

Pääkirjoitus

Aivovammojen merkkiaineet valmiita kliniseen käyttöön?

Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2024;140(23):1935-7

Mira Keski-Pukkila, Teemu Luoto ja Jussi P. Posti

Verestä mitattavat aivovammamerkkiaineet ovat tehneet tuloaan päänvammapotilaiden hoitopolkuun jo kolmen vuosikymmenen ajan. Isoja harppauksia kohti klinistä käyttöä on saavutettu niin Pohjois-Amerikassa kuin Euroopassakin, mutta merkkiaineiden vakiintuminen osaksi päivystyspisteiden arkea antaa edelleen odottaa itseään.

Päänvammapotilaat ovat yksi isoimmista potilasryhmistä päivystyspisteissä. Jopa yli 90 % kaikista aivovammoista on lieviä. Valtaosalla lievän vamman saaneista potilaista ei ole ensiavussa arvioitaessa selviä objektiivisia neurologisia löydöksiä (1). Kuvantamispäätöksen kannalta ongelmaksi muodostuu lievän aivovamman saaneiden potilaiden ryhmä, jolla kallonsisäiset vammamuutokset ovat mahdollisia (2). Merkkiaineiden toivotaan vähentävän lievän aivovamman saaneiden kuvantamistarvetta ja siten siirtämistarvetta yksiköiden välillä.

Tietokonetomografia (TT) on aivovammoihin liittyvien kallonsisäisten muutosten toteamisen kulmakivi akuuttivaiheessa. Nykyinen aivovammojen Käypä hoito -suositus ohjaa kuvantamistarpeen arviointia pään vamman jälkeen (3). Silti ohjeistuksen mukainenkin arvio vaatii usein päivystävän lääkärin tulkintaa esimerkiksi muistiaukon pituudesta potilailla,

joiden antama kuvaus tapahtumista on usein vähintäänkin hapuileva. Tajunnanmenetyksen, muistiaukon ja Glasgow'n kooma-asteikon (GCS) mukaisen pisteytyksen arvioiminen hankaloituu, jos potilas on päihtynyt, häntä on kipulääkitty, hän on muistisairas tai hän kärsii voimakkaasta vamman jälkeisestä tunnereaktiosta (4).

Aivovammamerkkiaineet ovat hermosoluista tai hermotukikudoksesta vaurion yhteydessä erittyviä proteiineja ja aineenvaihduntatuotteita. Aivovammamerkkiaineiden löytäminen on ollut vaikeaa, koska merkkiaineiden täytyy läpäistä tai ohittaa veri-aivoeste, jotta niiden pitoisuus laskimoverinäytteessä on mitattavissa luotettavasti. Useampia lupaavia merkkiaineita kallon sisäisiin vammoihin on kuitenkin onnistuttu tunnistamaan (*TAULUKKO*). Näistä tutkituin on hermotukisoluisissa ilmentyvä proteiini S100B, joka on sisällytetty pohjoismaiseen pään vammojen hoitosuositukseen jo vuonna 2013 (5,6). Suositus on validoitu sekä etenevästi että takautuvasti, ja S100B:n käytön on havaittu olevan turvallista negatiivisena ennustetekijänä kuvantamislöydöksille suosituksen määrittämässä pienen riskin potilasryhmässä (7,8). Suosituksen on myös osoitettu vähentävän kuvantamistarvetta ja sen myötä terveydenhuollon kustannuksia (9,10). Yhdysvaltain terveysvirasto (NIH) on käynnistänyt hankkeen uuden kansainvälisen aivovammojen vakavuusasteluokituksen kehittämiseksi, ja luokitukseen sisällytetään kliinisten ja kuvantamismuuttujien ohella myös aivovammamerkkiaineiden pitoisuudet (11).



| Merkkiaine | Viitearvo (pitoisuus seerumissa) | Herkyys (95 %:n lv) | Tarkkuus (95 %:n lv) | AUC (95 %:n lv) |
|---------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| S100B | < 0,1 µg/l | 87 % (81–92) | 32 % (25–39) | 70 % (66–74) |
| GFAP | < 22 ng/l | 93 % (73–99) | 36 % (12–68) | 78 % (N/A) |
| UCH-L1 ¹ | < 44–327 ng/l | 70–99 % | 21–64 % | – |

¹Vain kolme tutkimuskriteerit täyttävää tutkimusta, joten meta-analyysia ei voitu toteuttaa. Taulukossa esitetään kolmen tutkimuksen tulosten jakaumat. Viitearvot on johdettu eri valmistajien testeistä.

AUC = area under the receiver operating curve; GFAP = hapan säikeinen gliaproteiini (glial fibrillary acidic protein); lv = luotamusväli; N/A = ei saatavilla; S100B = S100B-proteiini; UCH-L1 = karboksiterminaalinen ubikitiinihydrolaasi L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1)

Taulukko 1. Meta-analyysin tulokset aivovammamerkkiaineiden suoriutumisesta kallonsisäisen vamman tunnistamisessa kaikkien aivovamman saaneiden potilaiden osalta (17).

