoitojakson minimihemoglobiiniarvon, -mediaanin ja alle 90 g/L-hemoglobiiniarvojen osalta.

4 TULOKSET

Tutkimusaineiston otoskoko oli 445 potilasta. Yhteensä yhdeksän potilasta jätettiin tarkempien analyysien ulkopuolelle. Kuudella potilaalla ilmeni datassa ristiriitaisuuksia, yhdellä potilaalla aneurysma todettiin vuotamattomaksi, kahdella potilaalla alkuhoito oli toteutettu muualla kuin Tays:ssa ja seuranta-ajan data oli täten puutteellista. Tarkempien tilastollisten analyysien otoskooksi jäi 436 potilasta.

Demografiset muuttujat on esitetty taulukossa 4. Valtaosa potilaista oli naisia (n=266 (61%)). Yli kolmannes potilaista (39,6%) tupakoi, mutta kolmanneksella asia ei ollut tiedossa. Kuudellakymmenelläkahdella potilaalla (13,6%) oli tiedossa merkittävää alkoholin käyttöä, tieto puuttui 19 (4,2%) potilaalta. 167 potilaalla (36,7%) oli aiemmin diagnosoitu primaarinen verenpainetauti (tieto puuttui 20 potilaalta (4,4%)). Suurin osa tulovaiheen potilaista luokiteltiin oirekuvan perusteella Hunt-Hess luokkaan 2 tai 3 (n=260, 57,1%) ja kuvantamislöydösten osalta suurin osa Fischer -luokkaan 4 (n=255, 65%). Tarkemmat tiedot taulukossa 5.

taulukko 4. Demografiset tiedot

	N=436
Sukupuoli, mies, n (%)	*170 (39)*
Ikä, med (IQR)	*57,0 (48,0-66,3)*
Riskitekijät	***kyllä***
Alkoholi, n(%)	*62* *13,6%*
Verenpainetauti, n (%)	*167* *36,7%*
Tupakka, n (%)	*180* *39,6%*

taulukko 5. Tulovaiheen Hunt-Hess – ja Fischerin luokitus

luokitus, n (%)	***1***	***2***	***3***	***4***	***5***	***Tieto puuttui***
Hunt-Hess	*34 (7,5%)*	*153 (33,6%)*	*107 (23,5%)*	*64 (14,1%)*	*74 (16,3%)*	*23 (5%)*
Fischer	*6 (1,3%)*	*38 (8,4%)*	*122 (26,8%)*	*255 (65%)*	*-*	*34 (7,5%)*

Koko seurantajakson nadir-hemoglobiiniarvojen keskiarvoksi saatiin 108 (±15) g/L, havaittu pienin nadir-arvo oli 68 g/L ja suurin 147 g/L. Sairaalantulopäivänä, eli ensimmäisenä seurantapäivänä minimihemoglobiiniarvojen keskiarvo oli 126 (±14) g/L ja minimiarvo oli 78 g/L. Toisen päivän minimihemoglobiiniarvot saatiin 432 potilaalta (99,1%), ja näiden keskiarvoksi saatiin 120 (±14) g/L, pienin arvo oli 83 g/L. Potilaita, joilla Hb-arvo seuranta-aika tippui alle arvon 90 g/L oli 47 (10,8%), näistä 5:llä potilaalla (1,1% koko otannasta) hemoglobiini alitti arvon 70 g/L.

Koko otannasta 78 potilasta (17,9%) sai seuranta-aikana punasolusiirtoja ja 6 potilasta (1,4%) seuranta-ajan ulkopuolella. Verensiirtokertoja rekisteröitiin 138. Seuranta-aikana verta saaneiden kerrallaan siirretyn veren määrän mediaani oli 600 (300 – 900) ml, suurin siirretty määrä oli 3300 ml. Alle hemoglobiiniarvon 90 g/L anemisoituneista (n=47) potilaista 35 (74,5%) sai verta. Transfuusiotriggereiden mediaani oli 94 (90,75-97) g/L, matalin arvo oli 68 g/L ja korkein 131 g/L. 115:ssä (83,3%) tapauksessa transfuusiotrigger oli astrup-näytteen hemoglobiiniarvo.

