



CAR-T-soluhoidon liittyvien haittavaikutusten ennakointi ja tunnistaminen sairaanhoitajan näkökulmasta

Linda Suolahti

2021 Laurea





Laurea-ammattikorkeakoulu

CAR-T-soluhoidon liittyvien haittavaikutusten ennakointi ja tunnistaminen sairaanhoitajan näkökulmasta

Linda Suolahti
Hoitotyön koulutusohjelma
Opinnäytetyö
Toukokuu, 2021

Linda Suolahti

CAR-T-soluhoidon liittyvien haittavaikutusten ennakointi ja tunnistaminen sairaanhoitajan näkökulmasta

Vuosi

2021

Sivumäärä

51

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää sairaanhoitajalta vaadittavaa osaamista CAR-T-solusiirtopotilaan hoitoon liittyvien haittavaikutusten ennakoimiseksi ja tunnistamiseksi. Tavoitteena oli kartoittaa kirjallisuuskatsauksen avulla tekijöitä, jotka auttavat sairaanhoitajaa ennakoimaan ja tunnistamaan mahdollisten haittavaikutusten ilmenemistä.

CAR-T-soluhoido on uusi ja yksilöllinen immunologinen syöpähoito, mikä on Suomessa hyväksytty myyntiluvallisena hoitomuotona vuonna 2019. CAR-T-soluhoidon avulla voidaan saada hyviä hoitotuloksia, vaikka tavanomaiset syöpähoitot eivät enää tuottaisi tulosta ja potilaan ennuste on huono. CAR-T-soluhoidon liittyy kuitenkin vakavia haittavaikutuksia, joista kaksi keskeisintä ovat sytokiiniioireyhtymä ja keskushermostotoksisuus. Merkittävien haittavaikutusten vuoksi CAR-T-soluhoidon toteutus voidaan keskittää vain tiettyihin hoitoyksiköihin, joissa on koulutettua ja osaavaa henkilökuntaa tunnistamaan ja hoitamaan potilailla ilmeneviä haittavaikutuksia.

Tutkimus toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Tiedonhaku suoritettiin keväällä 2021 sähköisesti sekä tietokantojen että manuaalisen haun kautta. Tiedonhakuun käytettyjä tietokantoja olivat ProQuest Central ja EBSCOhost CHINAL with Full Text. Aineistoksi valikoitui 14 tutkimusartikkelia ja aineisto analysoitiin induktiivisella sisällönanalyysillä.

Tulosten perusteella sairaanhoitajalla on keskeinen rooli haittavaikutusten ennakoimisen ja tunnistamisen kannalta ennen CAR-T-soluhoidon aloitusta, sen aikana ja sen jälkeen. Haittavaikutusten ennakoimista ja tunnistamista tukee se, että sairaanhoitaja on perehtynyt CAR-T-soluhoidon ja ymmärtää sen perusteet. Sairaanhoitajan on kiinnitettävä huomiota potilaan elintoimintojen muutoksiin ja osattava hyödyntää CAR-T-soluhoidon haittavaikutusten arviointiin luotuja työkaluja ja luokitteluja. Sairaanhoitajan on kiinnitettävä huomiota myös perusteelliseen raportointiin ja hoitotiimin väliseen kommunikaatioon potilaan voinnin muutosten kannalta. Sairaanhoitajan vastuulla korostuu lisäksi potilasohjaus ja omaisten ohjaaminen haittavaikutusten ennakoimisen ja tunnistamisen tukena.

Tulevaisuudessa voitaisiin tutkia, kokevatko sairaanhoitajat hallitsevansa CAR-T-soluhoidon haittavaikutusten arvioimisen tueksi kehitettyjen luokittelukäytäntöjen ja arviointityökalujen käytön. Lisäksi voitaisiin tutkia, kokevatko sairaanhoitajat osaamisensa ja koulutuksensa riittävän CAR-T-solupotilaan hoitamiseen sekä millä tavalla sairaanhoitajat kokevat vastuun oman osaamisensa kehittämistä ja tarvitsisivatko he enemmän koulutusta CAR-T-soluhoidon liittyvästä hoitotyöstä. Tulevaisuudessa tutkimuksen aiheena voisi myös olla potilaiden ja omaisten kokemukset saamastaan ohjauksesta ennen CAR-T-soluhoidon aloitusta.

Asiasanat: car-t-soluhoido, haittavaikutukset, ennakointi, tunnistaminen, sairaanhoitaja

Linda Suolahti

Anticipating and identifying CAR-T-cell therapy related adverse effects from nursing perspective

Year

2021

Pages

51

The purpose of this thesis was to examine the competence required of nurses to anticipate and identify the adverse effects of patients undergoing CAR-T-cell therapy. The aim of this thesis was by help of a literature review to map factors which help nurses to anticipate and identify the possible appearance of adverse effects.

CAR-T-cell therapy is a new and individual immunological cancer treatment which has got an acknowledged trading licence in Finland in 2019. CAR-T-cell therapy can give good results even if the common cancer treatment output cannot and the prognosis of the patient is bad. However there is also CAR-T-cell therapy related severe adverse effects which of the main two are cytokine release syndrome and neurotoxicity. Because of the significant adverse effects CAR-T-cell therapy is focused only in specific care units which has trained and competent staff to identify and manage the appearing adverse effects.

The research was carried out using a descriptive literature review. The information was searched in spring 2021 using electrical databases and manual search. The databases used in the search were ProQuest Central and EBSCOhost CHINAL with Full Text. The selected material consisted of 14 research articles. The material was analyzed using inductive content analysis.

Based on the results nurses have a pivotal role in anticipating and identifying adverse effects before, during and after CAR-T-cell therapy. Nurses being acquainted in CAR-T-cell therapy and knowing the basics of the treatment supports anticipating and identifying adverse effects. Nurses need to pay attention to changes in patients vital signs and be able to utilize tools and grading systems created for adverse effect assessment. Nurses also need to pay attention to thorough documentation and communication between the attending caring team of changes in the patient condition. In addition, nurses have the responsibility of patient guidance and guiding the relatives to support anticipating and identifying the adverse effects.

As a suggestion of future research, it is recommended to study how nurses experience their own competence using the assessment tools and grading systems created for adverse effect assessment. It is also recommended to study how nurses experience their knowledge and education being sufficient in caring patients undergoing CAR-T-cell therapy and how they experience the responsibility of developing their own knowledge and do they need more education on CAR-T-cell therapy care. Additionally it is recommended to study how patients and relatives experience the guidance they receive prior to CAR-T-cell therapy.

Keywords: car-t-cell therapy, adverse effects, anticipate, identify, nursing

Sisällys

1	Johdanto.....	8
2	Opinnäytetyön tarkoitus ja tavoite	9
3	CAR-T-soluhoido	9
4	CAR-T-soluhoidoon liittyvät haittavaikutukset	10
5	Sairaanhoitajan osaaminen ja lainsäädäntö sairaanhoitajan ammattinharjoittamisoikeudesta.....	12
6	Tutkimusmenetelmä, aineiston keruu ja sisällön analyysi	14
7	Tulokset	17
7.1	Elintoimintojen seuranta.....	17
7.2	Arviointityökalut	18
7.3	Luokittelukäytännöt	19
7.4	Tiedon kulku	20
7.5	Sairaanhoitajan asiantuntijuus.....	21
8	Pohdinta	22
8.1	Tulosten tarkastelu	22
8.2	Eettisyys ja luotettavuus.....	24
8.3	Jatkotutkimusehdotukset	25
	Lähteet.....	26
	Kuviot	29
	Taulukot	29
	Liitteet	30

1 Johdanto

CAR-T-soluhoido on uusi ja yksilöllinen immunologinen syöpähoito, missä potilaan oman elimistön puolustusjärjestelmän solut aktivoidaan tuhoamaan syöpäsolut (Leppä & Vettenranta 2019, 1202-1203). CAR-T-solujen käyttö on kohdistettu B-solulinjan veri- ja imukudossyöpien hoitoon, mutta myös T-soluisen akuutin lymfoblastileukemian hoitoon CAR-T-soluhoido on kehitetty (Korhonen ym. 2018, 1592-1595). CAR-T-soluhoido on tuottanut hyviä hoitotuloksia myös silloin, kun tavalliset syöpähoidot eivät ole enää tehonneet (Leppä & Vettenranta 2019, 1202).

Ensimmäinen CAR-T-soluhoido-almiste hyväksyttiin Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n puolesta vuonna 2017 uusiutuneen akuutin lymfaattisen leukemian ja B-solulymfooman hoitoon. EU:n alueella kahdelle CAR-T-soluhoido-almisteelle myönnettiin myyntilupa vuonna 2018, ja Suomessa CAR-T-soluhoido hyväksyttiin myyntiluvan mukaisena hoitona vuonna 2019. CAR-T-soluhoido on American Society of Clinical Oncology ASCO:n puolesta nimetty vuoden saavutukseksi vuonna 2018, jolloin lausunnossa ylistettiin hoitokeinon voivan muuttaa potilaiden hoitonäkymät joidenkin, muutoin parantumattomien, syöpien kannalta. (Leppä & Vettenranta 2019.)

CAR-T-soluhoidon tuomien uusien mahdollisuuksien lisäksi se tarjoaa myös tulevaisuudessa ratkaistavaksi jääviä haasteita (Leppä & Vettenranta 2019, 1202-1205). CAR-T-soluhoido liittyy merkittäviä, jopa henkeä uhkaavia haittavaikutuksia, joista sytokiinioreyhtymä on vaatinut tehohoitoa ja jopa joidenkin potilaiden hengen (Leppä & Vettenranta 2019, 1204; Korhonen ym. 2018, 1596). CAR-T-solujen valmistamiseen kuluu myös viikkoja, mikä voi aggressiivista syöpää sairastavalle potilaalle olla kohtalokkaan pitkä aika. Lisäksi CAR-T-soluhoidon hinta on kallis, sillä pelkkä CAR-T-soluhoido-almiste maksaa satoja tuhansia euroja. (Leppä & Vettenranta 2019, 1204-1205.)

Opinnäytetyössä on haluttu paneutua CAR-T-soluhoido-almisteeseen liittyviin vakaviin haittavaikutuksiin ja sairaanhoitajan rooliin niiden ennakoimisen ja tunnistamisen kannalta. Aihetta on erityisen tärkeää tutkia sen vuoksi, että CAR-T-soluhoido-almisteeseen saavien potilaiden mahdollisten vakavien haittavaikutusten ilmaantumisesta voitaisiin ennakoita riittävän hyvin ja näin ollen tunnistaa niiden merkit ajoissa. Perusteellisen haittavaikutusten ennakoimisen ja tunnistamisen avulla haittavaikutuksiin kyettäisiin reagoimaan ajoissa ja mahdollisesti ehkäisemään potilaiden tehohoitojaksoja sekä säästämään potilashenkiä.

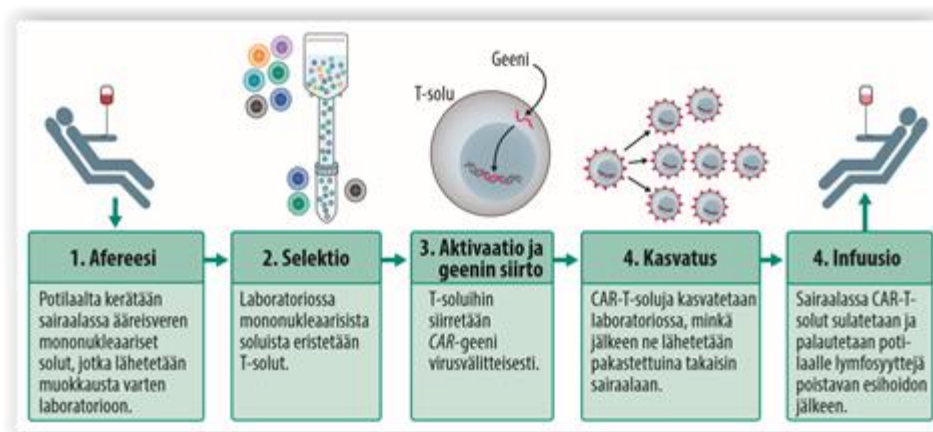
2 Opinnäytetyön tarkoitus ja tavoite

Opinnäytetyön tarkoituksena on selvittää sairaanhoitajalta vaadittavaa osaamista CAR-T-solusiirtopotilaan hoitoon liittyvien haittavaikutusten ennakoimiseksi ja tunnistamiseksi. Tavoitteena on kartoittaa kirjallisuuskatsauksen avulla tekijöitä, jotka auttavat sairaanhoitajaa ennakoimaan ja tunnistamaan mahdollisten haittavaikutusten ilmenemistä.

