

EGO päivät Helsinki 19.10.2012

Syöpäkivun lääkehoito

Katri Hamunen

LT, erikoislääkäri

HYKS Kipuklinikka

Syöpäkivun hoitaminen ei ole vaikeaa

Hamunen K, Heiskanen T, Idman I. Syöpäkivun hoidon kolme tasoa. SLL 2009
Siiskonen E ja kumppanit. Potilastapauksista oppia syöpäkivun hoidosta. SLL 2009

Syöpäkivun hoidon tavoitteet

- Kivun lievitys
 - yöunen turvaaminen
 - lepokivun lievitys
 - liikekivun lievitys
- Haittavaikutusten seuranta ja hoitaminen
- Psykososiaalinen tuki

Kerro nämä myös potilaalle

Lääkehoidon perusta: kivun arviointi

ENSIMMÄISELLÄ VASTAANOTTOKÄYNNILLÄ SELVITETTÄVÄT ASIAT

Potilaan perussairaudet ja lääkitykset

Syöpäsairaus ja levinneisyys

Missä ja milloin (ajoittainen, jatkuva) kipu tuntuu

Kivun voimakkuus numeerisella asteikolla: 0 = ei kipua, 10 = pahin mahdollinen kipu
tai sanallisella asteikolla: ei kipua – lievä – kohtalainen – voimakas – sietämätön kipu

Kivun vaikutus päivittäiseen elämään ja nukkumiseen

Mahdolliset käytössä oleva kipulääkkeet ja niiden teho sekä haittavaikutukset

Läpilyöntikivun esiintyminen

Potilaan omat sairaustulkinnat, hoitoluottamus ja kivun sekä muiden oireiden hallintakeinot

- potilaan käsitys omasta syöpäsairaudesta sekä hoitotavoitteista ja hoitojen vaikutuksista (parantava/kasvua rajoittava/palliatiivinen), pelot
- psykososiaalinen tilanne

Lääkityksen aloittaminen

Lääke	Aloitusannos	Vanhusten aloitusannos
Ibuprofeeni	400–600 mg x 3	400 mg x 2
Parasetamoli	1 g x 3	1 g x 2
Pitkävaikutteinen morfiini	30 mg x 2–3	10–20 mg x 2
Läpilyöntikipulääke		
Morfiini ex tempore *	morfiini 15 mg	morfiini 8–10 mg,
Oksikodonivalmiste (liuos/kaps)	oksikodoni 10 mg	oksikodoni 5 mg
Ami/nortriptyliini	25 mg x 1 iltaisin	10 mg x 1 iltaisin

Opioidiannoksista

- Annoksen nosto portaittain 30% kerrallaan kunnes kipu lievittyy tai haittavaikutuksia
- Läpilyöntilääke:
 - perussääntö: 1/6 pitkävaikutteisen vrk-annoksesta
 - poikkeukset: alkuannokset/isot annokset, fentanyylivalmisteet
 - nosto 30% kerrallaan vasteen mukaan
 - vrk-kulutus on hyvä peruslääkityksen/muutosten mittari

Morfiini vs oksikodoni ?

	Morfiini	Oksikodoni
Vaikutusmekanismi	μ -opioidireseptorin agonisti	morfiiniakin selektiivisempi μ -opioidireseptorin agonisti
Vaikutuksen alku		nopeampi
Hyötyosuus suun kautta otettuna	pienempi (20–25 %) (metaboliittien vaikutusta ei huomioitu)	suurempi (65–87 %)
Metabolia	glukuronoitumalla	CYP3A4- ja 2D6-isoentsyymien välityksellä
Aktiiviset metaboliitit	morfiini-6-glukuronidi, kliinisesti merkittävä	oksimorfon, ilmeisesti ei juuri kliinistä merkitystä (pienet määrät)
Tunnettuja interaktioita (kliinisesti merkittäviä)	ei	CYP3A4:n induktorit (esim. rifampisiini ja karbamatsipiini) vähentävät tehoa, CYP3A4:n salpaajat (esim. vorikonatsoli) lisäävät tehoa

Munuaisten vt

Siiskonen E ja kumppanit SLL 2009

Morfiini vs oksikodoni ?

