

Maarit Bärlund ja Minna Tanner

Syöpälääkkeiden aiheuttaman pahoinvoinnin yksilöllinen hoito

Syöpälääkehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu heikentävät yhä syöpäpotilaiden elämänlaatua. Pahoinvointi voidaan jakaa akuuttiin, viivästyneeseen, syöpälääkehoitoa ennakoivaan, hoitoon huonosti reagoivaan ja läpilyöntipahoinvointiin. Kaikilla näillä muodoilla arvellaan olevan erilainen syntyminen, ja siksi niiden hoidot ovat erilaiset. Akuutti pahoinvointi ilmaantuu 24 tunnin kuluessa syöpälääkehoidosta. Viivästynyt pahoinvointi alkaa 24 tunnin kuluttua syöpälääkehoidon jälkeen ja voi kestää jopa useita päiviä hoidon päätyttyä. Pahoinvointiriskiä vaikuttavat syöpälääkehoidon emetogeenisuus eli ominaisuus aiheuttaa pahoinvointia sekä potilaaseen liittyvät riskitekijät. Estohoidossa käytettäviä lääkkeitä ovat 5-HT₃- ja NK₁-reseptorien salpaajat sekä deksametasoni, olantsapiini ja metoklopramidi. Syöpähoitojen aiheuttaman pahoinvoinnin hoidon tavoite eli pahoinvoinnin ja oksentelun täydellinen ehkäisy voidaan saavuttaa räätälöimällä estolääkitys yksilöllisesti.

Pahoinvointi ja oksentelu ovat yksi potilaiden eniten pelkäämistä syöpälääkehoitojen haittavaikutuksista. Tehokkaista pahoinvoinnintorjuntalääkkeistä huolimatta pahoinvoinnista tai oksentelusta kärsii edelleen yli puolet syöpälääkehoitoa saavista potilaista (1). Nämä haittavaikutukset heikentävät potilaiden elämänlaatua ja pahimmillaan vaarantavat syöpälääkehoitoon sitoutumisen ja heikentävät siten hoitotuloksia (1).

Tutkimusten mukaan lääkärit tunnistavat heikosti syöpähoitojen aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun sekä arvioivat ne lievemmiksi kuin potilaat itse (2). Tunnistamista vaikeuttaa sekin, että viivästyneen pahoinvoinnin oireet eivät kehity heti hoidon antamisen jälkeen. Erityisesti viivästyneen pahoinvoinnin esiintyminen on yleisempää kuin akuutin pahoinvoinnin.

Syöpälääkehoitojen aiheuttamaan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisystä on julkaistu useita näyttöön perustuvia hoitosuosituksia. Näistä tunnetuimmat ovat ASCO:n (American Society of Clinical Oncology), NCCN:n (National Comprehensive Cancer Network),

MASCC:n (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) ja ESMO:n (European Society of Medical Oncology) suositukset (3–5).

Pahoinvoinnin määritelmät

Syöpälääkehoidon aiheuttama pahoinvointi voidaan jakaa akuuttiin, viivästyneeseen, hoitoon huonosti reagoivaan ja syöpälääkehoitoa ennakoivaan muotoon sekä läpilyöntipahoinvointiin (4). Akuutilla pahoinvoinnilla tarkoitetaan 24 tunnin kuluessa syöpälääkehoidosta alkanutta, siitä aiheutunutta pahoinvointia. Viivästyneellä pahoinvoinnilla tarkoitetaan 24 tuntia syöpälääkehoidon jälkeen ilmaantuvaa pahoinvointia, joka voi kestää jopa useita päiviä hoidon päättymisen jälkeen. Esimerkiksi sisplatiinilääkityksen yhteydessä intensiivisin viivästynyt pahoinvointi ilmaantuu vasta 48–72 tuntia hoidon jälkeen ja voi kestää 6–7 päivää.

Ennakoivaa pahoinvointia voi esiintyä jopa 25 %:lla potilaista, ja se on seurausta klassisesta ehdollistumisesta koettuun pahoinvointiin tai siihen liittyvään pelkoon. Sitä esiintyy yleensä

12 tunnin kuluessa ennen hoidon antamista. Edellä mainittujen lisäksi potilaalla voi ehkäisevästä lääkityksestä huolimatta esiintyä läpilyöntipahoinvointia. Hoitoon huonosti reagoivalla pahoinvoinnilla tarkoitetaan pahoinvointia ja oksentelua, jota esiintyy estolääkityksestä ja läpilyöntipahoinvoinnin hoitoon käytetyistä lääkkeistä huolimatta (6).

Pahoinvoinnin patofysiologia

Ydinjatkeessa lähellä hengityskeskusta sijaitsevan pahoinvointikeskuksen aktivoituminen laukaisee pahoinvoinnin tai oksentelun (6). Tämä voi aktivoitua välittäjäainevälitteisesti monia eri reittejä pitkin, kuten ruoansulatuskanavasta, keskushermoston kemoreseptorivyöhykkeestä, tasapainoelimistä tai aivokuoresta lähtevien signaalien taikka näiden yhdistelmien kautta. Tasapainoaistiin liittyvä pahoinvoinnin muoto, josta matkapahoinvointi on tyypillinen esimerkki, ei suoraan liity syöpälääkehoitojen aiheuttamaan pahoinvointiin.