DCI todettiin 166 potilaalla (38,1%) koko otannasta. Analyysissä löydettiin toisen seurantapäivän minimihemoglobiiniarvojen keskiarvoissa tilastollisesti merkitsevä ero ei-DCI - (121 ± 13 g/L) ja DCI-ryhmän välillä (118 ± 15 g/L), p=0,036**.** Ensimmäisen tulopäivän osalta ei-DCI-ryhmässä minimihemoglobiiniarvojen keskiarvo oli 128 (±13) g/L ja DCI ryhmässä 124 (±16) g/L. Keskiarvojen välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä, p=0,018.

DCI:n ilmaantuvuuden ja alle 90 g/dL hemoglobiiniarvojen prevalenssin välistä riippuvuutta selvitettiin ristiintaulukoinnilla. DCI ryhmässä oli 30 (18,1%) potilasta, joilla oli mitattu seuranta-aikana 90 g/L alittava hemoglobiiniarvo ja Ei-DCI -ryhmässä vastaavasti 17 (6,3%). DCI-potilaiden (n=30) osuus kaikista potilaista (n=47), joilla hemoglobiiniparametrit alitti arvon 90 g/L oli 63,8%. Potilaita, joilla hemoglobiini pysyi seuranta-aikana yli arvon 90 g/L eikä DCI-diagnoosia asetettu oli 58,0% (n=253) ja potilaita, joilla DCI todettiin, oli 31,2% (n=136). Khiin neliö -testissä DCI:n ilmaantumisen ja hemoglobiiniarvon 90 g/L (n=47) alittumisen välinen riippuvuus oli tilastollisesti erittäin merkitsevä: p<0,001.

Neljännessä analyysissä tarkasteltiin päätetapahtumana potilaiden jakautumista GOS-luokkiin. Otannassa oli 427 potilasta, tiedot puuttuivat yhdeksältä potilaalta. Heikommin toipuneita (GOS-luokat 1-3) oli 52,5 % (n=229). Tarkempi GOS-pisteiden jakautuminen taulukossa 6. Potilaiden koko seurantajakson minimihemoglobiineja vertailtaessa heikommin toipuneiden ryhmän minimihemoglobiinien mediaaniksi saatiin 101 (94 -115) g/L ja hyvän – 114 (104 - 123) g/L, p<0,001.

taulukko 6. Glasgow outcome scale – pisteiden jakautuminen

GOS	***1***	***2***	***3***	***4***	***5***
(n)	*36*	*38*	*155*	*61*	*137*
%	*8,3%*	*8,7%*	*35,6%*	*14,0%*	*31,4%*

Heikosti toipuneilla (GOS 1-3, n=229) oli todennäköisempää, että hemoglobiiniarvo oli seurannassa alittanut arvon 90 g/L: hyvin toipuneista (GOS 4-5, n=198) 5,1 %:lla (n=10) (2,3 % koko

otannasta) todettiin hemoglobiiniarvo < 90 g/L, huonosti toipuneista 15,7 %:lla (n=36) (8,4 % koko otannasta), p<0,001. 78,3% potilaista, joilla hemoglobiini alitti 90 g/L sai heikot GOS-pisteet. Seuranta-aikana kaikista hyvin toipuneista potilaista 188:lla (94,9 % (44,0 % koko otannasta)) hemoglobiiniarvo pysyi yli arvon 90 g/L. Heikosti toipuneista 193:lla (84,3% (45,2 % koko otannasta)) hemoglobiini pysyi arvon 90 g/L yläpuolella.