Morfiini		Oksikodoni
Haittavaikutusten eroja		vähemmän hallusinaatioita ja painajaisia
Valmisteet	hitaasti vapauttavat depot-tabletit nopeasti vaikuttava valmiste kirjoitetaan ex tempore -reseptillä * injisoitava valmiste suoneen tai ihon alle	hitaasti vapauttavat depot-tabletit (myös yhdistettynä naloksoniin ummetuksen estoksi) nopeasti vapauttava liuos ja kapselit injisoitava valmiste suoneen tai ihon alle
Spinaalinen kivunhoito (epiduraalinen tai intratekaalinen)	tehokas	ei ole tehokas
Depot-tablettien hinta	halvempi (valmisteesta riippuen 30–60% oksikodonin hinnasta)	

Potilaiden preferenssi vaihtovuoroisessa tutkimuksessa

1/3 morfiini

1/3 oksikodoni

1/3 ei väliä

Heiskainen T, Kalso E. Pain 1997

Ja lisäksi

- laksatiivin aloitus aina vahvan opioidin aloituksen yhteydessä
- pahoinvointi: varalle haloperidoli 0.5-1 mgx2-3 po
- lyhyt B-lausunto erityiskorvattavuutta varten
- jatkoseuranta, lääkkeitä riittävästi seuraavaan kontrolliin asti
- potilasohjaus
 - lääkityksen käyttö, vaikutus, haitat & niiden hoito
 - mihin ottaa yhteyttä jos ongelmia

Tähänastisen hoidon tulos

70% potilaista

saa avun morfiini-annoksilla alle 200 mg/vrk

(Donnelly 2002)

Seuraava porras

Jos kipua ei saada hallintaan:

Ellei morfiinista merkittäviä haittavaikutuksia, lisätään annosta 30 % kerrallaan
Varmistetaan, että läpilyöntikipulääkkeen annos on riittävä ja että potilas osaa käyttää sitä tarpeeksi usein

Varmistetaan, että potilas edelleen käyttää tulehduskipulääkettä tai parasetamolia
Aloitetaan oheislääkitys tai tehostetaan sitä

Jos morfiinista tulee haittavaikutuksia, harkitaan vaihtoa toiseen opioidiin

Kuinka suureksi opioidiannoksen voi nostaa?

- periaatteessa annoksella ei ylärajaa;
haittavaikutukset rajoittavat
- mikä on suuri annos?
 - morfiini $\approx$ 600-1000 mg/vrk
 - oksikodoni $\approx$ 400-700 mg/vrk
 - fentanyyli $\approx$ 300 ug/h
- suurilla annoksilla hyperalgesian (OIH) mahdollisuus

Annoksen noustessa voimakkaasti

pysähdyttävä miettimään onko kyseessä:

- taudin eteneminen, uusi muutos?
- neuropaattinen tai viskeraalinen kipu?
- toleranssin kehittyminen?
- voimakas ahdistus tai masennus?
- imeytymisongelmat?
- komplianssiongelma?

Opioidien haittavaikutukset

- annosriippuvaisia: sedaatio, kognitiiviset haitat, hallusinaatiot, myoklonus, hengityslama
- heikko annosriippuvuus: GE-haitat: pv, oksentelu, ummetus
- kognitiiviset haitat, pv, delirium helpottavat usein noin viikon kuluttua hoidon alusta

(Cherny N 2001)

Haittavaikutusten hoitaminen

1. Oireenmukainen lääkehoito

- ummetus: laksatiivit, opioidiantagonistit
- pahoinvointi: haloperidoli

2. Opioidiannoksen vähentäminen

- annoksen jakaminen (3 antokertaa vrk:ssa)
- annoksen vähentäminen & muun lääkityksen tehostaminen
- muut hoitovaihtoehdot: sädehoito (sytostaatit, kirurgia)
- regionaalinen analgesia tai neuroablatiiviset menetelmät

3. Opioidirotaatio: lääke tai reitti

Opioidirotaatio

Ajatus

- pitkäaikaisessa käytössä opioidin vaihtaminen toiseen tehostaa analgesiaa / vähentää sivuvaikutuksia (*Ripamonti C 2001*)

Perustelu

- erilainen reseptorisitoutuminen ja fysikokemialliset ominaisuudet, aktiiviset metaboliitit
- geneettiset tekijät: reseptorit, entsyymit, transporterit

Näyttö tehosta vähäinen, kliinisesti toimii, valinta empiiristä
(*Quigley C 2004*)