Syöpälääkehoidon aiheuttamassa pahoinvoinnissa kaksi merkittävintä aktivaatioreittiä ovat ruoansulatuskanavan ja keskushermoston kemoreseptorivyöhykkeestä lähtevät signaali-reitit (6). Kun ruoansulatuskanavan nopeasti jakautuvat enterokromaffiiniset solut vaurioituvat syöpälääkehoidon seurauksena, vapautuu serotoniinia. Tämä aktivoi reseptoreitit, joka edistää pahoinvointia ja oksentelua, joko kemoreseptorivyöhykkeen kautta tai suoraan pahoinvointikeskukseen vaikuttamalla.

Kemoreseptorivyöhykkeen solut sijaitsevat lähellä aivojen pahoinvointikeskusta selkäytimessä. Koska veri-aivoeste ei rajoita sen toimintaa, se voi aktivoitua paitsi verenkiertoon suonensisäisesti annettujen syöpälääkkeiden vaikutuksesta myös intratekaalisesti eli suoraan aivo-selkäydinnesteeseen annettujen syöpälääkkeiden vaikutuksesta. Pahoinvointikeskuksen aktivoituminen joko suoraan tai kemoreseptorivyöhykkeen solujen kautta aiheuttaa syljenerityksen lisääntymistä sekä nielun, ruoansulatuskanavan ja vatsalihasten stimulaation.

Syöpälääkehoidon aiheuttamassa kemoreseptorivyöhykkeen ja oksennuskeskuksen aktivoitumisessa tärkeimmät välittäjäaineet

ovat serotoniini ja substanssi p. (substance P). Serotoniinipäästön suurin pitoisuus ajoittuu ensimmäisten 24 tunnin ajalle syöpälääkehoidosta. Substanssi p:n suurimmat pitoisuudet ajoittuvat usean vuorokauden ajalle syöpälääkehoidon jälkeen ja alkavat vasta useiden tuntien päästä syöpälääkehoidosta. Pahoinvointikeskus voi myös aktivoitua monien muiden välittäjäaineiden, esimerkiksi dopamiinin vaikutuksesta (6).

Syöpälääkkeiden luokittelu emetogeenisuuden mukaan

Syöpälääkkeiden ominaisuus aiheuttaa pahoinvointia eli emetogeenisuus vaihtelee lääkkeittäin (3–5). Toiset syöpälääkkeet, esimerkiksi sislplatiini, aiheuttavat lähes kaikille pahoinvointia ilman pahoinvoinnin estolääkitystä, kun taas useimmat vasta-aineet ja immuno-onkologiset hoidot eivät aiheuta pahoinvointia juuri koskaan. Syöpälääkkeet ryhmitellään pahoinvointia aiheuttavan taipumuksensa mukaan (TAULUKOT 1 ja 2). Osan syöpälääkkeistä pahoinvointia aiheuttava vaikutus on myös annosriippuvaista, kun suurempi annos aiheuttaa enemmän pahoinvointia.

Pahoinvoinnin estohoitoon käytettävät lääkkeet

5-HT₃-reseptorin salpaajat. Suurin yksittäinen edistysaskel syöpäpotilaan pahoinvoinnin hoidossa oli 5-HT₃-reseptorin salpaajien, ”setronien”, käyttöönotto. Niitä ennen potilaat voivat pahoin ja oksentelivat jo syöpäpoliklinikassa. Ne estävät pahoinvointikeskuksen aktivoitumisen serotoniinireitin kautta sitoutumalla 5-HT₃-reseptoreihin sekä perifeerisesti että keskushermostossa (4). Näin ne estävät tehokkaasti akuuttia pahoinvointia, koska serotoniinipäästön huippu ajoittuu ensimmäisen vuorokauden ajalle syöpälääkehoidon annosta. Viivästyneen pahoinvoinnin hoidossa nämä lääkkeet ovat yleensä varsin tehoittomia.

Suomessa on markkinoilla kolme setronia; granisetroni, ondansetroni ja palonosetroni. Granisetronista on saatavilla myös transkutanaaminen valmiste, joka vapauttaa lääkettä tasaisesti

TAULUKKO 1. Parenteraalisesti annosteltavien syöpälääkkeiden luokittelu pahoinvointia aiheuttavan riskin mukaan ilman pahoinvointia ehkäisevää lääkehoitoa (4,5).

