

Tommi Jokela

METOTREKSAATIN HAITTAVAIKUTUKSIA ENNUSTAVAT TEKIJÄT
TYKSISSÄ VUOSINA 2009-2020 HOIDETUILLA 1-17-VUOTIAILLA
AKUUTTIA LYMFATTAISTA LEUKEMIAA SAIRASTAVILLA LAPSILLA
JA NUORILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin
OriginalityCheck -järjestelmällä.*

Tommi Jokela

METOTREKSAATIN HAITTAVAIKUTUKSIA ENNUSTAVAT TEKIJÄT
TYKSISSÄ VUOSINA 2009-2020 HOIDETUILLA 1-17-VUOTIAILLA
AKUUTTIA LYMFÄATTISTA LEUKEMIAA SAIRASTAVILLA LAPSILLA
JA NUORILLA

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Kliininen laitos

Lastentautioppi

Kevätlukukausi 2024

Ohjaaja: Anu Huurre, LT, erikoislääkäri

JOKELA, TOMMI: Metotreksaatin haittavaikutuksia ennustavat tekijät Tyksissä vuosina 2009-2020 hoidetuilla 1-17-vuotiailla akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 19s
Lastentautioppi
Tammikuu 2024

Metotreksaatti (mtx) on yksi vanhimmista solunsalpaajalääkkeistä ja se on vakiinnuttanut asemansa lasten leukemian hoidossa. Metotreksaatti kuuluu pohjoismaiseen hoitosuositukseen NOPHOALL2008, jossa sitä käytetään suurilla pitoisuuksilla, jolloin se estää DNA:n ja proteiinien synteesiä ja solun jakautumista. Lääke poistuu vain munuaisten kautta ja koska se on munuais- ja neurotoksista, seurataan sen poistumista elimistöstä tiiviisti. Jos metotreksaattipitoisuus ylittää määritetyn raja-arvon tietyssä aikapisteessä, aloitetaan tukihoidot, joihin ensisijaisesti kuuluu runsas suonensisäinen nesteytys ja kalsiumfolinaatti. Lääkepitoisuuksien puhdistumista ja pitoisuuksia voidaan heikosti ennustaa, mutta on epäilty, että tietyt asiat, kuten lääkkeet, voisivat siihen vaikuttaa.

Tässä tutkimuksessa käytettiin Tyksissä 2009–2020 välissä hoidettujen 1–17-vuotiaiden leukemiapotilaiden tietoja (n=70). Potilaista kerättiin tietoja ennen hoitojen aloitusta, kuten ISO-BMI, pinta-ala, kreatiniini ja albumiini, koska näillä epäiltiin olevan vaikutusta metotreksaatin puhdistumiseen. Lisäksi ennen jokaista hoitajaksoa tarkistettiin, oliko käytössä puhdistumiseen vaikuttavia lääkkeitä käytössä. Hoitajaksojen tiedoista kerättiin metotreksaatin pitoisuudet määritetyissä aikapisteissä, 24, 36, 42 ja 48 tunnin päästä lääkkeen annon aloituksesta. Näihin on määritetty korkein sallittu pitoisuus, jonka ylittyessä aloitetaan tukihoidot. Tukihoidoista kerättiin saatujen kalsiumfolinaattiannostien määrä. Tiedot anonymisoitiin ja kerättiin Excel-taulukko. Tietojen analyysi tehtiin SAS-ohjelman avulla.

Pitkittynyt puhdistuma esiintyi 70 hoitajaksolla (13.57 %). Näissä löytyi yhteys potilaan pinta-alan ja pitkittyneiden pitoisuuksien välillä: mitä suurempi pinta-ala, sitä todennäköisemmin pitkittynyt puhdistuma ($p=0.0020$). Pinta-alaa käytetään oikean lääkeannoksen määrittämiseen. Kreatiniinin, albumiinin ja lääkkeiden kohdalla ei löydetty yhteyttä pitkittyneeseen puhdistumaan. Mahdollinen syy tähän oli pieni potilasaineisto, jolloin tulokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä. Korkeita kreatiiniarvoja ennen hoitojen aloitusta oli vain 3 hoitajaksolla. Albumiinien mittaus leukemiapotilailla alkoi vasta 2018, jonka vuoksi suurimmalla osalla aineiston potilaista näitä ei ollut tiedossa. Jotta pinta-alan ja muiden tekijöiden todellinen merkitys metotreksaatin puhdistumiselle saataisiin selville, tulisi tutkia laajempaa potilasaineistoa.

