

Marja Haapakoski
LL, erikoislääkäri
Tays anestesiayksikkö
marja.haapakoski[at]pshp.fi

SPA ja CCAS Tampa, Florida 23.-26.2.2012

USA:n lastenanestesiologioiden yhdistyksen SPA:n (Society of Pediatric Anesthesia) vuosikoulutuspäivät pidettiin tänä vuonna 23.-26.2.2012 aurinkoisessa Tampassa, Floridassa, kiven heiton päässä Meksikonlahden hiekkarannoista. Yhteistyökumppaneina yhden koko päivän ajan olivat sekä CCAS:n lasten sydänanestesiologit (the Congenital Cardiac Anesthesia Society) että AAP:n kipujaoksen lääkärit (the American Academy of Pediatrics Section on Anesthesiology and Pain Medicine).

Kongressi järjestettiin Marriott Tampa Waterside -hotellissa, joka sijaitsee aivan kaupungin keskustassa, mutta mukavasti Tampan lahden rannalla. Hotelli oli amerikkalaiseen tapaan erittäin hyvin ilmastoitu ja luennoilla saikin istua paksuimmissa vaatteissa, mitä mukaan oli tullut pakattua. Onneksi kahvimuki lämmitti sormia. Tarjolla oli päivittäin runsas aamiais- ja lounasbuffet, mikä oli hieno asia, sillä ohjelma oli varsin tiivis ja päivät pitkiä. Luennot olivat hyvin valmisteltuja ja lähes jokaisen esityksen aikana käytettiin toistuvasti äänestyskapulaa. Äänestystuloksista oli mielenkiintoista havaita, kuinka monella tavalla asioita tehdään ja kuinka monenlaisia mielipiteitä eri tilanteiden hoitamiseksi on. Koulutuspäivien pääteemoja olivat traumat, hemoglobiнопатiat, tromboemboliat, koagulopatit ja verkostoituminen. Monipuolisen luento-ohjelman lisäksi tarjolla oli workshoppeja kuten UÄ-avusteiset puudutukset, TEE, ventilaattorihoito, perifeerisen kanyloinnin uudet tekniikat, vaikea ilmatie, tieteellisen kirjoittamisen taito, epidemiologia, PBLD ja simulaatio-opetus. Refresher-kurssien aiheita olivat mm lasten yhden keuhkon anestesioidit, tahdistinhoito, vastasyntyneen elvytys ja lasten kivun hoito ja tarjolla oli lisäksi lukuisia erillisiä ongelmatapaussessioita. Posterit olivat esillä vain digitaalisina ja niitä sai käydä katselemassa aulatilassa näyttöpäätteillä. Kaikki järjestelyt toimivat hyvin, luentosalit ja workshop-tilat olivat asianmukaisia ja riittävän tilavia ja luennot pysyivät hyvin aikataulussa. Keskustelu oli vilkasta, mikä lisäsi huomattavasti koulutuspäivien antia. Osallistuin luentojen lisäksi tällä kertaa lasten ventilaattorihoitoa ja perifeerisen kanyloinnin uusien teknisten apukeinojen opetuksen workshoppeihin. Valitettavasti odottamani lasten TIVA-workshop peruuntui. Edellisvuonna osallistuin mm UÄ-avusteiset puudutukset-kurssiin, jota suosittelen lämpimästi.

SPA:n koulutus alkoi koko päivän mittaisella erillissessioilla AAP:n kipujaoksen kanssa aiheena lasten kivun hoito. Tähän en valitettavasti ehtinyt osallistua, koska osallistuin samanaikaisesti SPA:n ja CCAS:n kokopäiväsessioon, jonka aiheita olivat mm oksidatiivinen stressi ja pääte-elin vauriot, lisähapen annon hyödyt ja vaarat perinataalivaiheessa, invasiivinen hemodynamiikan seuranta lapsipotilailla, aktivoidun rekombinantti hyytymistekijä VII:n käyttö lapsipotilailla sekä vaikeasti sydänsairaana lapsen anestesian hoito muissa kuin sydäleikkauksissa, kuten Fontan-potilaan skolioosileikkaus, pulmonaalihypertensiivinen kriisi tunneloidun keskuslaskimokanyylin laitton aikana ja laparoskooppinen fundoplikaatio lapselle, jolla on yksikammioinen sydän.