Suuri (yli 90 % potilaista kokee pahoinvointia)
Antrasykliiniin ja syklofosfamidin yhdistelmähoito, dakarbatsiini, doksorubiini ≥ 60 mg/m ² , epirubiini > 90 mg/m ² , ifosfamidi ≥ 2 g/m ² , karboplatiini AUC > 4 , karmustiini > 250 mg/m ² , sisplatiini, streptotsosiini, syklofosfamidi ≥ 1500 mg/m ²
Kohtalainen (30 %–90 % potilaista kokee pahoinvointia)
Atsatiidiini, bendamustiini, busulfaani > 4 mg, daktinomyysiini, daunorubiini, doksorubiini < 60 mg/m ² , epirubiini > 20 mg/m ² ja < 90 mg/m ² , idarubiini, ifosfamidi < 2 g/m ² , irinotekaani, karboplatiini AUC < 4 , karmustiini < 250 mg/m ² , melfalaani, metotreksaatti ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatiini, pegyloitu liposomaalinen irinotekaani, syklofosfamidi < 1500 mg/m ² , sytarabiini > 200 mg/m ² , temtsoolomidi, tiotepa, trabektediini
Pieni (10 %–30 % potilaista kokee pahoinvointia)
Aflibersepti, bortetsomibi, brentuksimabivedotiini, dosestakseli, epirubiini ≤ 20 mg/m ² , eribuliini, etoposidi, fluorourasiili, gemsitabiini, gemtutumabi-otsogamisiiili, inotutumabi-otsogamisiiini, ipilimumabi, kabatsitakseli, karfiltsomibi, liposomaalinen pegyloitu doksorubiini, metotreksaatti > 50 mg/m ² < 250 mg/m ² , mitoksantroni, mitomyysiini, paklitakseli, paklitakselialbumiini, pemtreksedi, sytarabiini 100 – 200 mg/m ² , topotekaani, trastutsu-mabientansiini, vinfluniini
Vähäinen (< 10 % potilaista kokee pahoinvointia)
Alemtutumabi, atetsolitsumabi, avelumabi, bevasitumabi, bleomyysiini, busulfaani < 4 mg, daratumumabi, durvalumabi, elotutumabi, fludarabiini, kladriibiini, klorambusiili, melfalaani, metotreksaatti ≤ 50 mg/m ² , nivolumabi, obinutumabi, ofatumumabi, panitumumabi, pegaspargaasi, pembrolitsumabi, pertutumabi, piksantroni, ramusirumabi, rituksimabi, setuksimabi, semiplimabi, sytarabiini ≤ 100 mg/m ² , temsrolimuusi, trastutumabi, vinblastiini, vindesiini, vinkristiini, vinorelbiini

ti seitsemän vuorokauden ajan. Palonosetronilla on muista setroneista poikkeavan pitkä puoliintumisaika, noin 40 tuntia, minkä vuoksi sen on arveltu tehoavan muita setroneita paremmin niin akuuttiin pahoinvointiin kuin viivästyneen pahoinvoinnin käynnistymiseenkin (4).

Setronit ovat yleensä hyvin siedettyjä, ja niiden yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ummetus, ripuli, päänsärky ja huimaus. Erityisesti ummetus yhdessä suolilamaa aiheuttavan syöpä- tai opioidilääkityksen kanssa voi lisätä pahoinvointia. Setroneita käyttävän potilaan ummetuslääketarve tulee aina arvioida yksilöllisesti. Ne voivat aiheuttaa myös annosriippuvaista korjatun QT-ajan (QTc) pidentymis-

TAULUKKO 2. Suun kautta annosteltavien syöpälääkkeiden luokittelu pahoinvointia aiheuttavan riskin mukaan ilman pahoinvointia ehkäisevää lääkehoitoa (4,5).

Suuri ja kohtalainen (≥ 30 % potilaista kokee pahoinvointia)
Binimetinibi, bosutinibi, enkorafenibi, estramustiini, imatinibi, kritsotinibi, lenvatinibi, midostauriini, niraparibi, prokarbatsiini, seritinibi, syklofosfamidi, temtsoolomidi, trofosfamidi, vinorelbiini
Pieni ja minimaalinen (< 30 % potilaista kokee pahoinvointia)
Abemasiklibi, afatinibi, aksitinibi, alektinibi, beksaroteeni, brigatinibi, dabrafenibi, dasatinibi, erlotinibi, etoposidi, everolimuuksi, fludarabiini, gefitinibi, gilteritinibi, hydroksiurea, ibrutinibi, idelalisibi, iksatsomibi, kapetitabiini, kabotsantinibi, klorambusiili, larotrektrinibi, lapatinibi, lenalidomidi, lorlatinibi, melfalaani, metotreksaatti, mitotaani, neratinibi, nilotinibi, olaparibi, osimertinibi, palbosi-klibi, patsopanibi, pomalidomidi, ponatinibi, regorafenibi, ribosiklibi, ruksolitinibi, sorafenibi, sunitinibi, tegafuuri/urasiili, topotekaani, tipirasiili/trifluridiini, tivotsanibi, trametinibi, vandetanibi, venetoklaksi, vemurafenibi, vismodegibi

tä, joka on huomioitava etenkin ondansetronia käytettäessä (4).

