



Ravijuhendi „Palliativse ravi juhend“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 6

16.09.2019 kl 12.00-16.00

Videokoosolek: Tartus Puusepa 8, ruumis D207 ning Tallinnas Paldiski mnt 81, Ravimiameti Tallinna büroo koosolekute ruumis

Osalesid: töörühma liikmed Pille Sillaste, Katrin Elmet, Liina Kivi, Mare Kolk, Vanda Kristjan, Jelena Leibur, Mari Lõhmus, Merike Värik ning sekretariaadi liikmed Kaire Pakkonen, Pille Kilgi, Jana Lass, Ivi Normet, Marika Saar ja Anna Vesper

Puudusid: töörühma liikmed Made Bambus, Svetlana Gromova ja Kadri Suija (ette teatatud)
Koosolekut juhatas Pille Sillaste, protokollis Anna Vesper

Koosoleku päevakord:

1. Ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonid

Ravijuhendi töörühma ega sekretariaadi liikmetel ei ole muudatusi huvide deklaratsioonides. Koosolekul osaleb kaheksa töörühma liiget, kvoorum otsuste tegemiseks on koos.

2. Kliinilise küsimuse 2 tõendusmaterjali arutelu

Kas palliativset ravi vajava patsiendi järgmiste vaevuste leevendamiseks on efektiivsemad medikamentoossed või mittemedikamentoossed meetodid või nende kombineerimine: iiveldus ja oksendamine

Iiveldus ja oksendamine ei ole palliativset ravi vajavatel patsientidel väga levinud sümptomid, kuid esinemisel on rasked taluda. Iiveldus ja oksendamisel võib olla erinevaid põhjuseid (k.a soole obstruktsioon) ning neid esineb erinevate haigusseisundite korral.

Iivelduse ja oksendamise ravimeetodite kohta palliativses ravis leidub vähe tõenduspõhist kirjandust ja uuringuid. Antiemeetiliste ravimite või mittefarmakoloogiliste sekkumiste kohta kasutatud tõendusmaterjal on peamiselt kaudne, st uuringud on tehtud nt rasedusaegse oksendamise, keemia- ja kiiritusraviga seotud iivelduse, opioidindutseeritud iivelduse leevendamisega seotult. Mõningaid uuringuid on tehtud palliativse ravi patsientidel (vähipatsiendid), nt kasutatud tropisetroni (ei ole Eestis kasutusel). Vastavad uuringud tehtud enne 2010.aastat.

Erinevad ülevaated ja teistes ravijuhendites toodud soovitused põhinevad ekspertide hinnangutel ja kogemustel.

Leitud tõendusmaterjal iivelduse ja oksendamise raviks kasutatud ravimirühmadest palliativses ravis:

- prokineetikumid (metoklopramiid, dromperidoon) - vanad uuringud, mille tulemuste põhjal mõõduka tasemega tõendus, et vähipatsientidel väheneb iiveldus ja oksendamine. Dromperidooniga tehtud uuringuid palliativse ravi patsientidel ei leidunud

- 5-HT₃ retseptori antagonistid (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron) - kõrge tõendatusse tasemega keemiaravist põhjustatud iivelduse ravis (leidub mitmeid uuringuid). Uuritud ka levinud vähiga patsientidel, leitud oleva efektiivne (vanad uuringud 1985, 2002).
- Levosulpiriidi ja metoklopramiidi võrdluses levinud vähiga patsientidel leitud, et mõlemad ravimid vähendavad iiveldust ja oksendamist, kuid levosulpiriid on efektiivsem
- 2015.a. avaldatud Cochrane'i süstemaatilises ülevaates haloperidooli kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise ravis palliatiivse ravi patsientidel leiti, et haloperidooli kasutamine sellel näidustusel on puudulikult tõestatud;
- 2014.a. avaldatud Cochrane'i süstemaatilises ülevaates droperidooli kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise ravis palliatiivse ravi patsientidel leiti, et droperidooli kasutamine sellel näidustusel on puudulikult tõestatud;
Märkus: Eesti tingimustes saab droperidooli kasutada vaid haiglas.
- Ka levopromasiini kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise leevendamiseks palliatiivses ravis sooviti teha Cochrane süstemaatiline ülevaade, kuid ei leitud ühtegi ülevaatesse sobilikku teemakohast uuringut.
Märkus: levopromasiin ei peaks kindlasti olema esimese rea ravim
- Cochrane süstemaatiline ülevaade (2018) olansapiini kasutamise kohta vähiga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamisel ja ravis – leiti, et olansapiin kahekordistab võimalust keemiaravi aegse iivelduse ja oksendamise puudumiseks, kui seda lisada standardravile. Ei ole selgust olansapiini efektiivsusest vähendada ägedat iiveldust ja oksendamist võrreldes platseeboga, kuid tõenäoliselt on efektiivne pikaleveninud iivelduse ravis.
- Kortikosteroidid - uuringud väga heterogeensed, erinevalt hinnatud sümptomeid, seega käesolevalt ei ole piisavalt tõendust, kas kortikosteroidid omavad efekti iivelduse ja oksendamise leevendamisel.