5 POHDINTA

Tutkimuspopulaatiossa DCI:n ilmaantuvuus vuonna 2010 esitetyillä kriteereillä määriteltynä oli 38%, kun kirjallisuudessa sen ilmaantuvuus on yleisesti 20-30%. Noin kaksi kolmasosaa potilaista oli naisia ja mediaani-ikä oli 57 vuotta, mikä vastaa kirjallisuudessa esitettyjä lukuja (Desjardin 2012, Macdonald 2013). Noin kolmasosa potilaista luokiteltiin tulovaiheessa Hunt-Hess -luokkaan 2, eli varsin vähäoireisiksi ja yhteensä kolmasosa taas oli tulovaiheessa hyvin huonokuntoisia (Hunt-Hess luokat 4-5). Huomattavan suuri osa potilasta tupakoi ja sairasti diagnosoitua verenpainetautia. Aineistossa merkittävää anemiaa (Hb < 90 g/L) ilmeni noin kymmenellä prosentilla. Punasoluja annettiin eniten kahtena ensimmäisenä seurantapäivänä ja niitä sai hieman alle viidesosa potilaista. DCI oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä sekä merkittävään anemiaan, että kahden ensimmäisen seurantapäivän matalampiin hemoglobiiniarvoihin. Anemisoitumisen ja matalampien hemoglobiiniarvojen havaittiin olevan yhteydessä myös heikompaan neurologiseen toipumiseen kotiutuvaiheessa. Tämä on linjassa kirjallisuudessa esitettyjen löydösten kanssa (Rosenberg et al 2013).

Hemoglobiiniarvojen osalta ensimmäisen päivän minimihemoglobiini oli 126,2 g/L ja toisen päivän 119,6 g/L, eli jo kahden ensimmäisen päivän hemoglobiiniparametreissä on havaittavissa selkeä tippuminen. Etiologia lienee monitekijäinen, mutta ajankohtana se edeltää DCI-riski-ikkunaa (päivät 3-14). Tutkimusaineistossa tranfuusiotriggermediaani oli 94,75 g/L ja kolme neljäsosaa potilaista, joiden hemoglobiiniparametrit tippuivat alle hemoglobiiniarvon 90 g/L saivat verta.

Koko otannasta lähes viidesosa potilaista sai verta. Tulosten perusteella punasolusiirtojen osalta käytännöt aineiston keräämisen aikaan vastasivat liberaalin verensiirtoprotokollan mukaisia hemoglobiinirajoja. Toisaalta verensiirtopäätöksen taustalla vaikuttaa lukuisia muita tekijöitä ja tämä näkyi myös tutkimusaineistossa: jopa kolmasosa alle liberaalin siirtorajan anemisoituneista potilasta ei saanut punasoluja. Kirjallisuuskatsauksen artikkeleissa keskimääräiset tiputusmäärät liberaalia verensiirtoprotokollaa noudattavissa olivat 1-4 yksikköä asetetun tavoitehemoglobiinin mukaan. (Ayling et al 2018, Broessner et al 2009, Naidech et al 2006 ja 2010) Tutkimusaineistossa vastaava määrä oli 600 ml, eli kaksi yksikköä. Varsinaista tavoitehemoglobiinia punasoluja saaneilta potilailta oli vaikea hahmottaa, mutta aineistosta oli karkeasti havaittavissa, että eniten punasoluja annettiin kahtena ensimmäisenä seurantapäivänä: ensimmäiselle seurantapäivälle verensiirtotapahtumia rekisteröitiin 18 ja toiselle 21. Muina seurantapäivinä verensiirtotapahtumien vaihteluväli oli 5 -14. Tuloksen merkitsevyyden arvioiminen vaatii vielä lisää analysointia.

