

Kas kasutada farmakoloogilisi meetodeid või mittefarmakoloogilisi meetodeid või nende kombineerimist intrakraniaalse rõhu tõusu, krampide raviks palliatiivse ravi patsiendil (alaküsimus 2.4.)?

SIHTRÜHM:	intrakraniaalse rõhu tõusu, krampide ravi palliatiivse ravi patsiendil (alaküsimus 2.4.)
SEKKUMINE:	farmakoloogilised meetodid või mittefarmakoloogilised meetodid
VÕRDLUS:	nende kombineerimine
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Seisundi muutus, glükokortikosteroidide erinevad annused (deksametasoon 4, 8, 16 mg) ajumetastaaside ravis; Ravi kõrvaltoimed, glükokortikosteroidide erinevad annused (deksametasoon 4, 8, 16 mg) ajumetastaaside ravis; Krambihoo kupeerimine, lorasepaam (iv) vs. diasepaam ja fenütoiin (iv); Krambihoo kupeerimine, lorasepaam (iv) vs. diasepaam ja fenütoiin (iv); Krambihoo kupeerimine, midasolaam (im) vs. lorasepaam (iv); Krambihoo kupeerimine, midasolaami (im) vs. lorasepaam (iv); Krambihoo kupeerimine, midasolaam (im) vs. lorasepaam (iv); Krampide profülaktika ajukasvajaga patsientidel, epilepsiaavastased ravimid vs. platseebo; Krampide profülaktika ajukasvajaga patsientidele, epilepsiaavastased ravimid vs. platseebo; Epileptilise hoo ravi efektiivsus (kraniotoomia järgselt ajutuumoriga patsientidel), levetiratsetaam või fenütoiin; Epileptilise hoo ravi kõrvaltoimed (kraniotoomia järgselt ajutuumoriga patsientidel), levetiratsetaam või fenütoiin; Epileptilise hoo ravi, lorasepaam vs. diasepaam (iv); Epileptilise hoo ravi, lorasepaam (iv) vs. diasepaam (iv); Epileptilise hoo ravi, lorasepaam (iv) vs. platseebo; Epileptilise hoo ravi, lorasepaam vs. platseebo; Epileptilise hoo ravi, lorasepaam (iv) vs. platseebo; Elukvaliteet, kogu aju kiiritusravi ja optimaalne toetav ravi või ainult optimaalne toetav ravi; Ravi kõrvaltoimed, kogu aju kiiritusravi ja optimaalne toetav ravi või ainult optimaalne toetav ravi;
KONTEKST:	Palliatiivset ravi saavad täiskasvanud patsiendid, erinevad haigusseisundid, erinevate ravimite efektiivsus.

HINNANG

Probleem		
Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Krampe esineb umbes 13% palliatiivse ravi patsientidel, 25-50% palliatiivse ravi patsientidel, kel areneb krambiaktiivsus, esinevad ajumetastaasid. Primaarsetest ajukasvajatest 20-45% algab haiguse diagnoosi täpsustamine krampide tekkimisest ning krampide esinemine sageneb haiguse progressiooniga. On märgatud, et aeglase kasvuga primaarsed ajukasvajad (oligodendroglioom ja low-grade astrotsütoom) avalduvad rohkem krampidega, isegi 70-100% juhtudest, samas agressiivsema glioblastoomi korral on krampe vaid 10-20%. On ka tähele pandud, et naistel kahekordselt suurem risk krampide tekkeks. Lastel esineb kasvajakorral krampe rohkem kui täiskasvanuil. (1).</p> <p>Krambid võivad olla märk haiguse progressioonist või ka hoopis biokeemilistest muutustest, võivad tekkida ka ravimite tõttu. Krambid võivad laheneda ise, kuid kui neid on varem esinenud, siis see võimalus väheneb. Ravi võib olla väga erinev, oleneb patsiendi asukohast (kodus, hospitsis, haiglas), kus ja kuidas saab ravida. Enamikku krampe saab kontrollida kohese bensodiasepiinraviga. Kuigi staatus epilepticus võib olla terminaalne sündmus, võiks selle teha nii rahulikult kui võimalik. Patsiente tuleb aktiivselt ravida, kui generaliseeritud krambid on kestnud kauem kui 5 min (nn. kestev krambiaktiivsus või varajane SE) või kui kahe ja enama krambihoo vahel krambieelne</p>	<p>Krampide põhjuse selgitamiseks on vajalik põhjalik patsiendi anamnees ja uurimine. Krampide esinemine on traumeeriv (ärevus, hirm) nii patsiendile kui tema lähedastele. Kohene ravi, aga ka jälgimine ja patsiendi ning lähedaste õpetamine kuulub krampide käsitluse juurde. Võimalusel tuleb leida ravi järgmiste krambihoogude ennetamiseks.</p>