Avainsanat: Metotreksaatti, puhdistuma, kalsiumfolinaatti

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	5
1.1	NOPHOALL2008	5
1.2	Metotreksaatti leukemian hoidossa ja sen haittavaikutukset	6
1.2.1	Neurotoksisuus	6
1.2.2	Munuaistoksisuus	7
1.3	Korkea-annosmetotreksaattihoidon aikaiset tukihoidot	7
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	11
2.1	Aineiston keruu	11
2.2	Tilastolliset analyysit	12
3	TULOKSET	13
3.1	Aineiston kuvailu	13
3.2	Tutkimuksen tulokset	14
4	POHDINTA	16
	Lähteet	18

1 JOHDANTO

Leukemia on lasten yleisin syöpä ja siihen sairastuu vuosittain n. 60 lasta (Suomen syöpärekisteri n.d.). Leukemia jaetaan solutyypin mukaan akuuttiin lymfoblastiseen leukemiaan (ALL) ja akuuttiin myeloiseen leukemiaan (AML). Kroonisia leukemiatyyppejä tavataan lapsilla hyvin harvoin. Lasten leukemioista yleisin on ALL, joka kattaa 85 % leukemiatapauksista. Akuutit lymfoblastiset leukemiat jaetaan B-solu- ja T-soluperäisiin, joista B-solutyypin on selvästi yleisempi (85 %). Aikuisilla krooninen lymfaattinen leukemia on yleisin.

Lasten akuutin lymfaattisen leukemian synnyn tarkkoja mekanismeja ei tunneta.¹ Epäillä, että perinnöllinen alttius ja ympäristön rasitus ovat sen taustalla. Soluissa tapahtuu useita muutoksia ja ne muuttuvat vähitellen pahanlaatuisiksi. Niissä käynnistyy häiriintynyt erilaistuminen, puuttuva solukuolema ja suurentunut jakautumistaipumus. Leukemia aiheuttaa monenlaisia oireita. Lapsella on diagnoosivaiheessa usein väsymystä, toistuvia infektioita, anemiaa, taipumus mustelmille ja limakalvojen verenvuotoa. Lapsi saattaa valittaa luusto- tai nivelkipuja. Veressä on tyypillisesti korkea leukosyyttitaso, alentunut trombosyyttien pitoisuus ja anemia. Diagnoosi varmistetaan luuydinpunktiolla, joka otetaan lapsilta nukutuksessa yleensä suoliluun takaharjasta.

1.1 NOPHOALL2008

Suomessa on vuodesta 2008 vuoteen 2020 käytetty ALL:n hoitoon yhteispohjoismaista NOPHOALL2008 - hoitoprotokollaa, jossa ALL:n hoidot määräytyvät potilaan taudin riskiluokituksen mukaan (standardiriski, keskiriski, korkeariski). Hoidon kesto on 2,5 vuotta. Hoitoprotokolla sisältää kolme keskeistä aikapistettä, jolloin tautia arvioidaan.

ALL:n diagnoosivaiheessa määritetään leukemian alatyypin eli immunofenotyypin sekä valkosolun määrä ja mahdolliset kromosomiston muutokset, jotka vaikuttavat riskiluokitukseen. Valkosolut voidaan jakaa niiden ilmentämien proteiinien perusteella eri luokkiin, immunofenotyyppeihin. Tämän avulla saadaan tietää leukemian alatyypin, joka ohjaa hoitovalinnoissa. Myös diagnoosivaiheen valkosolujen kokonaismäärä vaikuttaa hoitolinjaan. Nämä määräävät induktiohoidon eli solunsalpaajahoidon alkuvaiheen.

Yhden kuukauden kuluttua diagnoosista (päivä 29) määritetään induktiohoidon jälkeinen MRD-taso. MRD (minimal residual disease) eli minimaalinen jäännössairaus on mitattava arvo, joka kertoo potilaaseen jääneiden leukemiasolujen määrän. Tämä ennustaa taudin uusiutuvuutta. Näiden tietojen avulla potilas asetetaan standardi-, keskiriski- tai korkeariskin luokkaan.

Noin kolmen kuukauden kuluttua diagnoosista (päivä 79) tarkistetaan MRD-taso uudestaan. Tämä voi vielä vaikuttaa siihen, siirretäänkö potilas korkeariskin hoitokaavioon. ALL:n ennuste on hyvä, Suomessa lapsipotilaista yli 90 % jää eloon.²

1.2 Metotreksaatti leukemian hoidossa ja sen haittavaikutukset

ALL:n hoito koostuu suonensisäisesti ja intratekaalitilaan annettavista sekä suun kautta otettavista solunsalpaajista, sytostaateista. Yksi hoidon kulmakivistä on metotreksaattisolunsalpaaja, jota kukin potilas saa hoidon aikana suonensisäisesti riskiluokituksen perusteella 6–8 kertaa.

