

Sanna Uusitalo

Tyksin lastenkllinikalla 2002–2012 hoidetuilla ALL-potilailla esiintyneet laskimoportin toimintahäiriöt

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2016

Sanna Uusitalo

Tyksin lastenkllinikalla 2002–2012 hoidetuilla ALL-potilailla esiintyneet laskimoportin toimintahäiriöt

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2016

Vastuhenkilö: Marika Grönroos

UUSITALO, SANNA: Tyksin lastenlinikalla 2002–2012 hoidetuilla ALL-potilailla esiintyneet laskimoportin toimintahäiriöt

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 29 s.
Lastentautioppi
Maaliskuu 2016

Lasten akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan liittyvistä pitkäaikaisista suonensisäisistä hoidoista ja seurannan takia otettavista verikokeista johtuen pyritään potilailla helposti saatavaan suoni yhteyteen. Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (Tyks) tämä toteutetaan tunneloidulla keskuslaskimokatetrilla, eli joko laskimoportilla tai Broviac-katetrilla. Viime vuosien aikana Tyksin lasten hematologisella osastolla on herännyt epäily lisääntyneistä laskimoporttihäiriöistä. Tällöin portista ei saada verta, sen kautta ei saada annettua lääkkeitä tai kumpikaan edellä mainituista ei onnistu. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ovatko häiriöt lisääntyneet ja löytyykö mahdollisille häiriöille altistavia tekijöitä. Hypoteesina oli, että tukoksia syntyi enemmän uuden kuin vanhan hoitoprotokollan aikana ja että altistavia tekijöitä olivat hoitoihin liittyvä lääkeaine (asparaginaasi), portin koko tai systeemi-infektiot.

Tutkimukseen valittiin mukaan Tyksin lasten hematologisen osaston ja poliklinikan potilaista ne, joilla oli todettu akuutti lymfaattinen leukemia ja joille oli asetettu Tyksissä laskimoportti aikavälillä 2002-2010. 64 potilasta valikoitui mukaan tutkimukseen. Potilaiden sairaskertomukset käytiin retrospektiivisesti läpi diagnoosihetkestä taudin tai relapsien lopulliseen remissioon, potilaan exitukseen tai vuoden 2012 loppuun. Sairaskertomukset olivat osittain paperisia ja osittain sähköisiä. Sairaskertomuksista käytiin läpi sekä lääkäreiden että hoitajien merkinnät. Alun perin valituista 64:stä potilaasta 11 potilasta karsiutui pois: yhden potilaan primaaritauti ei ollut tutkimuksen aikaikkunan sisällä ja 10 potilaan portin tietoja ei löytynyt sairaskertomuksesta.

Tutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa uuden ja vanhan hoitoprotokollan aikaisissa tukoseesiintyvyyksissä. Tilastollisesti merkitseviä altistavia tekijöitä tukosten syntymiselle ei myöskään löytynyt. Potilasmäärä oli kuitenkin pieni ja sitä pienensi vielä se, että tutkimus tehtiin retrospektiivisesti ja kaikista potilaista ei löydetty tarvittavia tietoja. On mahdollista, että isommalla potilasmäärällä ja prospektiivisellä tutkimusmenetelmällä merkitseviä eroja ja tilastollisesti merkitseviä altistavia tekijöitä löytyisi.

Asiasanat: akuutti lymfaattinen leukemia, laskimoportti, asparaginaasi, kanyylitukos

Sisältö

1	Johdanto	2
1.1	Yleistä.....	2
1.2	Tutkimuksen tavoite.....	2
1.3	Lasten akuutti lymfaattinen leukemia.....	3
1.4	NOPHO ALL -hoitoprotokollat.....	4
1.4.1	Yleistä hoitoprotokollista.....	4
1.4.2	Asparaginaasi.....	4
1.5	Laskimoon asennettavat infuusioportit (laskimoportit).....	6
1.5.1	Yleistä laskimoporteista.....	6
1.5.2	Laskimoporttien häiriöt.....	8
1.6	Infektiot ja tukostaipumus.....	10
2	Aineisto ja menetelmät	11
2.1	Tietojen keräys.....	11
2.2	Tilastanalyysi.....	12
3	Tulokset	13
3.1	Potilaat.....	13
3.2	Tautitapaukset: primaaritaudit ja relapsit.....	13
3.3	Portit.....	15
3.4	Asparaginaasin vaikutus tukoksiin.....	17
3.5	Hoitoprotokollan vaikutus tukoksiin.....	20
3.6	Portin ominaisuuksien vaikutus tukoksiin.....	20
3.7	Infektioiden vaikutus tukoksiin.....	22
4	Pohdinta	23
4.1	Asparaginaasin vaikutus tukoksiin.....	23
4.2	Hoitoprotokollan, portin ominaisuuksien ja infektioiden vaikutus tukoksiin.....	24
4.3	Yhteenveto.....	24
	Lähteet.....	26

1 Johdanto

1.1 Yleistä

Lasten akuuttia lymfaattista leukemiaa (ALL) todetaan Suomessa noin 40 uutta tapausta vuodessa (Lastentaudit, Duodecim 2010). Leukemiaan liittyvistä pitkäaikaisista suonensisäisistä hoidoista ja seurannan takia otettavista verikokeista johtuen pyritään helposti saata-vaan suonyhteyteen. Tämä toteutetaan keskuslaskimokanyylilla, joita on eri tyyppisiä. Kaikkiin kanyylityyppeihin liittyy erilaisia toimintahäiriöitä, jolloin kanyyli ei toimi kuten sen pitäisi toimia. Toimintahäiriöitä voivat olla mm. tukos kanyylissa tai jokin mekaaninen ongelma. Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) lastenklinikan hematologisella osastolla helposti saatava suonyhteys toteutetaan yleensä kokonaan implantoitavalla infuusioportilla eli laskimoportilla, joka on yksi keskuslaskimokanyylityypeistä.

ALL-potilaita hoidetaan yleensä erilaisten hoitoprotokollien mukaan. Tyksin lasten hematologisella osastolla käytössä oleva hoitoprotokolla vaihtui uudempaan versioon vuonna 2008. Uudessa hoitoprotokollassa muun muassa annetaan erästä lääkeainetta, asparaginaasia, enemmän ja eri muodossa kuin ennen. Hoitoprotokollan vaihtumisen jälkeen on Tyksin lasten hematologisella osastolla herännyt epäily, että käytössä olevissa laskimoporteissa on ilmennyt enemmän toimintahäiriöitä kuin aiemmin.

1.2 Tutkimuksen tavoite

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko Tyksin lasten hematologisen osaston potilaiden laskimoporttien toimintahäiriöiden määrä lisääntynyt ja löytyykö mahdollisesti lisääntyneille häiriöille altistavia tekijöitä. Hypoteeseina olivat, että häiriöitä, erityisesti tukoksia, on ollut enemmän uuden kuin vanhan hoitoprotokollan aikana ja että altistavia tekijöitä ovat asparaginaasi ja sen lisääntynyt määrä, laskimoportin koko ja sairastettujen systeemisten infektioiden määrä.

1.3 Lasten akuutti lymfaattinen leukemia

Suomessa sairastuu noin 150 lasta vuosittain syöpään, 30 % heistä leukemioihin, joista yleisin on ALL (Lastentaudit, Duodecim 2010). 1990-luvun puolivälin jälkeen tehtyjen eri tutkimusten mukaan kehittyneiden maiden ALL-lapsipotilaiden viiden vuoden eloonjäämisluku on ollut yli 85 % (Pui ym. 2012). Pohjoismaissa ALL-lapsipotilaiden viiden vuoden eloonjäämisluku oli 1990-luvulla 88 ± 1 % ja 2000-luvun alussa 89 ± 1 % (Schmiegelow ym. 2010). Taudin ennuste on huonoin alle 1-vuotiailla ja paras 2–9-vuotiailla (Syöpätaudit, Duodecim 2013). Eräänä huolenaihetta herättävänä erityisryhmänä ovat nuoret aikuiset, ikä 15–18, joiden viiden vuoden selviytymistodennäköisyys itävaltalaisessa tutkimuksessa oli 76 ± 5 %, kun taas 1–15-vuotiailla vastaavaksi luvuksi oli saatu 91 ± 1 % (Pichler ym. 2013).

