

**NORA HAGELBERG**  
LT, ma. osastonylilääkäri  
TYKS, kipupoliklinikka, ATEK-  
klinikka  
nora.hagelberg@tyks.fi

## Metyylinaltreksoni – täsmälääke opioidiummetuksen hoitoon

- Opioidihoitoon liittyvä ummetus on kliinisesti merkittävä ongelma, joka heikentää potilaiden elämänlaatua ja saattaa rajoittaa opioidin riittävää annostelua.
- Metyylinaltreksoni on uusi opioidireseptoriantagonisti, joka kumoaa opioidien vaikutuksen suolistossa heikentämättä niiden kipua lievittävää vaikutusta.
- Metyylinaltreksoni voi lievittää opioidiummetusta saattohoitopotilaalla silloin, kun perinteiset hoitokeinot ovat osoittautuneet riittämättömiksi.

Opioideja käytetään keskivaikean ja vaikean akuutin kivun, syöpäkivun ja muusta syystä johtuvan pitkäkestoisen kivun hoidossa. Niiden käyttöön liittyy haittavaikutuksia, jotka voivat heikentää potilaiden elämänlaatua, rajoittaa lääkkeen käyttöä ja johtaa riittämättömään kivunlievitykseen (1,2).

Ummetus on tavallisin opioidien haittavaikutus. Opioidien käyttöön liittyvää ummetusta esiintyy muusta kuin syövästä johtuvan kivun hoidossa 41-57 %:lla (1,3,4) ja syöpäkivun hoidossa jopa 90 %:lla potilaista (5). Saattohoidossa olevilla potilailla opioidilääkitykseen liittyvää ummetusta voivat lisätä potilaan perussairaus ja muut käytössä olevat lääkkeet. Ummetusta kohtaan ei kehity ajan myötä toleranssia.

Ummetuksen hoidossa käytetään lääkkeetömiä keinoja ja ulostuslääkkeitä. Lääkkeet lisäävät suolen sisältöä, stimuloivat suolen toimintaa tai toimivat osmoottisella mekanismilla (6). Opioidiummetuksen hoidossa perinteiset keinot ovat teholtaan usein riittämättömiä erityisesti silloin, kun opioidin annos on suuri tai potilaalla on myös muita ummetusta lisääviä tekijöitä. Vaikea ummetus saattaa johtaa siihen, ettei potilas pysty käyttämään opioidilääkitystä riittävien annoksin. Tuoreen tutkimuksen mukaan 33 % opioidilääkitystä käyttäneistä henkilöistä vähensi opioidin käyttöä, jätti annoksen ottamatta tai lopetti lääkkeen käytön ummetusta lievittääkseen, kun laksatiivilääkitys oli tehoton (2). Yhdeksällä kymmenestä henkilöistä kipu voimistui opioidilääkityksen vähentämisen jälkeen.

### Opioidiummetuksen mekanismi

Endogeeniset opioidit osallistuvat suoliston toiminnan säätelyyn sekä keskushermoston että suoliston hermosoluissa sijaitsevien opioidireseptorien kautta. Nykykäsityksen mukaan opioidien vaikutukset suolistossa ovat ummetuksen kehittymisen kannalta merkittävämpiä kuin sentraaliset mekanismit (7).

Ohut- ja paksusuolen myenterisessä ja submukosaalisessa hermopunoksessa sijaitsevien  $\mu$ -reseptorien aktivoituminen häiritsee suolen normaalia toimintaa vähentämällä suoliston hermosolujen sähköistä toimintaa, hidastamalla peristaltiikkaa ja vähentämällä nesteenerittymistä suoleen (8). Tällöin suolen sisällön läpikulku-aika pitenee, mahalaukun tyhjeneminen hidastuu ja gastroesofageaalinen refluksi lisääntyy. Kliinisesti potilaalle voi kehittyä