Metotreksaatti on leukemian hoidon läpimurto. Se on foolihapon antagonistti ja estää sitä kautta DNA:n ja proteiinien synteesiä ja solun jakautumista.³ Metotreksaatti tehoaa hyvin nopeasti jakautuviin soluihin. Tämän takia yleinen haittavaikutus on limakalvojen vauriot. Lasten ALL:ssa kerralla annettava hoitoannos on 5 g/m² (korkea-annoshoito). Tyypillisimmät metotreksaatin haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, oksentelu ja hiusten lähtö. Lääkeaine on neuro- ja munuaistoksista.

1.2.1 Neurotoksisuus

Metotreksaatin liittyvät neurologiset oireet ovat harvinaisia, mutta ALL:n hoitojen yhteydessä niitä esiintyy noin 3,6 %:lla. Yleisin neurologisen oireen aiheuttaja on leukoenkefalopatia, joka tarkoittaa aivojen valkoisen aineen tulehdusta. Tämä aiheuttaa erilaisia neurologisia oireita, kuten kohtauksia, halvauksia tai ataksiaa. Muita neurologisia oireita on päänsärky ja raajaheikkoudet. Neurologiset oireet ilmenevät keskimäärin 10 päivän kuluttua, mutta jopa kahden viikon kuluttua hoidosta.^{4,5} Myös metotreksaatin haitoista johtuvia kuolemantapauksia on raportoitu.

1.2.2 Munuaistoksisuus

Munuaiset puhdistavat yli 90 % metotreksaatista. Lisäksi ne poistavat lihaksista vapautuvan aineenvaihdunnan sivutuotteen kreatiniinin (P-Krea). Metotreksaatin annon jälkeen kreatiniinin poistuminen munuaisten kautta hidastuu, jolloin sen pitoisuus veressä nousee, mikä taas viittaa munuaisten heikentyneeseen toimintaan. Kreatiniinin poistuminen on hitaampaa 0–24 h aikana kuin 24–48 h aikana metotreksaattihoidon alusta, mikä viittaa siihen, että korkea veren metotreksaattipitoisuus heikentää munuaisten toimintaa ja hidastaa kreatiniinin puhdistumista. Lisäksi korkeat kreatiniinipitoisuudet sekä hidas kreatiniinin puhdistuma yhdessä ennustavat metotreksaatin pitkittynyttä puhdistumaa jopa 95 % todennäköisyydellä.⁶ Joidenkin lääkeaineiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja proteiinipumpun estäjä omepratsolin, on epäilty hidastamaan mtX puhdistumista.⁷

Metotreksaatti sekä sen metaboliitit ovat munuaisille korkeina pitoisuuksina toksista ja viivästyneissä puhdistumissa korkeat mtX-pitoisuudet voivat johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan (AKI).⁸ Metotreksaatti voi aiheuttaa AKI:n allergisen reaktion, munuaistiehyiden vaurion tai glomerulusten vaurion kautta. AKI ilmaantuu usein vasta 48 h hoidon aloituksesta. Nesteytyksellä voidaan nopeuttaa metotreksaatin puhdistumista munuaisten kautta. Happamissa olosuhteissa metotreksaatti saostuu, mikä vaurioittaa kudoksia.⁹ Alle 2-vuotiailla voi olla kohonnut riski saada munuaisvaurio metotreksaattihoidosta.¹⁰

1.3 Korkea-annosmetotreksaattihoidon aikaiset tukihoidot

ALL:n hoidossa käytettävän korkea-annosmetotreksaattihoidon yhteydessä haittavaikutukset ovat kohtalaisen yleisiä¹¹ ja niitä pyritään vähentämään tukihoidoilla kuten runsaalla nesteytyksellä, natriumbikarbonaatilla sekä metotreksaatin vaikutusta kumoavalla kalsiumfolinaattilääkityksellä, jota annostellaan 6 tunnin välein alkaen 42 tuntia metotreksaatti-infuusion alusta. Natriumbikarbonaatin anto ja sillä virtsan pH säätely on tärkeää, koska mtX ei poistu elimistöstä, jos virtsan pH on liian matala.