S100B on tutkituin merkkiaine pään vammojen diagnostiikassa, mutta sen käyttämistä ilman kliinisiä muuttujia ei suositella (7). Merkkiaineen käyttöä rajoittavina tekijöinä on tavattu pitää sen pitoisuuden mahdollista suurenemista myös pään ulkoisten vammojen yhteydessä sekä lyhyttä puoliintumisaikaa, joka edellyttää pitoisuuden mittaamista alle kuuden tunnin kuluessa vammasta. Koska osa lievän vamman saaneista potilaista hakeutuu arvioon viiveellä, käyttö rajoittuu juuri siinä potilasryhmässä, jossa sitä erityisesti tarvittaisiin (12). Lisäksi S100B-pitoisuuden mittaaminen päivystysluontoisesti onnistuu Suomessa nykyisin vain osassa isoimmista sairaaloista. Pitoisuusvastauksen saamisessa kestää noin tunnin, ja sen odottaminen on hyväksyttävää, jos potilaalla ei ole välittömään kuvantamistarpeeseen viittaavia löydöksiä.

Viime vuosina hermotukisoluista vapautuva hapan säikeinen gliaproteiini (glial fibrillary acidic protein, GFAP) on noussut lupaavimpien aivovammamerkkiaineiden joukkoon. Sen on raportoitu tunnistavan kallonsisäiset vammat jopa kliinisiä ennustetekijöitä paremmin (13). Se suoriutuu S100B:tä paremmin itsenäisenä ennustetekijänä TT-positiivisille kallonsisäisille vammoille (14,15). GFAP:n etuja ovat sen pidempi puoliintumisaika ja

keskushermostospesifisyys. Tutkimusnäyttö ja kliininen kokemus sen käytöstä ovat kuitenkin vähäistä erilaisten potilasalaryhmien, kuten lasten ja nuorten, monivammapotilaiden ja kroonisia aivosairauksia sairastavien potilaiden osalta.

Kilpajuoksu nopeiden laboratoriomittausmenetelmien ja hoitopaikkamittauslaitteiden kehittämiseen on käynnissä. GFAP on mukana jo useammassa Yhdysvaltain lääkeviranomaisen (FDA) hyväksymässä ja CE-merkityssä merkkiainetestissä yhdistettynä hermosoluista erittyvään karboksiterminaaliseen ubikitiinihydrolaasi L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, UCH-L1) -proteiiniin (16). Testit ovat kuitenkin kohdanneet kritiikkiä, sillä UCH-L1 ei näytä tuovan testaukseen juurikaan lisäarvoa verrattuna pelkkään GFAP-pitoisuuden kallon sisäisten vammojen tunnistamisessa (13). Lisäksi tutkimusnäyttö testien käytöstä on edelleen vähäistä.

Merkkiainetestien käyttöönotossa on myös huomioitava niiden turvallisuuden eli mahdollisimman suuren herkkyuden lisäksi myös tarkkuus. Virhelähteet johtavat pitoisuuksien suurenemiseen herkästi myös potilailla, joilla ei ole kallonsisäistä vammaa. Maassamme on jo käytössä kuvantamisohjeistus (Käypä hoito -suositus), jolla saadaan rajatuksi potilaita kuvantamisen ulkopuolelle (3). Merkkiaineilla onkin isoin potentiaali negatiivisina ennustetekijöinä: viitearvoa pienempi pitoisuus tukee päätöstä jättää kuvantamatta. Minkään nykyisen merkkiaineen tarkkuus ei ole suuri, ja tulevaisuudessa on tärkeää valita oikein potilasryhmä, jossa merkkiainetestausta aletaan toteuttaa, jottei mentäisi ojasta allikkoon lisäämällä kuvantamisia sellaisessa ryhmässä, jossa niitä ei tarvita.

Turhien kuvantamisten välttäminen on tärkeää potilaiden säteilyrasituksen vähentämiseksi ja myös koko päivystyspisteen toiminnan kannalta. Toivottavaa olisi, että kriisiytyvässä päivystyspisteiden tilanteessa tämä askel tarkempaan aivovammojen diagnostiikkaan pystyttäisiin ottamaan pian myös Suomessa. Vierihoidolaitteita aivovammamerkkiaineiden nopeaan määrittämiseen kehitetään ja tutkitaan kiivaasti. Toiveena olisi, että kokoverestä, tai jopa kapillaariverestä, tehtävät pikamittaukset olisivat kliinisessä käytössä vielä tämän vuosikymmenen aikana.

TEEMU LUOTO, LT, dosentti, erikoislääkäri

Neurokirurgian vastuuyksikkö, TAYS ja Tampereen yliopisto

JUSSI P. POSTI, LT, dosentti, osastonylilääkäri, palvelualuejohtaja

Neurokeskus, neurokirurgian palvelualue, neurokuntoutuksen palvelualue ja Tyks

Aivovammakeskus, Tyks ja Turun yliopisto

Sidonnaisuudet

Mira Keski-Pukkila: Apuraha (Maire Taposen säätiö)

Teemu Luoto: Apuraha (Duodecim Käypä hoito -apuraha, Suomen Akatemia),
luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (SM-liiga, Orion), luottamustoimet (Scandinavian
Neurotrauma Committee European Association of Neurosurgical Societies, Trauma Section)

Jussi Posti: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen Lääkäriliitto), luottamustoimet (the
European Association of Neurosurgical Societies (EANS), section of neurotrauma and critical
care; International Brain Injury Association's Board of Governors; Scandinavian neurotrauma
committee; InTBlr Biomarkers working group), muut sidonnaisuudet (Sigrid Juséliuksen
Säätiö 2024-2027, kliinisen tutkijan toimi; Suomen Akatemia 2019-2026, kliinisen tutkijan
tehtävä; Valtion tutkimusrahoitus, tutkimusrahoitus; Maire
Taposen säätiö, tutkimusrahoitus)