ALL:n syy on tuntematon, vaikka tiedetään, että geeneillä ja erilaisilla ympäristötekijöillä kuten ionisoivalla säteilyllä on merkitystä. Leukeeminen transformaatio on kuitenkin mutkikas prosessi, johon todennäköisesti vaikuttaa moni asia ketjuna, jolloin yhtä yksittäistä aiheuttajaa ei voida osoittaa. ALL on myös tautina biologisesti heterogeeninen ja se jaetaan erilaisiin alaryhmiin (mm. immunofenotyyppitys virtausytometrian avulla pre-B-ALL tai T-ALL) ja riskiryhmiin. Ryhmien määrittäminen on tärkeää hoitoprotokollan valinnan ja hoitotulosten kannalta. (Syöpätaudit, Duodecim 2013.)

Epäily ALL:sta herää, kun lapsella on erilaisia epäspesifisiä yleisoireita (yleisimpinä lämpöily, väsymys ja infektio-oireet) tai erityisoireena luu- ja nivelkipua ja verikokeissa todetaan yhden tai useamman solulinjan vajeisuus, useimmiten anemia (punasolujen vaje) ja trombositopenia (verihiutaleiden vaje). Kliinisinä löydöksiä voi olla kalpeutta, petekkioita (pieniä verenpurkauksia), hepato- tai splenomegaliaa (maksan tai pernan suurenemista) tai suurentuneita imusolmukkeita. 90 %:lla ALL-lapsipotilaista veressä kiertää maligneja eli pahanlaatuisia blastoja eli epäkypsiä valkosoluja, jotka voidaan yleensä todeta leukosyyttien erittelylaskennalla. Diagnoosi perustuu aina luuydintutkimukseen. (Lastentaudit, Duodecim 2010.)

1.4 NOPHO ALL -hoitoprotokollat

1.4.1 Yleistä hoitoprotokollista

NOPHO ALL –hoitoprotokollat ovat Nordic society Of Paediatric Haematology and Oncology -yhdistyksen (NOPHO) asiantuntijaryhmän laatimia yhteispohjoismaalaisia hoitosuosituksia ja samalla prospektiivisiä tutkimuksia. Tällä hetkellä käytössä on viides NOPHO ALL –hoitoprotokolla, NOPHO ALL-08, jota on käytetty ALL-lapsipotilaiden hoidossa 1.7.08 alkaen. Uusinta protokollaa edelsivät NOPHO ALL-2000, joka oli käytössä aikavälillä 1.1.02–30.6.08, ja NOPHO ALL-92, jota käytettiin 1.1.92–2.10.01. (NOPHO Report 2012.)

Hoitoprotokollassa ALL-lapsipotilaat jaotellaan erilaisiin riskiryhmiin. Uusimmassa protokollassa (NOPHO ALL-08) nämä ryhmät ovat vakioriski, keskiriski ja korkeariski. ALL 2000 –protokollassa puolestaan potilaat jaettiin viiteen ryhmään: vakiohoito, keskivahva hoito, vahva hoito, hyvin vahva hoito ja erittäin vahva hoito. (Schmiegelow ym. 2010, NOPHO Report 2012.) Ryhmiin jako tapahtuu tiettyjen määrättyjen kriteerien mukaan. ALL 2000 –protokollassa jako perustui valkosolumäärään ja ikään diagnoosihetkellä, kun taas ALL 2008 –protokollassa jako pohjautuu jäännöstautiin ja solujen genetiikkaan (Schmiegelow ym. 2010). Radikaalisti muuttuneesta ryhmäjaosta ei ole vielä todettu olleen todellista hyötyä (NOPHO Report 2012).

Ryhmäjaon muutoksen lisäksi uusinta protokollaa on muokattu edellisten hoitoprotokollien tutkimusten tulosten mukaisesti. Yhtenä muutoksena on aiemmissa protokollissa käytetyn keskushermostosädehoidon puuttuminen. Tällä pyritään vähentämään hoidon kokonaistoksisuutta ja hoidoista johtuvan toisen syövän eli sekundaarimaligniteetin riskiä. (Schmiegelow ym. 2010.) Toisena radikaalina muutoksena on asparaginaasilääkkeen laajennettu käyttö alemmissa riskiryhmissä (NOPHO Report 2012).

1.4.2 Asparaginaasi

Asparaginaasi on eräs hoitoprotokollien monista lääkkeistä ja yksi niin sanotuista solunsalpaajalääkkeistä. Se on entsyymi, joka hajottaa asparagiinia. ALL-syöpäsolut eivät itse syntetisoi asparagiini-aminohappoa, vaan ovat riippuvaisia ekstrasellulaarisesta asparagiinista. Hajottamalla ekstrasellulaarista asparagiinia asparaginaasi aiheuttaa syöpäsolujen tuhoutumi-

sen. Samalla se vaikuttaa muuallakin proteiinisynteesiä estävästi, mistä seuraa erilaisia haittavaikutuksia kuten pahoinvointia, maksa- ja haimavaurioita, hyperglykemiaa, keskushermoston depressiota, veren hyytymishäiriöitä ja verisuonitukoksia. (Syöpätaudit, Duodecim 2013.) Asparaginaasi on välttämätön osa kombinaatiokemoterapiaa hoidettaessa ALL-lapsipotilaita (Pui ym. 2006). Asparaginaasin anto painottuu hoidon ensimmäisiin kuukausiin ja kaikki asparaginaasiannokset annetaan ensimmäisen hoitovuoden aikana.

Asparaginaaseja on kolmenlaisia: L-asparaginaasi (L-ASP), pegyloitu asparaginaasi (Peg-ASP) ja kolmas on kauppanimeltään Erwinase. L-ASP ja Peg-ASP ovat molemmat *Escheria coli*-bakteerista tuotettuja asparaginaaseja, jotka eroavat toisistaan siinä, että Peg-ASPissa asparaginaasiin on linkitetty polyeteeni glykoli (Duval ym. 2002). Erwinasea tuotetaan *Erwinia chrysanthemi*-bakteereista.

Asparaginaaseissa on eroja. *Escheria coli*-tuotetun asparaginaasin tehokkuus on Erwinasea parempi (kun annos on 10 000 IU/m² kaksi kertaa viikossa), mutta se aiheuttaa enemmän koagulaatiopoikkeavuuksia (Duval ym. 2002). Erwinasella on toisaalta todettu olevan merkittävästi vähemmän sivuvaikutuksia, mutta tautivapaa selviytyminen ei merkittävästi lisääntynyt 4,5 vuoden seurannassa (Eden ym. 1990).

Eri asparaginaaseilla on myös eri puoliintumisajat. Pisin on pegyloinnista johtuen Peg-ASPilla, noin kuusi päivää, mikä on viisinkertainen L-ASP:iin ja yhdeksänkertainen Erwinaseen nähden (Asselin ym. 1993). Tästä syystä Peg-ASP:ia voidaan annostella harvemmin.

L-ASP:in on monissa tutkimuksissa todettu vähentävän ALL-lapsipotilaiden koagulaatioinhibiittoreita, esimerkiksi aiheuttamalla antitrombiini III:n (AT3) puutteen, laskemalla proteiini-C-antigeenitasoja ja vähentämällä proteiini S:n määrää (Ramsay ym. 1977, Priest ym. 1982, Pui ym. 1983, Miniero ym. 1986, Homans ym. 1987, Mitchell L ym. 1994, Mitchell LG ym. 1994, Oner ym. 1999). L-ASP:n on todettu laskevan jopa 11 eri proteiinin määrää (Mitchell LG ym. 1994). Homans ym. (1987) totesivat myös protrombiinijassa (PT), osittaisessa tromboplastiinijassa (PTT) ja fibrinogeenissä tilastollisesti merkitsevää muutosta, mutta ne pysyivät silti normaalirajoissa tai hyvin lähellä normaalirajoja. Muutosten on todettu palautuvan L-ASP:n loppumisen jälkeen (Ramsay ym. 1977, Pui ym. 1983). Muutoksista huolimatta kliinisiä tromboottisia tapahtumia syntyy vain harvoin (Homans ym. 1987). PARKAA-tutkimuksessa tapahtumia todettiin 5 %:lla (Mitchell ym. 2003), mutta kyseisten muutosten on kuitenkin epäilty olevan syynä vain harvoissa tromboottisissa tapahtumissa (Pui ym,

1983). NOPHO ALL-08 –hoitoprotokollassa annetaan antitrombiinia (kauppanimi Atenativ), mikäli asparaginaasihoidon aikana AT3-taso laskee alle 55 %.