Kindlasti tuleks kasutada erinevaid mittefarmakoloogilisi sekkumisi iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ning leevendamiseks – keskkonnategurite muutmine (valgus, lõhnad, värvid, helid, vaated). Toitumisel hoidud rasvasest, vürtsikast, liiga soolasest toidust. Aroomiteraapia, ingver, piparmünt – on leitud, et aitavad iiveldus leevendada. Samuti mitmed eneseabivõtted nagu nt jääkuubikute lutsutamine, neelamine.

Töörühm arutas, et üks iivelduse ja oksendamise põhjusi palliatiivse ravi patsientidel võib olla hüdratatsioon, lisaks ka varane täiskõhutunne (hõlmab ka gastropareesi). Viimane siiski ei ole esmane põhjus kõikidel palliatiivse ravi patsientidel, kuid sageli seedetraktikasvajate korral puhul). Vedelikravi kasutamine ei peaks olema kindlasti standardiks, kuid mõningatel juhtudel võib seisundit leevendada. Ravijuhendis tuua näitena seisundid, mille korral võiks kaaluda vedelikravi kasutamist. Praktilise soovitusena tuleb see ravijuhendis esitada, et ei jääks iivelduse ja oksendamise ravivõimaluste kaalumisel tähelepanuta.

Mittefarmakoloogiliste sekkumiste kasutamine on kindlasti vajalik ja neid tuleb soovitada. Ravijuhendi tekstis tuua loetelu erinevatest võimalustest. Mittefarmakoloogilistest meetoditest akupressuuril ei ole iivelduse ja oksendamise leevendamiseks kasutamisel leitud olevat

kõrvaltoimeid, kuid tööühma hinnangul ei saa Eesti kontekstis soovitada, sest ei ole teada, milline on teenuse osutajate tase ja oskused.

Ravimite kasutamise osas oli tööühm arvamusel, et tuleb nimetada erinevad ravimid iivelduse ja oksendamise leevendamiseks, nende kasutamine sõltub võimalikust põhjusest. Kindlasti tuleb ravijuhendi tekstis selgitada, et iiveldusvastaste ravimite efekti hindamine toimub 24 tunni jooksul ning enne ravimite kasutamist peab selgitama võimalikud iivelduse ja oksendamise põhjused. Metoklopramiidi kasutamine on levinud praktika ning ravim on efektiivne. Kuigi ei ole leitud piisavalt tõendust haloperidooli kasutamise kohta, on tegemist praktikas efektiivse ravimiga. Haiglas kasutatakse haloperidooli sageli, seda on hea tiitrida. Lisaks kasutatakse Satirexi, kuid ravimil ei ole iivelduse näidustust, PPIid (võib kaaluda lisamist iiveldus ja oksendamise ravi algoritmi). Praktikas on leitud, et kannabinooidide kasutamine võib tuua iiveldusele ja oksendamisele leevendust, hetkel ei ole nende kasutamise kohta tõendusmaterjali otsitud – sekretariaat koostab ülevaate järgmiseks koosolekuks (14.10.)

Kui ravimite kasutamine ei ole oksendamise ravis aidanud, siis kasutatakse kliinilises praktikas nasogastraalsondi paigaldamist ja kohest eemaldamist või ka sisse jätmist, kui patsient seda talub. Kasutatakse ka gastropareesi korral.