Opinnäytetyön tutkimuskysymys on: ”Millaisiin tekijöihin sairaanhoitajan tulee kiinnittää huomiota CAR-T-solusiirtopotilaan hoitoon liittyvien haittavaikutusten ennakoimiseksi ja tunnistamiseksi?”

3 CAR-T-soluhoido

CAR-T-soluhoido on uudenlainen immunologinen syövän hoitomuoto, jossa potilaan omia T-soluja muokataan laboratoriossa lisäämällä niihin kimeerinen antigeenireseptori, CAR (chimeric antigen receptor). T-solut kerätään afeeresilla potilaan verenkierrosta ja lähetetään laboratorioon, missä niihin lisätään CAR-geeni. Laboratoriossa kasvatetut CAR-T-solut lähetetään takaisin pakastettuina ja palautetaan potilaalle sulatettuina esihoidon jälkeen. (Leppä & Vettenranta 2019, 1202-1203.) Esihoitona potilas saa lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon, mitä toteutetaan 3-4 päivän ajan fludarabiinilla ja syklofosamidilla tai sytarabiinilla ja etoposidilla tai bendamustiinilla (Pharmaca Fennica 2020). CAR-T-solut valmistetaan toistaiseksi Yhdysvalloissa ja siihen kuluu 3-4 viikkoa, mikä saattaa olla liian pitkä aika aggressiivista tautia sairastavalle potilaalle. CAR-T-soluhoidoa käytetään hematologisten syöpien hoitoon, sillä toistaiseksi kiinteiden kasvaimien kannalta tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset hoidon tehosta eivät ole olleet lupaavia. (Leppä & Vettenranta 2019, 1204.) Alla oleva kuvio (Kuvio 1) havainnoi CAR-T-soluhoidon prosessin eri vaiheita.



Kuvio 1: CAR-T-solujen tuotantoprosessi (Leppä & Vettenranta 2019, 1203)

Geneettisesti muokatun T-solun kimeerinen antigeenireseptori, CAR, tunnistaa antigeenia sitovan osansa ansiosta kohdesolun pinnalta määrätyn pintaproteiinin, minkä jälkeen T-solu aktivoituu ja tappaa kohdesolun (Tenhunen, Rannanheimo & Suila 2018). Ensimmäisten CAR-T-soluvalmisteiden kohdeantigeeni on CD19-molekyyli, jota ilmentävät pinnallaan B-linjaiset akuutti lymfoblastileukemia (ALL), krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) ja lymfoomat (Tenhunen ym. 2018; Korhonen ym. 2018, 1593). CD19-molekyyliä ilmentävät myös elimistön normaalit B-solut, mutta muualla elimistössä sitä ei juurikaan ilmene, minkä vuoksi CD19-molekyyli on CAR-T-soluille erinomainen kohde (Korhonen ym. 2018, 1593).

Euroopassa on kaksi myyntiluvallista CD19-CAR-T-soluvalmistetta; tisageenilekseeli ja aksikabtagenisilolekseeli. Tisageenilekseeliä käytetään lasten ja korkeintaan 25-vuotiaden aikuisten hoitoresistenttiin tai usean aiemman hoidon tai allogeenisen luuydinsiirron jälkeen uusiutuneeseen B-solulinjan akuuttiin lymfoblastileukemiaan (B-ALL). Lisäksi tisageenilekseelillä, kuten aksikabtagenisilolekseelilläkin, hoidetaan aikuisten hoitoresistenttiä, tai kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutunutta diffuusin suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL). Aksikabtagenisilolekseeliä käytetään DLBCL:n lisäksi primaariseen välikarsinan B-solulymfoomaan (PMBCL) kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen. Molemmat valmisteet toimivat käyttöaiheiltaan tilanteissa, joissa potilaalla on huono ennuste ja parantavia hoitomuotoja ei ole. (Leppä & Vettenranta 2019, 1203-1204; Tenhunen ym. 2018.) Näiden kahden myyntiluvan saaneen CAR-T-soluvalmisteen lisäksi lisokabtagenimaralekseeliä on tutkittu Japanissa, Suomessa ja muualla Euroopassa (Leppä & Vettenranta 2019, 1203).

4 CAR-T-soluhoidon liittyvät haittavaikutukset

CAR-T-soluhoidon liittyy vakavia haittavaikutuksia. Yleisimpiin haittavaikutuksiin kuuluu sytokiinioireyhtymä, keskushermostotoksisuus ja immuunijärjestelmän toiminnan muutokset. (Tenhunen ym. 2018.) CAR-T-soluhoidon liittyy myös paljon muita haittavaikutuksia (Pharmaca Fennica 2020), joita on kuvattu tarkemmin taulukolla (Taulukko 1). CAR-T-soluhoidon liittyviltä hyljintäreaktioilta voidaan kuitenkin välttyä, sillä hoito perustuu potilaan omiin T-soluihin (Korhonen ym. 2018, 1598). Merkittävien haittavaikutusten vuoksi CAR-T-soluhoidon voidaan toteuttaa vain erikseen kvalifioiduissa hoitoyksiköissä, joissa viranomaisvaatimusten mukaisesti on oltava koulutettu ja sertifioitu henkilökunta, jolla on riittävää osaamista tunnistaa ja hallita potilaalla mahdollisesti ilmeneviä haittavaikutuksia (Tenhunen ym. 2018; Leppä & Vettenranta 2019, 1204).

Sytokiinioireyhtymä syntyy, kun suuri blastimassa tuhoutuu äkillisesti ja CAR-T-solut lisääntyvät massiivisesti (Korhonen ym. 2018, 1596). Sytokiinioireyhtymä alkaa keskimäärin kolmen vuorokauden kuluessa CAR-T-soluintfuusion jälkeen (Pharmaca Fennica 2020). Sytokiinioireyhtymän oireita ovat kuume, vilunväristykset, hypotensio, hengitysvaikeudet ja muut yleisoireet (Tenhunen ym. 2018; Korhonen ym. 2018, 1596). Lisäksi sytokiinioireyhtymään voi liittyä elinten toimintahäiriöitä, kuten sydämen ja munuaisten vajaatoimintaa tai maksavaurioita (Pharmaca Fennica 2020). Sytokiinioireyhtymän vuoksi osa potilaista on joutunut tehohoitoon tai jopa menehtynyt (Korhonen ym. 2018, 1596).

CAR-T-soluhoidon saavat potilaat saattavat kärsiä keskushermostoon kohdistuvista, useimmiten ohimenevistä haittavaikutuksista kuten deliriumista, enkefalopatiasta, kouristuksista, uneliaisuudesta ja aistiharhoista (Korhonen ym. 2018, 1596; Pharmaca Fennica 2020). Harvinaisempaan oirekuvana on todettu potilaiden kuolemaankin johtanutta äkillistä veri-aivoesteen vaurioitumista ja aivopaineen nousua (Korhonen ym. 2018, 1596). Oireet ilmaantuvat keskimäärin kuudesta kahdeksan vuorokauden kuluessa CAR-T-soluintfuusiosta ja ne voivat ilmentyä sytokiinioireyhtymän aikana tai jälkeen sekä ilman sytokiinioireyhtymää (Pharmaca Fennica 2020). CAR-T-soluhoidon liittyvien keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten tarkkaa syntymekanismia ei kuitenkaan tunneta (Tenhunen ym. 2018).

CAR-T-soluhoidon tuhoaa CD19-pintamolekyylillä ilmentävien syöpäsolujen lisäksi samaa pintamolekyylillä ilmentävät elimistön normaalit B-solut (Korhonen ym. 2018, 1595). B-solujen tuhoutuminen voi johtaa pysyvään infektioriskiä ja mahdollisesti jopa vuosia kestävään immunoglobuliinin korvaushoitoon niin kauan, kun potilaan elimistössä on CAR-T-soluja (Leppä & Vetteranta 2019, 1204; Korhonen ym. 2018, 1595).

Seuraavan sivun taulukkoon (Taulukko 1) on yksinkertaistettuna eritelty muita CAR-T-solusiirtoon liittyviä kliinisissä tutkimuksissa todettuja haittavaikutuksia (Pharmaca Fennica 2020). Taulukossa esitetään hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset Pharmaca Fennican (2020) julkaiseman Kymriah-valmisteyhteenvedon mukaan.

Hyvin yleiset	Yleiset
Määrittämättömät infektiot, virus-, bakteri- ja sieni-infektiot	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, leukopenia, pansytopenia, koagulopatia, lymfopenia
Anemia, verenvuoto, kuumeinen ja kuumeeton neutropenia, trombosytopenia	Hypoalbuminemia, hyperglykemia, hypo- ja hypernatremia, hyperurikemia, hyperkalsemia, hypokalsemia, hyperfosfatemia, hypomagnesemia ja hypomagnesemia, nesteylikuormitus, tuumorilyysioireyhtymä
Ruokahalun heikkeneminen, hypokalemia, hypofosfatemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia	Näköhäiriö
Ahdistuneisuus, delirium, unihäiriö	Sydämen pysähdys
Rytmihäiriö	Tromboosi, kapillaarivuoto-oireyhtymä
Hypo- ja hypertensio	Suu-nielukipu, keuhkopöhö, nenän tukkoisuus, pleuraeffuusio, takypnea, äkillinen hengitysvajausoireyhtymä
Yskä, hengenahdistus, hypoksia	Stomatiitti, vatsan turvotus, kuiva suu, askites
Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu	Hyperbilirubinemia
Ihottuma	Kutina, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu
Nivelkipu	Selkä-, lihas- sekä tuki- ja liikuntaelimistön kipu
Akuutti munuaisvaurio	Influenssan kaltainen sairaus, astenia, monielinvaurio-oireyhtymä
Kuume, uupumus, vilunväristykset, antopaikan kipu ja turvotus	

Taulukko 1: CAR-T-soluhoidon liittyviä haittavaikutuksia (Pharmaca Fennica 2020)

5 Sairaanhoidajan osaaminen ja lainsäädäntö sairaanhoidajan ammatinharjoittamisoikeudesta

Sairaanhoidajan osaamista määrittelee sekä kansallinen lainsäädäntö että EU-direktiivin (2013/55/EU) mukaan säädetyt osaamisvaatimukset (Blogit Savonia 2020). Vuosina 2018-2020 käynnissä ollut Opetus- ja kulttuuriministeriön rahoittama yleSHarvointi-hanke on yhtenä tavoitteenaan päivittänyt kyseisiä osaamisvaatimuksia (Centria Ammattikorkeakoulu 2021). Päivitetyt osaamisvaatimukset julkaistiin ensimmäisen kerran tammikuussa 2019. Sittemmin niihin on annettua palautteen myötä tehty vielä joitakin muutoksia. Osaamisvaatimukset on koostettu yleissairaanhoidajalta vaadittavan osaamisen perusteella. EU-direktiivin määrittelemän yleissairaanhoidajan opintolaajuus on 180 op, kun suomalaisessa sairaanhoitajatutkinnossa opintolaajuus on 210 op. (Blogit Savonia 2020.)

Osaamisvaatimukset on jaoteltu sisältymään eri osaamisalueisiin. Jokaista osaamisvaatimusta on lisäksi konkretisoitu erikseen kyseisen osaamisvaatimuksen alapuolella.