Asparaginaasin käyttöä voivat rajoittaa hypersensitiivisyysreaktioiden, kuten allergia tai anafylaksia, ilmeneminen (Panosyan ym. 2004). Kliinisten oireiden lisäksi hypersensitiivisyysreaktioiden on todettu nopeuttavan lääkepuhdistumaa (Woo ym. 1998, Asselin ym. 1999). Peg-ASP:iin liittyy hypersensitiivisyysreaktioiden pienempi ilmaantuvuus L-ASP:iin verrattuna (Avramis ym. 2002). Jos potilaalle kehittyy allergia L-ASP:ia vastaan, voidaan vaihtaa Peg-ASP:iin tai Erwinaseen; jos taas allergia kehittyy Peg-ASP:ia vastaan, voidaan vaihtaa Erwinaseen. Tällöin potilas saa hoitoprotokollan mukaisesti asparaginaasia ja asparaginaasitaso pysyy hoidon kannalta riittävänä. (Dinndorf ym. 2007, Pieters ym. 2011, Tong ym. 2014)

Peg-ASP:ia pidetään tällä hetkellä ALL-lapsipotilaiden ensisijaisena asparaginaasina johtuen sen pitkästä puoliintumisajasta ja pienemmästä hypersensitiivisyysreaktioiden ilmaantuvuudesta (Avramis ym. 2002).

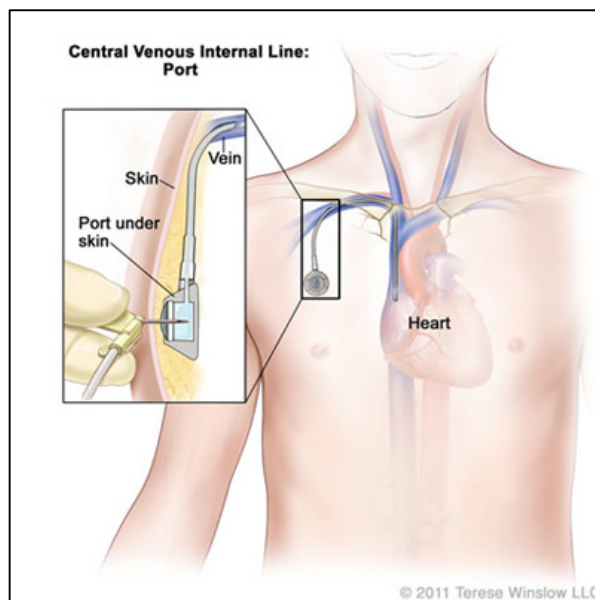
1.5 Laskimoon asennettavat infuusioportit (laskimoportit)

1.5.1 Yleistä laskimoporteista

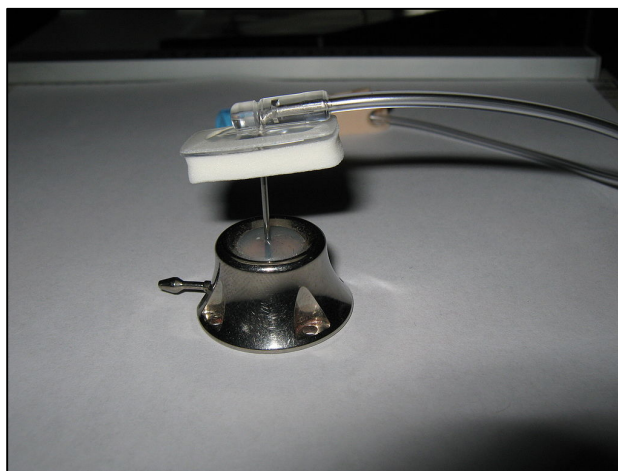
Kokonaan implantoitava eli ihonalainen laskimoportti on yksi keskuslaskimokanyylityypeistä. Se asetetaan ALL-lapsipotilaille hoitojen alkaessa ja poistetaan muutama kuukausi lääkehoidon päättymisen jälkeen. Portti koostuu pistokalvon peittämästä kammioista ja siihen liittyvästä ulostulokanyylistä (Kuva 1). Kammio-osa sijoitetaan ihonalaiseen kirurgisesti tehtyyn taskuun ja kanyyli-osa liitetään suureen laskimoon asetettuun katetriin, jonka pää on uitettu oikeaan eteiseen (Kuva 2). Veriyhteys saadaan, kun ihon ja pistokalvon läpi pistetään kammiioon erikoiskärkinen neula (Kuva 3). Neulan kautta voidaan sekä annostella lääkkeitä että nostaa verta.



Kuva 1 Erilaisia Braun Celsite portteja. Lähde: www.bbraun.fi

































Kuva 2 Laskimoportti paikallaan. Lähde: curesearch.org



Kuva 3 Laskimoportti ja siihen laitettava neula. Lähde: en.wikipedia.org

Tyksissä käytössä olevat portit ovat merkiltään Braun Celsite (Kuva 1). Lapsipotilaille on käytössä lähinnä kahta kokoa, 4,5 fr ja 5 fr. Lyhenne fr merkitsee ns. French gauge –mittayksikköä, jota käytetään yleisesti katetrien koon ilmaisemisessa. Lukuarvo saadaan kertomalla katetrin ulkohalkaisija kolmella (Kuva 4).

in	.223	.21	.197	.184	.17	.158	.144	.131	.118	.105	.092	.079	.066	.053	.039
mm	5.7	5.3	5.0	4.7	4.3	4.0	3.7	3.3	3.0	2.7	2.3	2.0	1.67	1.35	1
Fr	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3
															
															
Fr	18	19	20	22	24	26	28	30	32	34					
mm	6.0	6.3	6.7	7.3	8.0	8.7	9.3	10.0	10.7	11.3					
in	.236	.249	.263	.288	.315	.341	.367	.393	.419	.445					

CREGANNA
MEDICAL DEVICES

French Catheter Scale

Kuva 4 French-mitan ja katetrin ulkohalkaisijan mitan (millimetreinä ja tuumina) vastaavuus. Lähde: en.wikipedia.org

Muita keskuslaskimokanyylityyppejä ovat:

- Tunneloimaton katetri, joka kulkee ihon pinnalta suoraan laskimoon, käytetään harvoin pitkäaikaisessa hoidossa.
- Tunneloitu katetri, joka kulkee jonkin matkaa ihon alla ennen laskimon sisällä menemistä.

Kokonaan implantoitavan laskimoportin etu muihin keskuslaskimokatetreihin nähden on se, että portti on täysin ihonalainen ja huomaamaton, kun neula ei ole paikoillaan. Lapset voivat mm. käydä saunassa ja uimassa hoitajaksojen väliaikoina. On myös todettu, että portti joudutaan tunneloitua katetria harvemmin vaihtamaan kesken hoitojen komplikaatioiden takia (White ym. 2012). Munro ym. (1999) totesivat tutkimuksessaan, että porttien etuna on myös perheen pienempi huoli komplikaatioista.

1.5.2 Laskimoporttien häiriöt

Kokonaan implantoitavien laskimoporttien kuten myös muiden keskuslaskimokatetrien käyttöön liittyy erilaisia häiriöitä. Näitä ovat tukokset, muut mekaaniset häiriöt ja infektiot. Häiriöitä voi ilmaantua jo keskuslaskimokatetrin asentamisessa ja melko nopeasti katetrin laitoin jälkeen. Eräässä tutkimuksessa, jossa ALL-lapsipotilaita seurattiin 30 päivää keskuslaskimoka-

tetrin asentamisen jälkeen, tukoksia esiintyi 12 %:lla, muita mekaanisia häiriöitä 2,9 %:lla ja infektioita 9,8 %:lla potilaista (Gonzales ym. 2012). On herännyt epäily, että punktiokohta eli se mihin suoneen portti yhdistetään saattaa vaikuttaa häiriöiden ilmaantumisen määrään, kuitenkin tarpeeksi kattavia tutkimuksia asiasta ei ole (Ribeiro ym. 2012). Kaiken kaikkiaan laskimoporttien häiriöistä on melko niukasti tutkimuksia; tutkimukset ovat kohdistuneet yleensä toisen tyyppiin keskuslaskimokatetreihin ja usein aikuispotilaisiin.

