

Vanhaa viiniä uusissa leileissä – mitä uutta opioidirintamalla?

Hannaleena Karjalainen ja Reino Pöyhiä

Kivunhoitoon on tullut kaksi uutta valmistemuotoa, nasaalinen fentanyyli syöpäpotilaiden läpilyöntikipuun ja laastarimuotoinen buprenorfinivalmiste pitkäkestoisen, keskivaikean opioidihoitoa vaativan kivun hoitoon. Lisäksi opioidien aiheuttaman ummetuksen hoitoon on kehitetty uusia menetelmiä. Opioidin käyttöä vaativan vaikean kivun hoito tarkoitettuun oksikodoni-tablettiin yhdistetty naloksoni vähentää ummetuksen esiintymistä. Metyylinaltreksoni puolestaan on injektioimuotoinen lääke minkä tahansa opioidin aiheuttamaan ummetuksen hoitoon pitkälle edennyttä sairautta sairastavilla ja palliativista hoitoa saavilla potilailla.

Nasaalisesta fentanyylistä nopea apu läpilyöntikipuun

Instanyl® on fentanyylivalmiste nenäsumutemuodossa. Se on tarkoitettu opioidihoitoa käyttävien aikuisten syöpäpotilaiden läpilyöntikipuun hoitoon. Läpilyöntikipu tarkoittaa ohimenevää kivun pahenemisvaihetta, joka esiintyy muuten hallinnassa olevan, jatkuvan kivun ylläpito-hoidon aikana. Tällaisia potilaita ovat ne, jotka käyttävät vähintään 60 mg morfiinia po, vähintään 30 mg oksikodonia po, vähintään 8 mg hydromorfonia po tai vähintään 25 µg fentanyyliä ihon läpi vuorokaudessa yli viikon ajan.

Instanyl®-nenäsumutetta on kolmea vahvuutta, 50, 100 ja 200 µg per annos. Annos titrataan yksilöllisesti ja se on riippumaton ylläpito-hoidossa käytetystä vuorokausittaisesta opioidiannoksesta. Kaksi peräkkäistä annosta voi ottaa 10 minuutin välein, sitten pitää odottaa vähintään 4 tuntia ennen seuraavia annoksia, maksimiannos vuorokaudessa on 400 µg × 4. Kipua lievittävä vaikutus tulee 10 minuutissa. Vasta-aiheina ovat yleiset opioidien vasta-aiheet ja lisäksi annostelumudosta johtuen erilaiset nenän ja nenän limakalvon ongelmat. Mikäli hoidon aikana ilmaantuu toistuvia nenäverenvuotoja tai epämiellyttävää tunnetta nenässä, on valmisteen käyttö syytä lopettaa. Valmiste on 100 % korvattava syöpäpotilailla.¹

Buprenorfinilaastari – vanha lääke uudessa muodossa

Norspan® on laastarimuotoinen valmiste, joka vapauttaa buprenorfiinia 5, 10 tai 20 µg/h. Valmiste on tarkoitettu muusta kuin syövästä johtuvan keskivaikean kivun hoitoon. Se ei sovi akuutin kivun hoitoon. Kohderyhmänä ovat esimerkiksi nivelriiko- ja reumapotilaat. Norspan®-laastari asetetaan iholle seitsemän vuorokauden välein. Hoito aloitetaan miedoimmalla laastarilla, jonka vaikutus tulee esiin kolmantena hoitopäivänä. Tarvittaessa annosta titrataan ylöspäin. Maksimiannossuositus on kaksi 20 µg laastaria kerrallaan. Muutenkaan enempää kuin kahta depotlaastaria ei kannata käyttää samanaikaisesti. Osalle potilaista Norspan®-laastari aiheuttaa paikallisena häiritseväksi kutinaa, punoitusta, ihottumaa, hikoilua ja eksanteemia.¹



Kuva 1. Fentanyyli (Instanyl®) suihkeen aloituskaavio syöpäpotilaiden läpilyöntikipuun hoidossa. Suihketta on saatavilla kolmea vahvuutta, 50, 100 ja 200 mikrog/h.

Leikkaukseen tuleva potilas saattaa käyttää Norspania® säännöllisesti. Vaikka buprenorfiini on osittainen myyreseptoriantagonisti, näillä pienillä laastariannoksilla buprenorfiini toimii kuitenkin puhtaana myyreseptoriagonistina. Näin ollen leikkauskipua tai muuta akuuttia kipua voidaan hoitaa normaalisti muilla opioideilla, ilman että Norspan®-laastari poistetaan. Eli leikkauspotilas jatkaa buprenorfiinilaastarihoitoa tavanomaisesti, ja muu akuutti kipu hoidetaan yleisten periaatteiden mukaisesti.