Yleissairaanhoidajan osaamisvaatimukset luovat perustan sekä opetussuunnitelmalle että kuluvan vuoden aikana käyttöön otettavalle sairaanhoitajien valtakunnalliselle kokeelle. (Blogit Savonia 2020.) Yleissairaanhoidajan osaamisvaatimusten painottumista niiden eri osaamisalueilla on havainnollistettu tarkemmin liiteluettelossa (Liite 1) esiintyvällä taulukolla (Taulukko 4).

Suomessa ainoastaan sairaanhoitajatutkinnon suorittanut henkilö voi harjoittaa sairaanhoitajan ammattia. Vuonna 1994 voimaan astuneet Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä (559/1994) ja Asetus terveydenhuollon ammattihenkilöistä (564/1994) säätelevät nykyään sairaanhoitajan ammatinharjoittamisoikeutta. Sairaanhoitajien oikeuden harjoittaa ammattia laillistettuna ammattihenkilönä myöntää sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto Valvira. Suomessa voidaan tuomita sakko- tai vankeusrangaistus toimimisesta luvattomasti terveydenhuollon ammattihenkilönä. (Sairaanhoitajat 2021.)

Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä (559/1994) esittää säädökset muun muassa terveydenhuollon ammattilaisten oikeuksista ammatin harjoittamiseen, erikoispätevyuden omaamisesta, yleisistä velvollisuuksista, rajatusta lääkkeenmääräämisoikeudesta sekä ammattihenkilöiden ohjauksesta ja valvonnasta. Lain tarkoituksena on potilasturvallisuuden sekä terveydenhuollon palvelujen laadun edistäminen. Tähän liittyen laissa on esitetty kolme lupaus, joista ensimmäisessä luvataan, että terveydenhuollon ammattihenkilö omaa asianmukaisen koulutuksen, riittävän ammatillisen pätevyuden ja muut ammattitoiminnan vaatimat valmiudet. Toinen lupaus esittää, että terveyden- ja sairaanhoidossa järjestetään terveydenhuollon ammattihenkilöiden valvonta. Kolmannen lupauksen mukaan tullaan helpottamaan ammatillisesti perusteltua terveydenhuollon ammattihenkilöiden yhteistyötä ja tarkoituksenmukaista käyttöä. Asetus terveydenhuollon ammattihenkilöistä (564/1994) puolestaan esittää säädöksiä muun muassa ammattinimikkeiden käyttöoikeuksista, ammattiin opiskelevan opiskelijan toimimisesta ammattihenkilön tehtävässä sekä laillistetun ammattihenkilön toimimisesta opiskelijan ohjaajana.

Tämän opinnäytetyön kannalta sairaanhoitajan osaamisvaatimukset ja lainsäädäntö sairaanhoitajan ammatinharjoittamisoikeudesta on haluttu nostaa esiin, sillä CAR-T-soluhoidon toteuttaminen vaatii sekä erityisosaamista että viranomaisvaatimusten mukaisesti koulutetun ja sertifioidun henkilökunnan mahdollisten vakavien haittavaikutusten tunnistamista ja hallitsemista varten. Lisäksi muun muassa CAR-T-soluhoidon vaativuuden vuoksi hoidot on keskitettävä alle viiteen yliopistolliseen sairaalaan. (Leppä & Vettenranta 2019, 1204-1205.) Näin ollen yleissairaanhoidajan osaamisvaatimukset sekä oikeus toimia laillistettuna terveydenhuollon ammattihenkilönä luovat perusteet sairaanhoitajalta vaadittavalle erityisosaamiselle sekä CAR-T-soluhoidon vaatimalle koulutukselle.

6 Tutkimusmenetelmä, aineiston keruu ja sisällön analyysi

Tämän opinnäytetyö on toteutettu kvalitatiivisena tutkimuksena, jonka menetelmänä on käytetty kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Kvalitatiivisen, toisin sanoen laadullisen, tutkimuksen avulla voidaan kuvata uusia, vähän tiedettyjä tutkimusalueita tai jo olemassa olevia tutkimusalueita, kun tavoitteena on luoda uusi näkökulma. Laadullinen tutkimus voidaan valita myös, jos halutaan tutkia jotakin asiaa ymmärtämisen näkökulmasta. Laadullisissa tutkimuksissa tavoitellaan lähestymistavoista riippuen toimintatapojen, samanlaisuuksien tai eroavaisuuksien löytämistä tutkimusaineistosta. (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2009, 50.) Kuvaileva kirjallisuuskatsaus kuuluu kirjallisuuskatsauksen perustyyppihin ja on yksi yleisimmistä käytetyistä kirjallisuuskatsaustyypeistä. Luonteeltaan kuvaileva kirjallisuuskatsaus on yleiskatsaus, mihin ei sisälly tiukkoja ja tarkkoja sääntöjä. Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa aineistot ovat laajoja ja tutkimuskysymykset muita katsaustyyppiä väljempinä. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus toimii itsenäisenä metodina sekä tarjoaa systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kannalta tutkittavaksi uusia ilmiöitä. (Salminen 2011, 6.)

Tiedonhakuun on käytetty tietokantoja ProQuest Central ja EBSCOhost CHINAL with Full Text. Hakusanoina on käytetty CAR T-cell therapy, toxicity, adverse events, biomarkers, monitoring, cytokine release syndrome, neurotoxicity, management ja nursing. Liitteissä (Liite 2) olevassa taulukossa (Taulukko 5) on esitelty tiedonhakuprosessia ja tiedonhakuun käytetyt tietokannat. Lisäksi liiteluettelo (Liite 3) on taulukoituna (Taulukko 6) esitelty tutkimukseen käytetyt tutkimusartikkelit. Tiedon sisäänotto- ja poissulkukriteerit on määritelty seuraavalla sivulla olevassa taulukossa (Taulukko 2).

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Vertaisarvioidut tutkimusartikkelit	Vertaisarvioimattomat tutkimusartikkelit
Alle kymmenen vuotta vanhat tutkimusartikkelit	Yli kymmenen vuotta vanhat tutkimusartikkelit
Englanninkieliset tutkimusartikkelit	Muut kuin englanninkieliset tutkimusartikkelit
Hoito- ja lääketieteelliset tutkimusartikkelit	Muut kuin hoito- ja lääketieteelliset tutkimusartikkelit
Tutkimusartikkeli vastaa tutkimuskysymykseen	Tutkimusartikkeli ei vastaa tutkimuskysymykseen
Tutkimusartikkeli on maksuton	Tutkimusartikkeli on maksullinen
Tutkimusartikkeli on saatavilla e-aineistona	Tutkimusartikkeli ei ole saatavilla e-aineistona

Taulukko 2: Tiedon sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Tutkimuksen analyysimenetelmänä toimii sisällönanalyysi. Sisällönanalyysi on laadullisten aineistojen perusanalyysimenetelmä, jonka avulla voidaan samalla sekä analysoida että kuvata erilaisia aineistoja. Sisällönanalyysiä on määritelty menetelmäksi, jossa aineistoa tiivistäen kuvataan tutkittavia ilmiöitä yleistävästi. (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2009, 133-134.)

Tässä tutkimuksessa aineistoa on analysoitu induktiivisella, toisin sanoen aineistolähtöisellä, sisällönanalyysillä. Induktiivista sisällönanalyysiä toteutetaan luokittelemalla aineistosta sanoja siten, että luokittelu perustuu sanojen teoreettiseen merkitykseen. Induktiivinen sisällönanalyysi sopii käytettäväksi, kun tieto aiheesta on vähäistä tai hajanaista. Induktiivista sisällönanalyysiä käytettäessä tutkimusaineistosta pyritään luomaan teoreettinen kokonaisuus ilman, että analyysiä ohjaisivat aikaisemmat havainnot, tiedot tai teoriat tutkittavasta ilmiöstä. Induktiivisessa sisällönanalyysissä aineistoa käsitellään kolmessa eri vaiheessa. Analyysi koostuu pelkistämisestä, ryhmittelystä ja abstrahoinnista. (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2009, 135.)

Aineiston pelkistämävaiheessa karsitaan pois kaikki tutkimuksen kannalta epäolennainen tieto. Aineiston pelkistämistä voidaan toteuttaa tiivistämällä informaatiota tai pilkkomalla sitä osiin, jolloin aineistosta pelkistetään tutkimustehtävän kannalta olennaiset ilmaukset. Näin tutkimustehtävä ohjaa aineiston pelkistämistä. (Tuomi & Sarajärvi 2009, 109.)

Ryhmittelyvaiheessa tarkastellaan ja läpikäydään aineistosta kerättyjä alkuperäisilmauksia sekä ryhmitellään samankaltaiset käsitteet, jotka edelleen yhdistellään luokiksi. Luokat nimetään sisällön mukaisella käsitteellä, kuten jollakin piirteellä, ominaisuudella tai

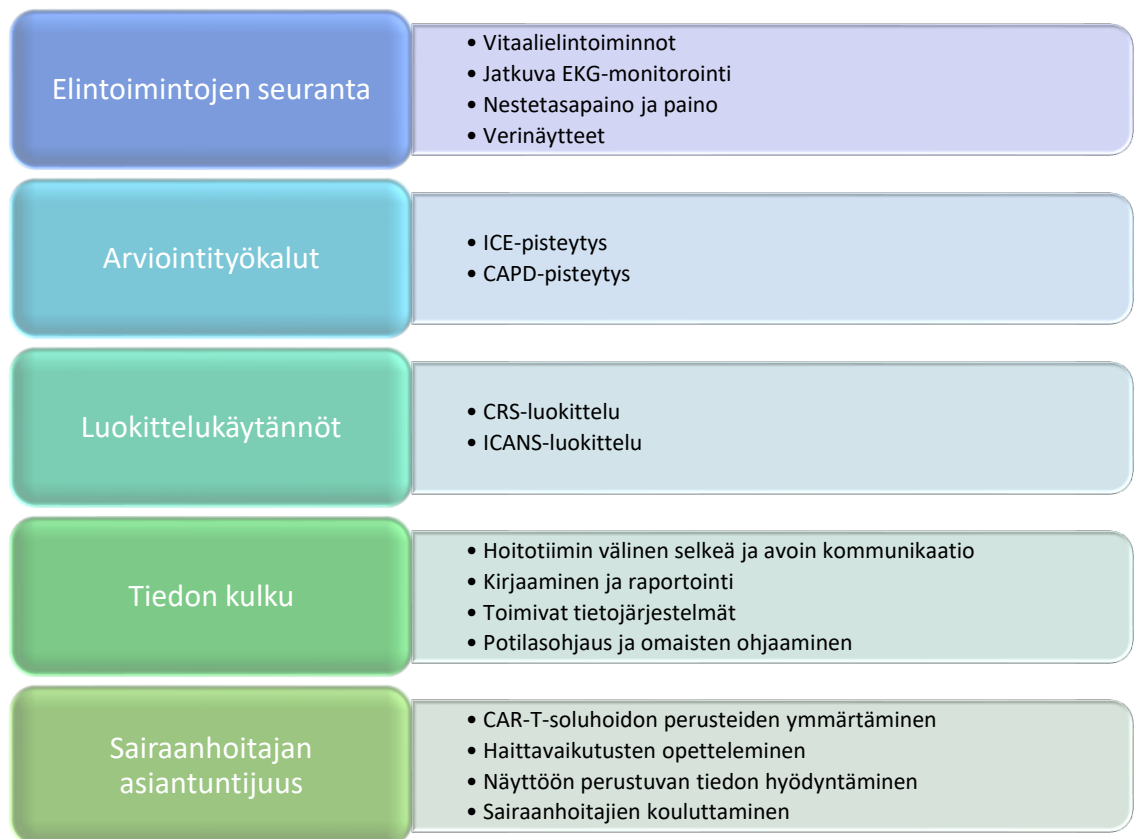
käsityksellä tutkittavasta ilmiöstä. Luokittelu tiivistää aineistoa, kun yleisemmät käsitteet sisältävät aiemmin ryhmiteltyjä yksittäisiä tekijöitä. Ryhmittely luo pohjan tutkimuksen perusrakenteelle. (Tuomi & Sarajärvi 2009, 110.)