Vastasyntynyt ja happi

Pediatrician ja neonatologian professori Wally Carlo Birminghamin yliopistosta Alabamasta luennoi hapen vaikutuksista perinataalikaudella otsikolla Supplemental oxygen in the perinatal period: friend or foe? Hän muistutti kuulijoille, että jo parin minuutin mittainen hyperoksia voi vahingoittaa keskoslapsen silmiä. Vastasyntyneen, täysiaikaisen lapsen riittävä preduktaalin saturaatio (oikea yläraaja) yhden minuutin iässä on 60- 65 % ja 10 minuutin iässä 85-95 %. Elvytys tulee aloittaa huoneilmalla ja lisätä happiprosenttia siten, että saavutetaan em preduktaalin saturaatiotaso. Poikkeuksena on 60 - 90 sekunnin iässä oleva bradykardinen (pulssi alle 60 lyöntiä minuutissa) vastasyntynyt, jolle aloitetaan resuskitatio happilisällä ad 100 % (Kattwinkel J et al. Circulation 2010: 122 (suppl); s909-919, vastasyntyneen elvytys).

Professori Carlo referoi SUPPORT- ja Boost II-tutkimuksia, joissa verrattiin matalan (85 - 89 %) ja korkean (91- 95 %) happisaturaatiotavoitteen vaikutusta pienten, alle h28-viikolla syntyneiden keskosten kuolleisuuteen, retinopatiaan (ROP) ja muuhun sairastuvuuteen. Molemmat tutkimukset päättyivät suosittamaan saturaatiotavoitteeksi 91 - 95 %. Matalamman happisaturaatiotavoitteen ryhmässä esiintyi merkittävästi vähemmän retinopatiaa (8.6 % vs 17.9 %, NNT =11), mutta kuolleisuus oli myös merkittävästi korkeampi (19.9 % vs 16.2 %, NNH= 27). SUPPORT-tutkimuksessa ryhmien välillä ei ollut eroa mm avoimen valtimotiehen sulkemistarpeessa, BPD-taudin, ilmarinnan, aivokammioverenvuodon (IVH gradus 3-4), periventrikulaarisen leukomalasian, nekrotisoivan enterokoliitin (NEC stage >2) tai late onset-sepsiksen esiintyvyydessä. Tämä on hyvä muistaa nukuttaessa pieniä keskusia ja vastasyntyneitä.

Vuotoshokin hoidosta

Dr Richard P. Dutton, (Executive Director of the Anesthesia Quality Institute Park Ridge, Illinois) piti esityksen otsikolla Hemorrhagic shock in the pediatric patient: new therapies and practices. Traumalasten osalta ei ole randomoituja, kontrolloituja tutkimuksia ja valtaosa vuotoshokin hoitokäytännöistä on ekstrapoloitu aikuistutkimuksista. Dr Dutton muistutti yleisöä liiallisen nesteytyksen vaaroista vuotavalla traumapotilaalla. Fibrinolyysi lisääntyy hemodiluution myötä vaikka hyytymän lujuus säilyy muuttumattomana. Kristalloideilla ja kolloideilla on myös immunologisia vaikutuksia, yleensä suppressiivisia. Nestehoito itsessään voi vahingoittaa verisuonten endoteelia ja johtaa permiabiliteetin lisääntymiseen. Hemodynaamisesti epästabiliin potilaan hoidossa ei tulisi luennoijan mukaan käyttää mitään sellaista nestettä, joka ei joko kuljeta happea tai edistä hyytymistä. Verituotteita tulisi lapsillekin antaa suhteessa 1:1:1 (punasolut: jääplasma/ Octaplas : verihutaleet). Systolinen verenpaine tulee pitää riittävän matalana vuodon minimoimiseksi, ikätaso ja normaalipaine huomioiden. Tärkeää on myös huolehtia potilaan ydinlämmöstä, pitää ionisoitu kalkkitaso normaalina ja seurata happo-emäsvajetta ja laktaattitasoa hypoperfuusion mittareina. Massiiviverensiirrosta INR on paras koagulaation arvion mittari. Korkea INR lähtötilanteessa on huonon ennusteen merkki, joka kertoo koagulopatiasta ja shokista (acute coagulopathy of the shock). Traneksaamihappoa hän kehotti antamaan aikaisin sekä edistämään hyytymistä että lääkkeen anti-inflammatorisen vaikutuksen vuoksi. Vuotoshokkipotilaan nestehoidossa tulisi siis olla lapsillakin restriktiivinen kirkkaiden nesteiden osalta ja antaa kaikkia verituotteita aikaisin.