Tukosten takia portti ei vedä nestettä tai lääkkeitä, ei anna verta tai ei toimi kumpaankaan suuntaan. Tukosten syntymistä pyritään välttämään portin säännöllisellä huuhtelulla keitto-suolaliuoksella ja laimennetulla hepariinilla. Jo syntyneitä tukoksia voidaan yrittää liuottaa, erityisesti silloin, jos porttiin ei voi enää infusoida nestettä ja lääkkeitä. Tyksissä tukosten liuottamiseen käytetään alteplaasia, ihmisen kudoksen plasminogeenin aktivaattoria. Mikäli liuotus ei auta, portti joudutaan vaihtamaan. Porttien käytön alkuaikoina tehdyssä tutkimuksessa (Essex-Cater ym. 1989), jossa oli 45 lapsipotilasta (sairauksina jokin maligniteetti, hematologinen sairaus tai kystinen fibroosi), 11 sai yhden tai useamman tukoksen porttiinsa.

Mekaanisia häiriöitä ovat mm. portin ulostulokanyylin irtoaminen katetrasta tai portin kamio-osan kääntyminen ympäri ihon alla, jolloin kammioon ei saada neulaa. Portin asentoa tai porttia voidaan yrittää korjata nukutuksessa tai portti voidaan kokonaan vaihtaa uuteen. Joskus katetriosaa on liian pitkällä, jolloin katetrin suuaukko saattaa painautua oikean eteisen seinää vasten eikä portti tällöin nosta verta ja huonommassa tapauksessa ei myöskään vedä lääkkeitä. Pelkkä potilaan asennon tai potilaan portin puoleisen käsivarren asennon muuttaminen saattaa auttaa, mutta joissakin tapauksissa joudutaan lyhentämään katetria nukutuksessa. Dillon ym. (2006) saivat tutkimuksessaan mekaanisten häiriöiden ilmenemismääräksi 5,1 %.

Portti saattaa myös infektoitua, jolloin portista otettu veriviljely on positiivinen ja perifeerinen veriviljely negatiivinen. Tällöin portti on infektioreitti ja voi aiheuttaa toistuvia sepsiksiä eli verenmyrkytyksiä ja se on vaihdettava. Israelilaisessa tutkimuksessa todettiin hematologisilla lapsipotilailla esiintyvän 3,57 laskimoporttiin liittyvää infektiota tuhatta katetrin käyttöpäivää kohden (Newman ym. 2012).

Hiljattain tehdyssä suomalaisessa tutkimuksessa (Vepsäläinen ym. 2015) tutkittiin laskimoporttien toimintaa lapsihemofiliapotilailla, joiden tukosriski on perussairaudesta johtuen alhaisempi terveeseen lapseen verrattuna. Heidän tutkimuksessaan 47 % porteista poistet-

tiin komplikaatioiden takia. Yleisin komplikaatio oli todennäköinen tukos (20 % tutkimuksessa olleista porteista poistettiin tämän takia), muita olivat portti-infektio (11 %), mekaaninen häiriö (9 %), paikallinen infektio portin alueella (5 %) ja tromboosi eli veritulppa (2 %).

1.6 Infektiot ja tukostaipumus

Sekä aikuisilla että lapsilla on todettu olevan suurempi riski kehittää laskimotukos, mikäli heillä on todettu infektio (Alikhan ym. 2004, Sandoval ym. 2008). Infektio aiheuttaa infektoimassaan kudoksessa inflammaation, joka puolestaan eri mekanismien kautta aktivoi veren hyytymisen ja suurentaa siten tromboosin kehittymisriskiä (Smith ym. 1999, Brandtzaeg ym. 1989).

Kanadalaisessa tutkimuksessa vain 7,3 %:lla tromboosin saaneella lapsipotilaalla oli yhtenä taustalla olevana tekijänä infektio (Andrew ym. 1994). Vastaava luku alankomaalaisessa tutkimuksessa oli 46 % (van Ommen ym. 2001), turkkilaisessa 58 % (Günes ym. 2006), tanskalaisessa 17 % (Tuckuviene ym. 2011) ja ruotsalaisessa 13 % (Rask ym. 2005).

Luonnollisesti muut riskitekijät, kuten laskimokatetri tai trombofilia, saattavat lisätä infektion tromboogeenistä potentiaalia (Noua ym. 2014).

2 Aineisto ja menetelmät

2.1 Tietojen keräys

Tutkimukseen valittiin mukaan Tyksin lasten hematologisen osaston ja poliklinikan potilaista kaikki ne, joilla oli todettu ALL ja joille oli asetettu Tyksissä laskimoportti aikavälillä 2002-2012. 64 potilasta täytti sisäänottokriteerit ja siten valikoitui mukaan tutkimukseen.

Potilaiden sairaskertomukset käytiin retrospektiivisesti läpi diagnoosihetkestä taudin tai relapsien eli taudin uusiutumisen remissioon, potilaan kuolemaan tai vuoden 2012 loppuun. Sairaskertomukset olivat osittain paperisia ja osittain sähköisiä. Sairaskertomuksista käytiin läpi sekä lääkäreiden että hoitajien merkinnät.

Potilaista tilastoitiin sukupuoli, diagnoosi, diagnoosin päivämäärä, ikä, pituus ja paino diagnoosihetkellä, hoitoprotokolla ja riskiryhmä. Hoitoihin liittyen tilastoitiin asparaginaasien antopäivät ja mitä asparaginaasia oli annettu, mahdolliset asparaginaasin vaihdot ja syyt vaihtoihin sekä Atenativin annot.

Potilaille asennetuista laskimoporteista tilastoitiin portinlaittopäivämäärä ja mahdolliset ongelmat portin laitossa, portin malli ja numero (jos numero oli saatavilla), mihin suoneen ja kummalle puolelle vartaloa portti asennettiin ja portin poistopäivämäärä.

Porttihäiriöistä tilastoitiin tilanteet, jolloin portti ei vetänyt nesteitä, antanut verta tai toiminnut kumpaankaan suuntaan. Tilanteista kirjattiin ylös päivämäärät, syy, jos siitä oli tietoa tai epäilystä, sekä mahdollinen hoito.

Portin aikana olleet infektiot, infektioiden hoito ja mahdollinen veriviljelytulos portista tai perifeerisestä suonesta tilastoitiin. Infektiot jaettiin todennäköisiin infektioihin ja veriviljelyvarmistettuihin infektioihin. Todennäköisiksi infektioiksi tilastoitiin tilanteet, jossa potilaalla oli infektioon sopivat oireet, mutta veriviljely jäi negatiiviseksi.

Tiedot kerättiin helmikuun 2013 ja huhtikuun 2014 välisenä aikana.

2.2 Tilastoanalyysi

Tutkimuksen tilastoanalyysi suoritettiin käyttäen SAS-laskentaohjelmaa. Eri asparaginaasien vaikutusta tukosten syntymisen riskiin analysoitiin yleistetyllä lineaarisella sekamallilla käyttäen binomijakaumaa ja logitti linkkifunktiota. Tukosmäärien eroa eri asparaginaasiryhmissä analysoitiin yleistetyllä lineaarisella sekamallilla käyttäen Poisson-jakaumaa ja logaritmia linkkifunktiona. Eri asparaginaasiryhmien annosmäärien vaikutuksia tukoksiin verrattiin elin-aika-analyysillä. Sekamallilla analysoitiin se, oliko eri asparaginaasiryhmissä eroa viimeisim-män asparaginaasin annon ja tukoksen syntymisen välisessä ajassa. Hoitoprotokollan, portin ominaisuuksien ja infektioiden vaikutus tukoksiin analysoitiin univariaattivertailuna, joka tehtiin khiin neliö –testillä tai Fisherin tarkalla testillä, ja monimuuttuja-analyysillä, joka tehtiin logistisella regressiolla.

3 Tulokset

3.1 Potilaat

Alun perin valituista 64:stä potilaasta 11 potilasta karsiutui pois: yhden potilaan primaaritauti ei ollut tutkimuksen aikaikkunan sisällä ja 10 potilaan portin tietoja ei löytynyt sairaskertomuksesta.

Jäljelle jääneiden 53 potilaan ikä primaaritaudin diagnoosihetkellä oli keskimäärin 6 vuotta ja 10 kuukautta. Kahdeksalla potilaalla (15 %) tauti relapsoi kerran, yhdellä (1,9 %) kaksi kertaa ja yhdellä (1,9 %) kolme kertaa. Näiden 10 potilaan keskimääräinen ikä ensimmäisen relapsin diagnoosihetkellä oli 11 vuotta ja 11 kuukautta. Ensimmäinen relapsi diagnosoitiin keskimäärin 2 vuotta ja 3 kuukautta primaaritaudin diagnosoimisen jälkeen.