Neurokiniinireseptori 1:n (NK₁-reseptori) salpaajat estävät substanssi p:n sitoutumisen sen luonnolliseen reseptoriin eli NK₁-reseptoriin. NK₁-reseptorin salpaajat estävät viivästyntä pahoinvointia, ja ne yhdistetään aina setroni- ja deksametasonilääkitykseen. Suomessa markkinoilla ovat aprepitantti-, fosaprepitantti- ja netupitantti-lääkkeet. Viimeksi mainittu on saatavilla vain suun kautta otettavana palonosetronin yhdistelmävalmisteena. NK₁-reseptorin salpaajien tavallisimpia haittavaikutuksia ovat päänsärky, nikottelu ja ummetus.

NK₁-reseptorin salpaajat ovat kohtalaisia sytokromi P₄₅₀-3A4:n (CYP3A4) estäjiä ja voivat vaikuttaa useiden lääkkeiden ja solunsalpaajien farmakokinetiikkaan (4). Deksametasonianosta suositellaan pienennettäväksi lähes puolella, mikäli lääkettä käytetään yhtäaikaa NK₁-reseptorin salpaajan kanssa. Myös ehkäisyvalmisteiden teho ja varfariinin hoitotasapaino saattavat heikentyä.

Aprepitantn yhteisvaikutukset ovat voimakkaampia sen ensivaiheen aineenvaihdunnan vuoksi. Siksi on noudatettava varovaisuutta trabektediin, irinotekaaniin ja ifosfamidin osalta, sillä yksittäisiä potilastapauksia esimerkiksi

TAULUKKO 3. NK₁-reseptorin ja 5-HT₃-reseptorin salpaajien annossuositus.

NK ₁ -reseptorin salpaaja	Antoreitti	Annos
Aprepitantti	Suun kautta	125 mg/vrk 1 ja 80 mg/vrk:t 2–3
Fosaprepitantti	Parenteraalinen	150 mg/vrk 1
Netupitantti ja palonosetroni ¹	Suun kautta	300 mg/0,5 mg/vrk 1
5-HT ₃ -reseptorin salpaaja	Antoreitti	Annos
Granisetroni	Parenteraalinen	1 mg
	Suun kautta	1–2 mg
	Transdermaalinen	3,1 mg/24 h 7 vrk:n ajan
Ondansetroni	Parenteraalinen	8 mg
	Suun kautta	16 mg
Palonosetroni	Parenteraalinen	0,25 mg
	Suun kautta	0,5 mg

¹Netupitantti on saatavilla vain yhdistelmävalmisteena palonosetronin kanssa (4,5).

ifosfamidin aiheuttamasta neurotoksisuuden lisääntymisestä on julkaistu, vaikka yhteisvaikutuksen kliininen merkitys onkin epäselvä (4,7). Lisäksi fosaprepitantin ja antrasykliinin antamista samaan perifeeriseen suoneen tulee välttää paikallisen laskimotulehduksen riskin pienentämiseksi (8).

Deksametasoni on setronien ja NK₁-reseptorin salpaajien rinnalla syöpälääkehoidon pahoinvoinninelääläkityksen tukilääke. Sen vaikutusmekanismi on monitekijäinen ja osin tuntematon (4). Haittavaikutuksena ilmenee muun muassa unihäiriöitä, dyspepsiaa ja verengluukoosipitoisuuden suurenemista.

Metoklopramidi toimii D₂-reseptorin salpaajana sekä lisää kolinergisen ja serotonergisen aktiivisuutensa kautta mahan ja suolen motiliteettia. Sen haittavaikutuksina esiintyy sekä sedaatiota että ekstrapyramidaalioireita (4).

Olantsapiini on dopamiinireseptoreihin vaikuttava lääke. Se on todettu tehokkaaksi viivästyneen pahoinvoinnin estohoidossa lisättyinä deksametasonin, setronin ja NK₁-reseptorin salpaajan yhdistelmähoitoon tai viimeksi mainitun korvaajana 5–10 mg:n annoksella (4,7). Haittavaikutuksina esiintyyvää sedaatiota voidaan vähentää ottamalla lääke iltaisin tai pienentämällä annos 2,5 mg:aan (4).

Bentsodiatsepiinit. Vaikeasti hoidettava ennakoiva pahoinvointi välittyy pääosin aivo-kuorelta tulevista signaaleista. Sen hoidossa bentsodiatsepiinit voivat auttaa, erityisesti jos potilaalla esiintyy ahdistusta ja pelkoa (4).

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyn hoitosuositukset

Kaikki kolme syöpälääkehoidon pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyn hoitosuosituksista ovat suuntalinjoiltaan samantapaisia. NCCN:n suositus sisältää estolääkityksen vaihtoehtona myös kannabinoideit, joilla ei ole myyntilupaa Euroopassa.

Suosituksissa hoidon tavoitteena on pahoinvoinnin ja oksentelun täydellinen ehkäiseminen. Pahoinvointiriski on suoraan verrannollinen edellisen hoitojakson yhteydessä koettuun pahoinvointiin, mikä korostaa asianmukaisen ja riittävän ehkäisevän pahoinvointilääkityksen tarvetta jo potilaan ensimmäisen syöpälääkehoidon yhteydessä (9).

