

Eija Kalso

Syöpäkivun lääkehoito

Keskeistä

■ Syöpätautiin sinänsä vaikuttavat hoidot, kuten solunsalpaajahoidot, sädehoito ja kirurgia, vähentävät usein kipujakin tehokkaasti. Ellei niiden teho yksin riitä tai niitä ei voida käyttää, hoidetaan kivut lääkkein tai puudutuksin. Psykososiaalinen tuki kuuluu oleellisena osana syöpäkivun hoitoon.

1. Hoito aloitetaan tulehduskipulääkkeellä tai parasetamolilla, ellei niille ole vasta-aihetta.
2. Kipujen lisääntyessä hoitoon liitetään opioideja (ja sen aiheuttaman ummetuksen hoito).
3. Hermovauriokipua hoidetaan trisyklisillä masennuslääkkeillä ja/tai gabapentinoideilla (gabapentiini ja pregabaliini).

Periaatteet

- Hoidon peruseräatteen ovat
 - tehokkuus
 - toteutuksen yksinkertaisuus
 - pyrkimys jatkuvaan tasaiseen lievitykseen pitkävaikutteisella lääkkeellä
 - kipuhuippujen taseus nopeavaikutteisella valmisteella
 - haittavaikutusten minimointi opioideja tai annostelureittiä vaihtamalla tai hoitamalla ne sopivin lääkkein
 - hoidon toteutumisen säännöllinen seuranta:
 - käyttäkö potilas lääkkeitä?
 - jos ei käytä, miksi (pelot, haittavaikutukset)?

- lievittykö kipu määrättyllä annoksella?
- kivun mittaaminen.

Tulehduskipulääkkeet

- Eri tulehduskipulääkkeitä ei ole syöpäkivun hoidossa verrattu keskenään tehon suhteen. Suositeltujen annosten puitteissa on eri tulehduskipulääkkeillä osoitettu selkeä annos-vaste (isommalla annoksella enemmän kivunlievitystä).
- Haittavaikutuksista kannattaa muistaa yliherkkyys sekä vaikutukset mahan limakalvoon, verihiutaleiden toimintaan, munuaisten verenkiertoon ja sydämen toimintaan.
 - Eräiden solunsalpaajahoidojen (esim. metotreksaatti) aikana on turvallista käyttää vain parasetamolia.
 - Mahaärsytystä voidaan lievittää sukralfaattilla, H₂-salpaajilla, happopumpun salpaajilla sekä prostaglandiini E₁:n analogilla (misoprostoli).
 - Selektiiviset COX-2-salpaajat aiheuttavat vähemmän maha-suolikanavan vaurioita eivätkä estä verihiutaleiden aggregoitumista. Munuaisten osalta ei etuja. Koksibeja ei suositella potilaille, joilla on suurentunut sydäninfarktin vaara. Kivun lievityksen osalta selektiiviset COX-2-salpaajat eivät tarjoa etua.
- Eri tulehduskipulääkkeitä ei pidä antaa samanaikaisesti. Jos



tulehduskipulääkkeen teho ei yksin riitä, liitetään lääkitykseen opioideja.

- Tulehduskipulääkkeen antoa kannattaa jatkaa opioidin rinnalla, jos siitä on ollut apua, koska näiden kahden eri tavalla vaikuttavan kipulääkkeen kanssa saadaan yhdessä parempi kivunlievitys. Tulehduskipulääkkeet ovat erityisen tehokkaita luustoetäpesäkkeiden aiheuttamassa kivussa.