Nesteet annetaan suonensisäisesti ja nesteiden kokonaistilavuus lasketaan potilaan pinta-alan perusteella kaavalla 3000 ml/m². Alle 15 kg painavilla lapsilla painon mukaiset, Holliday-Segarin kaavalla lasketus, nestetilavuudet tuplataan, jotta ne ovat riittävät. Perusnesteenä käytetään G5%, johon lisätään kaliumkloridia ja natriumbikarbonaattia. Nesteen tulee sisältää

natriumia vähintään 40 mmol/l, joten natriumbikarbonaatin lisänä voidaan käyttää NaCl turvaamaan riittävä natriumpitoisuus. Nesteytys aloitetaan 12 tuntia ennen metotreksaatin antoa. Natriumbikarbonaattia annostellaan virtsan pH:n mukaan, jonka tavoite on 7,0–7,5. Jos virtsan pH on liian matala, metotreksaatin poistuminen hidastuu. Kalsiumfolinaattiannos määräytyy myös pinta-alan perusteella, perusannos on 15 mg/m².

Veren metotreksaattipitoisuuksia, S-MTX (µmol), mitataan 24, 36, 42 ja 48 tuntia lääkeinfuusion alusta sekä tämän jälkeen 12 h välein, kunnes ollaan tasolla 0,2 µmol/l, jolloin tukihoidot voidaan lopettaa turvallisesti. 24, 36 ja 42 tunnin kohdalle on määritetty raja-arvot, joiden ylittyessä puhutaan pitkittyneestä puhdistumasta (taulukko 1). Tällöin haittavaikutusten riski korostuu. Korkeisiin pitoisuuksiin reagoidaan tehostamalla tukihoidoja.

Kalsiumfolinaatin annosta nostetaan suhteessa todettuun pitoisuuteen, mutta korkeintaan 75 mg/m² (taulukko 2). Sen antotiheys pysyy ennallaan ja nesteiden tilavuus puolitoistakertaistuu eli ne lasketaan kaavalla 4500 ml/m². Normaaleihin tukihoidoihin palataan, kun mtx-pitoisuudet ovat palanneet raja-arvojen alapuolelle.

Joskus tukihoidoista huolimatta pitoisuus voi nousta vaaralliselle tasolle. Metotreksaatin vaikutusta voidaan kumota suurella foolihappoinfuusiolla. Glukarpidaasi (Voraxaze) on käytössä oleva lääkeaine, jolla mtx-pitoisuutta voidaan laskea nopeasti ja ehkäistä mahdollinen hengenvaarallinen tila. Glukarpidaasi toimii ainoastaan veressä, jossa se hydrolysoi metotreksaattia vaarattomiksi metaboliiteiksi. Metotreksaatti siirtyy osittain verenkierrosta kudoksiin, jonka takia kudospitoisuudet laskevat vasta, kun metotreksaatti palaa verenkiertoon.¹²Lääke on hyvin kallis, n. 20 000 €, joten sen käyttö arvioidaan tapauskohtaisesti hematologin konsultaation avulla. Käyttö on perusteltua mm. munuaisten vajaatoiminnan ja korkeiden pitoisuuksien yhteydessä. (Lähde: Terveysportti, Voraxaze valmisteyhteenveto).

Taulukko 1. Metotreksaattipitoisuudelle määrättyt raja-arvot. Pitoisuuden ylittyessä sallitun rajan aloitetaan tukihoidojen tehostus, jotta puhdistuma nopeutuu.

Aika (h)	Metotreksaattipitoisuus (µmol)
24	250
36*	30
42*	10

*Jos potilaan mtx-pitoisuus on liian korkea, konsultoidaan hematologia glukarpidaasin tarpeesta.

Taulukko 2. Kalsiumfolinaattiannos määräytyy 42 h kohdalla ja sen jälkeen seerumin metotreksaattipitoisuuden mukaan. Kalsiumfolinaattiannos annetaan 6 h välein.

Metotreksaattipitoisuus (µmol)	Kalsiumfolinaattiannos (mg/m ²)
>5	Kaava*
4–4.9	75
3–3.9	60
2–2.9	45
1–1.9	30
<1	15 (normaaliannos)

*S-MTX (µmol) x paino (kg) = kalsiumfolinaatti (mg)

Kreatiniini (krea) vapautuu lihaksista verenkiertoon niiden aineenvaihdunnan sivutuotteena. Kreatiniini on kuona-aine, joka poistuu elimistöstä vain munuaisten kautta virtsaan. Tämän takia munuaisten toimintaa mitataan kreatiniinin pitoisuuden avulla ja AKI:ssa pitoisuudet nousevat. (Terveysportti, P-Krea). Kreatiniinin kaksinkertaistuminen lähtötilanteeseen nähden tai nousu yli 100 µmol/l viittaa AKI:n. Myös metotreksaatti poistuu elimistöstä vain munuaisten kautta. Näin ollen veren pitoisuus riippuu munuaisten toiminnasta ja lääkkeen annostelunopeudesta. Annostelunopeus on vakio, joten jos munuaisten toiminta hidastuu, lääkkeen poistuminen hidastuu ja pitoisuudet veressä nousevat. Kalsiumfolinaatti muuttaa metotreksaatin inaktiiviseksi ja mahdollistaa näin pitoisuuden laskun munuaisten vajaatoiminnassa. Lapsilla kreatiniinin viitearvot määräytyvät iän mukaan ja ne vaihtelevat sairaanhoitopiirien välillä. Tutkimuksessa käytettiin Tyksin käyttämiä viitearvoja (taulukko 3). Näiden viiterajojen avulla määritettiin, milloin kreatiniini oli lähtötilanteessa liian korkea.