Kaksi ensimmäistä seurantapäivää todettiin merkittäviksi myös DCI:n ja minimihemoglobiiniarvon kannalta. Potilailla, joilla DCI todettiin, minimihemoglobiinien keskiarvo oli merkitsevästi matalampi sekä ensimmäisenä että toisena seurantapäivänä. DCI:n ilmaantuvuuden ja hemoglobiiniarvon 90 g/L alittumisen välillä havaittiin myös merkitsevä yhteys. Jos seuranta-aikana hemoglobiiniarvo tippui alle arvon 90 g/L oli todennäköisempää, että potilaalla diagnosoitiin DCI. Vastaavasti jos DCI-diagnoosi oli takautuvasti asetettu, oli todennäköisempää, että seuranta-aikana potilaalla oli todettu arvon 90 g/L alittavia hemoglobiiniarvoja. Hemoglobiiniarvon 90 g/L alittuminen oli aineistossa kuitenkin harvinaista ja tämä näkyi myös tuloksissa. DCI:n toteaminen oli melko epätodennäköistä, vaikka seuranta-aikana hemoglobiiniarvot olisivat alittaneet arvon 90 g/L. Vaikka tulos sinänsä on tilastollisesti merkitsevä, ei selkeää yhteyttä alle arvon 90 g/L hemoglobiiniparametrien ja DCI:n välillä voida osoittaa.

Aineistossa oli kartoitettu myös potilaiden neurologista toipumista kotiutusvaiheessa GOS-pisteytyksellä. Noin puolet potilaista toipui heikosti. Heikommin toipuneilla nadir-hemoglobiiniarvot todettiin merkitsevästi matalammiksi. Myös hemoglobiiniarvon 90 g/L alittuminen ennusti merkittävästi heikompaa toipumista.

Tutkimuksella on useita vahvuuksia ja heikkouksia. Aineisto oli laaja ja sisälsi monipuolisesti tietoa potilaiden hoitojaksosta. Vaikka datankeräysprosessiin liittyy ihmisten toimintaan liittyvän virheen

mahdollisuus, se tehtiin kuitenkin kontrolloidussa ympäristössä standardoiduilla välineillä ja tallennettiin sähköiseen muotoon. Aineistoa voi siis pitää luotettavana. Toisaalta riskitekijöiden, erityisesti alkoholinkulutuksen ja verenpainetaudin osalta on oletettavaa, että tiedot ovat puutteellisia tai eivät pidä paikkaansa joko puutteellisten potilastietomerkintöjen tai potilaiden suullisesti tuottaman virheellisen tiedon vuoksi. Aineiston hemoglobiiniarvot olivat pääosin vierikokeena otettavia astrup-arvoja, jolloin niiden tulokset voivat vaihdella verrattuna vastaaviin laskimoverinäytteestä otettuihin. Ero kuitenkin jäänee pieneksi, joten tuloksia voi verrata mahdollisiin muiden tutkimusten arvoihin.

Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää takautuvaa tutkimusasetelmaa ja erityisesti DCI-diagnoosin asettamista jälkikäteen, koska se joudutaan tekemään kliiniseltä pohjalta toisen henkilön arvioon perustuen.