Opioidit

- Opioideja valitaan kipujen voimakkuuden mukaan. Opioideja voidaan niiden tehon ja katto-vaikutuksen perusteella jakaa kolmeen tasoon:
 1. Heikot opioideja
 - Kodeiini (vain yhdistelmävalmisteissa) ja tramadoli. Molemmat ovat aihiolääkkeitä ja vaativat toimivan CYP2D6-

- entsyymien toimiakseen opioideina.
2. Keskivahvat opioidit
 - Buprenorfiini
 3. Vahvat opioidit (aakkosjärjestyksessä)
 - Fentanyl (transdermaalisen annostelukalvona)
 - Hydromorfiini
 - Metadoni
 - Morfiini
 - Oksikodoni
- Kirjoita B-todistus syöpää sairastavan potilaan vahvojen kipulääkkeiden kokonaan korvattavuuden hakemiseksi.
 - Haittavaikutuksissa ja tehossa on yksilöiden välillä merkittäviä eroja. Jos et saa hyvää tulosta riittävällä annoksella yhtä opioidia, kokeile toista ja seuraa vastetta. Morfiini on ensisijainen suun kautta annosteltava opioidi.
 - Markkinoille on tullut yhdistelmädepottabletti, jossa on 10 mg oksikodonia ja 5 mg naloksonia (opioidiantagonisti, joka hajoo maksassa, mutta estää suolessa oksikodonin aiheuttaman ummetuksen) tai 20 mg oksikodonia ja 10 mg naloksonia. Näitä käytettäessä oksikodonin enimmäisannokseksi tulee 40 mg. Jos potilas tarvitsee enemmän oksikodonia, se tulee antaa oksikodonidepottabletteina samaan aikaan kuin yhdistelmävalmiste.
 - Opioidit aiheuttavat erittäin harvoin psyykkistä riippuvuutta syöpäkipupotilaille.
 - Neuroadaptaation (fysiologinen riippuvuus) vuoksi opioidilääkityksen yhtäkertainen lopettaminen johtaa vieroitusoireisiin (kyseessä ei ole psyykinen opioidiriippuvuus). Tämän vuoksi opioidilääkitystä ei saa lopettaa äkillisesti.
 - Jos kipu on opioideille sensitiivistä (lievittyy opioidilla), ei opioidin teho välttämättä lopu,

vaikka sitä käyttäisi vuosia. Teho saattaa heiketä, jolloin annosta täytyy suurentaa. Opioidin vaihtaminen toiseen saattaa lisätä tehoa. Opioidin annosta ei kuitenkaan kannata nostaa pohtimatta kivun lisääntymisen taustalla olevia syitä. Suuret opioidiannokset voivat aiheuttaa kipuherkkyyden lisääntymistä (hyperalgesiaa). Myös muut haittavaikutukset kasvavat annoksen myötä.

- Opioidien tarve voi lisääntyä taudin edetessä ja kipujen voimistuessa, muiden lääkkeiden vaikutuksesta tai toleranssin kehittyessä.
 - Esim. maksan metaboliaa indusoivat lääkkeet, kuten rifampisiini ja karbamatsipiini, vähentävät oksikodonin ja metadonin tehoa, ja CYP2D6:n toimintaa estävät lääkkeet, kuten paroksetiini, tekevät kodeiinin ja tramadolin tehottomiksi kipulääkkeinä.

TASAINEN KIVUNLIEVITYS JA KIPUHUIPPUJEN HOITO

- Hitaasti vapauttavina tabletteina käytettävissä on morfiinia, oksikodonia ja hydromorfonia. Niitä annostellaan yleensä kahdesti vuorokaudessa. Hitaasti vapauttavien tablettien vaikutus alkaa parin tunnin kuluessa.
- Läpilyöntikipuun tarvitaan nopeaa lievitystä, joka voidaan toteuttaa morfiini- tai oksikodoniliuksella tai tavallisilla oksikodonitableteilla. Läpilyöntikipuun annettava lisäannos on n. 1/6 vastaavan lääkkeen vuorokausiannoksesta. Nopein kivunlievitys saadaan fentanylinäsuihkeella.

ÄLÄ PISTÄ LIHAKSEEN!

- Suun kautta annosteltavat opioidit ovat yksinkertaisempi ja inhimillisempi vaihtoehto kuin niiden pistäminen lihakseen;

terminaalivaiheen potilaalla on vähän lihaskudosta, mihin pistää, pistokset ovat kivuliaita ja ne joudutaan toistamaan 2–4 t:n välein. Huonokuntoisen potilaan on vaikea oppia vetämään pieniä määriä lääkettä ruiskuun ja pistämään itse.