Viimeisessä vaiheessa, aineiston abstrahoinnissa, tutkimuksen kannalta olennainen tieto erotellaan ja muodostetaan teoreettisia käsitteitä. Abstrahoinnissa edetään teoreettisiin käsitteisiin ja johtopäätöksiin tutkimusaineiston alkuperäisinformaation sisältämistä kielellisistä ilmauksista. Abstrahoinnissa luokituksia yhdistellään siihen saakka, kun se ei aineiston sisällön näkökulmasta ole enää mahdollista. (Tuomi & Sarajärvi 2009, 111.)

Aineiston analysointi alkoi tutkimusartikkeleiden huolellisella läpikäymisellä ja tutkimuskysymyksen kannalta olennaisten ilmauksien yliviivaamisella. Kun tutkimuskysymyksen kannalta olennaisia elementtejä ei aineistoa läpikäydessä enää esiintynyt, alkoi yliviivattujen ilmauksien kääntäminen ja pelkistäminen suomenkielelle. Tämän jälkeen ilmausten sisältämät samankaltaiset käsitteet ryhmiteltiin ja syntyneet ryhmät luokiteltiin. Luokitteluja yhdisteltäessä lopputuloksena syntyi viisi teoreettista käsitettä, joiden perusteella tulososiota oli mahdollista lähteä työstämään. Aineiston analyysiprosessia on havainnoitu liiteluettelossa (Liite 4) olevassa taulukossa (Taulukko 7).

7 Tulokset

Aineiston analysoinnin myötä muodostuneet viisi teoreettista käsitettä ovat elintoimintojen seuranta, arviointityökalut, luokittelukäytännöt, tiedon kulku sekä sairaanhoitajan asiantuntijuus. Näiden käsitteiden sisällöt kuvataan tutkimuksen tuloksina tässä osiossa. Alla olevassa kuviossa (Kuvio 2) havainnoidaan tutkimuksen tulokset tiivistettynä.



Kuvio 2: Tutkimuksen tulokset tiivistetysti havainnoituna

7.1 Elintoimintojen seuranta

Sairaanhoitajan tulee mitata potilaan vitaalielintoimintoja ennen CAR-T-soluhoidon aloitusta, 15 minuutin välein infuusion aikana, heti infuusion jälkeen ja sitten tunnin välein kahden seuraavan tunnin ajan (Szenes & Curran 2019, 2). Tämän jälkeen potilaan vitaalielintoimintoja tarkkaillaan päivittäin vähintään neljän tunnin välein ja ainakin seitsemän vuorokauden ajan. Jatkuva EKG-monitorointia suositellaan mahdollisten rytmihäiriöiden ilmaantumisen tunnistamiseksi. Vitaalielintoimintojen tarkkailussa tulee ottaa huomioon potilaan lämpö, systolinen verenpaine, sydämen syke ja rytmi, hengitystiheys sekä happisaturaatio. (Neelapu ym. 2018, 51-52; Mahadeo ym. 2019, 49.)

Potilaan nestetasapainoa on seurattava tarkasti ja paino mitattava päivittäin.

Nestetasapainon seurantaan otetaan huomioon sekä suun että suonien kautta toteutuva nesteytys ja virtsamäärä. Potilaasta otetaan päivittäin myös verinäytteitä ja niiden tuloksia tulee seurata tiheästi. (Neelapu ym. 2018, 51-52; Mahadeo ym. 2019, 49.)

7.2 Arviointityökalut

CAR-T-soluhoidopotilaan neurologisen tilan tarkkailuun on kehitetty kaksi keskeistä arviointityökalua; aikuisille potilaille kehitetty ICE-pisteytys (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy score) ja lapsipotilaille kehitetty CAPD-pisteytys (Cornell Assessment of Pediatric Delirium score) (Lee ym. 2018, 632-636). Lisäksi potilaan neurologista tilaa voidaan arvioida käyttämällä GCS (Glasgow Coma Scale) -pisteytystä tai MMSE (Mini-mental state examination) -testiä sellaisenaan (Dholaria, Bachmeier & Locke 2018, 55).

ICE-pisteytys on uusi, päivitetty versio aiemmin kehitellystä CARTOX-10-pisteytyksestä (Lee ym. 2018, 633-634). Useista eri tutkijoista muodostuvan CARTOX-työryhmän (CAR-T-cell-therapy-associated TOXicity Working Group) kehittämä CARTOX-10-pisteytys on aikuisille potilaille suunnattu arviointityökalu, mihin sisältyy osa MMSE-testin pääelementeistä, joiden avulla voidaan arvioida muutoksia potilaan orientaatioissa, keskittymiskyvyssä, puheessa ja kirjoituskäytössä. Tällaiset muutokset antavat vahvoja viitteitä keskushermostotoksisuudesta kärsivillä potilailla havaitusta enkefalopatiasta. (Neelapu ym. 2018, 47-57; Lee ym. 2018, 632-633.) CARTOX-10-pisteytyksessä jaetaan kymmenen pistettä, yksi kutakin oikein suoritettua tehtävää kohden. CARTOX-10-pisteytyksessä pisteytettäviä tehtäviä ovat orientoituminen aikaan, paikkaan ja oman maan senhetkiseen presidenttiin tai pääministeriin, kolmen eri objektin nimeäminen, kyky kirjoittaa tavallisia lauseita sekä takaperin laskeminen kymmenissä. Potilaan kognitiivinen toimintakyky voidaan määritellä normaaliksi, jos tehtävistä saatu yhteispistemäärä on 10. (Neelapu ym. 2018, 57.) ICE-pisteytys jäljittelee suurimmaksi osaksi samaa kaavaa, mutta siihen on lisätty uutena osiona potilaan kyky noudattaa helppoja käskyjä. Jotta näiden kahden arviointityökalun pisteytyskäytäntö pysyisi samana, on ICE-pisteytyksestä samalla poistettu orientaatio-osuudesta kysymys maan senhetkisestä presidentistä tai pääministeristä. (Lee ym. 2018, 634.) Alkuperäisen CARTOX-10-pisteytyksen luonnehditaan olevan 30 pisteen MMSE-testiin verrattuna helppo ja nopea toteuttaa, tarvittaessa myös useita kertoja päivässä. Pisteytyksessä käytettäviä tehtäviä voidaan myös soveltaa potilaan osaamistason mukaan, mutta tulosten yhtenäisyyden ja luotettavuuden vuoksi potilaan lähtötason selvittämiseen käytetyt menettelytavat tulee kirjata ja potilaan tilaa seurata jatkossa samojen menettelytapojen mukaan toimien. Pisteytystä suositellaan suoritettavan potilaan hoidossa kahdeksan tunnin välein niin pitkään, kun potilas on sairaalahoitossa CAR-T-solusiirron jälkeen. Mikä tahansa pisteytyksen normaalista tuloksesta poikkeava tulee selvittää perusteellisesti. (Neelapu ym. 2018, 57.)

Lapsille kehitelty CAPD-pisteytys sopii käytettäväksi kaikille alle 22-vuotiaille potilaille, mutta herkkyydeltään se on paras arviointityökalu käytettynä alle 12-vuotiaiden potilaiden hoidossa. ICE-pisteytystä voidaan käyttää myös 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka ovat kognitiivisesti riittävän eteviä suorittamaan siihen liittyviä arviointimenetelmiä. CAPD-pisteytyksessä yli kahdeksan pisteen tulos antaa viitteitä lapsipotilaalla ilmenevästä deliriumista. CAPD-pisteytyksestä on kaksi erilaista versiota, joista toinen sopii käytettäväksi yhdestä kaksivuotiaalle potilaille ja toinen sitä vanhemmille lapsipotilaille. CAPD-pisteytystä suositella toistettavaksi vähintään kahdesti vuorokaudessa CAR-T-soluhoidon saavan lapsipotilaan hoidossa. (Mahadeo ym. 2019, 56; Lee ym. 2018, 635-636.) Liiteluettelossa (Liite 5 ja Liite 6) olevat taulukot (Taulukko 8 ja Taulukko 9) havainnoivat sekä ICE- että CAPD-pisteytyksen rakennetta.

7.3 Luokittelukäytännöt

Sytokiinioireyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten arvioinnin kannalta säännöt tarkkoihin ja johdonmukaisiin luokittelukäytäntöihin ja haittavaikutusten hallintaan ovat puuttuneet (Neelapu ym. 2018, 47). Luokittelukäytäntöjen yhtenäistämiseksi useiden eri asiantuntijoiden ryhmä kokoontui ASBMT:n (American Society for Blood and Marrow Transplantation) tukemana vuonna 2018. Asiantuntijoiden yhteistyön tuloksena syntyi sytokiinioireyhtymän luokittelua varten jo laajasti omaksuttu luokittelukäytäntö sekä asiantuntijaryhmän omat versiot aikuisten ja lasten keskushermostotoksisten haittavaikutusten luokitteluun. (Lee ym. 2018, 625-636.)

Sytokiinioireyhtymän CRS (cytokine release syndrome) -luokittelu sisältää neljä eri vakavuusluokkaa. Luokitus koostuu kolmesta eri oireesta, joita ovat kuume, matala verenpaine ja hapenpuute. Potilaan sytokiinioireyhtymän luokka määritellään sen mukaan, kuinka lieviä (luokka 1) tai vakavia (luokka 4) oireet ovat. Samaa kaavaa noudattaa keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten ICANS (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity) -luokittelu, mikä sisältää myös neljä eri luokkaa, joista ensimmäinen kertoo lievästä ja neljäs vakavasta keskushermostotoksisuudesta. ICANS-luokittelu on luotu erikseen sekä aikuisille että lapsille. Aikuisten ICANS-luokittelu koostuu viidestä eri tekijästä, joita ovat ICE-pisteytys, tajunnan taso, kohtausoireet, motoriset löydökset sekä kohonnut kallonsisäinen paine. Lasten ICANS-luokittelu koostuu puolestaan kuudesta eri tekijästä, sillä sekä ICE- että CAPD-pisteytystä voidaan käyttää lapsen neurologisen tilan arvioimiseen iästä ja kehitystasosta riippuen. (Lee ym. 2018, 626-636.) Sytokiinioireyhtymän esiintymiseen liittyvää arviointia ja luokittelua tulee suorittaa vähintään kahdesti päivässä ja aina, kun potilaan tilassa tapahtuu muutoksia. Keskushermostotoksisuuden esiintymiseen liittyvää arviointia ja luokittelua tulee puolestaan suorittaa alun perin kehitellyn CARTOX-10-pisteytyksen tapaan vähintään kahdeksan tunnin välein pisteytyksen yhteydessä. Sytokiinioireyhtymän ja keskushermostotoksisuuden hoito perustuu niiden haittavaikutuksien

vakavuutta ilmentävään luokitteluun, ja jokaiseen luokkaan liittyy valmiit, tarpeen vaatimat hoito- ja seurantamenetelmät. (Neelapu ym. 2018, 52-57). Liiteluettelossa (Liite 7, Liite 8 ja Liite 9) on havainnointi taulukoiden (Taulukko 10, Taulukko 11 ja Taulukko 12) avulla CRS-luokittelun sekä aikuisten ja lasten ICANS-luokitteluiden rakennetta. Havainnoituihin luokitteluihin ei ole liitetty hoito- ja seurantamenetelmiä.