Ummetus

– hankala opioidien haittavaikutus

Mahasuolikanavassa on runsaasti opioidireseptoreita, joihin sitoutuessaan eksogeeniset opioidit aiheuttavat mahasuolikanavan liikkeiden ja erityksen vähenemistä. Samanaikaisesti veden takaisinimeytyminen tehostuu. Tästä johtuu myös opioidien aiheuttama ummetus, joka on hyvin tunnettu, mutta monesti vähälle huomiolle jäävä haittavaikutus.

Ummetus on osa laajempaa kokonaisuutta, jota kutsutaan opioidien aiheuttamaksi suolen toimintahäiriöksi (opiate-induced bowel dysfunction = OBD). Tähän oireyhtymään kuuluvat ummetuksen lisäksi kaasun kertyminen, maha-suolikanavan retentio, turvotus, kovat ulosteet, epätäydellinen suolen tyhjeneminen, kramppimaiset kivut, gastrointestinaalinen refluksi, pahoinvointi ja oksentelu. Oireyhtymä haittaa huomattavasti päivittäisiä toimintoja ja laskee potilaiden elämänlaatua. Jotkut potilaat lopettavat mieluummin opioidien käytön kuin kärsivät näistä vaivoista. Ummetuksesta kärsii jopa 85 % opioideja käyttävistä potilaista. Päinvastoin kuin pahoinvointi, ummetus ei helpota ajan myötä. Lääkkeettömistä hoidoista ja maksimaalisestakaan laksatiivien käytöstä ei ole aina apua. Lisäksi runsaaseen laksatiivien käyttöön voi liittyä ongelmia.^{2,3}

Äskettäin ongelmaan on tullut uusi hoitovaihtoehto: perifeerisesti vaikuttavat opioidiantagonistit – joko sellaisenaan erillisvalmisteena tai samassa tablettissa puhtaana agonistin kanssa.

Oksikodonia ja naloksonia samassa tablettissa

Targiniq® on suun kautta otettava yhdistelmävalmiste, jossa oksikodoniin on liitetty opioidiantagonisti naloksoni. Valmisteen oksikodoni on pitkävaikutteinen (vrt. Oxycontin®). Targiniqin® vah-

vuuksina ovat (oksikodoni/naloksoni) 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg ja 40 mg/20 mg. Maksimivuorokausiannos on 40 mg/20 mg. Jos potilas tarvitsee suurempia oksikodoniannoksia, annetaan hänelle Targiniqin® lisäksi depotmuotoista oksikodonivalmistetta ilman naloksonia.

Naloksonin tarkoitus on estää oksikodonin vaikutus suolen opioidireseptoreissa ja täten ehkäistä ummetusta ja opioidien aiheuttamaa suolen toimintahäiriötä. Vähäinen määrä naloksonia läpäisee veriaivoesteen, mutta suun kautta otettuna naloksonin biologinen hyötyosuus on hyvin pieni, alle 3 % voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi. Tästä syystä sillä ei ole kliinisesti merkitsevää systeemistä vaikutusta, eikä se vähennä oksikodonin tehoa kivun lievityksessä.¹ Koska osa muistakin opioidien haittavaikutuksista välittyy perifeeristen opioidireseptoreiden kautta, Targiniq® voi todennäköisesti helpottaa muitakin kiusallisia haittavaikutuksia, kuten virtsaumpea ja kutinaa.

Targiniq® voisi sopia syöpäkivun hoidon lisäksi pitkävaikutteisen oksikodonivalmisteen tapaan myös leikkauspotilaille ja vaikeasta ei-malignista kroonisesta kivusta kärsiville potilaille, jotka tarvitsevat opioidilääkitystä.⁴ Leikkauspotilailla on monesti opioidien lisäksi muitakin ummetuksen riskitekijöitä, joten voisi olettaa, että oksikodonin ja naloksonin yhdistelmävalmiste olisi osalla potilaista edullinen vaihtoehto myös postoperatiivisen ja muun akuutin kivun hoidossa.⁵

Uutta apua opioidiummetukseen

Relistorin® vaikuttava aine on metyylylinaltreksoni ja se on tässä artikkelissa esitellyistä valmisteista ainoa uusi vaikuttava aine lääkemerkkinoilla, ei vain uudenlainen valmistemuoto. Metyylinaltreksoni on kvarternaariamiini ja näin ollen se läpäisee veri-aivoesteen huonosti. Metyylinaltreksoni vaikuttaa antagonistina pelkästään ruoansulatuskanavan myyopioidireseptoreihin, eikä sillä ole vaikutusta keskushermoston vastaaviin reseptoreihin. Se ei estä opioidien kipua lievittävää vaikutusta.^{1,6}

