

Transdermaalinen fentanyyli

Tarja Heiskanen

Fentanyyli on tehokas opioidi, joka pienen molekyylikokonsa ja rasvaliukoisuutensa vuoksi soveltuu annosteltavaksi transdermaalisesti. Iholle asetettavasta laastarista fentanyyli diffundoituu ihon sarveiskerroksen läpi ja kulkeutuu verenkierron mukana keskushermostoon. Laastari vapauttaa vakiomäärän fentanyyliä (12,5–100 µg/h) kolmen vuorokauden ajan. Transdermaalisen fentanyylin vaikutuksen alku on hidas, ja valmiste soveltuukin parhaiten stabiiliin, kroonisen kivun hoitoon. Fentanyylilaastarin erityisiin käyttöaiheisiin kuuluu syöpään liittyvä krooninen kipu potilailla, jotka eivät voi käyttää oraalisia opioideja nielemisvaikeuksien tai maha-suolikanavan häiriöiden vuoksi. Runsaasti hikoileville, kakektisille ja paljon saunoville potilaille fentanyylilaastari ei sovellu. Transdermaalisen fentanyylin sivuvaikutukset ovat samanlaisia kuin muiden opioidien, tavallisimpina väsymys ja ummetus. Iho-oireita ilmenee varsin harvoin.

Fentanyyli on voimakas synteettinen µ-opioidireseptoriagonisti, joka suonensisäisesti annosteltuna on laajalti käytössä osana sekä leikkausten aikaista että postoperatiivista kivunhoitoa. Fentanyyli soveltuu käytettäväksi myös spinaaliseen kivunhoitoon. Oraalisesti fentanyyliä ei kannata annostella, koska valtaosa lääkkeestä hajoaa maksan ensikierron metaboliassa ja hyötyosuus jää vaatimattomaksi.

Laastari

Rasvaliukoisuutensa ja pienen molekyylikokonsa vuoksi fentanyyli soveltuu hyvin annosteltavaksi sekä ihon että kehon eri limakalvojen läpi. Fentanyylilaastari (TTS, transdermal therapeutic system) tuotiin Euroopassa markkinoille 1990-luvun alussa. Lääkkeen vapautumista säätelevän kalvon avulla fentanyyliä vapautuu laastarista vakionopeudella kolmen vuorokauden ajan. Fentanyylilaastareiden opioidimäärä ilmoitetaan mikrogrammoina fentanyyliä, joka laastarista vapautuu aikayksikköä (tunti) kohti. Fentanyylin vapautuminen laastarista on suhteessa resorptiopinta-alaan: pienimmät 12,5 mikrogrammaa/tunti fentanyyliä vapauttavat

laastarit ovat kooltaan vajaat 4 cm², suurimmat 100 mikrogrammaa/tunti 40 cm². Ensimmäiset fentanyylilaastarivalmisteet olivat säiliölaastareita, joissa fentanyyli oli hyytelömäisessä muodossa laastarin keskellä ja lääkeaineen vapautumista säätelevä kalvo oli liimakerroksen alla ihoa vasten. Sittemmin on siirrytty ohuempiin matrix-tyyppisiin laastareihin, joissa fentanyyli on osana liima-ainetta tai silikonimatrixia. Matrix-laastarit ovat farmakokineettisiltä ominaisuuksiltaan säiliölaastareiden veroisia ja pysyvät kiinni ihossa säiliölaastareita paremmin¹; matrix-laastareiden etuna on väärinkäytön vaikeutuminen (lääkeainetta vaikeampi saada laastarista irti suoneen annostelua varten).

Hitaan vaikutuksen alun vuoksi fentanyylilaastari soveltuu lähinnä stabiiliin kroonisen kivun hoitoon; transdermaalisen fentanyylin käyttö onkin syöpäkivun hoidossa useissa länsimaissa ohittanut perinteisen ensisijaisen vahvan opioidin, morfiinin, käyttölukemat. Transdermaalista fentanyylin annostelua varten on kehitetty myös iontoforeettista ihon läpäisyä hyväksikäyttävä valmiste, jolla fentanyylin absorptio on laastariannostelua nopeampaa, verrattavissa lihaksensisäiseen tai suonensisäiseen antotapaan, ja joka soveltuu akuu-

tin postoperatiivisen kivun hoitoon. Iontoforeettinen fentanyyli ei kuitenkaan toistaiseksi ole markkinoilla. Uusimmat valmisteet, nenän tai suun limakalvolta imeytyvä fentanyyli, ovat imeytymisen ja vaikutuksen alun suhteen lähes suonensisäisen fentanyylin veroisia ja ovat osoittautuneet toimiviksi syöpäpotilaiden läpilyöntikipujen hoidossa.