7.4 Tiedon kulku

Mahdollisten nopeasti etenevien oireiden vuoksi lääkärit luottavat sairaanhoitajiin potilaan tilan muutosten ilmoittamisessa. Sairaanhoitajien luotetaan myös tehokkaasti kommunikoivasta vain potilaan tilaan liittyvästä huolesta hoitavan tiimin kanssa. (Baer, Dudley & Simons 2019, 2.) CAR-T-soluhoidon saavan potilaan hoito edellyttääkin yhteistyölähtöistä lähestymistapaa ja hoidon kannalta tärkeää on selkeä ja avoin kommunikaatio (Beaupierre ym. 2019, 33). Keskeistä on taata toimivat tietojärjestelmät oireiden nopeaan raportointiin ja niiden hallitsemiseen riittävän ajoissa. Kirjaamisen on tutkittu takaavan potilasturvallisuutta ennen CAR-T-soluhoidon, sen aikana sekä sen jälkeen. (Halton, Llerandi, Diamonte, Quintanilla & Miale-Mayer 2017, 38-39.) Lisäksi olennaista asianmukaisen haittavaikutusten seurannan kannalta on potilasohjaus ja omaisten ohjaaminen. Sairaanhoitajan tulee keskustella mahdollisista hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista potilaan kanssa. Omaisten panos voi edesauttaa potilaan tilan hienosten muutosten tunnistamisessa ja sairaanhoitajan tulee taata, että myös heille on asianmukaisesti ohjattu mahdolliset potilaalla esiintyvät haittavaikutuksiin liittyvät oireet (Anderson & Latchford 2019, 13-16; McConville ym. 2017, E83; Dudley, Baer & Simons 2019, 2-3).

Sairaanhoitajan tulee raportoida hoitavalle tai päivystävälle lääkärille potilaan poikkeavista vitaalielintoiminnoista sekä nestetasapainon ja painon muutoksista. Sairaanhoitajan tulee myös raportoida, jos potilaalla esiintyy mihin tahansa luokkaan luokiteltavia sytokiinioireyhtymän tai keskushermostotoksisuuden oireita tai, jos potilaan psyykkisessä voinnissa esiintyy muutoksia. Sairaanhoitajan on lisäksi raportoitava lääkärille, jos potilaan verinäytteen tulokset ovat viitearvoista poikkeavia. (Neelapu ym. 2018, 52; Mahadeo ym. 2019, 49.) Seuraavan sivun taulukkoon (Taulukko 3) on havainnointi sekä aikuisten että lasten elintoimintoihin liittyviä, poikkeavia arvoja CAR-T-soluhoidon liittyen.

Elintoiminto	Poikkeavat arvot (aikuiset)	Poikkeavat arvot (lapset)
Ruumiinlämpö	≥ 38,3 °C	> 38,0 °C
Systolinen verenpaine	> 140mmHg tai < 90mmHg	< (70 + (2 x potilaan ikä))mmHg (1-10-vuotiaat) < 90mmHg (yli 10-vuotiaat) yli tai alle normaalin, ikätasaisen, arvon (imeväiset, alle 1-vuotiaat)
Sydämen syke	> 120bpm tai < 60bpm	Yli tai alle normaalin, ikätasaisen, arvon
Hengitystiheys	> 25 krt/min tai < 12 krt/min	Yli tai alle normaalin, ikätasaisen, arvon
Happisaturaatio	< 92% huoneilmalla	< 92% huoneilmalla
Virtsamäärä	< 1 500 ml/vrk	Epänormaali virtsamäärä ikään ja painoon perustuen (0 ml/8 h tai < 1 ml/kg/h tai > 5 ml/kg/h)

Taulukko 3: Poikkeavia arvoja aikuisten ja lasten elintoiminnoissa CAR-T-soluhoidon liittyen (Neelapu ym. 2018, 52; Mahadeo ym. 2019, 49)

7.5 Sairaanhoidajan asiantuntijuus

CAR-T-soluhoidopotilaan kokonaisvaltainen hoito edellyttää sairaanhoitajalta tietämystä hematologisista sairauksista ja immunologisten hoitojen periaatteista (Taylor, Rodriguez, Reese & Anderson 2019, 23). Lisäksi sairaanhoitajan on ymmärrettävä CAR-T-soluhoidon perusteet sekä tiedettävä, kuinka CAR-T-soluhoidoa toteutetaan turvallisesti. Sairaanhoidajan vastuulla on opetella CAR-T-soluhoidon liittyvät haittavaikutukset ja niiden oireet. Sairaanhoidajan tulee ymmärtää myös syyt haittavaikutusten syntyyn. Haittavaikutusten arvioimisen ja tunnistamisen on pohjaututtava näyttöön perustuvan tiedon hyödyntämiseen. (Szenes & Curran 2019, 1-4; Smith & Venella 2017, 33.)

CAR-T-soluhoidoa saavaa potilasta hoitavan sairaanhoitajan tulee käydä tuotekohtainen REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) -koulutus (Taylor ym. 2019, 23). REMS-ohjelmat edellyttävät valtuutettujen hoitolaitosten noudattavan tuotekohtaisia erityisiä suosituksia hoitoihin liittyvien riskien vähentämiseksi, ja sekä tisageenilekleuseeli että

aksikabtagenisiloleuseeli ovat saatavilla ainoastaan REMS-ohjelmien kautta (Anderson & Latchford 2019, 13). Sairaanhoidajien tulee lisäksi olla hyvin informoituja tuoreimmista haittavaikutusten luokittelukäytännöistä sekä koulutettuja valikoimaan käyttöön oikeat arviointityökalut CAR-T-soluhoidopotilaan neurologisen tilan arvioimisessa (Murthy, Iqbal, Chavez, Kharfan-Dabaja 2019, 49; Dudley ym. 2019, 3). Sairaanhoidajien kouluttaminen on välttämätöntä, jotta he ovat valmiita tehokkaaseen potilaan tilan seurantaan sytokiinioreyhtymän ja keskushermostotoksisuuden kannalta (Anderson & Latchford 2019, 18).

8 Pohdinta

Tutkimuksen pohdinnassa tulokset suhteutetaan tutkimuksen taustana käytettyyn aiempaan kirjallisuuteen ja sen perusteella esitettyyn tutkimustehtävään (Hirsjärvi ym. 2009, 263). Pohdintaosuudessa arvioidaan myös tutkimuksen eettisyyttä ja luotettavuutta (Tuomi & Sarajärvi 2009, 158). Lisäksi tutkija pohtii tutkimuksen aikana syntyneitä jatkotutkimushaasteita (Hirsjärvi ym. 2009, 265). Tässä pohdintaosuudessa on tarkasteltu tuloksia aiempaa kirjallisuutta ja tutkimuskysymystä hyödyntäen. Lisäksi on pohdittu tutkimuksen eettisyyttä ja luotettavuutta sekä tuotu esiin tutkimuksen aikana ilmenneet jatkotutkimusehdotukset.

8.1 Tulosten tarkastelu

Tämän tutkimuksen avulla haluttiin selvittää, millaista osaamista sairaanhoitajalta vaaditaan CAR-T-solusiirtopotilaan hoitoon liittyvien haittavaikutusten ennakoimiseksi ja tunnistamiseksi. Ennakoinnin ja tunnistamisen kannalta merkittävimmiksi haittavaikutuksiksi voitiin aiemman kirjallisuuden perusteella todeta sytokiinioreyhtymä sekä keskushermostotoksisuus. Tuloksien perusteella voidaan vastata esitettyyn tutkimuskysymykseen.

Tutkimustuloksista nousi keskeisenä esiin elintoimintojen tarkkailu riittävän tiheästi. Lisäksi vitaalielintoimintojen lähtöarvot tulee mitata ennen CAR-T-soluiinfusion aloittamista (Mahadeo ym. 2019, 49), mistä voidaankin päätellä, että sairaanhoitajan haittavaikutusten ennakoimista helpottaa, kun elintoimintojen muutoksien tunnistamisen apuna voidaan hyödyntää vertailukohtena potilaan lähtötilannetta.

CAR-T-soluhoidon haittavaikutusten kannalta kehitellyt arviointityökalut ja luokittelut nousivat myös keskeisiin rooleihin aineistoissa. Keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten arvioimisen apuna käytettävät aikuisille kehitetty ICE-pisteytys ja lapsille kehitetty CAPD-pisteytys sisältävät enkefalopatian ja deliriumin tunnistamista varten potilaan tilassa arvioitavia osa-alueita, joiden muutokset antavat viitteitä CAR-T-soluhoidoon liittyvän

keskushermostotoksisuuden esiintymisestä (Lee ym. 2018, 632-636).

Keskushermostotoksisuuden ja siihen liittyvien enkefalopatian ja deliriumin ennakointia ajatellen voidaan myös nostaa esille Mahadeon ja muiden (2019, 48-56) sekä Neelapun ja muiden (2018, 52-57) ohjeistus arviointityökalujen hyödyntämiseen lapsipotilailla vähintään kahdesti vuorokaudessa ja aikuisilla vähintään kahdeksan tunnin välein. Sytokiinioreyhtymän ja keskushermostotoksisuuden arvioimista varten kehitellyt CRS- ja ICANS-luokittelut rakentuvat neljästä haittavaikutusten vakavuutta ilmentävästä luokasta (Lee ym. 2018, 626-636) ja luokitteluja tulee suorittaa potilaan hoidossa sytokiinioreyhtymän arvioimisessa vähintään kahdesti vuorokaudessa sekä keskushermostotoksisuuden arvioimisessa vähintään kahdeksan tunnin välein (Neelapu ym. 2018, 52-57). Voidaankin päätellä, että luokittelujen hyödyntäminen auttaa sairaanhoitajaa säännöllisesti sekä ennakoimaan kyseisten haittavaikutusten ja niiden vakavien muotojen ilmenemistä, että tunnistamaan haittavaikutusten vakavuusasteen.

Tutkimuksen tuloksissa merkittävä seikka ilmeni myös tiedon kulkuna. Kirjaamisen on tutkittu parantavan potilasturvallisuutta CAR-T-soluhoidon prosessin aikana ja oireiden nopeaa raportointia tukevat tietojärjestelmät, joiden toimivuus on taattu (Halton ym. 2017, 38-39). Sairaanhoitajan vastuulla on myös raportoida lääkärille potilaan tilan muutoksista ja mahdollisten haittavaikutusten ilmenemisestä (Neelapu ym. 2018, 52; Mahadeo ym. 2019, 49) sekä kommunikoida kaikista potilaan tilaan liittyvistä huolista hoitavan tiimin kanssa (Baer ym. 2019, 2). Potilasohjauksesta ja omaisten ohjaamisesta huolehtiminen edistää asianmukaista haittavaikutusten seurantaa ja potilaan tilan muutosten tunnistamista (Anderson & Latchford 2019, 13-16). Voidaan siis ajatella, että sairaanhoitajan ennakoimista haittavaikutusten kannalta tukee perusteellinen kirjaaminen ja raportointi hoitavan tiimin kesken asianmukaisesti toimivia tietojärjestelmiä hyödyntäen sekä laadukas potilasohjaus ja omaisten ohjaaminen mahdollisista haittavaikutuksista ja niiden oireista. Potilasohjauksen ja omaisten ohjaamisen voidaan todeta myös helpottavan sairaanhoitajaa tunnistamaan haittavaikutusten ensimmäisiä tai lieviä merkkejä, joiden huomaaminen saattaa vaatia potilaan syvempää tuntemista.

Lisäksi tuloksissa huomionarvoisena seikkana voidaan nostaa esille sairaanhoitajan CAR-T-soluhoidon liittyvä asiantuntijuus. Sairaanhoitajan vastuulla on opetella hoitoon liittyvät haittavaikutukset, syyt niiden syntyyn ja niiden oireet sekä perustettava haittavaikutusten arvioiminen ja tunnistaminen näyttöön perustuvaan tietoon (Szenes & Curran 2019, 1-4; Smith & Venella 2017, 33). Sairaanhoitajan tulee lisäksi olla koulutettu tuotekohtaisen REMS-koulutuksen mukaan ja valikoimaan käyttöönsä oikeat arviointityökalut sekä hyvin informoitu tuoreimmista luokittelukäytännöistä (Taylor ym. 2019, 23; Dudley ym. 2019, 3; Murthy ym. 2019, 49). Voidaan päätellä, että sairaanhoitajan on kiinnitettävä merkittävästi huomiota omaan osaamiseensa voidakseen kyetä ennakoimaan ja tunnistamaan potilaan mahdollisia haittavaikutuksia asianmukaisesti riittävän ajoissa. Lisäksi voidaan pohtia, että

sairaanhoitajan tulisi kiinnittää huomiota siihen, onko hän CAR-T-soluhoidon toteuttamisen kannalta vaatimusten mukaisesti koulutettu. Kuten Anderson ja Latchford (2019, 18) toteavatkin, sairaanhoitajien kouluttaminen on välttämätöntä, jotta voidaan taata heidän olevan valmiita potilaan tilan tehokkaaseen tarkkailuun sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden kannalta.