Aineiston suurimpana heikkoutena voidaan pitää neurologisen toipumisen arviota. GOS-pisteytys tehtiin vain potilaan kotiutumisvaiheessa, vaikka varsinainen saavutettavissa oleva toimintakyky on luotettavimmin arvoitavissa vasta useiden kuukausien, jopa vuoden kuluttua. Kirjallisuuskatsauksessa suurimmassa osassa tutkimuksista neurologista toimintakykyä arvioitiin kolmen kuukauden kuluttua vuodosta, mitä kuntoutuksen tehokkuudesta riippuen voi pitää varsin aikaisessa vaiheessa tehtävänä arviona. Tästä huolimatta tutkimustuloksia ei neurologisen toipumisen osalta voi suoraan verrata kirjallisuuskatsauksen tuloksiin eikä niistä voi vetää johtopäätöksiä pitkällä aikavälillä. Tutkimustulosten vertailtavuuteen vaikuttaa myös tilastollisten analyysien asetelma: muuttujaksi valittiin kirjallisuuskatsauksissa paljon käytetyn anemiarajan (100 g/L) sijaan kirjallisuudessa määritellyn liberaalin verensiirtoprotokollan alaraja 90 g/L. Korkeamman hemoglobiinirajan asettaminen voisi antaa varsin erilaiset tulokset, mutta toisaalta saattaisi tehdä niistä kansainvälisesti vertailukelpoisemmat. Tutkimustulokset olivat osittain samansuuntaisia kuin kirjallisuuskatsauksen artikkeleissa, mikä kertoo aineiston ja tulosten vertailtavuudesta ja yleistettävyydestä. Keskimääräinen nadir-hemoglobiini oli hieman korkeampi, esim. Broessner et al tutkimuksessa ilmoitettiin lukemiksi 80-85 g/L (RBCT vs. ei-RBCT -ryhmät) (Broessner et al 2009). Transfuusiotriggermediaani taas oli samansuuntainen kirjallisuuskatsauksessa esitettyjen kanssa, monessa tutkimuksessa ilmoitettu triggerarvo oli välillä 90 -100 g/L (Ayling et al 2018, Kramer et al 2008, Naidech et al 2006 ja 2010, Yee et al 2017).

Osassa kirjallisuuskatsauksen artikkeleista esitettiin matalamman hemoglobiinitrendin olevan yhteydessä päätetapahtumiin. (Ayling et al 2018, Naidech et al 2006 ja 2010) Tässä aineistossa

keskityttiin DCI-riski-ikkunaa edeltävien päivien hemoglobiiniarvoihin. Tulosten perustella kahden ensimmäisen päivän matalien hemoglobiiniparametrien ja liberaalin verensiirtoprotokollarajan (90g/L) alittumisella on yhteys DCI:n kehittymiseen ja heikompaan neurologiseen toipumiseen lyhyellä aikavälillä**.** Vertailtavuuden vuoksi analyysejä voisi jatkaa selvittämällä, pysyykö yhteys merkitsevänä myös muina seurantapäivinä. Huomattavaa kuitenkin on, että merkittävää anemisoitumista (alle arvon 100 g/L) ei ehtinyt tapahtua keskimäärin kahden ensimmäisen vuorokauden aikana, mikä saattaisi tukea kirjallisuudessa tehtyjä päätelmiä anemiasta SAV-potilailla vaikean taudin ilmentymänä ja DCI:n päätetapahtumana. (Desjardin et al 2012) Toisaalta punasolusiirtoja rekisteröitiin lukumäärällisesti keskimäärin enemmän kahtena ensimmäisenä seurantapäivänä ja transfuusiotriggerien mediaani oli 94,75 g/L. Piikki verensiirtofrekvensseissä ensimmäisinä päivinä voi mahdollisesti kuvastaa vuodosta aiheutuvaa alkuvaiheen akuuttihoitoa, kun taas itse transfuusiotrigger koko seuranta-ajan verensiirtoprotokollaa. Jotta punasolusiirtojen mahdollinen preventiivinen kapasiteetti DCI:n ehkäisyssä saataisiin selville, tulisi vielä selvittää erikseen, onko ensimmäisten päivien punasolusiirroilla yhteyttä päätetapahtumiin ja voisiko hemoglobiinitavoitteen asettamisesta ensimmäisinä seurantapäivinä muuta seuranta-aikaa korkeammalle olla hyötyä.