	<p>teadvus ei taastu. Igas astmes esmasena (esimese 10 min jooksul) bensodiasepiini manustamine. Farmakoloogilise omaduste poolest sobivam lorasepaam (pikem antiepileptiline aktiivsus aeglase redistributsiooni tõttu rasvast). Alternatiivselt, midasolaam on ka tõestatud efektiivsusega. Soovitusi algannuse osas palliatiivses ravis täpselt pole, kuid eelistatud on manustada esmaselt madalamaid annuseid ja vajadusel korduvalt (mitte maksimumannust korraga). (2).</p>	
--	--	--

Soovitud mõju
 Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<p> <input type="radio"/> Tühine <input type="radio"/> Väike <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> Suur <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda </p>	<p>Intrakraniaalse rõhu tõusuga patsientide ravi põhiliselt glükokortikosteroididega. Enamik patsiente saavad efekti madalamate deksametasooni annustega (4 mg, 8mg päevas) neuroloogiliste sümptomite paranemiseks võrreldes 16 mg/päevas nii esimesel kui neljandal ravinädalal (mööduka sümptomaatikaga patsiendid, kellele ei ole herniatsiooni ohtu). Mitte oluline trend sümptomite paranemisele oli 28 .-ndal ravipäeval kõrgemate annustega ravi kasutamisel. Kõrvaltoimed näivad olevat annusest sõltuvad, e sinedes enamasti 16 mg päevaannust saavatel patsientidel. Andmed, kuigi piiratud, soovitavad suuremaid annuseid sümptomaatilistel patsientidel, kellel suurem kasvaja mass peaaegu, tõusnud intrakraniaalne rõhk ja väiksemaid annuseid asümptomaatilistele patsientidele. (3). Vaatamata glükokortikosteroidide levinud kasutamisele intrakraniaalse rõhu tõusu korral, leidub väga vähe uuringuid nende ravimite kasutamise kohta (3). Glükokortikosteroide on aastakümneid kasutatud ajutuumoriga patsientide ravis ja need kuuluvad kõige efektiivsemate ravimite hulka tuumoriga seotud turse vähendamisel, samuti kiiritusravi kõrvaltoimete ja entsefalopaatia riski vähendamisel (4). Deksametasooni soovitatakse intrakraniaalse rõhu tõusu korral esmavaliku ravimina palliatiivse ravi juhendites, käsiraamatutes (5)(6)(7)</p> <p>Krampide kupeerimine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diasepaam on efektiivsem kui platseebo krampide kupeerimisel, ka väiksem risk hingamise toetuse vajamiseks ja SE püsimiseks, mis vajaks erinevaid ravimeid ja üldanesteesi. • Lorasepaam on efektiivsem kui platseebo krampide kupeerimisel, ka väiksem risk hingamise toetuse vajamiseks ja SE püsimiseks, mis vajaks erinevaid ravimeid ja üldanesteesi. • Lorasepaam on efektiivsem kui diasepaam krampide kupeerimisel, ka väiksem risk hingamise toetuse vajamiseks ja SE püsimiseks, mis vajaks erinevaid ravimeid ja üldanesteesi. • Lorasepaam on efektiivsem kui fenütoiin krampide kupeerimisel. • Prehospitaalseks raviks on im midasolaam efektiivne ja võimalik, et parem kui iv lorasepaam krampide kupeerimisel, leitud väiksem risk hospitaliseerimiseks ja raviks intensiivraviosakonnas, kuid ei olnud väiksem risk krampide kordumise osas (8) 	