8.2 Eettisyys ja luotettavuus

Eettisesti hyvän tutkimuksen luominen vaatii hyvien tieteellisten käytäntöjen noudattamista koko tutkimuksenteon ajan. Ohjeita hyvään tieteelliseen käytäntöön on muiden julkisten elimien ohella laatinut opetusministeriön asettama tutkimuseettinen neuvottelukunta ja yliopistojen eettiset toimikunnat. Opetusministeriön asettaman tutkimuseettisen neuvottelukunnan ohjeiden mukaan tutkijan tulee säilyttää rehellisyys, huolellisuus ja tarkkuus tutkimusprosessin ajan. Tutkijan tulee lisäksi omassa tutkimuksessaan asianmukaisesti ottaa huomioon muiden tutkijoiden työ ja saavutukset. (Hirsjärvi, Remes & Sajavaara 2009, 23-24). Tutkija voi loukata hyvää tieteellistä käytäntöä muun muassa viittaamalla puutteellisesti aikaisempiin tutkimustuloksiin, raportoimalla huolimattomasti ja harhaanjohtavasti käytetyt menetelmät tai tutkimustulokset sekä kirjaamalla tulokset puutteellisesti (Tuomi & Sarajärvi 2009, 133).

Tässä tutkimuksessa on pyritty koko prosessin ajan säilyttämään rehellisyys, huolellisuus ja tarkkuus. Tutkimuksessa on pyritty viittaamaan asianmukaisesti ja oppilaitoksen vaatimusten mukaisesti aikaisempiin tutkimustuloksiin ja kiinnitetty huomiota huolelliseen ja kattavaan tutkimustulosten ja menetelmätapojen raportointiin.

Yleisiin laadullisen tutkimuksen luotettavuuden arvioimisen kriteereihin kuuluvat muun muassa tutkimuksen uskottavuus ja siirrettävyys. Tutkimuksen uskottavuus rakentuu siitä, että tutkija kuvaa tulokset riittävän selkeästi, jotta lukija voi ymmärtää tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset sekä miten analyysi on tehty. Tutkijan tulee kuvata toteutettu analyysi mahdollisimman tarkasti. Tutkija voi käyttää apunaan esimerkiksi taulukoita ja liitteitä, joiden avulla analyysin etenemistä voidaan kuvata alkuperäistekstistä lähtien. Tutkimuksen siirrettävyys puolestaan rakentuu muun muassa tutkimuskontekstin huolellisesta kuvauksesta sekä perinpohjaisesta aineiston keruun ja analyysin kuvauksesta. Tutkimuksen siirrettävyyden toteutumista vaaditaan, jos prosessia haluaa seurata toinen tutkija. (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2009, 160.) Lisäksi tutkimuksen tulokset tulee tulkita tarkasti. Tutkijan on kerrottava perustelut tulkintojen esittämiseen ja mihin hän perustaa omat päätelmät. (Hirsjärvi ym. 2009, 232-233.)

Tässä tutkimuksessa tulokset on kuvattu selkeästi tehdyn analyysin pohjalta. Tulokset on jaettu viiteen eri alakappaleeseen, jotta niissä on voitu käydä läpi jokaista teoreettista käsitettä itsenäisenä osana tulososuutta. Tutkimuksessa on selitetty tarkasti käytetty

analyysimenetelmä ja kuvattu yksi analyysin vaihe esimerkkinä tarkasti taulukon (Taulukko 7) muodossa liiteosiossa (Liite 4). Tutkimuksen konteksti on kuvattu tutkimuksen tarkoituksen ja tavoitteen avulla, sekä pyritty säilyttämään raportin ajan alusta loppuun. Tutkimuksen aikana tehty aineiston keruu on kuvattu selittäen tiedonhakuun käytetyt tietokannat ja hakusanat sekä sisäänotto- ja poissulkukriteerit taulukon (Taulukko 2) muodossa. Aineiston keruuta on lisäksi havainnoitu liiteosiossa taulukoiden tiedonhaun eteneminen tietokannoissa (Liite 2, Taulukko 5) ja hyödynnetyt tutkimusartikkelit (Liite 3, Taulukko 6).

8.3 Jatkotutkimusehdotukset

Tulosten perusteella nousi esiin kolme merkittävää jatkotutkimusaihetta. Tulosten perusteella esiin nousivat luokittelukäytäntöjen ja arviointityökalujen hallitseminen sekä potilasohjaus ja omaisten ohjaaminen. Lisäksi esiin nousi sairaanhoitajien kouluttamiseen liittyvät vaatimukset CAR-T-soluhoidon saavien potilaiden hoidossa sekä sairaanhoitajien vastuu omasta osaamisestaan CAR-T-soluhoidon liittyvien haittavaikutusten sekä niiden oireiden ja syntymekanismien kannalta.

Tulevaisuudessa voitaisiinkin tutkia, kokevatko sairaanhoitajat hallitsevansa haittavaikutusten luokittelukäytännöt ja niiden arviointiin käytettävien arviointityökalujen hyödyntämisen. Potilasohjauksen ja omaisten ohjaamisen kannalta voitaisiin puolestaan tutkia potilaiden näkökulmaa siitä, kokevatko he saavansa riittävää ohjausta CAR-T-soluhoidon liittyvistä haittavaikutuksista ennen hoidon aloittamista. Lisäksi voitaisiin tutkia, kokevatko sairaanhoitajat osaamisensa riittävän hoitaessaan CAR-T-solupotilaita ja kokevatko he vastuun omasta osaamisestaan liian suurena. Tutkimusta voitaisiin myös tehdä siitä, kokevatko sairaanhoitajat saaneensa riittävää koulutusta CAR-T-soluhoidon liittyvästä hoitotyöstä ja toivoisivatko he saavansa koulutusta lisää.

Lähteet

Painetut

Anderson, A. & Latchford, T. 2019. Associated Toxicities - Assessment and Management Related to CAR T-Cell Therapy. *Clinical journal of oncology nursing*, 23(2), 13-19.

Baer, B., Dudley, CV. & Simons RM. 2019. Management Principles Associated With Cytokine Release Syndrome. *Seminars in oncology nursing*, 35(5), 150931.

Beaupierre, A., Lundberg, R., Marrero, L., Jain, M., Wang, T. & Alencar, MC. 2019. Management Across Settings - An ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR T-cell therapy in multiple care settings. *Clinical journal of oncology nursing*, 23(2), 27-34.

Dholaria, BR., Bachmeier, CA. & Locke, F. 2018. Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Related Toxicities. *BioDrugs*, 33(1), 45-60.

Dudley, CV., Baer, B. & Simons, RM. 2019. Utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Adults. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(5), 150930.

Halton, E., Llerandi, D., Diamonte, C., Quintanilla, H. & Miale-Mayer, D. 2017. Developing Infrastructure - Managing patients with cancer undergoing CAR T-cell therapy. *Clinical journal of oncology nursing*, 21(2), 35-40.

Hirsjärvi, S., Remes, P. & Sajavaara, P. 2009. Tutki ja kirjoita. Helsinki: Tammi.

Kankkunen, P. & Vehviläinen-Julkunen, K. 2009. Tutkimus hoitotieteessä. Helsinki: WSOYpro.

Korhonen, M., Keränen, M., Vettenranta, K., Leppä, S., Ylä-Herttua, S. & Porkka, K. 2018. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. Teoksessa *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. Helsinki: Duodecim, 134(16), 1592-1599.

Lee, DW., Santomasso, BD., Locke, FL., Ghobadi, A., Turtle, CJ., Brudno, JN., Maus, MV., Park, JH., Mead, E., Pavletic, S., Go, WY., Eldjrou, L., Gardner, RA., Frey, N., Curran, KJ., Peggs, K., Pasquini, M., DiPersio, JF., van den Brink, MRM., Komanduri, KV., Grupp, SA. & Neelapu, SS. 2019. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation*, 25(4), 625-638.

Leppä, S. & Vettenranta, K. 2019. CAR-T-soluhoido - mitä ja millä hinnalla? Teoksessa *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. Helsinki: Duodecim 135(12), 1202-1206.

Mahadeo, KM., Khazal, SJ., Abdel-Azim, H., Fitzgerald, JC., Taraseviciute, A., Bollard, CM., Tewari, P., Duncan, C., Traube, C., McCall, D., Steiner, ME., Cheifetz, IM., Lehmann, LE., Mejia, R., Slopis, JM., Bajwa, R., Kebriaei, P., Martin, PL., Moffet, J., McArthur, J., Petropoulos, D., O'Hanlon Curry, J., Featherston, S., Foglesong, J., Shoberu, B., Gulbis, A., Mireles, ME., Hafemeister, L., Nguyen, C., Kapoor, N., Rezvani, K., Neelapu, SS. & Shpall, EJ, the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. 2019. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nature Reviews, Clinical Oncology*, 16(1), 45-63.

McConville, H., Harvey, M., Callahan, C., Motley, L., Difilippo, H. & White, C. 2017. CAR T-Cell Therapy Effects - Review of procedures and patient education. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(3), E79-E86.

Murthy, H., Iqbal, M., Chavez, JC. & Kharfan-Dabaja, MA. 2019. Cytokine Release Syndrome - Current Perspectives. *ImmunoTargets and Therapy*, 8, 43-52.

Neelapu, SS., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, FL., Komanduri, KV., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, AM., Loghin, ME., De Groot, JF., Adkins, S., Davis, SE., Rezvani, K., Hwu, P. & Shpall, EJ. 2018. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nature Reviews, Clinical Oncology*, 15(1), 47-62.

Smith, LT. & Venella, K. 2017. Cytokine Release Syndrome - Inpatient care for side effects of CAR T-cell therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21, 29-34.

Szenes, V. & Curran, KJ. 2019. Utilization of CAR T Cell Therapy in Pediatric Patients. *Seminars in oncology nursing*, 35(5), 150929.

Taylor, L., Rodriguez, ES., Reese, A. & Anderson, K. 2019. Building a Program - Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 23(2), 20-26.

Tuomi, J. & Sarajärvi, A. 2009. *Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi*. Helsinki: Tammi.

Sähköiset

Asetus terveydenhuollon ammattihenkilöistä 564/1994. Viitattu 5.3.2021.

<https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1994/19940564>

Blogit Savonia. 2020. Yleissairaanhoitajan (180 op) osaamisvaatimukset ja sisällöt. YleSHarviointi 2018-2020. Viitattu 22.2.2021.

<https://blogi.savonia.fi/ylesharviointi/2020/01/15/yleissairaanhoitajan-180-op-osaamisvaatimuslauseet-ja-sisallot-julkaistu/>

Centria Ammattikorkeakoulu. 2021. Yleissairaanhoitajan (180 op) ammatillisen perusosaamisen arvioinnin kehittäminen - yleSHarviointi-hanke. Viitattu 22.2.2021.

<https://tki.centria.fi/hanke/ylesharviointi-yleissairaanhoitajan-180-op-ammattillisen-peru/1677>

Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä 559/1994. Viitattu 5.3.2021.

<https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1994/19940559#L2P14>

Pharmaca Fennica. 2020. KYMRIAHI infuusioneste, dispersio 1,2 x 1 000 000 - 6 x 100 000 000 solua. Viitattu 3.3.2021. <https://pharmacafennica.fi/spc/33778534>

Sairaanhoitajat. 2021. Sairaanhoitajan ammatinharjoittamisoikeus. Viitattu 5.4.2021.

<https://sairaanhoitajat.fi/ammatti-ja-osaaminen/sairaanhoitajan-ammatinharjoittamisoikeus/#>

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. Opetusjulkaisuja. Vaasan yliopisto. Viitattu 7.4.2021. https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf

Tenhunen, O., Rannanheimo, P. & Suila, H. 2018. Syövän lääkkeet muuttuvat eläviksi - CAR-T-solut tulevat - Sic! 3/2018. Viitattu 20.1.2021.