Taulukko 3. Kreatiniini viitearvot eri ikäisillä lapsilla.

Ikä	Kreatiniini ($\mu\text{mol/l}$)
0–2 v	<44
3–4 v	<50
5–6 v	<57
7–9 v	<63
10–11 v	<69
12–13 v	<75
14–15 v	<81
tytöt 16–17 v	<90
pojat 16–17 v	<95

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineiston keruu

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena. Tutkimusaineistoon otettiin mukaan Turun yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2009-2020 hoidetut ALL sairastavat, 1-17-vuotiaat lapsipotilaat (yhteensä n=70). Aineiston keruu tapahtui arkistosta sekä sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Potilaat identifioitiin ICD-10-järjestelmän diagnoosikoodien perusteella ja tiedot anonymisoitiin. Tutkimuksessa tarvittava data-analyysi suoritettiin SAS-statistiikkaohjelmistolla.

Kaikkia potilaita hoidettiin NOPHOALL2008-hoitoprotokollan mukaan. Tutkimuksessa oli poikia 34 ja tyttöjä 36. Mediaani oli 4,8 vuotta, nuorin potilas oli sairastuessaan 1-vuotias ja vanhin 16-vuotias. Potilailta selvitettiin ennen hoitojen aloitusta ikä, sukupuoli, kreatiniini ($\mu\text{mol/l}$), albumiinipitoisuus plasmasta (P-Alb, g/l) BMI (kg/m^2) ja pinta-ala (m^2). Hoitojen aikana kirjattiin annetut kalsiumfolinaattiannokset, metotreksaattipitoisuudet eri aikapisteissä ja kreatiniini.

Metotreksaatin poistumiseen munuaisten kautta vaikuttaa useat lääkeaineet, joten tutkimuksessa haluttiin selvittää, kuinka yleistä on näiden lääkeaineiden vaikutus pitkittyneeseen puhdistumaan. Potilaan käytössä olevat lääkkeet tarkastettiin kaikilla hoitajaksoilla. On epäilty, että albumiinilla voisi olla vaikutusta metotreksaatin puhdistumiseen. Albumiinin alkuarvoja on kerätty rutiininomaisesti vuodesta 2018 lähtien, joten niitä löytyi heikosti tätä aikaisemmista hoitajaksoista. Pinta-alalla on myös epäilty olevan vaikutusta puhdistumaan, joten sen vaikutusta puhdistumaan verrattiin. Pinta-ala mitattiin ennen ensimmäistä hoitajaksoa ja sitä sovellettiin kaikissa hoitajaksoissa. Myös kreatiniinin suhteen on huomioitava, että potilaan vanhenemista ei huomioitu tutkimuksessa. Tutkimuksessa käytettiin potilaan tulovaiheen ikää kaikkien hoitajaksojen aikana. Koska hoitojen kesto on 2,5 vuotta, suurin osa potilaista vanheni tutkimuksen aikana niin paljon, että kreatiniinin yläraja muuttui korkeammaksi. Tämä mahdollistaa virheen, jossa kreatiniinipitoisuus oli todellisuudessa normaali, mutta se tulkittiin tutkimuksessa liian korkeaksi.

2.2 Tilastolliset analyysit

Tutkimuksen muuttujia tarkasteltiin tunnusluvuin. Luokallisista muuttujista raportoitiin lukumäärät ja prosenttiosuudet. Jatkuvia muuttujia kuvailtiin keskiarvon ja keskihajonnan avulla tai jos muuttuja ei noudattanut normaalijakauman oletuksia, käytettiin mediaania sekä ylä- sekä alakvartiileja. Jatkuvien muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin visuaalisesti ja testattiin Shapiro-Wilkin testillä.

Toistettujen mittausten varianssianalyysillä tutkittiin, onko hoitojen aikaisilla muuttujilla (kreatiniinilla, pinta-alalla tai albumiinilla) yksitellen vaikutusta pitkittymään. Tutkittiin myös kreatiniinin alkuarvon vaikutusta kreatiniinin korkeimpaan arvoon hoitojen aikana toistettujen mittausten varianssianalyysillä. Kaikissa testeissä tilastollisena merkitsevyytasona käytettiin 0,05. Analyysit tehtiin käyttämällä SAS-järjestelmän Windows-versiota 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Tilastollisissa analyyseissä avusti biostatistikko Tiia Rissanen.