Vuodot ja aktivoitu rekombinantti hyytymistekijä VII

Aktivoidun rekombinantti hyytymistekijän VII (rFVIIa, Novoseven) käytöstä käytiin vilkasta pro-con-keskustelua otsikolla Use or abuse? Käyttöä oli puoltamassa Dr Susan R Staudt (Children's Hospital of Wisconsin) ja käytön vakavaan harkintaa yleisöä kehotti Dr Nina A Guzzetta (Emory University, Atlanta Georgia). Dr Staudt esitti useita pieniä, retrospektiivisiä tutkimuksia ja tapauselostuksia, joiden perusteella hän totesi rFVIIa:n tuntuvan estävän reoperaatiotarvetta vuodon vuoksi. Dr Guzzetta muistutti kuulijoita, että valtaosa rFVIIa:n käytöstä on off label-käyttöä (lasten sydänkirurgia, massiivi vuoto, Jehovan todistajat) ja että käytöstä tai lääkkeen annostelusta, tehosta ja hyödystä ei ole olemassa satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia yhtä pientä tutkimusta lukuunottamatta, jossa lääkkeestä ei todettu olevan muita verituuotteita enempää hyötyä. Keino monitoroida lääkkeen vaikutusta puuttuu. Lääke on myös varsin kallista.

rFVIIa on potentti prokoagulantti, jonka käyttöön liittyy off label-käytössä huomattava tromboosivaara, 10 %, jopa 20 % erityisesti ECMO-potilailla. Mortaliteettivaara on jopa 30 %. Hemofiliapotilailla, joiden käyttöön hoitoindikaatio rFVIIa:lla on, sen sijaan esiintyy harvoin tromboembolisia komplikaatioita, koska heidän luontaiset antikoagulanttitekijätasonsa ovat normaaleja. Dr Guzzetta esitti vielä julkaisematonta tutkimustietoa, jonka perusteella rFVIIa ei lisää trombiinin muodostusta enempää kuin muut verituuotteet. Lapsilla rFVIIa:n puoliintumisaika on lyhyempi kuin aikuisilla ja puhdistuma alle 15-vuotiailla lapsilla vaihtelee huomattavasti ja voi olla jopa kolme kertaa aikuisia suurempi.

Konsensusena todettiin rFVIIa:n olevan "clot booster, not universal hemostatic agent" ja sitä ei tulisi käyttää jos sydämen minuuttivirtaus on hyvin matala, sepsispotilailla eikä ECMO-hoidon yhteydessä. Lääkettä voi ajatella käytettävän ns rescue-hoitona silloin, kun potilas on saanut massiivivuotoprotokollan mukaisesti kaikkia verituuotteita, fibrinogeenia ja traneksaamihappoa 2-3 kierrosta ja uusi, ei- kirurginen vuoto alkaa ehkäpä epästabiliin fibriinihiyytymän takia. Lääkeannos voi olla 80 -120 mcg/kg. Jos rFVIIa käyttää, on syytä muistaa seurata ja antaa samalla myös ATIII:a tromboosivaaran vuoksi. Käyttöä vastustava kollega totesi yleisökeskustelussa tromboosivaaran niin suureksi, että lääkkeen anto leikkauspäivän on useinmiten päivän vaarallisin teko.

CCAS on perustanut työryhmän luomaan ohjeistoa aktivoidun rekombinantti hyytymistekijän VII:n käytölle huomioiden indikaatiot, lääkkeen teho, turvallisuus, annostelu ja hoidon monitorointi.

Lasten tromboemboliat

Dr R. Blaine Easley (Baylor Texas Children's Hospital) piti mieleenpainuvan luennon aiheesta Thromboembolism – prevention and management in the pediatric patient. Hän referoi Leslie Raffinin ja työtovereiden julkaisemaa USA:laista monikeskustutkimusta vuodelta 2009 (L Raffini et al: Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics 2009; 124: 1001 -1008), joka muutti ajattelua lasten tromboembolioiden esiintyvyyden yleisyydestä. Kyseessä oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa oli mukana 35 -

40 sairaalaa, joissa selvitettiin tromboemboliset tapahtumat kaikkien sairaalaan sisänotettujen alle 18-vuotiaiden lasten osalta. Tutkimusaikana vuosina 2001 – 2007 todettiin laskimoperäisten tromboembolisten tapahtumien määrän kasvaneen kaikissa ikäryhmissä 70 %. Yleisimpiä tromboemboliset tapahtumat olivat vastasyntyneillä ja teini-ikäisillä lapsilla. Altistavista tekijöitä riskiä nostivat erityisesti maligniteetti, sepsis, immobilisaatio, kirurginen toimenpide, munuaissairaus, suuret alaraajavammat, obesiteetti ja keskuslaskimokanyylin käyttö totaaliparenteraalinutritiossa. Lapsiakin koskettavia riskitekijöitä ovat myös e-pillereiden käyttö, raskaus ja tupakointi. Tromboembolian saaneista lapsista 63 prosentilla oli jokin krooninen sairaus. Tromboembolian sairastaneiden lasten kokonaismortaliteetti tässä tutkimusaineistossa oli 8 %, kun se samaan aikaan muiden alle 18-vuotiaiden sairaalaan sisänotettujen lasten osalta oli 1 %.