Tööühm sõnastas ja kinnitas soovitused:

1. Sõltuvalt iivelduse ja oksendamise põhjusest kaaluda vedelikravi (vt algoritm). - *praktiline soovitus*
2. Iivelduse ja oksendamise farmakoloogilises ravis kasutada sõltuvalt võimalikust põhjusest metoklopramiidi, haloperidooli, 5HT3 antagonistide (granisetron, ondansetron), deksametasooni (vt algoritm, *lisatakse ravijuhendisse*) - *tugev positiivne soovitus, madal tõendus*
3. Iivelduse ja oksendamise raviks võib kasutada täiendavaid võtteid. (nimetada tekstis erinevad) - *praktiline soovitus*

Kas palliativset ravi vajava patsiendi järgmiste vaevuste leevendamiseks on efektiivsemad medikamentoossed või mittemedikamentoossed meetodid või nende kombineerimine: soole obstruktsioon?

Maliigne soole obstruktsioon on sage ja stressi tekitav probleem just levinud soole ja günekoloogiliste kasvaja puhul. Raviotsuste tegemiseks on kriitiline radioloogiline hindamine (eriti kompuutertomograafia). Kuigi maliigse soole obstruktsiooni kirurgiline ravi peaks olema esmane ravivalik, ei tohiks see olla rutiin patsientide puhul, kellel on teadaolevalt halvad prognostilised kriteeriumid kirurgiliseks vahelesegamiseks (nt intraabdominaalne kartsinoma, halb üldseisund, masiivne astsiit). Alternatiiviks nendele patsientidele on stentimine (NGS kasutamine on vaid ajutine abinõu!). Kindlasti vajalik valuravi ning oksendamise kontroll antisekretoorsete või antiemeetiliste ravimitega.

Tõendusmaterjali analüüsil leiti, et somatostatiini analoogid (nt oktreotiid) vähendavad kiiresti seedetrakti sekretsiooni.

Samuti on leitud, et kortikosteroidid võivad lahendada inoperaabelse maliigse soole obstruktsiooni.

On leitud madala tõendus somatostatiini analoogide kasutamise efektiivsuse kohta maliigse soole obstruktsiooni sümptomaatilises ravis.

Hüperosmolaarne suukaudne veeslahustuv kontrastaine (OWSC) lahustatakse tõmbavat vedelikku sooleseinast soolevalendikku soodustades potentsiaalselt obstruktsiooni lahenemist ning vähendades sooleseina turset. Samas ei ole leitud selle kohta piisavalt tõendust selle soovitamiseks.

Töörühm arutas, et oktreotiidi kasutatakse kliinilises praktikas soolesulguse ja ka gastropareesi korral, kuid see ei peaks olema maliigse soole obstruktsiooni lahendamiseks esmane valik. Kirurgiline ravi või stentimine on efektiivsed ravimeetodid (ka kirjanduse põhjal), kui neid ei ole võimalik rakendada, tuleb kasutada ravimeid. Ravimitest on kliinilise kogemuse põhjal efektiivne ranitiidin – sekretariaadil teha lisaotsing järgmiseks koosolekuks.

Ravijuhendisse lisada soole obstruktsiooni definitsioon.

Töörühma esmaselt sõnastatud soovitus (kaaluda edaspidi, kas vajalik kaks soovitust):

4. Kui pahaloomulise soolesulguse kirurgiline ravi ega stentimine ei ole võimalik või põhjendatud, on vajalik valuravi, antiemeetiline ravi, HT-2 blokaatorid või PPI. Kui need ei ole efektiivsed, siis lahtistid (soolad), antisekretoorne ravi (oktreotiid, skopolamiin). - *tugev positiivne soovitus, madal tõendus*

Kas palliatiivset ravi vajava patsiendi järgmiste vaevuste leevendamiseks on efektiivsemad medikamentoossed või mittemedikamentoossed meetodid või nende kombineerimine: kõhukinnisus?