3 TULOKSET

3.1 Aineiston kuvailu

Tutkimuksessa oli mukana 70 TYKS:ssä hoidettua 1–17-vuotiasta leukemiapotilasta, joista poikia oli 34 (49 %), ja tyttöjä 36 (51 %). Mediaani-ikä oli 4,7 vuotta (vaihteluväli 1–17 vuotta). ISO-BMI mediaani oli 21.75 (18.65, 25.15). Pinta-alan mediaani oli 0.74 (0.64, 1.26). Tautiriskin mukaan potilaat jakautui standardiriskin 49 % (n=34), keskiriskin 30 % (n=21) ja korkeariskin 21 % (n=15) välille. Taulukkoon 4 on kerätty potilaiden tunnuslukuja.

Taulukko 4. Aineiston kuvailu.

Muuttuja	N	Keskiluku (Ala- ja yläkvartiili) / osuus (%)
ikä*	70	4.77 (3.23, 8.99)
ISO-BMI*	64	21.75 (18.65, 25.15)
pinta-ala*	70	0.74 (0.64, 1.26)
Sukupuoli:		
poika	34	48.57
tyttö	36	51.43
yhteensä	70	100
Hoitokaavio:		
standardiriski	34	48.57
keskiriski	21	30.00
korkeariski	15	21.43

*Tähdellä merkityistä muuttujista ilmoitettu keskiluku sekä niiden ala- ja yläkvartiilit. Muista muuttujista ilmoitettu osuus prosentteina. Kaikki taulukon muuttujat on mitattu hoitoja edeltävästi. Pinta-alat mitattu ennen hoitojakson aloitusta.

3.2 Tutkimuksen tulokset

Annettujen kalsiumfolinaattiannosten keskiarvo korkea-annosmetotreksaattihoitojaksoa kohden oli 6.317, keskihajonta oli 4.658. Potilaista 96.46 % sai alle 15 annosta. 1–6 annosta sai 81.50 % (n=414) kaikista hoitojaksoista. Kuusi annosta annettiin 45.67 % (n=232) hoitojaksoista. Alle kolme annosta annettiin 16.54 % (n=84) kaikista hoitojaksoista. Suurin määrä annoksia yhden hoitojakson aikana oli 42, yhden potilaan kohdalla.

Pitkittyneitä puhdistumia oli 70:llä (13.57 %) hoitojaksolla. Haittavaikutuksia ilmeni 13 pitkittyneen puhdistuman yhteydessä, jotka luokiteltiin infektioihin (n=7), munuaishaittavaikutuksiin, jolloin krea nousi yli 100 tai tuplaantui alkuperäisestä (n=5), mukosiittiin (n=1), sekä neurologisiin (n=0). Metotreksaatille tyypillisiä haittavaikutuksia raportoitiin myös ilman pitkittyntä puhdistumaa kuusi kertaa tutkimuksen potilailla. Ne jakautuivat seuraavasti: infektiot (n=1), munuaishaittavaikutus (n=1) sekä neurologiset (n=4). Yhdellä potilaista esiintyi neurologisia oireita kahdella eri hoitojaksolla, joista toisella oli lisäksi infektio. Neurologisena oireena esiintyi päänsärkyä. Haittavaikutukset havainnollistettu taulukossa 5.

Taulukko 5. Haittavaikutukset.

Haittavaikutukset	Puhdistuma pitkittynyt	Puhdistuma normaali
Infektio	7	1
Munuaiset	5	1
Mukosiitti	1	0
Neurologiset	0	4
Yhteensä	13	6

Puhdistuminen pitkittyi 13.57 % (n=70) hoitojaksoista, mutta vain 1.75 % (n=9) tapauksista potilailla oli käytössä tiedossa oleva pitkittymistä hidastava lääkeaine.

Metotreksaatin poistumista seurattiin verikokeella eri aikapisteillä (42 h, 48 h, 60 h, 72 h, jne.) kunnes metotreksaatin pitoisuus oli alle 0.2 umol/l. Yksittäisiä arvoja mitattiin määrättyjen aikapisteiden ulkopuolella, kuten 44 h tai 66 h kohdalla. Syitä tälle voi olla esimerkiksi kirjoitusvirhe, tekninen syy, näytteen oton viivästyminen tai lääkärin soveltaminen poikkeustilanteessa. Aikapisteet, jolloin mtX oli alle 0.2 umol/l: 42 h (n=3), 48 h

(n=85), 60 h (n=83), 72 h (n=256), >72 h (n=91) (taulukko 6). Korkein aikapiste oli 240 h ja yhteensä aikapisteitä mitattiin 525. 7 mittausta (1.33 %) tehtiin 0–72 h välillä tavallisten aikapisteiden ulkopuolella.