Farmakokinetiikka

Iholle asetetusta laastarista fentanyyli imeytyy ensin ihon sarveiskerroksen läpi dermikseen. Dermiksissä olevat mikroverisuonet kuljettavat fentanyylin edelleen systeemiseen verenkiertoon ja vaikutuspaikkaansa keskushermostoon. Fentanyylin imeytyminen ihon läpi tapahtuu passiivisena diffuusiona. Koska iho läpäisee fentanyyliä huomattavasti hitaammin kuin fentanyyli kulkeutuu paikallisen verenkierron mukana pois, vain äärimmäiset vaihtelut laastarin applikaatiokohdan verenkierrossa vaikuttavat imeytyvän fentanyylin määrään². Kuume, saunominen tai paikallisen lämpötilan nousu (esim.lämpöpakkaukset) lisäävät laastarista imeytyvän fentanyylin imeytymisnopeutta³. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta fentanyylin diffundoitumiseen⁴. Myöskään laastarin sijainnilla vartalolla ei ole oleellista merkitystä: opioidi imeytyy yhtä tehokkaasti olkavarren kuin reiden iholta⁵. Ihonalaisen rasvakerroksen paksuudella ei ole vaikutusta fentanyylin imeytymiseen. Kliinisessä työssä havaittu ilmiö, transdermaalisen fentanyylin vaatimaton kipua lievittävä teho kakektisilla syöpäpotilailla, todennäköisesti johtuu kakeksiaan liittyvien metabolisten muutosten vaikutuksesta ihon sarveiskerroksen läpäisevyyteen; omassa tutkimuksessamme totesimme annossuhteutettujen plasman fentanyylipitoisuuksien olevan kakektisilla potilailla noin puolet pienempiä kuin normaalipainoisilla syöpäpotilailla⁶.

Fentanyylin imeytyminen transdermaalisesti saavuttaa stabiilin terapeutin plasmapitoisuuden keskimäärin 13 tuntia laastarin iholle asettamisen jälkeen⁷. Fentanyylin plasmapitoisuus pysyy vakaana suurimmalla osalla käyttäjistä 72 tunnin ajan, joskin pienellä osalla potilaista (13 %) analgeettinen vaikutus hiipuu kolmannen käyttövuorokauden aikana⁸. Transdermaalisen fentanyylin hyötyosuus on keskimäärin 78–92 %, mutta yksilölliset vaihtelut ainakin syöpäkipupotilailla ovat suuria^{2,9}. Laastarina annostellun fentanyylin puoliintumisaika on keskimäärin 17 tuntia; laastarin poistamisen jälkeen fentanyyliä vapautuu ihonalaisesta varastosta vielä tuntien ajan. Ikään-

tyneillä fentanyylin eliminaatio hidastuu¹⁰.

Fentanyyli metaboloituu maksassa pääasiassa oksidatiivisen N-dealkylaation myötä CYP3A4-isoentsyymien välityksellä norfentanyyliksi ja muiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi¹¹. CYP3A4-entsyymiä inhiboivat lääkkeet (esim. ritonaviiri) vähentävät fentanyylin puhdistumaa, kun taas 3A4-induktorit (esim.rifampisiini) vauhdittavat fentanyylin metaboliaa².

Käyttöaiheet

Hidas fentanyylin diffuusio ihon läpi ja toisaalta hidasta vaikutuksen loppuminen ovat tärkeimpiä syitä siihen, että transdermaalisen fentanyylin annostitus vie aikaa eikä transdermaalinen fentanyyli näin ollen ole optimaalinen opioidi akuutin kivun hoitoon. Transdermaalinen fentanyyli ei myöskään ole paras mahdollinen aloitusopioidi kroonisessa syöpäkivussa, sillä analgeettinen teho on arvioitavissa aikaisintaan puolen vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja myös annostusten teho on nähtävissä hitaasti. Opioidivaikutuksen hidasta alkua on tärkeä muistaa transdermaalista fentanyyliä aloitettaessa etenkin ikääntyneillä: paitsi analgesia, myös sivuvaikutukset, esimerkiksi sedaatio, ilmenevät pitkällä viiveellä ja potilaan tulee olla observoitavissa liiallisen opioidivaikutuksen varalta 1–2 vrk ajan laastarin asettamisesta.

Transdermaalisen fentanyylin tärkein käyttöaihe on syöpään liittyvä, tasainen kipu. Syöpäkivussa transdermaalisen fentanyylin analgeettinen vaikutus on oraalisen morfiinin veroinen^{8,12}. Eri-tyinen käyttöaihe transdermaaliselle fentanyylille on syöpäkivun hoito potilailla, joilla on nielemisvaikeuksia, runsasta pahoinvointia tai maha-suolikanavan tukos. Transdermaalinen fentanyyli soveltuu käytettäväksi myös muussa kuin syöpään liittyvässä kroonisessa kivussa silloin, kun kriteerit vahvan opioidin aloittamiselle täyttyvät ja kipu on luonteeltaan tasaista¹³. Fentanyylilaastari on helppokäyttöinen, ja potilaiden hoitomyöntyvyys useimmiten hyvä^{12,14}. Suomalaisen potilaiden kanssa on tärkeää keskustella saunomisesta, kun fentanyylilaastarin aloittamista pohditaan; saunominen on suotavaa vain laastarin vaihtopäivinä. Runsaasti hikoilevilla potilailla laastarin kiinnittyminen ihoon jää vaillinaiseksi ja sen myötä fentanyylin imeytyminen epätäydelliseksi.