- Liuosmuotoinen opioidi tehoaa yhtä hyvin suun kautta otettuna kuin lihakseen pistettynä, kunhan annos vain on riittävä.

INFUUSIO IHON ALLE

- Ellei potilas voi ottaa opioideja suun kautta ruoansulatuskanavan tukoksen tai voimakkaan pahoinvoinnin vuoksi, voidaan tasainen lääkitys taata ihonalaisen infuusion avulla. Ihonalaiseen infuusioon sopivat sekä morfiini (vuorokausiannos n. 30 % oraalisesta vuorokausiannoksesta) että oksikodoni (vuorokausiannos n. puolet oraalista vuorokausiannoksesta).
 - Ihonalaisen infuusion vaihtoehtona on ihon alle asetettu lasten Viggo®-neula, jonka kautta lääke annostellaan boluksina. Tätä käytetään kotisairaaloissa ja omaisenkin voi antaa lääkkeen.
- Ihonalaiseen infuusioon voidaan opioidin ohella lisätä pahoinvointilääkettä (haloperidolia 2–5 mg/vrk).
- Ihonalaisen infuusion vaihtoehtona voidaan käyttää iholle kiinnitettäviä fentanylin annostelukalvoja, jotka vaihdetaan 3 vrk:n välein (**TAULUKKO 1**).

Artikkelin täydellinen versio on luettavissa Lääkärin tietokannoista Terveysportista

www.terveysportti.fi

Eija Kalso

© 2016 Kustannus Oy Duodecim

Ongelmalliset kivut

- Pelkällä opioidilääkityksellä ei kaikissa tapauksissa saada riittävästi kivunlievitystä. Ongelmallisia ovat esimerkiksi hermovaurioiden ja murtumien aiheuttamat kivut.
- Syöpäpotilaalla saattaa olla puhtaasti neuropaattisia kipuja esim. sytostaattien aiheuttamana polyneuropatiana. Tällöin kivut hoidetaan kuten neuropaattiset kivut yleensä: masenuskipulääkkeillä (amitriptyliini/nortriptyliini 25–75 mg/vrk, duloksetiini 30–60 mg/vrk, venlafaksiini 150–300 mg/vrk) tai epilepsialäkkeillä (gabapentiini 900–3 200 mg/vrk tai pregabaliini 150–600 mg/vrk).
- Syöpäkasvain saattaa painaa tai infiltroida hermokudosta, mikä aiheuttaa hankalaa sekakipua. Hoitoon vaaditaan usein isoja annoksia opioideja tai puudutuksia (konsultoi anestesiologia).
- Hankalissa tilanteissa voidaan harkita spinaalisia lääkeinfuusioita (puudute, opioidi, alfa-2-adrenerginen agonisti kuten klonidiini, NMDA-antagonistit kuten ketamiini), sensoristen hermojen jäädyttämistä ja neurokirurgisia toimenpiteitä.
- Psykososiaalisten tekijöiden huomioiminen on tärkeää syövästä aiheutuvien kipujen hoidossa. Jokaisella syöpäpotilaalla tulisi olla mahdollisuus psykososiaaliin tukeen.

Suomessa rekisteröidyt opioidit

KODEIINI YHDISTELMÄ-VALMISTEISSA

- Annostelu suun kautta
- Ibuprofeeni 200 mg + kodeiini 30 mg
- Parasetamoli 500 mg + kodeiini 30 mg
- N. 10 % valkoihoisista on ”hitaita metaboliijia”, jotka eivät muuta

TAULUKKO 1. Fentanyyliannostelukalvon valinta

| Oraallinen morfiiniannos (mg/24 tuntia)* | Transdermaalinen fentanyyliannos (µg/t) |
|--|---|
| < 135 | 25 |
| 135–224 | 50 |
| 225–314 | 75 |
| 315–404 | 100 |

kodeiinia morfiiniksi, ja lääke jää tehottomaksi. Samoin käy, jos potilas käyttää lääkkeitä, jotka salpaavat CYP2D6-isoentsyymiä, jonka välityksellä kodeiini metaboloituu morfiiniksi.