Taulukko 6. Metotreksaattipitoisuudet eri aikapisteissä.

aika, kun mtx<0.2 (h)	n	Osuus (%)
42	3	0.6
48	85	16.2
60	83	15.8
72	256	48.8
>72	91	17.3
Muut*	7	1.3

Metotreksaattipitoisuuden seuranta eri aikapisteissä. *Vakituisten aikapisteiden ulkopuoliset mittaukset, jotka kuitenkin <72 h.

Potilailla, joiden mtx puhdistuma oli pitkittynyt, oli mtx-pitoisuus ensimmäisen kerran liian korkea 24 h mittapisteellä 17.14 %:lla (n=24) ja 42 h mittapisteellä 82.86 % (n=116) pitkittymistä. Aineiston potilaista yksi sai glukarpidaasin hoitojakson aikana.

Pinta-ala mitattiin ennen ensimmäistä hoitojaksoa. Sen vaikutusta pitkittymään analysoitiin 70 pitkittyneen hoitojakson kohdalla siten, että tulovaiheen pinta-alaa sovellettiin kaikkiin hoitojaksoihin. Oletuksena oli, ettei pinta-ala muutu merkittävästi hoidon aikana. Pinta-ala vaikutti puhdistumaan siten, että mitä suurempi pinta-ala on, sitä hitaampi puhdistuma ($p=0.0020$). Albumiiniarvoja oli aineistossa vähän eikä sillä ollut vaikutusta puhdistumaan ($p=0.4267$). Vähäisten albumiiniarvojen määrä selittyy sillä, että niitä on alettu mittaamaan vasta 2018 leukemiapotilailta. Korkealla alkukreatiniinilla ei ollut vaikutusta pitkittymään ($p=0.8031$), mutta tätä ei voida luotettavasti sanoa, koska korkeita arvoja oli liian vähän hoitojen alussa. Vain 3 hoitojaksolla kreatiniini oli yli viiterajojen ennen hoitojen aloitusta. Lääkeaineiden kohdalla ei löydetty yhteyttä pitkittyneeseen puhdistumaan. Mahdollinen syy tähän oli pieni potilasaineisto, jolloin tulokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä.

4 POHDINTA

Tässä opinnäytetyössä haluttiin selvittää tiettyjen lääkeaineiden ja muiden tekijöiden vaikutusta pitkittyneeseen mtx-puhdistumaan korkea-annoksisen mtx-hoidon yhteydessä ALL sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Useiden antibioottien esim. penisilliinien on epäilty pitkittävän puhdistumaa.¹³ Antibiootilla oletettiin olevan merkitystä puhdistumaan, jos potilaalla oli käytössä antibiootti, kun metotreksaatti annettiin tai jos potilaan antibioottikuuri oli loppunut edeltävänä päivänä. Tutkimuksessa metotreksaatin puhdistumaan vaikuttavina antibiootteina pidettiin siprofloksasiinia, amoksisilliinia, amoksisilliini-klavulaanihappoa, vankomysiinia, keftatsidiinia ja kefaleksiinia. Yhden hoitojakson aikana potilaalla oli käytössä valasikloviiri, joka on myös puhdistumaan vaikuttava lääkeaine.¹⁴ Vaikka näiden potilaiden pohjalta ei saatu näyttöä, että lääkkeillä oli vaikutusta puhdistumaan, tulee ne pitää mielessä hoidossa, kunnes todistetaan, että niillä ei ole vaikutusta.

Muista antibiooteista flukloksasilliinilla on eläinkokeissa havaittu puhdistuman pitkittymistä. Suppeassa tutkimuksessa, jossa kymmenelle aikuiselle reumapotilaalle annettiin pieniannoksista mtx sekä flukloksasilliinia, ei havaittu vaikutusta puhdistumaan.¹⁵ Täytyy huomioda, että reumapotilailla mtx-annokset ovat selvästi pienempiä kuin leukemiatilailla. Tässä opinnäytetyössä ei tullut vastaan potilaita, jolla olisi ollut flukloksasilliinia käytössä metotreksaattihoidon kanssa.