Relistorin® käyttöaihe on opioidien aiheuttaman ummetuksen hoito pitkälle edenneessä sairaudessa ja palliatiivista hoitoa saavilla potilailla, kun tavallisilla laksatiiveilla saatu vaste on riittämätön. Metyylinaltreksonia käytetään laksatiivien lisänä. Lääke annostellaan injektiona ihon alle. Annos riippuu potilaan painosta: 8 mg 38–61 kiloille ja 12 mg 62–114 kiloille. Näiden painorajojen ulkopuolella annos on 0,15 mg/kg. Lääke an-

netaan useimmiten kerta-annoksena joka toinen päivä, mutta usein annosväliä pidennetään. Vaikutus tulee yleensä varsin nopeasti, 30–60 minuutin kuluessa, mutta jos vaikutusta ei tule ensimmäisen vuorokauden aikana, voidaan toinen annos pistää 24 tunnin kuluttua ensimmäisestä. Relistor®-hoito tulisi pitää lyhyenä. Toistaiseksi pisimmät tutkimukset hoitojaksot ovat neljän kuukauden mittaisia. Vasta-aiheet ovat ilmeisiä: allergia, ruoansulatuskanavan tukos ja mahdollisesti kirurgiaa vaativa akuutti maha tilanne.¹

Vaikutustapansa vuoksi metyylinaltreksoni saattaa hyvinkin ehkäistä muitakin opioidien aiheuttamia perifeerisen hermoston kautta tulevia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, virtsaumpea, kutinaa ja postoperatiivista paralyyttistä ileusta. Tätä ei ole kuitenkaan vielä tutkittu. Todennäköisesti käyttöaiheet tulevat laajenemaan muihinkin opioideja käyttäviin potilasryhmiin.⁶

Yhteenveto

Opioideilla on edelleen keskeinen merkitys akuutin ja pitkäkestoisen sekä kohtalaisen ja kovan kivun hoidossa. Parasetamoli tai tulehduskipulääkkeet eivät sovi kaikille potilaille haittavaikutusten tai riittämättömän tehon takia, joten opioideja tarvitaan. Uusia tulokkaita opioidirintamalla ovat syöpäpotilaiden läpilyöntikipuun tarkoitettu intranasaalinen fentanyyli, krooniseen ei-maligniin kipuun soveltuva transdermaalinen buprenorfiini ja oksikodoni-naloksoniyhdistelmävalmiste. Opioidien aiheuttamista haittavaikutuksista potilaille usein harmillisin pitkäaikaiskäytössä on

ummetus, jota voidaan lievittää tehokkaasti oraalisen Targiniqin® sisältämällä naloksonilla tai subkutaanisesti annosteltavalla metyylinaltreksonilla. Opioidihoitoa aloitettaessa tulee laatia selvä suunnitelma haittavaikutusten hallinnasta. Uudet lääkevalmisteet parantanevat järkevästi käytettynä potilaiden saamaa kivunhoitoa merkittävästi. □

Lähteet:

1. <http://www.fimea.fi/laaketieto> <haettu internetistä 20.3.2010>
2. Panchal SJ, Müller-Schwefw P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Clinical Practice* 2007; 61: 1181–1187.
3. Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007; 34: 547–565.
4. Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N et al Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag.* 2009; 5: 145–151.
5. Holzer P. New approaches to the treatment of opioid-induced constipation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008; 12 suppl: 119–127.
6. Diego L, Atayee R, Helmons P, Gunten CF. Metylnaltrexone: a novel approach for the management of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 473–485.

Hannaleena Karjalainen

erikoistuva lääkäri

KYS, operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito

hannaleena.karjalainen@kuh.fi

Reino Pöyhkä

dosentti, anesthesiologia ja tehohoito

Itä-Suomen ja Helsingin yliopisto

osastonylilääkäri

ATEK, Meilahden sairaala, HYKS

reino.poyhka@hus.fi

Taulukko 1. Fentanyylisuihkeen, buprenorfiinilaastarin ja subkutaanisen metyylinaltreksonin farmakokinetiikka ja annostelu

Lääke	Fentanyyli (Instanyl®)	Buprenorfiini (Norspan®)	Metyylinaltreksoni (Relistor®)
Jakautumistilavuus	4 l/kg	6 l/kg	1,1 l/kg
Puhdistuma	1,1–1,6 l/kg/h	0,8 l/kg/h	1 l/kg/h
t _{1/2β}	3–4 h	25–32 h	6–9 h
Proteiiniin sitoutuminen	80 %	96 %	11–15 %
Metabolia	CYP3A4	CYP3A4, UGT1A1/A3	erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan
Hyötyosuus	89 %	15 %	82 %
Vaikutuksen alku	7 min	17 h	
Maksimivaikutus	10–15 min	3 vrk	30 min
Annostelu	50–400 µg korkeintaan 4 h välein ja korkeintaan × 4 / vrk	5–40 mikrog/h, vaihdetaan 7 vrk välein	≤ 61 kg: 8 mg, ≥ 62 kg: 12 mg, ≥ 2 vrk välein, hoidon alussa voi antaa 2 vrk peräkkäin