Opioidin vaihto	Morfiini 60 mg x 2	Vaihtosuhte morfiini : muu opioidi
Oksikodoni	40 mg x 2	3 : 2
Transdermaalinen fentanyl	50 µg/t (1,2 mg/24 t)	100 : 1
Hydromorfoni	8 mg x 2	7,5 : 1

Läpilyöntikivun uudet lääkkeet

- intranasaalinen fentanyyli (Instanyl)
50-200 µg/annos
- transmukosaalinen fentanyyli (Abstral)
100-800 µg/annos
- oraalista reittiä nopeampi ja lyhyempi vaikutus
- käyttötekniikka

Neuropaattinen syöpäkipu

- 30-40% syöpäpotilaista kärsii neuropaattisesta kivusta (Garcia de Paredes 2011, Mercadante 2009, Bennett 2011)
- usein muuta syöpäkipua voimakkaampaa ja vaatii tehokkaampaa lääkitystä
- säteilykipu, tunte muutokset

Oheislääkkeet

Oheislääkkeet	Aloitusannos	Vanhusten aloitusannos
Epilepsialääkkeet		
Gabapentiini	300–400 mg x 2	300 mg iltaisin
Pregabaliini	75 mg x 2	25–50 mg iltaisin
Masennuslääkkeet		
Duloksetiini	30–60 mg aamuisin	30 mg aamuisin
Venlafaksiini	75 mg aamuisin	37,5 mg aamuisin
Mirtatsapiini	15 mg iltaisin	15 mg iltaisin

Vaikean syöpäkivun hoito

Jos kipu ei ole hallinnassa seuraavista hoitokeinoista huolimatta:

Tulehduskipulääke / parasetamoli

Suurin siedetty annos pitkävaikutteista opioidia sekä läpilyöntikipulääke tarvittaessa

Vaihtoa toiseen opioidiin kokeiltu

1-3 oheislääkettä käytössä

Keinona kipuklinikan konsultaatio, jossa pyydetään:

Ehdotuksia oheislääkityksen tehostamiseksi

Yksityiskohtaiset ohjeet metadoniin siirtymisestä

Ohjeet potilaan ohjaamisesta kipuklinikalle invasiivisten kivunhoitomenetelmien arvioon

90% potilaista saa avun syöpäkipuun lääkehoidosta

Metadoni

- Useita vaikutusmekanismeja:
 - L-metadoni: MOR agonisti ja NMDA-antagonisti
 - D-metadoni: NMDA-antagonisti
 - lisäksi 5-HT:n ja NA:n takaisinoton estäjä
 - Na⁺-kanavasalpaaja?
- haastava farmakokinetiikka
 - oraalinen hyötyosuus 80% (41-99%)
 - nopea distribuutio 2-3 tunnissa
 - vaikutuksen kesto 4-8 tuntia
 - pitkä eliminaation puoliaika (15-60 tuntia)
 - -> nosta annosta 3 vrk välein

Metadoni

- Eliminaatio
 - CYPs 1A2, 3A4 (indusoituva), 2D6 (polymorfinen)
 - metaboliitit eivät ole aktiivisia
 - ei kumuloidu munuaisten vajaatoiminnassa
 - puhdistuma kasvaa, jos virtsan pH matala
- Merkittäviä interaktioita: esim flukonatsoli ja siprofloksasiini
- kardiotoksinen suurilla annoksilla (QT-aika)
 - Kornick CA et al: Pain 2003;105:499-506.

Metadonin annostelusta

- Annostelu 2-4 kertaa/vrk (yleensä 3 annosta)
 - 5 mg tabletit (Dolmed[®])
 - apteekki valmistaa oraaliliuoksia

Ekvianalgeettiset annokset morfiinin kanssa

- yksittäiset annokset 1:1
- pitkäaikainen annostelu 6-14:1

Morfiini	Metadoni	Suhde
100 mg	20-25 mg	4:1
300 mg	30-50 mg	6-10:1
1000 mg	80-100 mg	10-12:1

Muut menetelmät

- ketamiini
- sc /iv jatkuva infuusio $\pm$ PCA
- ”puudutukset”
 - spinaaliset tekniikat
 - muut puudutukset
 - neurolyyttiset tekniikat (it fenolisaatio)
- neurokirurgiset tekniikat
- palliatiivinen sedaatio

Yhteenveto

- Syöpäkivun hoito ei ole vaikeaa
- Potilaan kokonaistilanteen ja kiputilan kartoittaminen
- Yksinkertaiset periaatteet
- Säännöllinen seuranta
- Potilasohjaus