	<p>Krampide profülaktika. Kuni 60% ajutuumoriga patsientidel võib esmassümptomiks olla krambid või need tekkida kiiresti diagnoosimise või kirurgilise ravi järgselt. Krampide tekke risk sõltub tuumoritüübist ja lokalisatsioonist ajus. Paljud arstid usuvad, et epilepsivastased ravimid on vajalikud krampide profülaktikas, kuid praeguseks on see pandud küsimärgi alla. Epilepsivastastel ravimitel on olulised kõrvaltoimed ja koostoimed glükokortikosteroidide ja tsütostaatikumidega. Viies randomiseeritud uuringus on analüüsitud fenütoiini, valproehappe, fenobarbitaali ja divalproeksnaatriumi efekti võrreldes platseebo või mitte ravimisega. Ei leitud vahet ravis nende antiepileptikumide ja platseeboga või jälgimisega esmase krambihoo ennetamisel (404 ajukasvajaga uuritavat). Kõrvaltoimete hulk oli kõrgem epilepsivastasteid ravimeid saanud uuritavate grupis. Kõrvaltoimetena olid uuringutes ära toodud iiveldus, nahalööve, igemete valulikkus, müelosupressioon, vertiigo, nägemise hägustumine, treemor ja ebakindel kõnnak. Ei leidunud vastavaid uuringuid uuemate epilepsivastaste ravimitega. Tõendus on neutraalne, ei nende kasutamise vastu ega poolt krampide profülaktikaks ajukasvajaga patsientidel. Need järeldused kehtivad vaid fenütoiini, fenobarbitaali ja divalproeksnaatriumi kohta. Otsuse puhul alustamaks ravi epilepsivastaste ravimitega tuleb hinnata patsiendi individuaalseid riskitegureid ja teha otsused koos patsiendiga. (9).</p>	
--	---	--

Soovimatu mõju
Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Suur <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> Väike <input type="radio"/> Tühine <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Kõikidel kasutatavatel ravimitel - glükokortikosteroididel, bensodiasepiinidel ning epilepsivastastel ravimitel, esineb uuringute tulemuste ja kliinilise kogemuse põhjal kõrvaltoimeid.</p> <p>Glükokortikosteroididel on kõrvaltoimed annusest sõltuvad.</p>	

Tõendatuse kindlus
Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	<p>Glükokortikosteroidide kasutatakse laialdaselt intrakraniaalse rõhu tõusu ravis, soovitakse teemakohastes ravi- ning käsitusjuhendites. Tõenduse kvaliteet on madal.</p> <p>Krampide ennetamist käsitlev tõendusmaterjal madala kvaliteediga.</p> <p>Krambihogude ravi bensodiasepiinidega käsitlev tõendusmaterjal madala kuni mõõduka kvaliteediga. Töörühm hindab tõendatuse astme mõõdukaks.</p> <p>Epilepsiahoogude ravi käsitlevad uuringud väga madala kuni mõõduka kvaliteediga. Tegemist on siiski kaudse tõendusega, sageli ei ole uuringutes palliatiivse ravi patsiendid.</p>	<p>Deksa metasooni soovitakse intrakraniaalse rõhu tõusu korral esmavaliku ravimina palliatiivse ravi alastes ravijuhendites, käsiraamatutes, ülevaateartiklites ning kliinilisele kogemusele tuginedes on ravijuhendi tööühma liikmetel head kogemused ravimi kasutamisega. Seetõttu otsustatakse va tamata madalale tõendusele sõnastada tugev soovitus.</p> <p>Koosolekul arutati, et intrakraniaalse rõhu tõusu korral tuleb kindlasti patsienti ja lähedasi teavitada võimalikust</p>

		<p>krampide tekke ohust ning õpetada neile esmaseid ravivõtteid. Elulõpu ravis tuleb arvestada patsiendi eelistusi ning hinnata krampiravi võimalikku mõju patsiendi elukvaliteedile. Krampide ennetamise ja ravi kohta on vajalik koostada algoritm, kus on mh välja toodud erinevad ravimid, manustamisviisid, ravimite annused ja nende muutmine, onkoloogiga konsulteerimise vajadus võimaliku kiiritusravi teostamise osas. Samuti on krampide ravi üks punkt tulevikujuhistesse.</p> <p>Krampide ravi bensodiaspeeniididega on ka kliinilises praktikas kasutusel, tõendusmaterjali alusel saab seda soovitada.</p> <p>Epilepsiaavastast ravi ei peaks alustama terminaalses seisundis patsientidel, see ei too neile mingit kasu.</p>
--	--	--

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	Eraldi uuringuid ei otsitud.	