Oraalisen morfiinin ja transdermaalisen fentanyylin vaihtosuhteeksi on suositeltu konservatiivista suhdetta 150:1⁵, mutta myös vähemmän konservatiivinen 100:1 on todettu tehokkaaksi ja tur-

valliseksi⁸. Vaihdettaessa muusta vahvasta opioidista transdermaaliseen fentanyyliin on aiemman oraalisen pitkävaikutteisen opioidin viimeinen annos hyvä ottaa samaan aikaan kuin fentanyylilaastari liimataan iholle, koska terapeuttisen plasman fentanyylipitoisuuden saavuttaminen vie tavallimmin vähintään puoli vuorokautta.

Sivuvaikutukset

Transdermaalisen fentanyylin sivuvaikutuksia on verrattu oraaliin pitkävaikutteisiin opioideihin. Pääsääntöisesti transdermaalinen fentanyyli aiheuttaa muillekin opioideille tyypillisiä haittavaikutuksia kuten väsymystä, pahoinvointia, oksentelua, ummetusta, huimausta ja sekavuutta^{5,7,12}. Transdermaalisen fentanyylin on joissain tutkimuksissa todettu aiheuttavan vähemmän ummetusta kuin morfiini^{8,14}, Laastari saattaa aiheuttaa paikallisia iho-oireita (kutinaa, punoitusta) 10–15 %:lle käyttäjistä^{8,12,15}, selvästi vähemmän kuin laastarimuotoinen buprenorfiini (60 %)¹⁵. Transdermaalaisella fentanyyllillä on myös väärinkäyttöpotentiaalia. Fentanyylin uuttaminen laastarista ei ole mahdotonta, ja asettamalla fentanyylilaastari suun limakalvolle voi laastarista saada nopean plasman fentanyylipitoisuuden nousun.

Lopuksi

Syöpään liittyvän kroonisen kivun hoidossa transdermaalinen fentanyyli puoltaa paikkaansa vaihtoehtona oraaliselle morfiinille tai oksikodonille stabiilissa kivussa ja potilailla, joilla oraalinen annostelureitti ei ole käytettävissä nielemisvaikeuksien tai maha-suolikanavan ongelmien vuoksi. Muun kroonisen kivun hoidossa transdermaaliseen fentanyyliin tulee suhtautua kuin vahvoihin opioideihin yleensäkin, eli opioidin aloittamiselle tulee olla asianmukainen indikaatio ja opioidihoitoa tulee seurata huolellisesti. Transdermaalisen fentanyylin kutsuminen ”kipulaastariksi” voi johtaa harhaan: fentanyyli on laastarimuotoisenaikin tehokas analgeetti, joka saattaa aiheuttaa kaikille opioideille ominaisia, huolimattomasti toteutetussa hoidossa vakavia sivuvaikutuksia. □

Viitteet

1. Marier JF, Lor M, Potvin D, ym. Pharmacokinetics, tolerability and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 642–653.
2. Grond S, Radbruch L, Lehmann K. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 59–89.
3. Ashburn MA, Ogden LL, Zhang J, ym. The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *J Pain* 2003; 4: 291–297.
4. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical, and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanil. *Pharm Res* 1990; 7: 842–847.
5. Muijsers RBR, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001; 61: 2289–2307.
6. Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, ym. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144: 218–222.
7. Gourlay G. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001; 2: 165–172.
8. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996; 64: 527–534.
9. Solassol I, Bressolle F, Caumette L, ym. Inter- and intraindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72-hour transdermal applications in cancer pain patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 491–498.
10. Holsdworth MT, Forman WB, Killilea TA, ym. Transdermal fentanyl disposition in elderly subjects. *Gerontology* 1994; 40: 32–37.
11. Hair PI, Keating GM, McKeage K. Transdermal matrix fentanyl membrane patch (Matrifen®) in severe cancer-related chronic pain. *Drugs* 2008; 68: 2001–2009.
12. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254–261.
13. Allan L, Hays H, Jensen NH, ym. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1–7.
14. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, ym. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11: 492–501.
15. Koltzenburg M, Pokorny R, Gasser U, Richarz U. Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine. *Pain* 2006; 126: 165–174.

Tarja Heiskanen
LT, anesthesiologian erikoislääkäri
Vastaava lääkäri
HYKS Kipuklinikka
tarja.heiskanen[a]hus.fi