Potilaista tyttöjä oli 29 (55 %) ja poikia 24 (45 %). Tyttöjen ikä primaaritaudin diagnoosihetkellä oli keskimäärin 7 vuotta, poikien ikä 6 vuotta ja 8 kuukautta. Tyttöjen taudeista neljä (14 %) relapsoi kerran tai useammin: kaksi relapsoi kerran, yksi kaksi kertaa ja yksi kolme kertaa. Poikien taudeista 6 (25 %) relapsoi kerran, yksikään ei relapsoinut useampaa kertaa.

Neljä potilasta menehtyi tutkimuksen aikaikkunan sisällä, kaksi tyttöä ja kaksi poikaa. Kaikki kuolivat relapsin aikana (kaikista relapsoineista potilaista 40 %). 10:lle potilaalle, viidelle tytölle ja viidelle pojalle, tehtiin allogeeninen kantasolusiirto (KSS), kahdelle näistä kaksi kertaa. Neljällä KSS liittyi primaarisairauden hoitoon, seitsemällä relapsin hoitoon (yhdellä kaksi kertaa). Yhdelle menehtyneelle potilaalle oli tehty kuolemaan johtanutta relapsia edeltäneen relapsin aikana KSS.

3.2 Tautitapaukset: primaaritaudit ja relapsit

Jokainen relapsi käsiteltiin omana tapauksenaan. Tautitapauksia (eli primaarisairaudet ja relapsit, Taulukko 1) kertyi 66. Tautitapauksista 36 (55 %) oli tytöillä ja 30 (45 %) pojilla. Tautitapauksista 48 (73 %) oli pre-B-ALL-tapauksia, 4 (6,1 %) T-ALL-tapauksia, 13 (20 %) relapseja ja 1 (1,5 %) oli bifenotyypinen leukemia.

Taulukko 1 Tautitapaukset

	tauditapaukset (n = 66)	tytöt (n = 36)	pojat (n = 30)
primaaritaudit	53 (80,30%)*	29 (80,56%)*	24 (80,00%)
ALL (pre-B)	48 (72,73%)	26 (72,22%)	22 (73,33%)
ALL (T)	4 (6,06%)	2 (5,56%)	2 (6,67%)
relapsit	13 (19,70%)	7 (19,44%)	6 (20,00%)
<i>*yksi bifenotyyppinen leukemia</i>			

Primaarisairauksista (Taulukko 2) 21 (40 %) hoidettiin NOPHO ALL-08 –protokollalla, 29 (55 %) NOPHO ALL-2000 –protokollalla ja 3 (5,7 %) muulla hoitoprotokollalla (T-ALL-NOPHO, INTERFANT -06 ja EsPhALL). Relapsit hoidettiin erilaisilla relapsien hoitoon tarkoitetuilla hoitoprotokollilla, mm. ALL R3.

Taulukko 2 Primaaritaudit

	primaaritaudit (n = 53)*	tytöt (n = 29)*	pojat (n = 24)
keskimääräinen ikä	6v 10kk [0v 11kk - 17v 8kk]	7v 0kk [0v 11kk - 16v 5kk]	6v 8kk [1v 0kk - 17v 8kk]
diagnoosi			
ALL (pre-B)	48 (90,57%)	26 (89,66%)	22 (91,67%)
ALL (T)	4 (7,55%)	2 (6,90%)	2 (8,33%)
hoitoprotokolla			
NOPHO ALL-2000	29 (54,72%)	13 (44,83%)	16 (55,17%)
vakiohoito	10 (18,87%)	4 (13,79%)	6 (25,00%)
keskivahva hoito	14 (26,42%)	6 (20,69%)	8 (33,33%)
vahva hoito	3 (5,66%)	1 (3,45%)	2 (8,33%)
hyvin vahva hoito	2 (3,77%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
NOPHO ALL-08	21 (39,62%)	13 (61,90%)	8 (38,10%)
vakioriski	4 (7,55%)	3 (10,34%)	1 (4,17%)
keskiriski	10 (18,87%)	6 (20,69%)	4 (16,67%)
korkeariski	7 (13,21%)	4 (13,79%)	3 (12,50%)
<i>*yksi bifenotyyppinen leukemia</i>			

Primaaritaudeista 31:ssä oli aloitusasparaginaasina L-ASP (58 %) ja 22:ssa Peg-ASP (42 %). Erwinasea käytettiin vain relapseissa ja potilaan saadessa allergisen reaktion Peg-ASP:ista. Näin tapahtui viidellä potilaalla, neljällä Peg-ASP oli aloitusasparaginaasina, yhdellä Peg-ASP:iin oli siirrytty L-ASP:sta saadun allergisen reaktion takia. Asparaginaasia annettiin keskimäärin 8 annosta tautitapauksen aikana, primaaritaudeissa keskimäärin 9 annosta ja relapseissa keskimäärin 5 annosta.

3.3 Portit

53:lle potilaalle asetettiin yhteensä 74 porttia. 20:lle potilaalle asetettiin ensimmäisen portin jälkeen toinen portti ja yhdelle näistä potilaista vielä kolmas. Näistä 21:stä ns. ei-primaarisesta portista kuusi laitettiin relapsin takia. Loput 15 laitettiin, koska primaariportti jouduttiin eri syistä poistamaan: kaksi porteista työntyi ihosta läpi, viisi oli tai epäiltiin olevan infektioitunut, yhden leikkaushaava tulehtui, kolme ei antanut verta mekaanisesta syystä ja neljä ei antanut verta todennäköisesti tukoksen takia. Portit (kaikki 74) olivat paikallaan keskimäärin 726 päivää (hajonta 9 päivästä 2175 päivään).

31 porttia oli kokoa 4,5fr, 40 kokoa 5fr ja kaksi kokoa 6fr, yhden portin koko ei selvinnyt sairaskertomuksista. Oikeaan vena subclaviaan asennettiin 40 porttia, vasempaan 13. Yhdeksän porttia asennettiin oikeaan vena jugularis internaan, kaksi vasempaan. Yksi portti asennettiin oikeaan vena brachialikseen. Yhdeksän portin kohdalla sairaskertomuksista ei selvinnyt mihin suoneen tai kummalle puolelle vartaloa portti oli asennettu.

Kaiken kaikkiaan 74:stä portista 36 (49 %) poistettiin hoitojen loppumisen takia ja 19 (27 %) jostakin ongelmasta johtuen. Ongelman takia poistetuista viisi (6,8 % kaikista porteista, 26 % ongelman takia poistetuista) ei antanut verta todennäköisen tukoksen takia, neljä (5,4 %, 21 %) ei antanut verta mekaanisen ongelman takia (näistä yksi ei myöskään vetänyt lääkkeitä), viisi (6,8 %, 26 %) poistettiin todennäköisen portin infektioitumisen takia ja viisi (6,8 %, 26 %) poistettiin muusta syystä (mm. portin työntyminen ihosta). Kaksi potilaista kuoli portin ollessa paikallaan (2,7 % porteista) ja 17 porttia (23 %) oli paikallaan seuranta-ajan päättyessä. Taulukossa 3 on esitetty vastaavat määrät ja prosentit isoille ja pienille porteille.

Taulukko 3 Porttien poistojen syyt pienissä ja isoissa porteissa

	pienet (n=31)	isot (n=42)
hoitojen loppuminen	10 (32,36 %)	26 (61,90 %)
exitus	0 (0,00 %)	2 (4,67 %)
poisto ongelman takia	12 (38,71%)	7 (16,67 %)
<i>ei anna (tukos)</i>	4 (12,90 %)	1 (2,38 %)
<i>ei anna (mekaaninen)</i>	4 (12,90 %)	0 (0,00 %)
<i>portti-infektio</i>	2 (6,45 %)	3 (7,14 %)
<i>muu</i>	2 (6,45 %)	3 (7,14 %)

HUOM! Yhden portin koko ei ollut tiedossa
Porteista 16 (9 pientä ja 7 isoa) paikallaan tutkimuksen päättyessä

Asparaginaasia annettiin keskimäärin 6 annosta portin käyttöaikana (kaikki 74 porttia huomioitu, hajonta 0:sta annoksesta 23:een annokseen). Todennäköisiä infektioita portin käyttöaikana ilmeni keskimäärin 4 (hajonta 0:sta 14:sta). 21 portin käyttöaikana oli yhdestä neljään veriviljelyvarmistettua infektiota. Kaiken kaikkiaan veriviljelyvarmistettuja infektioita oli 30. Aiheuttajat ovat listattuna taulukossa 4. Suurin osa bakteereista oli vain yhden veriviljelyvarmistetun infektion aiheuttajana, kun ei huomioida sekainfektioita. Poikkeuksen tekivät:

- *Bacillus cereus*, aiheutti neljä veriviljelyvarmistettua infektiota (kolme samalla potilaalla)
- *Escheria coli* kolme veriviljelyvarmistettua infektiota
- *Klebsiella pneumoniae* kaksi veriviljelyvarmistettua infektiota
- *Rothia mucilaginosa* kaksi veriviljelyvarmistettua infektiota, molemmat samalla potilaalla
- *Staphylococcus capitis* kaksi veriviljelyvarmistettua infektiota
- *Staphylococcus epidermidis* kolme veriviljelyvarmistettua infektiota
- *Streptococcus mitis/oralis* kaksi veriviljelyvarmistettua infektiota.