<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137173/sy%C3%B6v%C3%A4n%20l%C3%A4%C3%A4kkeet%20muuttuvat%20el%C3%A4viksi.pdf?sequence=1>

Kuviot

Kuvio 1: CAR-T-solujen tuotantoprosessi (Leppä & Vettenranta 2019, 1203).....	9
Kuvio 2: Tutkimuksen tulokset tiivistetysti havainnoituna	17

Taulukot

Taulukko 1: CAR-T-soluhoidon liittyviä haittavaikutuksia (Pharmaca Fennica 2020)	12
Taulukko 2: Tiedon sisäänotto- ja poissulkukriteerit	15
Taulukko 3: Poikkeavia arvoja aikuisten ja lasten elintoiminnoissa CAR-T-soluhoidon liittyen (Neelapu ym. 2018, 52; Mahadeo ym. 2019, 49)	21
Taulukko 4: Yleissairaanhoitajan (180 op) osaamisvaatimukset (Blogit Savonia 2020)	31
Taulukko 5: Tiedonhakuprosessi ja tiedonhakuun käytetyt tietokannat	33
Taulukko 6: Tutkimuksessa käytetyt tutkimusartikkelit	41
Taulukko 7: Esimerkki aineiston analyysirungosta	44
Taulukko 8: Havainnointi ICE-pisteytyksestä (Lee ym. 2018, 634)	45
Taulukko 9: Havainnointi yli 2-vuotiailla käytettävästä CAPD-pisteytyksestä (Lee ym. 2018, 635).....	46
Taulukko 10: Havainnointi CRS-luokittelusta (Lee ym. 2018, 630)	47
Taulukko 11: Havainnointi aikuisten ICANS-luokittelusta (Lee ym. 2018, 634)	49
Taulukko 12: Havainnointi lasten ICANS-luokittelusta (Lee ym. 2018, 636).....	51

Liitteet

Liite 1: Yleissairaanhoidajan (180 op) osaamisvaatimukset.....	31
Liite 2: Tiedonhaku.....	32
Liite 3: Tutkimuksessa käytetyt tutkimusartikkelit	34
Liite 4: Aineiston analyysi	42
Liite 5: ICE-pisteytys	45
Liite 6: CAPD-pisteytys.....	46
Liite 7: CRS-luokittelu	47
Liite 8: Aikuisten ICANS-luokittelu	48
Liite 9: Lasten ICANS-luokittelu	50

Liite 1: Yleissairaanhoidajan (180 op) osaamisvaatimukset

YLEISSAIRAANHOITAJAN (180 op) OSAAMISVAATIMUKSET	
Osaamisalue	Sisältyvien osaamisvaatimusten määrä (kpl)
Ammatillisuus ja eettisyys	9
Asiakaslähtöisyys	3
Kommunikointi ja moniammatillisuus	5
Terveyden edistäminen	4
Johtaminen ja työntekijyysosaaminen	5
Informaatioteknologia ja kirjaaminen	5
Ohjaus- ja opetusosaaminen sekä omahoidon tukeminen	7
Kliininen hoitotyö	41
Näyttöön perustuva toiminta, tutkimustiedon hyödyntäminen ja päätöksenteko	6
Yrittäjyys ja kehittäminen	5
Laadun varmistus	4
Sosiaali- ja terveydenhuollon palvelujärjestelmä	5
Potilas- ja asiakasturvallisuus	6

Taulukko 4: Yleissairaanhoidajan (180 op) osaamisvaatimukset (Blogit Savonia 2020)

Liite 2: Tiedonhaku

Tietokanta	Hakusanat	Rajaukset	Hakutulokset, kpl	Tarkasteluun valitut, kpl	Tutkimukseen valitut	
					kpl	nro (Taulukko 6)
ProQuest Central	car t-cell therapy AND toxicity AND monitoring AND nursing	Full text, peer reviewed, English language, 2012- 2021, exclude duplicate documents	272	16	10	1, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14
	car t-cell therapy AND adverse events AND biomarkers AND nursing	Full text, peer reviewed, English language, 2012- 2021, exclude duplicate documents	256	8	6	1, 4, 8, 9, 10, 11
	car t-cell therapy AND cytokine release syndrome AND neurotoxicity AND nursing	Full text, peer reviewed, English language, 2012- 2021, exclude duplicate documents	111	6	5	1, 4, 8, 10, 11
EBSCOhost CHINAL with Full Text	car t-cell therapy AND toxicity	Full text, peer reviewed,	32	12	5	1, 5, 6, 12, 13

		English language, 2012-2021				
	car t-cell therapy AND toxicity AND monitoring	Full text, peer reviewed, English language, 2012-2021	2	1	0	-
	car t-cell therapy AND monitoring	Full text, peer reviewed, English language, 2012-2021	8	4	1	3
	car t-cell therapy AND toxicity AND nursing	Full text, peer reviewed, English language, 2012-2021	9	7	4	1, 5, 6, 13
	car t-cell therapy AND nursing	Full text, peer reviewed, English language, 2012-2021	20	12	8	1, 2, 3, 5, 6, 9, 13, 14
	car t-cell therapy AND cytokine release syndrome AND neurotoxicity	Full text, peer reviewed, English language, 2012-2021	5	3	2	1, 2
Manuaalinen haku	-	-	-	-	1	7

Taulukko 5: Tiedonhakuprosessi ja tiedonhakuun käytetyt tietokannat

Liite 3: Tutkimuksessa käytetyt tutkimusartikkelit

Nro	Tekijät, vuosi, maa	Tutkimuksen nimi	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmenetelmät	Keskeiset tulokset
1.	Anderson & Latchford; 2019; USA	Associated Toxicities - Assessment and Management Related to CAR T-Cell Therapy	Esittää katsaus CAR-T-soluhoidon liittyvien haittavaikutusten patofysiologiasta, arvioinnista ja näyttöön perustuvasta hoidosta Ohjata kliinisen työn harjoittamista sisällyttämällä sairaanhoitajan osallisuus merkittävien haittavaikutusten kannalta	Kirjallisuuskatsaus	Näyttöön perustuva lähestymistapa jatkaa kehittymistään CAR-T-soluhoidon liittyvien haittavaikutusten kannalta. Sairaanhoitajien on tiedostettava ennakoitua haittavaikutuksia ja niiden hoitomenetelmät kliinisessä hoitotyössä tarjotakseen oikea-aikaista ja tehokasta hoitoa.
2.	Baer, Dudley & Simons; 2019; USA	Management Principles Associated With Cytokine Release Syndrome	Pohtia tämänhetkisiä sairaanhoitajien suosituksia ja resursseja varmistaen, että he ajavat sytokiinioireyhtymästä kärsivien potilaiden etua	Kirjallisuuskatsaus	CAR-T-soluhoido on kasvava ja nopeasti kasvava tieteen osa-alue. Haittavaikutusten ripeä tunnistaminen ja hoito sairaanhoitajien rooli etulinjassa on ratkaisevaa potilaan turvallisten hoitotulosten

					kannalta. Sairaanhoidajien tietoon ja koulutukseen luotetaan haittavaikutusten ja oireiden aikaisen tunnistamisen kannalta.
3.	Beaupierre, Lundberg, Marrero, Jain, Wang & Alencar; 2019; USA	Management Across Settings - An ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR T-cell therapy in multiple care settings	Esittää hoidon tarjoajille ja hoitoyksiköille katsaus keskeisistä huomioista ennen CAR-T-soluhoidoa ja sen jälkeen	Kirjallisuuskatsaus	Potilaiden ja omaisten ohjaaminen ja tukeminen edellyttää potilaan oman ja hoitavan hoitolaitoksen välistä yhteistyötä. CAR-T-soluhoidon hoidonaiheiden kasvaessa, potilaiden hoito eri hoitoympäristöissä edellyttää yhteistyölähtöistä ja näyttöön perustuvaa toimintaa turvallisen ja tehokkaan hoidon tueksi.
4.	Dholaria, Bachmeier & Locke; 2018; USA	Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell	Tarjota katsaus sytokiinioreyhtymän ja neurotoksisuuden esiintymisestä,	Kirjallisuuskatsaus	Haittavaikutusten aikainen diagnoosi ja moniammatillinen hoito ovat optimaalisten

		Therapy-Related Toxicities	patofysiologiasta ja hoidosta		lopputulosten kulmakiviä. Haittavaikutusten luokittelukäytännön ja protokollan mukaisten hoitojen kehittyminen ovat tärkeitä edistysaskelia.
5.	Dudley, Baer, & Simons; 2019; USA	Utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Adults	Pohtia toiminnan ja sairaanhoidon mekanismeja CAR-T-soluhoidon saavien aikuispotilaiden kannalta	Kirjallisuuskatsaus	CAR-T-soluhoidon liittyvä tehokas tutkimustyö on osoittanut lupaavia tuloksia sekä hematologisten syöpien että kiinteiden kasvainten osalta. Potilaiden hoidon monimutkaisuuden ymmärtäminen hoitotyössä on tärkeää potilaiden selviytymisen ja laadukkaan hoidon kannalta.
6.	Halton, Llerandi, Diamonte, Quintanilla & Miale-Mayer; 2017; USA	Developing Infrastructure - Managing patients with cancer	Pohtia hoitotyön johtajuutta ja interventioita hoidon yhtenäistämisen ja	Havainnointitutkimus	CAR-T-soluhoidopotilaiden turvallinen hoito on parantunut. Hoidon uudet

		undergoing CAR T-cell therapy	potilasturvallisuuden varmistamisen kannalta CAR-T-soluhoidon aikana		perusteet tukivat klinisen työn ammattilaisia ja tutkijoita parantamaan synkkää ennustetta kantavien sairauksien hoidon lopputuloksia.
7.	Lee, Santomasso, Locke, Ghobadi, Turtle, Brudno, Maus, Park, Mead, Pavletic, Go, Eldjerou, Gardner, Frey, Curran, Peggs, Pasquini, DiPersio, van den Brink, Komanduri, Grupp & Neelapu; 2018; USA	ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells	Pyrkiä yhtenäistämään sytokiinioireyhtymän ja neurotoksisuuden määritelmät ja luokittelukäytännöt	Kirjallisuuskatsaus	Yksimielisesti syntyneet määritelmät ja luokittelukäytännöt sytokiinioireyhtymälle ja neurotoksisuudelle
8.	Mahadeo, Khazal, Abdel-Azim, Fitzgerald, Taraseviciute, Bollard, Tewari, Duncan, Traube, McCall, Steiner, Cheifetz, Lehmann, Mejia, Slopis, Bajwa, Kebriaei, Martin, Moffet,	Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy	Tarjota kattavat yksimieliset suositukset CAR-T-soluhoidon saavien lapsipotilaiden hoitoon	Kirjallisuuskatsaus	Yksimielisesti syntyneet suositukset CAR-T-soluhoidon saavien lapsipotilaiden hoidon kannalta

	McArthur, Petropoulos, O'Hanlon Curry, Featherston, Foglesong, Shoberu, Gulbis, Mireles, Hafemeister, Nguyen, Kapoor, Rezvani, Neelapu, & Shpall, the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network; 2019; USA				
9.	McConville, Harvey, Callahan, Motley, Difilippo & White; 2017; USA	CAR T-Cell Therapy Effects - Review of procedures and patient education	Kuvailla potilaiden ja perheiden opetusmahdollis uuksia korostaen kohtia, joissa sairaanhoitajien rooli on erittäin tärkeää turvallisuuden ja protokollien noudattamisen kannalta	Kirjallisuuskatsa us	CAR-T- soluhoitoon liittyvän tiedon kertaaminen ja sen kerryttäminen potilaille ja perheille on tärkeää. Sairaanhoitajien rooli ohjata potilaille hoidon haittavaikutuksi a on erittäin tärkeää potilaiden turvallisuuden ja psykkisen hyvinvoinnin kannalta.
10.	Murthy, Iqbal, Chavez &	Cytokine Release	Tarjota kattava katsaus	Kirjallisuuskatsa us	Haittavaikutuste n aikainen

	Kharfan-Dabaja; 2019; USA	Syndrome - Current Perspectives	sytokiinioireyhtymän riskeistä, luokittelukäytännöistä ja senhetkisistä ehkäisy- ja hoitomenetelmistä		tunnistaminen ja täsmällinen hoito on välttämätöntä. Luokittelukäytännöt ovat olleet elintärkeitä ja ne ovat kehittyneet tutkimusten myötä.
11.	Neelapu, Tummala, Kebriaei, Wierda, Gutierrez, Locke, Komanduri, Lin, Jain, Daver, Westin, Gulbis, Loghin, De Groot, Adkins, Davis, Rezvani, Hwu & Shpall; 2018; USA	Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities	Tarjota suositukset CAR-T-soluhoidon liittyvien haittavaikutusten seurannalle, luokittelulle ja hoitomenetelmille	Kirjallisuuskatsaus	Annettujen suositusten on tarkoitus toimia haittavaikutusten arvioimisen ja hoidon runkona. Suosituksia odotetaan myös muokattavan tiedon ja ymmärryksen kasvaessa.
12.	Smith & Venella; 2017; USA	Cytokine Release Syndrome - Inpatient care for side effects of CAR T-cell therapy	Esittää yleiset haittavaikutukset, hoitokeinot ja haasteet CAR-T-soluhoidon saaneiden potilaiden hoidossa	Kirjallisuuskatsaus	Uusien hoitojen ilmetessä sairaanhoitajien haasteena on opetella niihin liittyvät haittavaikutukset. CAR-T-soluhoido voi johtaa sekä mahdollisten haittavaikutusten kehittymiseen että täydelliseen sairaudesta paranemiseen.