Toisin kuin suurimmassa osassa kirjallisuuskatsauksen artikkeleista, tutkimuksessa ei tarkasteltu tarkemmin punasolusiirtojen ennustetekijöitä tai punasolusiirtojen ja DCI:n välistä yhteyttä. Kirjallisuuskatsauksessa anemian todettiin olevan yhteydessä punasolusiirtoihin, ja tutkimusastelmasta riippuen punasolusiirrot joko heikensivät, paransivat tai eivät vaikuttaneet itsenäisesti mitenkään potilaan ennusteeseen mitenkään lyhyellä ja pitkällä aikavälillä. Olennaisinta vaikutti olevan se, käytettiinkö punasoluja restriktiivisesti joko rescue-terapiana tai anemisoitumisen vuoksi, vai preventiivisesti eri hemoglobiinitavoittein. (Naidech et al 2006 ja 2010, Kramer et al 2008, Festic et al 2012)

Tutkimuksen tuloksista on nähtävissä, että vaikka keskimääräinen transfuusiotrigger ylitti liberaalin verensiirtoprotokollan alarajan, potilaat olivat kuitenkin anemisoituneita vrensiirtopäätöstä tehtäessä. Keskimäärin annettiin yhdestä kahteen yksikköä punasoluja, jolloin oletettu hemoglobiinitason nousu on 10-20 g/L. (Hillyer, 2007, s. 250-258) Tämä asettaisi hemoglobiinitavoitteeksi transfuusiotriggermediaanin mukaan laskettuna aineistossa välille 104,75 – 114,75 g/L. Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa, joissa tutkimusasetelma oli rakennettu hemoglobiinitavoitteiden ympärille, havaittiin erityisesti ei-aneemisten potilaiden hyötyvän

punasolusiirroista. Toisessa tutkimuksista tavoitehemoglobiiniksi riitti >100 g/L neurologisen toipumisen optimoimiseksi, toisessa havaittiin hemoglobiinitavoitteella >115 g/L DCI:n ilmaantuvuuden väheneminen. (Ayling et al 2018, Naidech et al 2010) Näiden artikkelien perusteella voisi kuitenkin sanoa, että DCI:n ehkäisemiseksi aSAV-potilailla voisi olla hyödyllistä suosia korkeampaa hemoglobiinitrendiä, joka jo jossain määrin näyttäisi toteutuvan Tays:an aineistossa. Tulosten perusteella voidaan sanoa, että hemoglobiinitavoitteen asettaminen vähintään arvon 90 g/L yläpuolelle ainakin DCI-riski-ikkunaa edeltävästi saattaa parantaa potilaiden ennustetta ainakin lyhyellä aikavälillä. Mahdollisesti vielä korkeampien transfuusiotriggerien ja hemoglobiinitavoitteiden hyödyllisyyden arvioiminen sekä punasolusiirtojen vaikutusten tutkiminen vaatisi kuitenkin alaryhmäanalyysien tekemistä ja laajemmin dataa vrensiirron jälkeisistä hemoglobiiniarvoista, sekä potilaiden neurologisesta toimintakyvystä vähintään kolme kuukautta vuodosta.

Optimaalisimmasta verensiirron aikaikkunasta ei tulosten perusteella voi vielä vetää johtopäätöksiä, vaikka ainakin kahden ensimmäisen päivän korkeampi hemoglobiinitrendi vaikuttaisi voivan parantaa potilaiden toipumista. Hemoglobiinitasojen kehittymistä ja yhteyttä päätetapahtumiin tulisi kuitenkin vielä tutkia koko seuranta-ajalta, minkä kerätty data mahdollistaa. Kerätyn aineiston puitteissa tutkimusta olisi mahdollista laajentaa käsittämään myös ainakin punasolusiirtojen ennustetekijöiden- sekä punasolusiirtojen ja päätetapahtumien välisen yhteyden selvittäminen. Myös alaryhmien luominen transfuusiotriggereiden mukaan on myös mahdollista interventioryhmän koon puitteissa.