Sekainfektiot olivat veriviljelyvarmistettuja infektioita, joissa löytyi samanaikaisesti kaksi aiheuttajaa. Vain kahdeksan portin (11 %) käyttöaikana ei ilmennyt edes todennäköistä infektiota.

<u>gram positiiviset bakteerit</u>	<u>gram negatiiviset bakteerit</u>
Bacillus cereus	Capnocytophaga
Koagulaasinegatiivinen staphylokokki	Chryseobacterium indologenes
Rothia mucilaginosa	Enterobacter cloacae
Stafylococcus capitis	Escheria coli
Stafylococcus epidermidis	Klebsiella pneumoniae
Stafylococcus hominis	Stenotrophomonas maltophilia
Streptococcus mitis/oralis	
<u>sekainfektiot</u>	<u>sienet</u>
Enterococcus faecalis + Stafylococcus epidermidis	Candida lusitanae
Moraxella catarrhalis + Stafylococcus epidermidis	
Staphylococcus aureus + Streptococcus pneumoniae	
Enterococcus faecium + Stafylococcus epidermidis	
Pseudomonas putida + Streptococcus mitis/oralis	

3.4 Asparaginaasin vaikutus tukoksiin

Haettaessa asparaginaasin vaikutusta tukoksiin tautitapaukset (66 tapausta) jaettiin ryhmiin sen mukaan, mitä asparaginaasia tai mitä kahta eri asparaginaasia potilaat olivat saaneet. Näin muodostui 6 ryhmää: L-ASP, Peg-ASP, Erwinase, Peg-ASP+Erwinase (Peg-Erwi), L-ASP+Peg-ASP (L-Peg) ja ei lainkaan asparaginaasia. Näistä suurimmat ryhmät olivat L-ASP (29 tautitapausta), Peg-ASP (21 tautitapausta) ja Peg-Erwi (9 tautitapausta).

12 tautitapauksella oli yksi tukos, 4:llä kaksi tukosta ja 1:llä neljä tukosta seuranta-aikana. Tukosmäärien jakautuminen eri asparaginaasiryhmien välillä on esitetty alla olevassa taulukossa (Taulukko 5).

Taulukko 5 Tukosmäärien jakautuminen eri asparaginaasiryhmien välillä

		L-ASP	Peg-ASP	Erwinase	Peg-Erwi	L-Peg	ei mitään	yhteensä
tukosmäärä	0	24	13	1	6	2	3	49
	1	3	5	0	3	0	1	12
	2	2	2	0	0	0	0	4
	4	0	1	0	0	0	0	1
	yhteensä	29	21	1	9	2	4	

Peg-Erwi = Peg-ASP+Erwinase
L-Peg = L-ASP+Peg-ASP

17 tautitapauksella oli siis ainakin yksi tukos. Näistä 5 tapahtui L-ASP-ryhmässä (29 % tukoksen saaneista tautitapauksista, 17 % L-ASP-ryhmän tautitapauksista), 8 Peg-ASP-ryhmässä (47 %, 38 %) ja 3 Peg-Erwi-ryhmässä (18 %, 33 %). Näiden kolmen suurimman ryhmän välinen p-arvo oli 0.26. Ryhmien väliset parivertailut löytyvät taulukosta 6.

Taulukko 6 Kolmen suurimman ryhmän vertailu parivertailuna, miten asparaginaasityyppi vaikuttaa tukoksiin

	odds ratio	luottamusväli	p-arvo
Peg-ASP vs. L-ASP	2.95	0.78-11.22	0.11
Peg-Erwi vs. L-ASP	2.40	0.43-13.47	0.31
Peg-Erwi vs. Peg-ASP	0.81	0.15-4.35	0.81

Verrattaessa tukosmääriä jatkuvana muuttujana kolmessa suurimmassa ryhmässä ryhmien väliseksi p-arvoksi tuli 0.37. Alla olevassa taulukossa on esitetty ryhmien vertailu pareittain (Taulukko 7).

Taulukko 7 Tukosmäärien vertailu kolmen suurimman ryhmän välillä parivertailuna

	exponentiated*	luottamusväli	p-arvo
Peg-ASP vs. L-ASP	2.20	0.71-6.92	0.17
Peg-Erwi vs. L-ASP	1.93	0.45-8.35	0.37
Peg-Erwi vs. Peg-ASP	0.88	0.23-3.40	0.84

*kuinka moninkertainen tukosmäärä on ryhmiä verrattaessa

Haettaessa annosmäärän vaikutusta tukoksen syntymiseen saatiin suurimpien ryhmien väliseksi p-arvoksi 0.53, parivertailujen p-arvot taulukossa 8. Tässä analyysissä huomioitiin se, että tautitapauksista osa on relapseja, jotka tapahtuvat potilaille, jotka ovat jo aiemminkin aineistossa mukana.

Taulukko 8 Parivertailu suurempien ryhmien välillä sen suhteen, miten annosmäärät vaikuttavat tukoksiin

	hazard ratio	luottamusväli	p-arvo
Peg-ASP vs. L-ASP	1.35	0.41-4.47	0.62
Peg-Erwi vs. L-ASP	0.58	0.13-2.65	0.49
Peg-Erwi vs. Peg-ASP	0.43	0.10-1.85	0.26

Asparaginaasin annon ja tukosten väliltä etsittiin myös ajallista korrelaatiota (Taulukko 9, Taulukko 10). Taulukossa 10 on vertailtu isoimpia ryhmiä pareittain, joko niin, että otettiin huomioon vain ensimmäinen tukos, tai niin, että huomioitiin kaikki tukokset. Esimerkiksi Peg-Erwi-ryhmässä ensimmäinen tukos ilmeni keskimäärin 272 päivää myöhemmin asparaginaasin annosta kuin L-ASP-ryhmässä, p-arvo 0.02. Kaikkien ryhmien välisessä vertailussa saatiin p-arvoksi 0.01, kun otettiin huomioon vain ensimmäiset tukokset, ja 0.003, kun analyysiin lisättiin loputkin tukokset.

Taulukko 9 Kuinka monta päivää kului viimeisimmästä asparaginaasin annosta tukoksen muodostumiseen

	keskiarvo	mediaani	vaihteluväli	str dev
ensimmäinen tukos (n = 16)	141	37	4-542	185
kaikki tukokset (n = 23)	131	52	4-542	164

str dev = standardideviaatio, keskihajonta

Taulukko 10 Suurimpien ryhmien välinen parivertailu, jossa muuttujana viimeisimmän asparaginaasiannoksen ja tukoksen välinen aika päivinä.

		estimate	luottamusväli	p-arvo
ensimmäinen tukos	Peg-ASP vs. L-ASP	-67	-241 – 109	0.43
	Peg-Erwi vs. L-ASP	272	47 – 496	0.02
	Peg-Erwi vs. Peg-ASP	338	130 – 546	0.004
kaikki tukokset	Peg-ASP vs. L-ASP	-63	-189 – 62	0.31
	Peg-Erwi vs. L-ASP	263	78 – 448	0.01
	Peg-Erwi vs. Peg-ASP	326	154 – 498	0.001

estimate = monenko päivän ero ryhmien välillä

3.5 Hoitoprotokollan vaikutus tukoksiin

53:sta potilaasta kolme oli hoidettu muulla kuin NOPHO ALL-2000 tai NOPHO ALL-08 – hoitoprotokollalla: yksi oli hoidettu EsPhALL-, yksi Interfant- ja yksi T-ALL-NOPHO-protokollalla. Heidät jätettiin pois seuraavista analyyseistä, joissa otettiin huomioon vain primaarisairaus ja ensimmäinen portti.