Akuutin pahoinvoinnin estolääkitys pitää aloittaa ennen hoitoa ja kattaa 24 tunnin aikajakson hoidon jälkeen. Viivästyneen pahoinvoinnin estolääkityksen tulee kattaa vähintään kolme vuorokautta suuren riskin ja kaksi vuorokautta kohtalaisen riskin pahoinvointia aiheuttavan hoidon jälkeen (3–5). Estolääkkeiden antaminen suun kautta tai suoneen on yhtä tehokasta, ellei potilas oksentele.

Useita päiviä kestävässä hoidoissa pahoinvoinnin estolääkitys suunnitellaan kaikki hoitopäivät kattaviksi ja huomioidaan mahdollinen viivästyneen pahoinvoinnin riski hoidon päättymisen jälkeen. Suunnittelussa on huomioidava myös se, minä päivinä annetaan eniten pahoinvointia aiheuttavat lääkeaineet ja koh-

TAULUKKO 4. Suositellun pahoinvoinnin estolääkityksen vaihtoehdot suuren, kohtalaisen, pienen ja minimaalisen riskin pahoinvointia aiheuttavalle parenteraaliselle syöpälääkehoidolle (4,5). Suuren pahoinvointiriskin syöpälääkehoidossa suositellaan hoitovaihtoehtoa A. Jos syöpälääkehoito ei sisällä sispitatiinia, voidaan valita hoitovaihtoehto C, tai jos halutaan minimoida deksametasonin käyttö, voidaan valita hoitovaihtoehto B. Kohtalaisen pahoinvointiriskin syöpälääkehoidossa suositellaan hoitovaihtoehtoa D, ja jos halutaan minimoida deksametasonin käyttö, suositellaan hoitovaihtoehtoa E. Potilaskohtaiset riskitekijät huomioiden voidaan valita hoitovaihtoehto F.

Suuren riskin pahoinvointia aiheuttavan parenteraalisen syöpälääkehoidon pahoinvoinnin estolääkitys. Valitse hoitovaihtoehto A (suositeltu), B tai C.	
Hoitopäivä 1	Hoitopäivät 2–4
Hoitovaihtoehto A, suositeltu Olantsapiini 5–10 mg p.o. NK ₁ -reseptorin salpaaja 5-HT ₃ -reseptorin salpaaja Deksametasoni 12 mg p.o. tai i.v.	Aprepitantti 80 mg p.o. päivinä 2–3, jos käytetty päivänä 1 Olantsapiini 5–10 mg p.o. Deksametasoni 8 mg p.o.
Hoitovaihtoehto B Olantsapiini 5(–10) mg p.o. Palonosetroni 0,25 mg i.v. Deksametasoni 20 mg p.o. tai i.v.	Olantsapiini 5–10 mg p.o.
Hoitovaihtoehto C NK ₁ -reseptorin salpaaja 5-HT ₃ -reseptorin salpaaja Deksametasoni 12 mg p.o. tai i.v.	Aprepitantti 80 mg p.o. päivinä 2–3, jos käytetty päivänä 1 Deksametasoni 8 mg p.o.
Kohtalaisen riskin pahoinvointia aiheuttavan parenteraalisen syöpälääkehoidon pahoinvoinnin estolääkitys. Valitse hoitovaihtoehto D, E tai F.	
Hoitopäivä 1	Hoitopäivät 2–3
Hoitovaihtoehto D 5-HT ₃ -reseptorin salpaaja Deksametasoni 12 mg p.o. tai i.v.	Deksametasoni 8 mg p.o.
Hoitovaihtoehto E Olantsapiini 5–10 mg p.o. Palonosetroni 0,25 mg i.v. Deksametasoni 12 mg p.o. tai i.v.	Olantsapiini 5–10 mg p.o.
Hoitovaihtoehto F NK ₁ -reseptorin salpaaja 5-HT ₃ -reseptorin salpaaja Deksametasoni 12 mg p.o. tai i.v.	Aprepitantti 80 mg p.o., jos käytetty päivänä 1 +/- deksametasoni 8 mg p.o.
Pienen riskin pahoinvointia aiheuttavan parenteraalisen syöpälääkehoidon pahoinvoinnin estolääkitys	
Hoitopäivä 1	–
Deksametasoni 8–12 mg p.o. tai i.v. tai Metoklopramidi 10–20 mg p.o. tai i.v. tai 5-HT ₃ -reseptorin salpaaja	–
Minimaalisen riskin pahoinvointia aiheuttavan parenteraalisen syöpälääkehoidon pahoinvoinnin estolääkitys	
Hoitopäivä 1	–
Ei estolääkitystä	–

i.v. = laskimoon, p.o. = suun kautta

distettava tehokkain pahoinvoinnin estohoito ajallisesti oikein.