Kanyylin paikalla on tukosvaaran kannalta merkitystä. Tutkimusten mukaan keskuslaskimokanyylien osalta suurin vaara on femoraaliteitse viedyllä kanyyleilla ja seuraavaksi yleisimpiä tukokset ovat solislaskimokanyyleilla. Kanyylin koolla, tyypillä tai hoidon kestolla ei ole todettu olevan vaikutusta tukosriskiin. Suurin tukosvaara on lapsilla, jotka tarvitsevat pitkäaikaista parenteraalista ravitsemusta keskuslaskimokanyylin kautta.

Vaikka lasten tromboembolisten komplikaatioiden insidenssi on matala aikuisväestöön verrattuna, on osa lapsista tukosvaarassa ja tarvitsee antitromboosiprofylaksian. Laskimotukosten aiheuttama kuolleisuus on eri tutkimusten mukaan lapsilla noin 2,2 %. Erityisesti vastasyntyneiden ja pienten lasten hemostaattinen järjestelmä on huomattavasti erilainen kuin vanhemmilla lapsilla tai aikuisilla ja siten myös antitromboottisten lääkkeiden käyttö pediatriassa potilailla eroaa aikuispotilaiden hoitokäytännöistä. Tämän vuoksi sairaaloihin tulisi luoda ohjeisto tromboosiprofylaksian käyttöön myös lasten osalta. Chestissä julkaistiin tämän vuoden helmikuussa 9. ACCP Guidelines in antitrombotic therapy and prevention of thrombosis. Ohjeistoa ei ole painettu lehdeksi vaan se on saatavissa vain sähköisessä muodossa, jolloin on säästetty yli 50 tonnia lehtipaperia. Lasten osuus (Antitrombotic Therapy in Neonates and Children, Chest 2012; 141: 2, supplement) sisältää 65 sivua tiukkaa asiaa. Tämän ohjeiston pohjalta voi luoda oman hoitoprotokollan sekä laskimotukosten hoitoa että ehkäisyä varten. Mallia voi katsoa myös L. Raffinin Philadelphiassa, USA tai P. Jacksonin Sheffieldiin, UK luomista pisteytysjärjestelmistä ja hoitoprotokollista (L. Raffini et al: Thromboprofylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. Pediatrics 2001; 127; e1326- e1332 ja P. Jackson et al: Perioperative thromboprofylaxis in children: development of a guideline for management. Pediatric Anesthesia 2008; 18: 478 – 487). On hyvä huomata, että P. Jacksonin ohjeistoa ei ole validoitu. Tromboosiprofylaksian käytöstä lasten regionaalianestesian yhteydessä ei vielä ole olemassa tutkittua näyttöä.

Verkostoitumaan

Pediatrian anestesian osalta esiteltiin kolme merkittävää laadun varmistus- ja parannusohjelmaa, joiden tarkoituksena on luoda toiminnalle standardeja ja määritellä komplikaatioiden insidenssit ja hyöty-haitta-suhteet harvinaisille tapahtumille. Dr Donald Tyler (Children's Hospital of Philadelphia) esitteli johtamaansa Wake up safe-ohjelmaa (WUS), joka kerää tietoa verkostossa mukana olevien sairaaloiden osalta anestesioiden aikaisista haittatapahtumista. Aineiston kerääminen tietokantaan alkoi 6 vuotta sitten ja nykyisin verkostossa on mukana 15 sairaalaa.

Lääkitysvirheiden osuus on 17 % raportoiduista haittatapahtumista ja näistä yleisimpiä ovat olleet väärä lääkeannos, lääkeruiskun vaihtuminen ja infuusiopumpun väärä ohjelmointi. Näiden inhimillisten, estettävissä olevien virheiden minimointi on jokaisen yksikön koulutuksellinen haaste.