Kõhukinnisus on sagedane probleem palliatiivse ravi patsientidel, erinevate allikate andmetel esineb sümptomit 32-82% patsientidel. Kõhukinnisuse raviks on kasutusel erinevad kõhulahtistid, kuid neid ei ole neid palliatiivse ravi patsientidel eriti uuritud. Uuritud on μ -opioiidretseptorite antagonistide (erinevad ravimid), lubiprostooni (kloriidkanali aktivaator) ja prukalopriidi (serotoniini (5-HT₄) retseptori agonist), aga nende ravimite efektiivsus versus platseebo on väiksem. Ravimid on võrreldes platseeboga kõhukinnisuse ravis efektiivsemad, kuid ei ole leitud olulist erinevust meditsiinilise efektiivsuse osas erinevate lahtistite kasutamisel. Puuduvad võrdlusuuringud opioidravi saavatel patsientidel vanema põlvkonna kõhulahtistid versus μ -opioiidretseptorite antagonistide vahel.

Analüüsitud ravijuhendites on toodud, et ei ole vajalik ühe lahtisti eelistamine teisele. Kõhukinnisuse ravi peaks alustama monoterapiiana kontaktlahtistiga või osmootse toimega lahtistiga. Vajadusel kombineerida ja suurendada annuseid. Valuravi (opioide) kõrvaltoimena esineva kõhukinnisuse puhul soovitatakse kui lahtistid ei aita: subkutaanselt metüülalotreksoonbromiidi, suukaudselt oksükodoon/naloksooni või naloksegooli.

Töörühm arutas, et vähi kontekstis ning raskes seisundis patsientidel on palliatiivses ravis lubamatu soolemasside paisutamine. Patsientide sooletegevus on nõrk, ka võib esineda soolesulgust. Võimalusel tule alustada kõhukinnisuse ravi mittefarmakoloogilistest sekkumistest, kaardistada patsiendi toitumine, vedeliku tarbimine, võimalik liikumine, tualeti kasutamine. Ravimite kasutamisel alustada stimulantide kasutamisest, v.a seedetrakti

obstruktsiooni korral. Kliinilises praktikas on stimulandid olnud efektiivsed. Kui nendega efekti ei saa, kaaluda edasi osmootse lahtisti kasutamist.

Opioidide kasutamisest tingitud kõhukinnisuse raviks on tõendusmaterjali põhjal efektiivsed perifeersed opioidantagonistid.

Töörühm sõnastas ja kinnitas soovitused:

5. Kõhukinnisuse leevendamiseks kasutada võimalusel mittefarmakoloogilis meetodeid. - *praktiline soovitus*
6. Kõhukinnisuse ravis alustada stimulantist (pikosulfaatnaatrium, bisakodüül, senna), välja arvatud seedetrakti osalise või täieliku obstruktsiooni korral. - *nõrk positiivne soovitus, madal tõendus*
7. Kui stimulandi kasutamine ei anna efekti, lisada stimulantile osmootne lahtisti (makrogool, soolad, laktuloos) - *nõrk positiivne soovitus, madal tõendus*
8. Kui patsient võtab opioide ja eelnev kõhukinnisuse ravi ei ole olnud efektiivne, lisada raviskeemi perifeersed opioidantagonistid (naloksegool, naltreksoon). - *tugev positiivne soovitus, kõrge tõendus*

3. Muud küsimused (koosolekute ajakava ja edasised tegevused)

Püsisekretariaadis on arutatud palliatiivse ravi juhendi koostamist kahes osas. Esmalt koostada palliatiivse ravi alustamise ja sümptomite leevendamise juhend (k.a mõõdikute kasutamine, erakorraliste seisundite lahendamine). Teisene koostada elu lõpu ravi (hospitiivse ravi) juhend, mis hõlmaks ka palliatiivse ravi korraldust. Põhjenduseks on peamiselt ravijuhendi mahukus ja ajakulu. Töörühma hinnangul võib seda kaaluda, kuigi sel juhul pikeneb hospitiivse ravi puudutavad juhendi valmimisaeg, samas ootab selle teema käsitlust kindlasti Eesti Haigekassa seoses statsionaarse hospitiivse ravi teenuse hinna koostamisega. Hetkel lõplikku otsust ei tehta.

Järgmine töörühma koosolek toimub 14.10. kl 12-16 videokoosolekuna Tallinna ja Tartu vahel.