Jotta varsinaisia verensiirron käynnistäviä hemoglobiiniraja-arvoja ja hemoglobiinitavoitteita punasolusiirroille aSAV-potilailla voitaisiin suositella, tulisi ensin valita lähestymistapa: onko punasoluja kannattavaa käyttää preventiivisesti DCI:n ehkäisyssä vai pitäisikö rajattu määrä arvokkaita verituotteita säästää lähinnä erityisen huonokuntoisille tai anemisoituneille potilaille. Toisaalta se, että kirjallisuudessa anemia ja matalat hemoglobiiniarvot ovat yksi tavallisimmista verensiirron indikaatioista ja punasolusiirtojen ennustetekijöistä kertoo siitä, että restriktiivistä protokollaa noudatettaessa verensiirtopäätös tehdään mahdollisesti liian myöhään, eikä punasolusiirroilla enää välttämättä saavuteta haluttua vastetta. Liberaalimman punasolusiirtoprotokollan tutkiminen taas vaatisi tutkimusasetelmalta sekä tiukkaa potilasvalintaa että laajan aineiston, jotta eri tavoitehemoglobiiniryhmien koko olisi riittävän suuri ja muut DCI:n syntyyn vaikuttavat sekoittavat tekijät saataisiin poissuljettua. Jos halutaan tutkia punasolusiirtoja

SAV-potilailla DCI:n preventiivisenä terapiamuotona, olisi myös tärkeä oppia ymmärtämään paremmin DCI:n kehittymisen patofysiologisia mekanismeja, jotta oikea-aikainen punasolujen siirtopäätös voitaisiin perustaa myös muille mitattaville muuttujille kuin hemoglobiiniarvolle.

Tutkimusaineistossa matalammat hemoglobiiniarvot olivat yhteydessä DCI:n ilmaantumiseen ja heikompaan neurologiseen toipumiseen, ja potilaiden hoidossa hahmottunut verensiirtoprotokolla noudattelin liberaalin verensiirtoprotokollan suuntalinjoja. Hemoglobiinitavoitteen asettaminen vähintään arvon 90 g/L yläpuolelle ainakin välittömästi vuodon jälkeisinä päivinä voi mahdollisesti parantaa potilaiden ennustetta lyhyellä aikavälillä. Lisää tutkimusta tarvitaan, jotta voitaisiin selvittää, säilyykö vaikutus pitkällä aikavälillä ja mikä on optimaalisin transfuusiotrigger, punasolusiirtojen aikaikkuna ja hemoglobiinitavoite aSAV-potilailla DCI:n ehkäisyssä.

LÄHTEET

Ayling OGS, Ibrahim GM, Alotaibi NM, Gooderham PA, Macdonald RL. Anemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is Associated With Poor Outcome and Death. Stroke. 2018 Aug;49(8):1859-1865.

Badenes R, Oddo M, SuarezJI, Antonelli M, Lipman J, Citerio G, Taccone FS. Hemoglobin consentrations an RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: an international survey. Crit Care. 2017 Jun;21:159

Bagwe S, Chung LK, Lagman C, Voth BL, Barnette NE, Elhajjmoussa L, Yang I. Blood transfusion indications in neurosurgical patients: a systematic review. Clin. Neurol. Neurosurg. 2017 Feb;155:83-89.

Broessner G, Lackner P, Hoefer C, Beer R, Helbok R, Grabmer C, Ulmer H, Pfausler B, Brenneis C, Schmutzhard E. Influence of red blood cell transfusion on mortality and long-term functional outcome in 292 patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2009 Jun;37(6):1886-92.

Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, Moore L, McIntyre LA, English SW, Rigamonti A, Lacroix J, Fergusson DA. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. Crit Care. 2012;16:R54

Dhar R, Zazulia AR, Derdeyn CP, Diringer MN. RBC Transfusion Improves Cerebral Oxygen Delivery in Subarachnoid Hemorrhage. Crit Care Med. 2017 Apr;45(4):653-659.

Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Derdeyn CP, Diringer MN. Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2012 Mar;116(3):648-56.