Dr David Polaner (Children's Hospital of Colorado) kertoi johtamansa Pediatric regional anesthesia networkin (PRAN) tuloksista. Verkostossa mukana olevat 15 sairaalaa keräävät yhteiseen tietokantaan kaikki alle 18-vuotiaiden lasten puudutukset. Tammikuuhun 2012 mennessä tietokannassa oli jo 36 000 puudutusta ensimmäisen kolmen vuoden ajalta. Näistä ensimmäiset 14 917 puudutusta on analysoitu. Tulosten mukaan puudutuksiin ei ole liittynyt kuolemia eikä komplikaatioita, joiden seuraukset olisivat aiheuttaneet yli 3 kuukautta kestäneitä oireita tai vaivoja. Minkään komplikaation ei ole todettu olevan ikäriippuvainen. Puudutteiden aiheuttamia toksisia reaktioita ei ole kuvattu eikä myöskään pysyviä hermovaurioita. Yleisimmät ongelmat ovat olleet kestopuudutuksissa puudutuskatetrien taittuminen, irtoaminen tai muu toimintahäiriö. Syviä infektioita ei ole ilmaantunut. Spinaalipuudutusten osalta duurapunktion vaara on tässä aineistossa ollut 9/1000 puudutusta ja postspinaalipäänsäryn saaneista 26 lapsesta vain 4 potilasta on tarvinnut veripaikan. Ultraääniavusteisten puudutusten myötä lasten puudutusten kirjo jokapäiväisessä anestesiatyössä on ilahduttavasti lisääntynyt. Neurostimulaattori oli käytössä 12-28 % ja ultraääni 96-98 % puudutuksista. Esimerkiksi kaulahermopunoksen puudutusten osalta ultraääni on lisännyt puudutuspaikkojen määrää siten, että ennen useinmiten käytetyn aksillaarisen reitin sijaan jo 74 % puudutuksista on tehty supra-, infra- tai interskaleenisesti. Lasten puudutuksista kiinnostuneita suosittelen lukemaan Pediatric Anesthesia-lehden tammikuun 2012 numeron, joka on pediatriksen regionaalianestesian teemanumero.

Dr Joseph Cravero (Dartmouth Hitchcock Medical Center) esitteli sedaatioiden turvallisuutta seuraavan Pediatric sedation research consortiumin toimintaa ja tuloksia. Toiminnassa on parhaillaan mukana 30 keskusta. Tiedot kerätään nettipohjaiseen tietokantaan. Konsortiumiin kuuluu anestesiologien lisäksi teho- ja ensihoitolääkäreitä sekä eri erikoisalojen sairaalalääkäreitä. Suurimpana ongelmana on odotetusti noussut esiin ilmatieongelmat kuten obstruktio ja larynksspasmi sekä apneointi. Erityisesti obeesit lapset ovat vaarassa ilmatieongelmille. Suunnittelemattoman ilmatieintervention yleisyys on konsortiumin keskuksissa 1/100 sedaatiota. Dr Cravero painottikin tärkeimpänä taitona hallita naamariventilaatio. Sedaatiokomplikaatioiden aiheuttama morbiditeetti ja mortaliteetti on kuitenkin USA:ssakin onneksi matala, vaikka sedaation antajan ei tarvitse olla anestesiologi. Monitoroinnin osalta anestesiologit käyttävät yleisimmin uloshengityksen hiilidioksidipitoisuuden seurantaa, mutta lasten onneksi 95 prosentissa sedaatioita oli käytössä pulssioksimetri myös muiden ammattiryhmien antamien sedaatioiden osalta.

Lopuksi Dr Nancy Glass (Baylor Texas Children's Hospital) kertoi kauhutarinoita lasten kuolemiin johtaneista sairaalan ulkopuoleisista sedaatioista. Kuolemaan johtaneiden tapahtuminen syytä olivat lääkkeiden osaamaton käyttö ja yliannostus, väärät lääkeyhdistelmät, monitoroinnin puute, puuttuva heräämöseuranta, väärä potilasvalinta ja erityisesti se, että uhkaavaa tilannetta ei ole osattu tunnistaa. Monissa tapauksissa ei ollut noudatettu hoitoprotokollaa, koulutettu avustava henkilökunta puuttui, samoin puuttui suunnitelma hätätilanteiden ja potilassiirtojen osalta. Dr Glass kertoi useammasta hammashoitoon liittyvästä, perusterveen lapsen kuolemasta. USA:ssa lapsiakin saa ilmeisesti kuka lääkäri tai hammaslääkäri tahansa sedatoida, kuten tekin sekini hammaslääkäri, joka antoi 13-vuotiaalle terveelle tytölle propofolia, remifentaniilia, ketamiinia ja

midatsolaamia samanaikaisesti. Hengityspysähdyksen tapahduttua tämä 80-vuotias (!) hammaslääkäri ei osannut aloittaa minkäänlaisia elvytystoimenpiteitä ja tilanne johti lapsen menehtymiseen.