- Erittäin nopeat metaboloijat tuottavat kodeiinista tehokkaasti morfiinia, mikä voi erityistilanteissa johtaa jopa hengityslamaan.

TRAMADOLI

- Annostelu p.o., i.v. tai p.r.
- Tramadolini lievää opioidivaikutusta välittyy lähinnä metaboliittien kautta. CYP2D6:n salpaus estää ”opioidimetaboliittien” synnyn.
- Tramadoli estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa.
- Yleisin haittavaikutus on pahoinvointi.
- Sopii myös lievän neuropaattisen kivun hoitoon.

BUPRENORFIINI

- Annostelu sublinguaalisesti (s.l.) tai transdermaalisesti (t.d.)
- Vuorokauden enimmäisannos on n. 4,2 mg.
- Buprenorfiini on osittainen agonisti. Suurina annoksina se estää omaa ja muiden opioidien vaikutuksia.
- Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat huimaus ja pahoinvointi.
- Haittavaikutuksia voi vähentää annostelemalla lääke transdermaalisesti (kalvon vaikutus 7 vrk, jos annos on sopiva). Vaste ei riitä kovan kivun hoitoon.
- Buprenorfiini vaatii kirjanpidon

morfiinin ja muiden vahvojen opioidien tavoin.

VAHVAT OPIOIDIT

- Vahvoille opioideille ei ole määriteltäviä annoksen ylärajaa, mutta suuret annokset voivat aiheuttaa mm. kipujärjestelmän herkistymistä. Jos kipu lievittyy opioideilla, voidaan lisätä apua saada annosta nostettaessa. Tästä syystä seuraaville vahvoille opioideille on ilmoitettu vain aloitusannokset. Alkuannos määrittyy kivun ja potilaan kunnon mukaan. Tavallisesti vanhuksat ovat herkempiä kuin nuoremmat. Ellei annoksen nosto tehosta kivunlievitystä, on mietittävä muita vaihtoehtoja.

FENTANYYLI

- Annostelu transdermaalisesti (t.d.) tai transmukosaalisesti (t.m.)
- Fentanyyli on hyvin tehokas opioidi. Transdermaalinen hoito (annostelukalvo) soveltuu vain potilaille, joilla on hyvin hallinnassa oleva kivunlievitys. Fentanyyli ei sovellu tilanteisiin, joissa tarvittavaa annosta vasta etsitään tai potilaan kipu vaihtelee vuorokauden aikana paljon.
- Ensimmäisen annostelukalvon jälkeen kipu alkaa lievittyä 12 t:n kuluttua. Siirryttäessä hitaasti vapauttavista morfiini- tai oksikodonitableteista fentanyylin annostelukalvoon annetaan viimeinen tabletti samalla, kun ensimmäinen kalvo kiinnitetään.
- Annostelukalvo on indisoitu potilailla, jotka eivät voi ottaa kipulääk-

keitä suun kautta.

- Fentanyyli ei vapauta lainkaan histamiinia. Se aiheuttaa vähemmän ummetusta kuin morfiini.
- Imeytyy huonosti kakektisen potilaan ihosta.
- Fentanyylin annostelukalvon valinta: ks. **TAULUKKO 1**
- Annostelukalvo vaihdetaan 72 t:n välein.
- Jos potilas tarvitsee 100 µg/t annostelukalvoja yli 3–4 vuorokaudessa, tulee siirtyä muuhun lääkkeeseen/annostelureittiin.
- Läpilyöntikivun hoitoon tarkoitettuja nopeasti vaikuttavia fentanyylivalmisteita ovat nenäsumute (nopein), bukkalainen kalvo ja tabletti sekä resoribletti.

HYDROMORFONI

- Annostelu p.o., i.v., s.c.
- Hydromorfonin hyötyosuus suun kautta otettuna yhtä huono kuin morfiinilla.
- Ei tarjoa etuja morfiiniin tai oksikodoniin verrattuna.