Jäljelle jääneistä 50:stä potilaasta 29:n (58 %) primaarisairaus hoidettiin NOPHO ALL-2000 – hoitoprotokollalla ja 21:n (42 %) 2008-hoitoprotokollalla. 2000-protokollalla hoidetuista potilaista 5 (17 %) sai tukoksen ja 2008-protokollalla hoidetuista 8 (38 %). Ryhmien välisen eron p-arvoksi saatiin 0.10.

3.6 Portin ominaisuuksien vaikutus tukoksiin

Potilaista 20:llä (40 %) oli primaarisairautensa ensimmäisenä porttina pieni portti ja 30:llä (60 %) iso portti. Pienet portit olivat kokoa 4,5 fr ja isot portit joko kokoa 5fr (28 kpl) tai aikuisten kokoa 6fr (2kpl). Isoista porteista kuuteen (20 %) tuli tukos, kun taas pienistä porteista seitsemään (35 %). Ryhmien välinen p-arvo 0.24. Kun asiaa katsottiin porttien kannalta, kaikista 31:stä aineistossa olleista pienestä portista yhteentoista (35 % pienistä porteista) tuli tukos, 42:sta isosta portista vain seitsemään (17 % isoista porteista) tuli tukos (Taulukko 11).

Taulukko 11 Tukosmäärät pienissä ja isoissa porteissa

	pienet (n=31)	isot (n=42)
monessako portissa tukos	11 (35,48 %)	7 (16,67 %)
tukoksia yhteensä	17	8
<i>monessako portissa yksi tukos</i>	7 (63,64 %)*	6 (85,71 %)*
<i>monessako portissa kaksi tukosta</i>	2 (18,18 %)*	1 (14,29 %)*
<i>monessako portissa kolme tukosta</i>	2 (18,18 %)*	0 (0,00 %)*

**monessako prosentissa niistä pienistä tai isoista porteista, joissa ylipäätään tukos*

Potilaiden porteista 37 (74 %) oli liitetty vena subclavia -suoneen, seitsemän (14 %) vena jugularis internaan ja yksi (2,0 %) vena brachialikseen. Viiden (10 %) potilaan kohdalla ei selvinnyt, mihin suoneen portti oli liitetty. Ryhmien väliseksi p-arvoksi saatiin 0.52. Tukosmäärät on esitetty taulukossa 12.

Taulukko 12 Tukosmäärät suonien mukaan

	vena subclavia (n=37)	vena jugularis interna (n=7)	vena brachialis (n=1)	tuntematon (n=5)
ei tukosta	28 (75,68 %)	5 (71,43 %)	0 (0,00 %)	4 (80,00 %)
tukos	9 (24,32 %)	2 (28,57 %)	1 (100,00 %)	1 (20,00 %)

Tarkennettaessa kummalla puolella kehoa olevaan suoneen portti oli asennettu, saatiin taulukossa 13 esitetyt ryhmät. Näiden väliseksi p-arvoksi saatiin 0.07.

Taulukko 13 Tukosmäärät suonien ja puolen mukaan

		ei tukosta	tukos
vena subclavia	<i>oikea (n=33)</i>	27 (81,82 %)	6 (18,18 %)
	<i>vasen (n=1)</i>	0 (0,00 %)	1 (100,00 %)
	<i>tuntematon (n=3)</i>	1 (33,33 %)	2 (66,67 %)
vena jugularis inter-	<i>oikea (n=7)</i>	5 (71,43 %)	2 (28,57 %)
vena brachialis	<i>oikea (n=1)</i>	0 (0,00 %)	1 (100,00 %)
tuntematon	<i>oikea (n=3)</i>	2 (66,67%)	1 (33,33%)
	<i>tuntematon (n=2)</i>	2 (100,00 %)	0 (0,00 %)

3.7 Infektioiden vaikutus tukoksiin

50:stä potilaasta neljä (8 %) ei sairastanut todennäköistä tai veriviljelyvarmistettua infektiota. Vain todennäköisiä infektioita sairasti 31 (62 %) ja vähintään yhden veriviljelyvarmistetun infektion sairasti 15 potilasta (30 %). Neljästä infektiota sairastamattomasta potilaasta yksikään ei saanut tukosta porttiinsa. Vain todennäköisiä infektioita sairastaneista 10 (32 %) sai tukoksen ja ainakin yhden veriviljelyvarmistetun infektion sairastaneista 3 (20 %). Ryhmien väliseksi p-arvoksi tuli 0.42.

Kaikista 74:stä portista, joissa mukana myös siis edellä olevista analyyseista pois jätetyt potilaat, kahdeksan (11 %) tapauksessa ei ollut yhtään infektiota, 21:n (28 %) aikana oli veriviljelyvarmistettuja infektioita ja 45:n (61 %) aikana oli vain todennäköisiä infektioita. Tukosmäärät näissä kolmessa ryhmässä on esitetty taulukossa 14.

Taulukko 14 Tukosmäärät infektioiden mukaan jaetuissa porttiryhmissä

	ei infektioita (n=8)	veriviljelyvarmistettuja infektioita (n=21)	todennäköisiä infektioita (n=45)
monessako portissa tukos	1 (12,50 %)	3 (14,29 %)	14 (31,11 %)
tukoksia yhteensä	1	3	21
<i>yksi tukos</i>	1	3	9
<i>kaksi tukosta</i>	0	0	3
<i>kolme tukosta</i>	0	0	2

4 Pohdinta

4.1 Asparaginaasin vaikutus tukoksiin

Tutkimuksen perusteella eri asparaginaasityyppien ja tukosten ilmaantumisen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Eroa haettiin analysoimalla tilastollisesti sekä se, oliko asparaginaasityypillä vaikutusta tukoksen syntymistodennäköisyyteen, että se, oliko eri asparaginaasityyppiryhmissä tilastollisesti merkitsevää eroa tukosmäärien ilmaantumisessa. Tukoksia ei siis ilmaantunut todennäköisemmin eikä merkittävästi enempää L-ASP:ia, Peg-ASP:ia tai Peg-ASP:ia ja Erwinasea (Peg-Erwi-ryhmä) saaneilla. Pelkästään Erwinasea ($n = 1$) tai L-ASP:ia ja Erwinasea ($n = 2$) saaneiden ryhmät olivat liian pieniä otettavaksi mukaan analyysiin. Myös 'ei mitään asparaginaasia'-saaneiden ryhmä ($n = 4$) oli liian pieni, jotta oltaisiin voitu analysoida, onko asparaginaasin saamisella ylipäätään merkitystä tukosten syntymisen kannalta.

Annosmäärillä ei vaikuttanut olevan tilastollista merkitystä; enemmän annoksia saaneet eivät saaneet merkitsevästi todennäköisemmin tukosta kuin vähemmän annoksia saaneet. Toki Peg-ASP- ja L-ASP-ryhmien parivertailussa hazard ratioksi saatiin 1.35 eli Peg-ASP-ryhmässä riski tukokselle vaikuttaisi olevan vähän suurempi kuin L-ASP-ryhmässä, mutta p-arvo oli kuitenkin 0.62.

Asparaginaasin annon ja tukoksen väliselle ajalliselle yhteydelle saatiin merkittävä ero. Otettaessa huomioon vain ensimmäinen tukos, kolmen isoimman ryhmän välisessä vertailussa p-arvoksi saatiin 0.01. Peg-Erwi-ryhmää verrattaessa parivertailuna kahteen muuhun ryhmään p-arvoiksi tulivat 0.02 (L-ASP-ryhmään verrattuna, tukos ilmeni asparaginaasin annon jälkeen Peg-Erwi ryhmässä keskimäärin 272 päivää myöhemmin) ja 0.004 (Peg-ASP-ryhmään verrattuna, tukos ilmeni asparaginaasin annon jälkeen Peg-Erwi ryhmässä keskimäärin 338 päivää myöhemmin). Myös huomioitaessa kaikki tukokset, vastaavat p-arvot olivat tilastollisesti merkitseviä. Käytännön työssä on kuitenkin mahdotonta tietää, mikä annos on todellisuudessa ollut viimeinen ennen tukoksen syntyä, joten näille löydöksille ei voida suurta painoarvoa antaa.