Vuoden parhaat artikkelit

Koulutuspäivien viimeinen aamu alkoi aikaisin mutta sitäkin mielenkiintoisemmalla sessiolla, jossa esiteltiin kolmen merkittävän anestesiologisen lehden vuoden 2011 parhaita pediatrian anestesian artikkeleita. UMass Medical Schoolin pediatrian anestesiologian professori ja Anesthesiologyn toimituskunnan jäsen Lance Lichtor esitti valitsemansa 5 artikkelia, University of Pittsburgh School of Medicine anestesiologian, tehohoidon ja pediatrian professori Peter Davis esitteli 3 artikkelia Anesthesia and Analgesia-lehdestä ja lopuksi pediatrian kliinisen tutkimuksen johtaja, professori Charles Cote Harvardista esitti läpileikkauksen Pediatric Anesthesia-lehden viime vuoden parhaista artikkeleista anestesiologian eri osa-alueilta.

Anestesia-aineiden mahdollisia neurotoksisia vaikutuksia kehittyviin aivoihin on tutkittu viime vuosina kiivaasti. Eläintyöt ovat tuoneet esiin huolen anesteettien ja sedatiivien haittavaikutuksista aivoille. Professori Lichtor nosti esiin Kodaman ja työtovereiden hiirityön anestesiakaasujen vaikutuksesta vastasyntyneiden hiirten neuroapoptoosiin (Kodama M et al: Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. Anesthesiology 2011; 115: 979-991). Tutkimuksen mukaan desfluraani aiheutti merkittävästi enemmän neuroapoptoosia kuin sevofluraani tai isofluraani.

Professori Davisin valitsemista artikkeleista yksi käsitteli varhaislapsuuden aikaisten anestesioiden yhteyttä lasten myöhempään kehitykseen ja kaksi anestesian aiheuttamia allergisia reaktioita. DiMaggion ja kumppaneiden tutkimuksessa seurattiin varhaislapsuuden aikaisten anestesioiden yhteyttä lapsen myöhempään kehitys- ja käyttäytymishäiriöihin. Tutkimus on kaksospareja käsittävä, syntymäkohortin pohjalta tehty retrospektiivinen tutkimus, johon valittiin mukaan New Yorkin osavaltiossa vuosina 1999 – 2005 syntyneet 10 450 lasta, joilla ei ollut diagnosoituja kehitys- tai käyttäytymishäiriöitä alle 10 kuukauden iässä eikä taustalla ollut raskauteen tai synnytykseen liittyviä komplikaatioita. Tutkimusryhmään kuului 304 lasta, jotka oli nukutettu vähintään kerran alle kolmevuotiaana ja verrokkeina oli 10 146 lasta, joita ei ollut koskaan nukutettu. Tutkimuksessa todettiin kehitys- ja käyttäytymishäiriövaaran kasvavan huomattavasti, kun lapsi nukutettiin yli kaksi kertaa alle kolmevuotiaana. Vaara kasvoi anestesioiden määrän kasvaessa siten, että arvioitu riskisuhde oli 1.1 / yksi anestesia (95 % luottamusväli 0.8 - 1.4) , 2.9 / 2 anestesiaa (2.5 - 3.1) ja 4.0 / kolme tai useampi anestesia alle kolmevuotiaana (3.5 – 4.5). Mutta kun sitten näistä 304 tutkimusryhmän lapsesta poimittiin erikseen 138 kaksosparia, joista vain toinen oli aiemmin nukutettu, muuttui tilanne toisin päin. 107 kaksosparilla ei ollut diagnosoituja kehitys- tai käyttäytymishäiriöitä ja 11 kaksosparilla oli kummallakin diagnoosi. Lopuista 20 kaksospareista yhdeksällä löytyi kehitys- tai käyttäytymishäiriödiagnoosi vain aiemmin nukutetulla kaksosella ja 11 kaksosparista puolestaan käyttäytymishäiriödiagnoosi oli vain sillä kaksosella, jota ei ollut koskaan nukutettu, joten suhteellinen vaara oli 0.9 (95 % luottamusväli 0.6 - 1.4). Mitä tästä opimme? Retrospektiivinen tutkimus sisältää aina rajoituksia. Tämä tutkimus ei sisällä tietoa anestesioiden laadusta (yleisanestesia, puudutus), käytetyistä anestesia-aineista tai anestesioiden

kestosta (DiMaggio C et al: Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 113: 1143-1151).