13.	Szenes & Curran; 2019; USA	Utilization of CAR T Cell Therapy in Pediatric Patients	Tarjota katsaus CAR-T-soluhoidosta uusiutunutta tai vaikeaa tautia sairastavan lapsipotilaan hoidossa	Kirjallisuuskatsaus	Avainonnistuneen CAR-T-soluhoidon toteuttamiseen koostuu hoidolle soveltuvien potilaiden tunnistamisesta, koordinoidusta T-solujen keräämisestä, turvallisesta CAR-T-solujen infusoimisesta sekä haittavaikutusten ehkäisystä ja hoidosta.
14.	Taylor, Rodriguez, Reese & Anderson; 2019; USA	Building a Program - Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy	Esittää katsaus toimivasta lähestymistavasta CAR-T-soluhoidon ohjelman kehittämiseen sekä hoitotyön koulutusnäkökulmiin.	Kirjallisuuskatsaus	CAR-T-soluhoidon tarjoavat hoitoyksiköt jatkavat lisääntymistä. Yhtenäistetyt työnkulun osatekijät ja henkilökunnan kouluttaminen ovat välttämättömiä parhaiden hoitotulosten kannalta huolimatta, siitä missä ja minkälaisella hoito-ohjelmalla CAR-T-

					soluhoitoa annetaan.
--	--	--	--	--	----------------------

Taulukko 6: Tutkimuksessa käytetyt tutkimusartikkelit

Liite 4: Aineiston analyysi

Aineiston pelkistäminen		Aineiston ryhmittely	Aineiston abstrahointi	
Alkuperäinen ilmaus	Pelkistetty ilmaus	Alaluokka	Yläluokka	Pääluokka
<i>“Providers rely on the nurses to recognize the patient’s symptoms and effectively communicate any concerns with the attending team.” (Baer ym. 2019)</i>	Tehokas kommunikaatio hoitotiimin kanssa	Kommunikaatio	Tiedon välittäminen	Tiedon kulku
<i>“... as well as ensuring clear and open communication, is important to synchronize care.” (Beaupierre ym. 2019)</i>	Selkeän ja avoimen kommunikaation takaamisen tärkeys			
<i>“These symptoms can progress rapidly, so the physicians and advance practitioners rely heavily on nurses to alert them of any changes of the patients’ status.” (Baer ym. 2019)</i>	Potilaan nopeiden tilan muutosten raportointi lääkärille	Suullinen ja kirjallinen raportointi		

<p><i>“The documentation ensured patient safety before, during, and after CAR T-cell infusion, therefore optimizing patient outcomes.”</i> (Halton ym. 2017)</p>	<p>Kirjaaminen potilasturvallisuuden takuuna</p>			
<p><i>“Similarly, ensuring communication systems are in place for rapid reporting of symptoms and early initiation of management interventions is essential.”</i> (Halton ym. 2017)</p>	<p>Toimivien tietojärjestelmien takaaminen nopean raportoinnin kannalta</p>			
<p><i>“Education for the interprofessional CAR T-cell team, as well as for patients and caregivers, is essential to ensure that toxicities are appropriately monitored and managed.”</i> (Anderson & Latchford 2019)</p>	<p>Potilasohjauksen ja omaisten ohjaamisen tärkeys haittavaikutusten seurannassa</p>	<p>Potilasohjaus</p>	<p>Tiedon ohjaaminen</p>	

<p><i>“Nurses have a critical role in discussing potential adverse effects with patients and in educating patients about how to respond to and manage specific symptoms.”</i> (McConville ym. 2017)</p>	<p>Haittavaikutuksista keskusteleminen potilaan kanssa</p>			
--	--	--	--	--

Taulukko 7: Esimerkki aineiston analyysirungosta

Liite 5: ICE-pisteytys

Tehtävä	Oikein (lause: selkeä, helppolukuinen)	Väärin (lause: epäselvä, vaikealukuinen)
Mikä vuosi nyt on?	1 p.	0 p.
Mikä kuukausi nyt on?	1 p.	0 p.
Millä paikkakunnalla olet nyt?	1 p.	0 p.
Missä sairaalassa olet nyt?	1 p.	0 p.
Nimeä nämä kolme esinettä (esim. kello, kynä, nappi)	3 p.	0 p.
Suorita seuraava käsky (esim. ”Sulje silmäsi ja työnnä kielesi ulos suusta”)	1 p.	0 p.
Kirjoita paperille kokonainen lause (esim. ”Perheeni asuu punaisessa talossa”)	1 p.	0 p.
Laske kymmenissä sadasta alaspäin takaperin	1 p.	0 p.
Pisteet yhteensä:	10 p., potilaan kognitiivinen toimintakyky on normaali tai < 10 p., potilaalla ilmenee keskushermostotoksisuutta	

Taulukko 8: Havainnointi ICE-pisteytyksestä (Lee ym. 2018, 634)

Liite 6: CAPD-pisteitys

Vastaa seuraaviin kysymyksiin lapsen kanssa työvuoron aikana käydyn vuorovaikutuksen perusteella					
	Ei koskaan	Harvoin	Joskus	Usein	Aina
	4 p.	3 p.	2 p.	1 p.	0 p.
Ottaako lapsi katsekontaktia hoitajaan?					
Toimiiko lapsi määrätietoisesti?					
Onko lapsi tietoinen lähiympäristöstään?					
Esittääkö lapsi tarpeitaan tai halujaan?					
	Ei koskaan	Harvoin	Joskus	Usein	Aina
	0 p.	1 p.	2 p.	3 p.	4 p.
Onko lapsi levoton?					
Onko lapsi lohduton?					
Onko lapsi hereillä ollessaan toimeton tai haluton?					
Kestääkö lapsella kauan vastata vuorovaikutukseen?					
Pisteet yhteensä:	>8 p., tulos viittaa lapsella ilmenevään deliriumiin				

Taulukko 9: Havainnointi yli 2-vuotiailla käytettävästä CAPD-pisteityksestä (Lee ym. 2018, 635)

Liite 7: CRS-luokittelu

Oire	Luokka 1	Luokka 2	Luokka 3	Luokka 4
Kuume	≥38 °C	≥38 °C	≥38 °C	≥38 °C
Hypotensio	Ei oireita	Ei vaadi vasoaktiivista lääkehoitoa	Vaatii vasoaktiivista lääkehoitoa vasopressiinin kanssa tai ilman	Vaatii usean vasoaktiivisen lääkkeen lääkehoitoa (ei sisällä vasopressiinia)
Hypoksia	Ei oireita	Vaatii matalavirtauksisen nenäkanyylin tai vierihapen	Vaatii korkeavirtauksisen nenäkanyylin, happimaskin, varaajapussillisen happimaskin tai venturimaskin	Vaatii positiivisen ilmatiepaineen (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja mekaaninen ventilaatio)

Taulukko 10: Havainnointi CRS-luokittelusta (Lee ym. 2018, 630)

Liite 8: Aikuisten ICANS-luokittelu

Keskushermostotoksisuuden alue	Luokka 1	Luokka 2	Luokka 3	Luokka 4
ICE-pisteet	7-9	3-6	0-2	0 (potilas ei ole heräteltävissä eikä kykene suorittamaan ICE-pisteytystä)
Tajunnantaso	Reagoi spontaanisti	Reagoi ääneen	Reagoi ainoastaan kosketusärsykkeisiin	Potilas ei ole heräteltävissä tai vaatii napakoita tai toistuvia kosketusärsykeitä havahtuakseen. Stuportila tai kooma
Kohtausoireet	Ei oireita	Ei oireita	Mikä tahansa kliininen kohtausoire, joka selviää nopeasti tai EEG:ssä havaittu kouristamaton kohtausoire, joka selviää hoitokeinoin	Hengenvaarallinen pitkittynyt kohtausoire (>5min); tai toistuvat kliiniset tai aivojen sähkökäyrässä havaitut kohtausoireet ilman, että potilas toipuu normaaliin tilaan niiden välissä
Motoriset löydökset	Ei oireita	Ei oireita	Ei oireita	Merkittävä motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi
Kohonnut aivopaine (ICP)/aivoödeema	Ei oireita	Ei oireita	Pään kuvauksessa havaittu paikallinen ödeema	Pään kuvauksessa havaittu levinnyt aivoödeema,

				epänormaalit asennot vasteina ärsykkeisiin, viidennen aivohermon halvaus, määrittämätön näköhermon nystyn turvotus, Cushingin oireyhtymä
--	--	--	--	--

Taulukko 11: Havainnointi aikuisten ICANS-luokittelusta (Lee ym. 2018, 634)

Liite 9: Lasten ICANS-luokittelu

Keskushermostotoksisuuden alue	Luokka 1	Luokka 2	Luokka 3	Luokka 4
ICE-pisteytys 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille	7-9	3-6	0-2	0 (potilas ei ole heräteltävissä eikä kykene suorittamaan ICE-pisteytystä)
CAPD-pisteytys alle 12-vuotiaille lapsille	1-8	1-8	≥9	Kykenemätön suorittamaan CAPD-pisteytystä
Tajunnantaso	Reagoi spontaanisti	Reagoi ääneen	Reagoi ainoastaan kosketusärsykkeisiin	Potilas ei ole heräteltävissä tai vaatii napakoita tai toistuvia kosketusärsykeitä havahtuakseen. Stuportila tai kooma
Kohtausoireet	Ei oireita	Ei oireita	Mikä tahansa kliininen kohtausoire, joka selviää nopeasti tai EEG:ssä havaittu kouristamaton kohtausoire, joka selviää hoitokeinoin	Hengenvaarallinen pitkittynyt kohtausoire (>5min); tai toistuvat kliiniset tai aivojen sähkökäyrässä havaitut kohtausoireet ilman, että potilas toipuu normaaliin tilaan niiden välissä
Motoriset löydökset	Ei oireita	Ei oireita	Ei oireita	Merkittävä motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi

Kohonnut aivopaine (ICP)/aivoödeema	Ei oireita	Ei oireita	Pään kuvauksessa havaittu paikallinen ödeema	Pään kuvauksessa havaittu levinnyt aivoödeema, epänormaalit asennot vasteina ärsykkeisiin, viidennen aivohermon halvaus, määrittämätön näköhermon nystyn turvotus, Cushingin oireyhtymä
--	------------	------------	--	---

Taulukko 12: Havainnointi lasten ICANS-luokittelusta (Lee ym. 2018, 636)