Petr. Jozsik/Reuters/Lehtikuva

**Kirjallisuutta**

- 1 Cook SF, Lanza L, Zhou X ym. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1224–32.
- 2 Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C ym. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European patient survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35–42.
- 3 Kalso E, Edwards J, Moore A, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372–80.
- 4 Mahowald ML, Singh JA, Majeski P. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic. *Arthritis & Rheum* 2005;52:312–21.
- 5 Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998;12:375–82.
- 6 Arkkila PET. Kroonisen vaikean ummetuksen diagnostiikka ja hoito. *Suom Lääkäril* 2002;57:1785–9.
- 7 Sternini C, Patierno S, Selmer IS, Kirschgessner A. The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 suppl 2:3–16.
- 8 Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. Review article. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:103–13.
- 9 Paakkari P. Metyylinaltreksoni. *TABU* 2009;nrro 1:22–3.
- 10 Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste. Valmisteyhteenveto <http://www.emea.europa.eu/human-docs/PDFs/EPAR/relistor/H-870-Pl-fi.pdf>
- 11 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M ym. Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:469–75.
- 12 Yuan CS, Foss JF, Osinski J ym. The safety and efficacy of oral methylnaltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:467–75.
- 13 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M ym. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367–72.
- 14 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M ym. Effects of enteric-coated methylnaltrexone in preventing opioid-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:398–404.
- 15 Yuan CS, Wei C, Foss JF ym. Effects of subcutaneous methylnaltrexone on morphine-induced peripherally mediated side effects: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:118–23.
- 16 McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006332. DOI: 10.1002/14651858.CD006332.pub2.
- 17 Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiol* 1997;87:765–70.

opioidien aiheuttama suoliston toiminnanhäiriö (opioidi-induced bowel dysfunction, OBD), johon liittyviä oireita ovat kovat ja kuivat ulosteet, ulostamisvaikeus, tunne suolen epätavallisuudesta tyhjenemisestä, vatsan turvotus, suolikaasun kertyminen ja lisääntynyt refluksi. Ummetus on näistä yleisin oire (2).

**Metyylinaltreksoni**

Metyylinaltreksoni (Relistor 12 mg/0,6 ml injektioneste, Wyeth Oy) on heinäkuussa 2008 myyntiluvan saanut lääke, joka on tarkoitettu opioidiummetuksen hoitoon pitkälle edennytä sairautta sairastavilla ja palliativista hoitoa saavilla potilaille silloin, kun tavallisilla ulostuslääkkeillä saavutettu vaste on ollut riittämätön (9).

Metyylinaltreksonin suositusannos aikuisille on 8 mg (potilaan paino 38–61 kg) tai 12 mg (potilaan paino 62–114 kg). Lääke annostellaan kerta-annoksena ihon alle joka toinen päivä. Kaksi perättäistä annosta 24 tunnin välein voidaan antaa potilaalle vain silloin, kun ensimmäisen päivän annoksen jälkeen suoli ei ole toiminut. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annosta tulee pienentää. (10)

Metyylinaltreksoni on opioidireseptoriaantagonisti, joka salpaa  $\mu$ -reseptoreja keskushermoston ulkopuolella. Se estää opioidien vaikutuksia suolistossa syrjäyttämällä opioidimolekyylin reseptorista tai estämällä sen kiinnittymisen reseptoriin. Koska metyylinaltreksoni ei läpäise veri-aivoestettä, se ei heikennä opioidien sentraalisia kipua lievittäviä vaikutuksia. Siten metyylinaltreksoni lievittää ummetusta vaikuttamatta opioidien kipua lievittävään tehoon.

Metyylinaltreksoni (metyylinaltreksonibromidi) on naltreksonin N-metyyli johdos. Ihon alle annettuna lääke imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan alle 30 minuutin kuluessa. Metyylinaltreksoni metaboloituu vähäisessä määrin metyyli-6-naltreksoni-isomeereiksi, jotka kanta-aineen tavoin salpaavat  $\mu$ -reseptoreja, sekä metyylinaltreksoni-sulfaatiksi, joka on inaktiivinen. Lääke erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan ja ulosteeseen. Eliminaation puoliintumisaika on noin 8 tuntia. Metyylinaltreksonilla ei ole kuvattu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa (10).