Kliinisenä ongelmana on erottaa anesteettien vaikutus kirurgian aiheuttamista muutoksista puhumattakaan siitä patofysiologiasta, jonka seurauksena lapsi täytyy nukuttaa tai erilaisten sosioekonomisten syiden vaikutuksesta lapsen kehitykseen. Tällä hetkellä ei ole olemassa sellaista tieteellistä näyttöä anestesioiden tai anestesia-aineiden aiheuttamista neurotoksisista vaikutuksista, joiden perusteella tulisi muuttaa nykyisiä anestesiakäytäntöjä. Parhaillaan on meneillään satunnaistettu, kontrolloitu, prospektiivinen monikeskustutkimus, jossa verrataan regionaalianestesian ja yleisanestesian vaikutuksia vastasyntyneiden kehitykseen ja apneointiin (GAS-study). Jäämme odottamaan tuloksia!

Anafylaktinen reaktio - epäile antibioottia

Anestesian aikaisia allergisia reaktioita käsittelevistä artikkeleista Professori Davis esitteli Gurrierin ja kumppaneiden Mayo-klinikassa tehdyn retrospektiivisen tutkimuksen, jonka tarkoituksena oli selvittää anestesian aikaisten anafylaktisten reaktioiden aiheuttajat. Tutkimus tehtiin vuosina 1992 – 2010 ja mukana olivat kaikki potilaat, jotka oli testattu perioperatiivisten anafylaktisten reaktioiden takia. Potilaita kertyi 38 / 1 150 000 anestesia (1: 34 000). Anafylaktiset reaktiot jaettiin ryhmiin IgE-välitteisen reaktion todennäköisyyden mukaan siten, että ryhmään yksi kuuluivat potilaat (18 / 38), joilla todettiin testauksella IgE-välitteinen anafylaksia (prick-testi positiivinen), ryhmään kaksi (6 / 38) ei-IgE-välitteiset anafylaktiset reaktiot (negatiivinen prick-testi mutta kohonnut tryptaasiarvo) ja kolmanteen ryhmään (14 / 38) mahdolliset ei-IgE-välitteiset reaktiot (negatiivinen prick-testi, tryptaasitaso ei koholla, mutta kliininen kuva vaikutti vahvasti anafylaktiselta reaktiolta). Anafylaktisen reaktion saaneista potilaista 26/ 38 oli esitiedoissa merkintä atopiasta, 22/ 38 oli allerginen ainakin yhdelle tekijälle (ruoka-aine, lääke, muu aiheuttaja) ja 4/ 38 sairasti astmaa.

IgE-välitteisten anafylaktisten reaktioiden aiheuttajaksi osoittautui tässä tutkimuksessa puolessa tapauksista (9/ 18) antibiootti. Vain yhden potilaan anafylaksian aiheuttajaksi osoittautui lihasrelaksantti, joka oli sukoliini. Yhden potilaan kohdalla ihotesti oli positiivinen sekä vekuronille, propofolille että kefatsoliinille. Puhtaasti non-depolarisoivien lihasrelaksanttien aiheuttamia anafylaksioita ei siten epäilyistä huolimatta todennettu yhtään tapausta. Mayo-klinikalla rokuronin käyttö on vähäistä verrattuna vekuroniin (1:10), mutta yhtään anafylaktista reaktiota sitä kohtaan ei testeissä löytynyt. Anestesia-aine osoittautui syylliseksi kolmen potilaan kohdalla. Yhden potilaan ihotesti oli positiivinen sekä propofolille, fentanyylille että midatsolaamille, toisen sekä vekuronille, propofolille että kefatsoliinille ja kolmannen potilaan osalta positiivinen ihoreaktio saatiin flumatseniilille. Tämän tutkimuksen mukaan myös reaktiot lateksille (3 / 38) ovat vähenemässä. Syyksi arveltiin nykyistä lateksittomien tuotteiden käytön määrän lisääntymistä. Kaikki 38 potilasta selvisivät reaktiosta hengissä. Vasoaktiivista lääkitystä tarvittiin 89.5 % potilaista ja teho-osastolle päätyi 27 potilasta. Pysyviä elinvaurioita ei jäänyt yhdellekään potilaalle (Gurrieri C et al: Allergic reaction during anesthesia at a large United States referral center. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 113:1202-1212).