4.2 Hoitoprotokollan, portin ominaisuuksien ja infektioiden vaikutus tukoksiin

Hoitoprotokollalla tai portin ominaisuuksilla ei todettu tutkimuksessa olevan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä tukosten muodostumiseen. Hypoteesin mukaisesti NOPHO ALL-08 –hoitoprotokollalla hoidetuista useampi sai tukoksen kuin 2000-protokollalla hoidetuista (38 % vs. 17 %), mutta p-arvoksi saatiin tilastollisesti ei-merkitsevä 0.10. Myös täysin ymmärrettävästi pieniin portteihin tuli enemmän tukoksia kuin suuriin portteihin (35 % vs. 20 %), mutta tämäkään ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p-arvo 0.24). On hyvinkin mahdollista ja jopa todennäköistä, että suuremmalla aineistolla tilastollisesti merkitsevä ero olisi syntynyt sekä kahden protokollan välille että pienten ja isojen porttien välille.

Infektioilla ja tukoksilla ei myöskään todettu olevan yhteyttä. On mahdollista, että tässäkin oltaisiin suuremmalla aineistolla pystytty yhteys havaitsemaan. Lisäksi jos kyseessä olisi ollut prospektiivinen tutkimus, olisi infektiot voitu jakaa vielä useampiin ryhmiin löydösten perusteella (esimerkiksi tietyn rajan ylittävä kuume ilman veriviljelylöydöstä). Potilaista ei myöskään tiedetty, oliko heillä trombofiliia, jonka on todettu lisäävän infektioiden trombogeenista potentiaalia.

Suonella, johon portti liitettiin, ei todettu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta tukosten ilmenemiseen (p-arvo 0.52) edes silloin, kun otettiin huomioon myös puoli, oikea tai vasen (p-arvo 0.07). Huomioitavaa kuitenkin on, että suoni-muuttujan eri ryhmien potilasmäärät olivat useammassa ryhmässä hyvin pieniä, joten tilastollisella analyysillä oli erityisen vähän voimaa. Suurin osa porteista oli liitetty oikeaan vena subclaviaan (n=33), muiden ryhmien potilasmäärät jäivät alle kymmeneen. Mikäli haluttaisiin selvittää suonon ja puolen valinnan vaikutusta porttien toimintahäiriöihin, täytyisi randomisoida se, kummalle puolelle ja mihin suoneen portti liitetään, jotta saataisiin suuremmat vertailuryhmät.

4.3 Yhteenveto

Tutkimuksen 66:sta tautitapauksesta 17 eli noin 26% sai vähintään yhden tukoksen. Yksittäisillä tutkituilla tekijöillä, kuten asparaginaasin tyyppillä tai portin sijainnilla, ei havaittu olevan tilastollisesti merkittävää eroa selittämään tukosten syntyä. Monimuuttuja-analyysia varten tutkimuksen potilasmäärä (n=50, analyysissa olisi huomioitu vain primaarisairaus ja ensimmäinen

mäinen portti) oli liian pieni, tilastollisessa analyysissä olisi ollut liian vähän voimaa havaita merkitseviä eroja ja muuttujien vaikutusten arviointi olisi ollut epätarkkaa. Monimuuttuja-analyysillä olisi pystytty havaitsemaan onko useammalla yksittäisellä altistavalla tekijällä, joilla ei välttämättä ole yksin tilastollisesti merkitsevää vaikutusta tukoksiin, kuitenkin yhdessä merkitsevä vaikutus tukosten ilmaantumiseen.

Vaikka yksittäisiä altistavia tekijöitä tukoksille ei tutkimuksessa havaittu, tukosten mahdollisuus leukemian hoidon aikana tulee kuitenkin ottaa huomioon. Tällaisia tilanteita ovat mm. infektio-tilanteet, jolloin tulee huolehtia hyvästä nesteytyksestä, sekä alhainen antitrombiinipitoisuus Peg-ASP:in annon yhteydessä, jolloin pitoisuus korjataan antamalla antitrombiinia, Atenativia, suonensisäisesti.

Lähteet

Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164:963-968

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83:1251–1257

Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol.* 1993;11:1780-1786

Asselin BL. The three asparaginases — comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol.* 1999;457:621–629

Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood.* 2002;99:1986-1994

Brandtzaeg P, Sandset M, Joo GB, et al. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic coagulation pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res.* 1989;55:459–470

Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, et al. FDA Drug Approval Summary: Pegaspargase (Oncaspar) for the First-Line Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *The Oncologist.* 2007;12:991–998

Duval M, Suci S, Ferster A, et al. Comparison of *Escherichia coli*-asparaginase with *Erwinia*-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood.* 2002;99:2734–2739

Eden OB, Shaw MP, Lilleyman JS, Richards S. Non-randomised study comparing toxicity of *Escherichia coli* and *Erwinia* asparaginase in children with leukaemia. *Med Pediatr Oncol.* 1990;18:497–502

Gonzalez G, Davidoff AM, Howard SC, et al. Safety of Central Venous Catheter Placement at Diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:498–502

Günes AM, Baytan B, Gunay U. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:399-410

Heyman M, Wesenberg F, Lie HK, et al. NOPHO Report 2012. Stockholm, Oslo and Uppsala, 5/2011. www.nopho.org

Homans AC, Rybak ME, Baglini RL, et al. Effect of L-asparaginase administration on coagulation and platelet function in children with leukemia. *J Clin Oncol*. 1987;5:811–817

J.A. Sandoval, M.P. Sheehan, C.E. Stonerock, et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg*. 2008;47:837–843

Joensuu H, Roberts P, Teppo L, Tenhunen M (toim.). *Syöpätaudit, Duodecim* 2007, 3. painos

Miniero R, Pastore G, Saracco P, et al. Hemostatic changes in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to two different L-asparaginase schedules. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1986;8(2):116-120

Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L-asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood*. 1994;83:386–391

Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. Prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase. *Cancer*. 2003;97:508–516

Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA, et al. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16:120–126

Newman N, Issa A, Greenberg D. Central Venous Catheter-Associated Bloodstream Infections. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:410–414

Noua M, Rodière M, Schved J-F, et al. Deep venous thrombosis complications during infections in pediatric patients: Analysis of a series of 24 cases. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(7):697–704

Oner AF, Gürgey A, Kirazli S, et al. Changes of hemostatic factors in children with acute lymphoblastic leukemia receiving combined chemotherapy including high dose methylprednisolone and L-asparaginase. *Leuk Lymphoma*. 1999;33:361–364

Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(4):217-226

Pichler H, Reismüller B, Steiner M, et al. The inferior prognosis of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is caused by a higher rate of treatment-related mortality and not an increased relapse rate – a population-based analysis of 25 years of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. *BJH*. 2013;161:556–565

Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-Asparaginase Treatment in Acute Lymphoblastic Leukemia. A Focus on Erwinia Asparaginase. *Cancer*. 2011;117:238–249

Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, et al. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1982;100(6):990-995

Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 354(2):166-178

Pui CH, Jackson CW, Chesney C, et al. Sequential changes in platelet function and coagulation in leukemic children treated with L-asparaginase, prednisone, and vincristine. *J Clin Oncol*. 1983;1(6):380-385

Pui CH, Mullighan C, Evans W, Relling M. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120:1165-1174

Rajantie J, Mertsola J, Heikinheimo M (toim.). Lastentaudit, Duodecim, 2010, 4.-5. painos

Ramsay NK, Coccia PF, Krivit W, et al. The effect of L-asparaginase of plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1977;40:1398–1401

- Rask O, Berntorp E, Ljung R. Risk factors for venous thrombosis in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2005;94:717–722
- Ribeiro R, Abib S, Aguiar A, Schettini S. Long-Term Complications in Totally Implantable Venous Access Devices: Randomized Study Comparing Subclavian and Internal Jugular Vein Puncture. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:274–277
- Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010;24:345–354
- Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 1999;104:202–207
- Tong WH, Pieters R, Kaspers GJL, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;123(13):2026–2033
- Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr.* 2011;159(4):663–669
- van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139:676–681
- Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, et al. Complications associated with central venous access device in children with haemophilia: a nationwide multicentre study in Finland. *Haemophilia.* 2015;21:747–753
- White A, Othman D, Dawrant M, et al. Implantable versus cuffed external central venous catheters for the management of children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Surg Int.* 2012;28:1195–1199
- Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Anti-asparaginase antibodies following E. coli asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998;12(10):1527–1533