Suuren riskin pahoinvointia aiheuttava parenteraalinen hoito. Suuren riskin pahoin-

vointia aiheuttavan parenteraalisen syöpälääkehoidon estolääkitykseksi suositellaan ensisijaisesti neljän lääkkeen yhdistelmää: olantsapiinia, deksametasonia, setronia ja NK₁-reseptorin

TAULUKKO 5. Suositeltu pahoinvoinnin estolääkitys suun kautta otettavan syöpälääkehoidon yhteydessä (4,5).

Pahoinvoinnin riskiluokitus	Hoitopäivänä
Suuri ja kohtalainen riski	5-HT ₃ -reseptorin salpaaja
Pieni ja minimaalinen riski	Metoklopramidi 5-HT ₃ -reseptorin salpaaja

TAULUKKO 6. Läpilyöntipahoinvoinnin hoidossa käytettävät lääkkeet (4,5). NK₁-reseptorin salpaajia ei käytetä läpilyöntipahoinvoinnin hoidossa. Dopamiinireseptorin salpaajina tunnettuja psyykenlääkkeitä voidaan käyttää läpilyöntipahoinvoinnin estolääkityksessä. Skopolamiinin antikolinerginen vaikutus, joka estää syljen ja ruuansulatuskanavan eritteiden muodostumista, voi tätä kautta tuoda lisätehoa. Periaatteena on käyttää lääkkeitä, jotka ovat vaikutusmekanismiltaan erilaisia kuin potilaalla jo käytössä olevat, ja toisaalta välttää esimerkiksi kahden psyykelääkkeen käyttämistä yhtäaikaa.

Lääke	Annos
5-HT₃-reseptorin salpaajat	
Granisetroni	1–2 mg p.o. tai i.v. tai transkutaanisesti 3,1 mg/24 h
Ondansetroni	6–24 mg p.o. tai 8–16 mg i.v.
Glukokortikoidit	
Deksametasoni	12 mg p.o. tai i.v.
Dopamiinireseptorin salpaajat: metoklopramidi ja psyykenlääkkeet	
Metoklopramidi	10 mg p.o. tai i.v. 4–6 h välein, enintään 30 mg/vrk
Olantsapiini	5–10 mg p.o.
Proklooriperatsiini	5 mg peräsuoleen 12 h välein tai 10 mg p.o. tai i.v. 6 h välein
Haloperidoli	0,5–2 mg p.o. tai i.v. 4–6 h välein
Bentsodiatsepiinit	
Loratsepaami	0,5–1 mg p.o. tai i.v. 6 h välein
Muut	
Skopolamiini	1,5 mg transkutaanisesti 72 h välein

i.v. = laskimoon, p.o. = suun kautta

salpaajaa (**TAULUKKO 4**) (4,5). Rintasyövän syklofosfamidi- ja antrasykliiniyhdistelmähoidossa deksametasonin antaminen vain hoitopäivänä riittää. Deksametasoniannoksen räätälöinnillä, esimerkiksi pienentämällä sitä tai korvaamalla se olantsapiinilla hoidon jälkeisinä päivinä, voidaan vähentää sen aiheuttamia haittoja.

Kohtalaisen riskin pahoinvointia aiheuttava parenteraalinen hoito. Yleensä setroni ja deksametasoni riittävät kohtalaisen pahoin-

vointiriskin hoitamiseen (**TAULUKKO 4**). Karboplatiinipohjaisten hoitojen yhteydessä ja jos potilaalla on yksilöllisiä riskitekijöitä pahoinvoinnin kehittymiselle, voidaan hoitoon yhdistää NK₁-reseptorin salpaaja, valita setroniksi palonosetroni yhdistettynä olantsapiiniin tai jatkaa deksametasonin antamista vielä hoitopäivän jälkeen.

Pienen tai minimaalisen riskin pahoinvointia aiheuttava parenteraalinen hoito. Pienen riskin pahoinvointia aiheuttavan parenteraalisen syöpälääkehoidon estolääkitykseksi suositellaan deksametasonia, setronia tai metoklopromidia. Minimaalisen riskin pahoinvointia aiheuttavalle syöpälääkehoidolle ei rutiinimaisesti suositella estolääkitystä (**TAULUKKO 4**).

Suun kautta otettava syöpälääkitys. Suuren ja kohtalaisen pahoinvoinnin riskin oraalisen syöpälääkehoidon yhteyteen suositellaan setronia (4,5). Pienen ja minimaalisen pahoinvoinnin riskin oraalisen syöpälääkehoidon yhteyteen suositellaan metoklopromadia tai setronia (**TAULUKKO 5**).

Läpilyöntipahoinvoinnin hoidossa mikään lääke ei ole muita parempi (3–5). Lyhytvaikutteista setronia suositellaan käytettäväksi läpilyöntipahoinvointiin enintään 1–2 päivän ajan syöpälääkehoidon jälkeen. Pitkävaikutteisen palonosetronin jälkeen se ei tuo lainkaan lisähyötyä, koska pahoinvointi on aina helpompi estää kuin hoitaa jo käynnistynyttä pahoinvointia. Hoitovaihtoehdot esitetään **TAULUKOSSA 6**.