Tryptaasitason määrittäminen tulisi kuulua allergisten reaktioiden tutkimusprotokollaan. Tryptaasitason nousu indikoi mast-solujen aktivaatiota ja assosioituu anafylaksian aikaiseen hypotensioon. Taso

tulisi määrittää kahden tunnin kuluessa allergisen reaktion alkamisesta ja toistaa tutkimus 24 tunnin kuluttua mastosytoosin poissulkemiseksi. Tryptaasitason määrittämisessä allergiaepäilyissä tulee kuitenkin muistaa rajoitukset, kuten mm vankomysiinin tryptaasitasoa kohottava vaikutus suoran mast-solu aktivaation seurauksena tai että mm protamiinireaktiossa ei vapaudu tryptaasia, vaikka kyseessä olisi IgE-välitteinen anafylaksia. Pricktestit tulisi tehdä vasta vähintään kuuden viikon kuluttua reaktiosta.

Toinen Professori Davisin esiin nostama artikkeli oli australialaisen Murphyn ja kumppaneiden retrospektiivinen tutkimus kananmunalle allergisten lasten propofolianestesioiden seurauksista Sydneyssä vuosina 1999 - 2010. Tutkimuksessa löydettiin 28 lasta (1-15 vuotta, mediaani 2.4 vuotta), joilla oli prick-testillä todettu IgE-välitteinen kananmuna-allergia ja jotka oli nukutettu yhteensä 43 kertaa propofolilla. Kahdella lapsella oli taustalla kananmunan aiheuttama anafylaktinen reaktio. 12 lapsella oli lisäksi maapähkinäallergia, 13 kanto mukanaan adrenaliini-injektoria ruoka-aineallergioiden vuoksi ja muita yleisiä diagnooseja olivat atopia, astma ja/ tai antibioottiallergia.

Vain yksi lapsi sai lievän urtikariareaktion propofolianestesian aikana. Tällä lapsella tiedettiin olevat lukuisia ruoka-aineallergioita, mm lehmänmaidolle, pähkinöille, seesamille, ja aiemmin hän oli saanut anafylaktisen reaktion kanamunasta. Muut 42 propofolianestesiaa sujuivat ongelmitta (Murphy A et al: Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 113:140-144).

Suomessa markkinoilla olevien propofolivalmisteiden (Propofol-lipuro, B.Braun Medical Oy ja Propolipid Fresenius Kabi Ab) vasta-aiheissa kielletään valmisteiden käyttö potilaille, jotka ovat yliherkkiä propofolille, soijalle, maapähkinälle tai jollekin emulsion sisältämälle apuaineelle. Apuaineina käytetään mm munalesitiiniä ja puhdistettuja munafosfatideja. Australiassa varoitetaan propofolin käytöstä kanamuna- tai soija-allergilla potilailla. Englannissa ja Irlannissa puolestaan kehoitetaan tarkkaavaisuuteen propofolin käytön suhteen potilailla, jotka ovat allergisia kanamunalle ja käyttö on vasta-aiheista soijalle tai maapähkinöille allergisten potilaiden hoidossa. Yhdysvalloissa ei propofolivalmisteissa varoiteta ruoka-allergioista. Kaikissa em maissa Suomea lukuun ottamatta propofoli on saman valmistajan tuote sisältäen soijaöljyä ja munalesitiiniä (Australia ja Yhdysvallat) tai kananmunan keltuaisfosfatidiperäistä munalesitiiniä (Englanti).

Propofolin sisältämä munalesitiini on peräisin kananmunan keltuaisen rasvoista. Munalesitiinin on raportoitu sisältävän jäämiä munan keltuaisesta mutta ei munan valkuisesta, joka on kananmunan allergeenisempi osa. Keltuainen sisältää useita proteiineja, joista vain kahta (GAD-6, alfa-livetin) on pidetty allergeenisina. Munalesitiinin sisältämä jäännösproteiinimäärä on niin matala, että sitä pidetään riittämättömänä aiheuttamaan allergista reaktiota valtaosalle kanamuna-allergisista potilaista.

Propofolia voi siis ilmeisen turvallisesti käyttää valtaosalle kanamuna-allergisia lapsia, jos taustalla ei ole kananmunan aiheuttamaa anafylaktista reaktiota. Kirjoittajat rohkenevat suositamaan propofolin käyttöä myös maapähkinäallergisille potilaille, mikäli heillä ei ole soija-allergiaa.

Tulevaa koulutusantia

ESPA:n (the European Society for Paediatric Anaesthesiology) ja SPA:n yhteiskoulutuspäivät järjestetään 5.-7.9.2013 Genevessä Sveitsissä. Suosittelen kaikkia lastenanestesiosta kiinnostuneita kollegoita merkitsemään päivämäärät kalenteriin.

Kiitän lämpimästi Suomen Anestesiologiyhdistystä saamastani matka-apurahasta.