Matala albumiini on riski pitkittyneeseen puhdistumaan.¹⁶ Tässä opinnäytetyössä albumiinin vaikutus puhdistumaan ei ollut tilastollisesti merkittävä. Albumiinia mitataan nykyään aina ennen hoidon aloitusta, kuten kreatiniinia. Meta-analyysin avulla voitaisiin löytää yhteys albumiinin ja puhdistuman välillä, kun potilasaineisto olisi riittävän suuri. Tämän jälkeen voisi määrittää raja-arvot hoidon aloitukselle tai tukihoidot voitaisiin aloittaa herkemmin.

Pinta-alalla on, mutta painolla (ISO-BMI) ei ole vaikutusta puhdistumaan.¹⁷ Myös tässä opinnäytetyössä pinta-alalla oli vaikutusta puhdistumaan, ja tulos oli tilastollisesti merkittävä ($p < 0.05$). Ehkä pinta-alaa voisi käyttää jatkossa ennakoimaan pitkittyntä puhdistumaa. Voisiko puhdistumisen ennustaminen mahdollistaa aikaisemmat tukihoidot ja vähentää potilaiden kokemia haittavaikutuksia?

Leukemia on lasten yleisin syöpä, jonka takia sen hoito tulisi olla parasta mahdollista. Tukihoitojen avulla hoidot voidaan toteuttaa turvallisesti, mutta niihin liittyy aina riskejä. Tuntemalla eri riskitekijät ja syyt pitkittyneissä puhdistumisissa, voidaan ennakoida tukihoidojen aloituksessa. Lapsen sairastuminen syöpään on koko perheelle raskasta. Ennakoimalla lääkäri voi vähentää niin akuutteja kuin myöhäisempiä haittavaikutuksia.

Lähteet

1. Alapulli H, Ashorn M. 6. painos. *Lastentaudit*. E-kirja. (Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, eds.). Duodecim; 2016.
2. Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. Ruskoaho Heikki, Hakkola Jukka, Kantele Anu, et al. 6. painos. *Lääketieteellinen Farmakologia Ja Toksikologia*. E-kirja. Duodecim; 2018.
4. Millan NC, Pastrana A, Gwitter MR, Zubizarreta PA, Monges MS, Felice MS. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2018;65:86-93. doi:10.1016/j.leukres.2017.12.010
5. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(9):949-959. doi:10.1200/JCO.2013.53.0808
6. Yang SL, Zhao FY, Song H, Shen DY, Xu XJ. Clinical Study Methotrexate Associated Renal Impairment Is Related to Delayed Elimination of High-Dose Methotrexate. Published online 2015. doi:10.1155/2015/751703
7. Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7). doi:10.1002/PBC.26395
8. Widemann BC, Adamson PC. *Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity; Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity*. Vol 11.; 2006. doi:10.1634/theoncologist.11-6-694
9. Wang CP. *Monitoring and Treatment of Acute Kidney Injury in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia After High Dose Methotrexate Chemotherapy*. Vol 15.; 2016.
10. Yetgin S, Eref Olgar S, Lin Aras T, et al. Evaluation of Kidney Damage in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Long-Term Follow-Up: Value of Renal Scan. *Am J Hematol*. 2004;77:132-139. doi:10.1002/ajh.20146
11. Cheng DH, Lu H, Liu TT, Zou XQ, Pang HM. Anticancer Section / Original Paper Identification of Risk Factors in High-Dose Methotrexate-Induced Acute Kidney Injury in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Keywords High-dose methotrexate · Acute lymphoblastic leukemia · Acute kidney injury · Children. *Chemotherapy*. 2018;63:101-107. doi:10.1159/000486823

12. Svahn T, Karin M, Harila-Saari A, et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64.
13. Ronchera CL, Hernández T, Peris JE, et al. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxicillin. *Ther Drug Monit*. 1993;15(5):375-379. doi:10.1097/00007691-199310000-00004
14. Chan AJ, Rajakumar I. Oncology Pharmacy Practice Journal of High-dose methotrexate in adult oncology patients: A case-control study assessing the risk association between drug interactions and methotrexate toxicity. Published online 2009. doi:10.1177/1078155213482602
15. Herrick AL, Grennan DM, Griffen K, Aarons L, Gifford LA. Lack of interaction between flucloxacillin and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin*. 41:223-227. doi:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00186.x
16. Kataoka T, Sakurashita H, Kajikawa K, Saeki Y, Taogoshi T, Matsuo H. Low Serum Albumin Level Is a Risk Factor for Delayed Methotrexate Elimination in High-Dose Methotrexate Treatment. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(10):1195-1202. doi:10.1177/1060028021992767/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1060028021992767-FIG1.JPEG
17. Chen AR, Wang YM, Lin M, Kuo DJ. High-Dose Methotrexate in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Predictors of Delayed Clearance and the Effect of Increased Hydration Rate on Methotrexate Clearance. Published online 2020. doi:10.7759/cureus.8674