English SW, Chasse M, Turgeon AF, Lauzier F, Griesdale D, Garland A, Fergusson D, Zarychanski R, van Walraven C, Montroy K, Ziegler J, Dupont-Chouinard R, Carignan R, Dhaliwal A, Mallick R, Sinclair J, Boutin A, Pagliarello G, Tinmouth A, McIntyre L, Canadian Critical Care Trials Group. Anemia prevalence and incidence and red blood cell transfusion practices in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter cohort study. Crit Care. 2018 Jun;22(1):169.

Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos T, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation:current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods Neurophotonics. 2016 Jul;3(3): 031411

Festic E, Rabinstein AA, Freeman WD, Mauricio EA, Robinson MT, Mandrekar J, Zubair AC, Lee AS, Gajic O. Blood transfusion is an important predictor of hospital mortality among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2013 Apr;18(2):209-15.

Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Crit Care 2016 Oct;20:277

Frontera, J., Claassen, J., Schmidt, J., Wartenberg, K., Temes, R., Connolly, E., Macdonald, R., & Mayer, S. (2006). Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery, 59 1*, 21-7; discussion 21-7 .

Frontera A, Fernandez A, Schmidt JM, Claasen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA. Defining vasospasm after subarachoid hemorrhage. What is the most clinically relevant definition? Stroke. 2009 Jan;40:1963-1968.

Gruenbaum SE, Ruskin KJ. Red blood cell transfusion in neurosurgical patients. Curr Opin Anaesthesiol. 2014 Oct;27(5):470-473.

Hacein-Bey L, Provenzale JM. Current imaging assessment and treatment of intracranial aneurysms. AJR Am J Roentgenol. 2011 Jan;196(1):32-44.

Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2008 Jul;36(7):2070-5.

Lelubre C, Bouzat P, Crippa IA, Taccone FS. Anemia management after acute brain injury. Crit Care 2016 Jun;20152

Hillyer, CD. 2007. Blood banking and transfusion medicine: basic principles & practices. 2nd ed. Elsevier.

Levine J, Kofke A, Cen L, Chen Z, Farber J, Elliot JP, Winn HR, Le Roux P. Red blood cell transfusion is associated with infection ande extracerebral complications after subarachnoid hemorrhage. Neurosurg 2010 Feb;66:312-318

Luostarinen T, Lehto H, Skrifvars MB, Kivisaari R, Niemela M, Hernesniemi J, Randell T, Niemi T. Transfusion Frequency of Red Blood Cells, Fresh Frozen Plasma, and Platelets During Ruptured Cerebral Aneurysm Surgery. World Neurosurg. 2015 Aug;84(2):446-50.

Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. Nat. Rev. Neurol. 2014 Jan;10:44-58

Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid hemorrhage, Lancet. 2017;389:655-66

Meyer BC, Lyden PD. The modified national institutes of health stroke scale: its time has come. Int J Stroke. 2009 Aug;4(4):267-73

Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, Bendok BR, Bernstein RA, Batjer HH, Alberts MJ. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010 Dec;13(3):313-20
Naidech AM, Drescher J, Ault ML, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2006 Oct;59(4):775-9; discussion 779-80.
Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, Shubha A, Dafydd T, Walsh T. Guidelines on the management of anaemia and red blod cell transfusion in adult critically ill patients. Br J. Haematol 2012 Dec;160(4):
Rosenberg NF, Koht A, Naidech AM. Anemia and transfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol 2013;25:66-74.
Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR: Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2004 101:1-7.
Vergouwen MDI, Vermeulen M, Gijn JV, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YBWEM. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies. Stroke 2010 Aug;41:2391-2395.
Wartenberg KE. Update on the management of subarachnoid hemorrhage. Future Neurology 2013;8(2):205-224.
Yee JN, Koht A, McCarthy RJ, Bebawy JF. Factors associated with blood transfusion during intracranial aneurysm surgery. J Clin Anesth. 2017 Feb;36:164-167.