Estolääkityksen yksilöllinen räätälöinti

Suurin osa syöpälääkehoidoista on yhdistelmä-lääkityksiä, jotka voivat aiheuttaa yhdessä suuremman pahoinvointiriskin kuin yksinään.

Yksittäisen potilaan pahoinvoinnin estohoito on räätälöitävä syöpälääkehoidon emetogeenisen potentiaalin ja potilaskohtaisten riskitekijöiden perusteella. Näitä ovat naissukupuoli, alle 50 vuoden ikä, herkkyys matkapahoinvointiin, raskaudenaikainen pahoinvointi, aiempi pahoinvointi syöpälääkehoidon yhteydessä, alkoholipitoisten juomien vähäinen käyttö, ahdistus syöpälääkehoitojen yhteydessä sekä ennakoasenne pahoinvointiin (4,10). Yhdestä

kolmeen riskitekijän yhteydessä tarvitaan tehokkaampaa estolääkitystä.

Erityisesti potilaan psyykinen ahdistus ja pelko on huomioitava ja hoidettava tarvittaessa myös loratsepaamilla sekä psykososiaalisella tuella. Syöpälääkehoito ja deksametasoni voivat yhdessä provosoida dyspepsiaa, joka voi muistuttaa pahoinvointia. Tämän vuoksi suositellaan tarvittaessa histamiinin H₂-reseptorin tai protonipumpun salpaajalääkitystä.

Syöpäpotilaalla voi ilmetä pahoinvointia myös muista syistä. Näitä ovat esimerkiksi ummetus, opioidilääkitys, aivoetäpesäkkeet, gastropareesi, askites sekä elektrolyyttihäiriöt, kuten hyperkalsemia, hyponatremia ja hyperglykemia. Pahoinvoinnin taustalta on hyvä tunnistaa nämä syyt ja hoitaa ne (4).

Pohdinta

Polikliinisten syövänhoitoyksiköiden toiminnan tehostamisen tarpeen vuoksi pahoinvoinnin estolääkitykset kirjoitetaan Suomessa yleensä reseptille. Potilaat ohjeistetaan ottamaan lääkkeet jo kotona ennen hoitoon tuleamista, jolloin hoidot pystytään toteuttamaan nopeammin hoitoyksiköissä. Tämän vuoksi Kela-korvattavuus vaikuttaa estolääkkeiden valintaan.

Esimerkiksi suun kautta otettavan palonsetronin korvattavuuden puuttuminen rajoittaa lääkkeen käyttöä yksinään. Usean uuden lääkkeen ottaminen kotona ennen syöpälääkehoitoa ja sen jälkeen nostaa sairaanhoitajien antaman lääkeohjauksen avainasemaan. Potilaiden voi olla joskus vaikeaa sitoutua pahoinvoinnin estolääkitykseen, jos pahoinvointia ei ole.

Jos potilaalla on voimakasta pahoinvointia maksimaalisesta pahoinvoinnimestolääkityksestä huolimatta eikä syöpälääkehoidon tavoite ole kuratiivinen, hoitoa on syytä jatkaa vähemmän pahoinvointia aiheuttavalla lääkehoidolla tai keskustella potilaan kanssa loppuvaiheen elämänlaadusta ja mahdollisesti hoidon lopettamisesta.

Uudet kohdennetut suun kautta otettavat syöpälääkkeet ovat lisääntyneet, ja potilaat käyttävät niitä usein kuukausien tai jopa vuosien ajan. Pahoinvoinnista ja sen vaikutuksesta

Ydinasiat

- ▶ Syöpälääkehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu voidaan ehkäistä tehokkaasti, jos potilaan lääkitys räätälöidään yksilöllisesti.
- ▶ Tehokas pahoinvoinnin estolääkitys saavutetaan yhdistämällä eri vaikutusmekanismeihin kohdistuvia lääkityksiä.
- ▶ Keskeisimpien lääkeaineiden vaikutus syöpälääkehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin estossa kohdistuu 5-HT₃-, NK₁- ja dopamiinireseptoreihin.

elämänlaatuun tarvitaankin lisää tutkimusta erityisesti näiden lääkkeiden osalta. Yllättävästi lääkärin havainnointikyky ohjaa myös tiedossa oleva syöpälääkkeen pahoinvointia aiheuttaman ominaisuuden luokitus: vähän pahoinvointia aiheuttavaa erlotinibia saavien potilaiden pahoinvoinnista jopa 66 % jää lääkäreiltä tunnistamatta, kun taas paljon pahoinvointia aiheuttavaa sisplatiinia saavien potilaiden pahoinvoinnista jää lääkäreiltä huomioimatta vain 31 % (11).