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõttab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Intrakraniaalse rõhu tõus, krampihood vajavad sekkumist ja ravi.	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> suur kulu <input type="radio"/> keskmine kulu <input type="radio"/> mitteamvestatav kulu ja sääst <input type="radio"/> keskmine sääst <input type="radio"/> suur sääst <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Kättesaadavad ravimid, ei vaja lisakulu.	
---	--	--

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	N/A	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	Eraldi uuringuid ei otsitud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	N/A	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	N/A	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	N/A	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

OTSUS							
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input checked="" type="radio"/>
--	--	---	--	---

JÄRELDUSED

Soovitus

1. Ajumeta staaside või primaarse ajukasvajaga palliatiivse ravi patsiendile on näidustatud deksametasooni kasutamine:

- 4-8 mg ööpäevas, kui intrakraniaalse rõhu tõusule iseloomulikke kliinilisi ilmi ei esine

- 16 mg ööpäevas, kui on tekkinud intrakraniaalse rõhu tõusule iseloomulik kliiniline pilt (1-2 annusena, eelostatult hommikul ja lõunal). Sümptomite taandumisel vähendada annust minimaalse toimiva annuseni (mitte vähem kui 4 mg ööpäevas).

Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

2. Palliatiivse ravi patsiendil kasutage krampihoo kupeerimiseks bensodiasepiine. Veenitee puudumisel eelistage ravimi manustamist suuliskestale, intranasaalselt (ninaaplikaatoriga) või rektaalselt.

Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste

3. Palliatiivse ravi patsiendile epilepsia ravimite määramisel alustage väikeste annustega, mida tõstke aeglaselt vastavalt ravitoimele ning jälgides ravimite kõrvaltoimete mõju elukvaliteedile.

Praktiline soovitus

4. Kui palliatiivse ravi patsiendile on näidustatud keemiaravi ning ta vajab samaaegselt krampivastast ravi, kaaluge CYP-ensüüme mitteindutseerivate epilepsia ravimite kasutamist.

Praktiline soovitus

5. Kui terminaalsetes seisundis patsiendil tekivad krampihood, ei ole epilepsia ravimite alustamine näidustatud.

Praktiline soovitus

VIIDETE KOKKUVÖTE

1. Tradounsky, G.. Seizures in palliative care.. Canadian Family Physician; 2013.
2. Grönheit, W., Popkirov, S., Wehner, T., Schlegel, U., Wellmer, J.. Practical Management of Epileptic Seizures and Status Epilepticus in Adult Palliative Care Patients. *Frontiers in Neurology*; 2018.
3. Ryken, T.C., McDermott, M., Robinson, P.D., al, et. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*; 2010.
4. Dietrich, J., Rao, K., Pastorino, S., Kesari, S.. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls.. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 2011.
5. Twycross, R., Wilcock, A. (Eds).. *Introducing Palliative Care*. 5th Edition. Pharmaceutical Press. London, UK.; 2016.
6. Shih, A, Jackson, K.C. Role of Corticosteroids in Palliative Care. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*; 2007.
7. työryhmä, Suomalaisen, Lääkäriseuran, Duodecimin, ja, Suomen, Palliativisen, Lääketieteen, yhdistyksen, asettama. Palliativinen hoito ja saattohoito. Käypä hoito -suositus.. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim.; 2018.
8. Prasad, M., Krishnan, P.R., Sequeira, R., Al-Roomi, K.. Anticonvulsant therapy for status epilepticus.. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2014.
9. Tremont-Lukats, I.W., Ratilal, B.O., Armstrong, T., Gilbert, M.R.. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors.. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2008.