**Vaikutus ummetukseen**

Metyylinaltreksoni kumoaa opioidin vaikutuksen suoliston läpikulkuaikaan kokonaan tai lähes kokonaan terveillä henkilöillä ja myös metadonikorvaushoidossa olevilla potilailla (11–15). Tuoreessa Cochrane-katsauksessa todettiin, että terveillä henkilöillä morfiinin kerta-annoksen jälkeen suolen sisällön läpikulkuaika oli keskimäärin 52 minuuttia lyhyempi metyylinaltreksonia saaneilla lumeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli 32–73 min). Opioidin annostelun jälkeen suolen sisällön läpikulkuaika metyylinaltreksoniryhmässä vaihteli välillä 93–110 minuuttia ja lumeryhmässä 140–163 minuuttia (16). Metyylinaltreksonin on raportoitu myös kumoavan opioidin vaikutuksen mahalaukun tyhjenemisnopeuteen (17).

Metyylinaltreksonin tehoa opioidiummetuksen hoidossa on tutkittu kolmessa satunnaisesti tutkimuksessa, joista kaksi oli lumenkontrolloituja ja yksi annos-vastetutkimus (13,18,19). Yuan työtovereineen tutki metyylinaltreksonin vaikutusta 22 metadoniyläpito-hoidossa olevalla potilaalla, joilla oli opioidilääkitykseen liittyvä ummetus (13). Potilaiden metadoniannokset vaihtelivat välillä 30–100 mg/vrk. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko metyylinaltreksonia tai lumetta suonensisäisesti. Kaikkien metyylinaltreksoniryhmän potilaiden suoli toimi lääkkeen antamisen jälkeen, mutta lumeryhmässä yksikään potilas ei saanut vastetta ( $p < 0,001$ ). Metyylinaltreksoniryhmän potilaista 100 % ja lumeryhmän potilaista 22 % oli tyytyväisiä lääkkeen vaikutukseen.

Thomas tutkimusryhmineen tutki metyylinaltreksonin tehoa opioidiummetuksen hoidossa pitkälle edennytä tautia sairastavilla potilailla (18). Tutkimukseen osallistui 133 potilasta, joiden opioidi- ja laksatiivilääkityksen annos oli vakiintunut vähintään kolmen päivän ajan ja joilla laksatiivin teho ei ollut riittävä. Potilaille annosteltiin ihonalaisesti metyylinaltreksonia 0,15 mg/kg tai lumetta joka toinen päivä kahden viikon ajan. Päävastemuuttujina olivat suolen toiminta 4 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen jälkeen ja 4 tunnin kuluessa toisen, kolmannen tai neljännen annoksen jälkeen. Potilaiden opioidiannos morfiiniekvivalenteiksi muunnettuna oli metyy-

- 18 Portenoy RK, Thomas J, Boatwright MLM ym. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:458-68.
- 19 Thomas J, Karver S, Cooney GA ym. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.

linaltreksoniryhmässä keskimäärin 339 mg/vrk ja lumeryhmässä 417 mg/vrk. Lähes joka toisella (48 %:lla) metyylinaltreksoniryhmän potilaista ja 15 %:lla lumeryhmän potilaista suoli toimi 4 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta ( $p < 0,001$ ). Metyylinaltreksoniryhmässä 52 %:lla potilaista suoli toimi 4 tunnin kuluessa toisen, kolmannen tai neljännen annoksen jälkeen, lumeryhmästä 8 %:lla ( $p < 0,001$ ). Potilailla oli mahdollisuus osallistua 3 kuukautta kestävään avoimeen jatkokutkimukseen, jonka aikana vaste metyylinaltreksonihoitoon pysyi samanlaisena.

Portenoy tutki metyylinaltreksonin tehoa opioidiummetuksen hoidossa 33:lla pitkälle edennyttä tautia sairastavalla potilaalla (19). Potilaat sairastivat syöpää, sirppisoluanemiaa tai AIDSia. Opioidiannos morfiiniekvivalentteina oli keskimäärin 290 mg/vrk. Potilaat saivat joko 1 mg, 5 mg, 12,5 mg tai 20 mg metyylinaltreksonia ihonalaisesti. Metyylinaltreksonia 1 mg saaneiden ryhmässä suoli toimi keskimäärin yli 48 tunnin kuluessa, kun annoksen ollessa 5-20 mg suoli toimi keskimäärin 1,26 tunnin kuluessa ( $p = 0,0003$ ). Yli 5 mg:n metyylinaltreksoniannoksilla ei todettu yhteyttä annoksen ja vasteen välillä.