METADONI

- Annostelu p.o.
- Metadonilla on hyvä hyötyosuus suun kautta otettaessa. Se saattaa olla muita opioideja tehokkaampi neuropaattisen kivun hoidossa.
- Farmakokinetiikka on vaativa: vain kokeneisiin käsiin; runsaasti interaktioita muiden lääkkeiden kanssa.

MORFIINI

- Annostelu p.o., i.v., s.c., spinaalisesti, paikallisesti
- Morfiini on perusopioidi. Sen hyötyosuus on suun kautta otettuna huono ja vaihteleva. Parenteraalinen annos on yleensä n. 30 % suun kautta otettavasta

annoksesta.

- Munuaisten vajaatoiminnassa annoksia täytyy pienentää.
- Morfiini vapauttaa vahvasti histamiinia.

OKSIKODONI

- Annostelu p.o., i.v., s.c.
- Oksikodonin hyötyosuus suun kautta otettuna on hyvä. Parenteraalinen annos on yleensä n. 1/2–2/3 suun kautta otettavasta annoksesta.
- Haittavaikutukset ovat samoja kuin morfiinilla. Joillakin potilailla on vähemmän pahoinvointia ja painajaisia morfiiniin verrattuna.
- Oksikodonia on myös yhdistelmävalmisteissa naloksonin kanssa. Yhdistelmävalmisteillä ei ole korvattavuutta.

ALOITUSVAIHEESEEN SOVELTUVAT EKVIANALGEETTISET ORAAISET VUOROKAUSIANNOKSET

- Morfiini 60 mg
- Oksikodoni 40 mg
- Hydromorfonin 8 mg
- Metadoni 10–15 mg
- Fentanyyli 25 µg/t (annostelukalvo)
- Nämä annossuhteet ovat viitteellisiä. Titraus on toteutettava jokaisen potilaan kohdalla yksilöllisesti. Siirryttäessä opioidista toiseen potilaalla, joka on jo käyttänyt jotain vahvaa opioidia viikonkin verran, voivat annossuhteet muuttua yllättävästi.

Opioidien yleisimmät haittavaikutukset

- Väsymys (lievittyy yleensä alkuvaiheen jälkeen)
- Pahoinvointi (lievittyy yleensä alkuvaiheen jälkeen)
 - Hoito: haloperidoli 0.5–1 mg

× 3. Jos pahoinvointi on hankalaa ja/tai jatkuu pitempään, kokeile opioidin vaihtoa ja hankalissa tilanteissa reitin vaihtoa (ihon alle/kautta).

- Ummetus (tulee ja pysyy)
 - Hoito: laksatiivit, esim. Napikosulfaatti (suoleen liikettä) ja laktuloosi (ulosteeseen pehmyyttä osmoosin tuoman nesteen myötä). Ellei näillä saada riittävää vastetta, voidaan antaa metyyliinaltreksonia (Relistor®, opioidiantagonisti, joka ei läpäise veri-aivoestettä) 8–12 mg ihon alle joka toinen päivä. Eräessä oksikodonin yhdistelmävalmisteissa on mukana opioidiantagonisti naloksoni, joka vaikuttaa vain suolen seinämässä (metaboloi-tuu ensikierrossa maksassa).
- Kutina (yleensä suora opioidireseptorivaikutus; morfiini voi aiheuttaa kutinaa myös vapauttamalla histamiinia)
- Hikoilu (erityisesti fentanyylin käytön yhteydessä)
- Akkommodaatiohäiriö (vaikea lukea!)
 - Hoito: opioidin vaihto tai haloperidoli
- Lihasnykäykset (erityisesti suurilla morfiiniannoksilla)
 - Hoito: vaihda opioidi, kokeile bentsodiatsepiineja.
- Hengityslama (harvoin ongelma, jos annostelu on suhteutettu kipuun, joka kiihdyttää hengitystä. Jos kipu poistetaan äkillisesti kokonaan esim. puudutuksella, voi ilmaantua hengityslamaa.)
 - Hoito: happi ja hoputtaminen hengittämään, hankalissa tilanteissa naloksonia laskimoon esim. 0.4 mg.