Pahoinvointi saattaa myös kehittyä eri reittiä kuin oksentelu, ja se on usein aliarvioitu kliinissä tutkimuksissa, joissa keskitytään oksentelun esiintymisen arvioimiseen. Pahoinvoinnin ja oksentelun havaitsemista voidaan parantaa liittämällä syöpälääkehoitoon potilaiden omat oireraportit (patient-reported outcomes), joilla on parannettu potilaiden elämänlaatua, pidentetty elinaikaa ja vähennetty päivystyskäyntejä (12).

Tutkimusten mukaan pahoinvoinnin estohoidon hoitosuosituksen noudattaminen on käytännössä vajavaista sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa (12,13). Suurin hoitosuosituksen toteutumisen este oli lääkärin mieltyminen tiettyyn lääkitykseen (12).

Uusien pahoinvoinnin estosuositusten käytäntöön tuomista voidaan nopeuttaa koulutuksen lisäksi hyödyntämällä sähköisen potilas-tietojärjestelmän syöpälääkehoitosovelluksen ominaisuuksia tuomalla suositusten mukainen estolääkitys valmiina ehdotuksena lääkärille hä-

nen määrätessään syöpälääkehoitoa. Potilastietojärjestelmän ominaisuuksien hyödyntäminen valkosolukasvutekijöiden kustannustehokkaassa käyttöönotossa todettiin hiljattain syöpätautien vertaisarvioinnissa toimivaksi ja lääkärin työtä helpottavaksi keinoksi (14).

Lopuksi

Tutkimukset täydentävän lääketieteen käytöstä syöpälääkehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin

ja oksentelun ehkäisyssä ovat niukkoja, ja tältä osin tarvitaan lisätutkimuksia. Akupunktuurin hyödyntämisestä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä on jo saatu lupaavia tuloksia (15). Virtuaalitodellisuutta ja mindfulnessia hyödyntämällä on saatu vastetta hammastoinenpiteiden aiheuttaman kivun ja pelon hoidossa (16). Ehkä aihetta olisi syytä tutkia myös syöpälääkehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa? ■

MAARIT BÄRLUND, LT, DI, vs. ylilääkäri, terveydenhuollon tietotekniikan erityispätevyys
@BarlundMaarit

MINNA TANNER, osastonylilääkäri, dosentti
Tampereen yliopistollinen sairaala, syövänhoidon vastuualue

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Minna Tanner: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Finland, Pfizer, Novartis, Lilly, Astra Zeneca, Teva, MSD, SOBI, Amgen, Abcur, Pierre-Fabre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche Finland, Pfizer, MSD, Teva, Astra Zeneca), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n puheenjohtaja, BIG (Breast International Group) voting member, Pirkanmaan Syöpäyhdistyksen hallituksen jäsen), hankkeet (kansallinen päätökijä lääketutkimuksessa: Roche, Novartis, Abbvie, Orion, Boehringer Ingelheim)

Maarit Bärlund: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Rintasyöpäyhdistys, Roche, Astellas Pharma), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n hallituksen varajäsen, Lääkkeiden hintalautakunnan asiantuntijaryhmän varajäsen), hankkeet (Terveydenhuollon kansallinen laaturekisterihanke, eturauhassyövän pilottilaaturekisteri, PSHP syövänhoidon verkkopoliklinikan ohjausryhmän puheenjohtaja)

KIRJALLISUUTTA

- Vidall C, Fernández-Ortega P, Cortinovis D, ym. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015;23:3297–305.
- Di Maio M, Basch E, Bryce J, ym. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;5:319–25.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, ym. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Antiemetic guideline 2011*. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). *Ann Oncol* 2016;27:119–33.
- Antiemesis guideline. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. www.nccn.org.
- Hesketh P, Kris M, Basch E, ym. *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. *J Clin Oncol* 2020;1:1–308.
- Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 374:1356–67.
- Sunela K, Bärlund M. Ifosfamidin aiheuttama enkefalopatia. *Duodecim* 2016; 132:314–7.
- Patel P, Leeder SJ, Piquette-Miller M, ym. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2148–62.
- Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, ym. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007;5:497–503.
- Puri S, Hyland KA, Weiss K, ym. Prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting from patient-reported and genetic risk factors. *Support Care Cancer* 2018;26:2911–8.
- Basch E, Deal AM, Dueck AC, ym. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017;318:197–8.
- Dielenseger P, Börjeson S, Vidall C, ym. Evaluation of antiemetic practices for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): results of a European oncology nurse survey. *Support Care Cancer* 2019;27:4099–106.
- Mahendraratnam N, Farley JF, Basch E, ym. Characterizing and assessing antiemetic underuse in patients initiating highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2019;12:4525–34.
- Bärlund M, Leskelä R-L, Tiainen L, ym. Vertaiskehittäminen paljasti mahdollisuuden kustannusten hallintaan. *Suom Lääkäril* 2020;75:620–2.
- Ma TT, Zhang T, Zhang GL, ym. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with acupuncture: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18828.
- López-Valverde N, Muriel Fernández J, López-Valverde A, ym. Use of virtual reality for the management of anxiety and pain in dental treatments: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:1025.