### Vaikutus kipuun ja turvallisuus

Metyylinaltreksonin vaikutusta opioidien kipua lievittävään tehoon on tutkittu kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa. Yuan totesi, että suoneen annettu metyylinaltreksoni (0,45 mg/kg) ei vähennä morfiinin (0,05 mg/kg) kipua lievittävää vaikutusta jäävesitestissä terveillä henkilöillä (11). Kun metyylinaltreksonia annettiin ihonalaisesti opioidiummetuksen hoitoon saattohoitopotilaille, heidän kivusaan ei tapahtunut voimistumista (18,19).

Metyylinaltreksoni on tutkimuksissa ollut hyvin siedetty lääke. Yleisimpiä haittoja ovat olleet vatsakivut, pahoinvointi, ilmavaivat ja

ripuli sekä huimaus (11-15,17,18,19). Vaikeusasteeltaan ne ovat olleet lieviä tai kohtalaisia. Opioidilääkitystä käytävillä ei ole kuvattu vieroitusoireita metyylinaltreksonin käytön yhteydessä (13,18,19). Palliatiivisessa hoidossa olevilla potilailla metyylinaltreksonitutkimusten aikana esiintyneiden vakavien tai henkeä uhkaavien haittatapahtumien katsottiin liittyneen potilaiden perussairauteen tai sen eteneemiseen (18,19).

### Lopuksi

Opioidihoitoon liittyvä ummetus on kliinisesti merkittävä ongelma, joka heikentää potilaiden elämänlaatua ja saattaa rajoittaa kipulääkkeen riittävää annostelua erityisesti saattohoitopotilailla. Perinteisten ulostuslääkkeiden teho opioidiummetuksen hoidossa on saattohoitopotilailla usein vaatimaton, ja niiden käyttöön liittyy haittavaikutuksia. Metyylinaltreksoni kumoo opioidien aiheuttaman ummetuksen täsmälääkkeen tavoin heikentämättä niiden kipua lievittävää vaikutusta.

Metyylinaltreksonin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu opioidien kerta-annon yhteydessä terveillä henkilöillä ja opioidien säännöllisen käytön yhteydessä palliatiivisessa hoidossa sekä metadonikorvaushoidossa olevilla potilailla. Tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden lukumäärät ovat olleet pieniä ja seuranta-ajat lyhyitä. Metyylinaltreksonin teho opioidilääkitykseen liittyvän ummetuksen hoidossa yllä kuvatuissa potilasryhmissä on tutkimuksissa ollut hyvä, ja haittavaikutukset ovat olleet vähäisiä. Tietoa metyylinaltreksonin tehosta ja turvallisuudesta muilla potilasryhmillä tai pitkäaikaiskäytössä ei ole.

Kliiniseen työhön metyylinaltreksoni on tervehdyttävä uutuuksena. Se voi lievittää opioidiummetusta ja palauttaa suolen toiminnan hallintaa saattohoitovaiheen potilailla silloin, kun perinteiset hoitokeinot ovat riittämättömiä. ■

### Oikaisu: Tuhkarokkotapaus Suomessa – mitä tehdä?

Lääkärilehdessä 7/2009 julkaistussa artikkelissa ”Tuhkarokkotapaus Suomessa – mitä tehdä?” (s. 597-600) oli virhe aikuisten rokottamista koskevassa suosituksessa. Artikkelissa todettiin, että niille rokotosohjelmien ulkopuolelle jääneille aikuisille, jotka eivät ole sairastaneet tuhkarokkoa lapsuudessaan, suositellaan kahta annosta MPR-rokotetta kuukauden välein. Voimassa olevan suosituksen mukaan aikuisille kuitenkin suositellaan kahta MPR-rokotetta vähintään kuuden kuukauden välein, mutta mieluiten 2-3 vuoden välein. ■