



Ravijuhendi „Palliativse ravi juhend“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 7

14.10.2019 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, Svetlana Gromova, Katrin Elmet, Liina Kivi, Mare Kolk, Vanda Kristjan, Jelena Leibur, Mari Lõhmus, Kadri Suija, Merike Värrik ning sekretariaadi liikmed Kaire Pakkonen, Pille Kilgi, Jana Lass, Ivi Normet, Marika Saar ja Anna Vesper

Puudus: töörühma liige Made Bambus

Kutsutud: Marion Kalju

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.

Arutati, kas konverentsidel osalemine (kui on sponsoreeritud ravimfirma poolt) on vajalik huvide deklaratsioonides kajastada. Kui osalemine võib olla seotud ravijuhendi teemaga, tuleks see deklareerida.

Koosolekul osaleb kümme 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: luksumine?

Luksumise esinemissagedus ei ole täpselt teada, kuid on leitud, et 1-9% levinud vähiga patsientidest kurdavad püsiva või väljakannatamatu luksumise üle. Luksumine on oluliselt stressi tekitav ja elukvaliteeti halvendav sümptom. Uuringuid luksumise ravi osas on tehtud vähe, enamasti on tegemist haigusjuhu kirjeldustega (*case series, case reports*). Rohkem uuringuid on metoklopramiidi ja baklofeeni kasutamisest. Enamik ravijuhendite soovitusi põhinevad eksperthinnangutel.

Ravimitest on luksumise leevendamisel kasutatud gabapentiini, pregabaliini, neuroleptikume, midasolaami, mittefarmakoloogilistest sekkumistest nt äädikatiikade ninna tilgutamine, külma vee neelamine, hinge kinni hoidmine, akupunktuur. Luksumine jaotatakse peamiselt tsentraalseks (esmaalikul ravim baklofeen) ning perifeerseks (esmaalikul ravim metoklopramiid).

Baklofeeni ja metoklopramiidi kasutamist toetavad väikesemahulised RCTd, vaatlusuuringutes on leitud efekti ka gabapentiini ja kloorpromasiini kasutamisel. Seejuures näivad baklofeen ja

gabapentiin vähem kõrvaltoimeid kui kui standardsed neuroleptilised ravimid pikaajalise ravi puhul. Metiklopramiid on leitud olevat efektiivsem kui platseebo väikesemahulise RCT tulemuste põhjal.

Kirjanduse ülevaadete alusel on kasutatud ka erinevaid füüsilisi meetodeid: nasofarüingealsed stimulatsioonid, vagaalsed stimulatsioonid, respiratoorsed manöövrid. Nende kohta uuringuid ei leitud.

Töörühma hinnangul on luksumise leevendamine alati vajalik sekkumine ja proovida tuleb võimalusel erinevaid mittefarmakoloogilis sekkumisi ja ravimeid. Patsiendi jaoks on luksumine väga raskelt talutav sümptom, samas on seda ka keeruline ravida. Tõendusmaterjali analüüsi alusel sõnastab töörühm soovitusel, toimub arutelu, kas sõnastada soovitus haloperidooli, deksametasooni, nifedisiini ja misadolaami kasutamise osas, nende ravimite kasutamist on dokumenteeritud *case study*'des. Kliinilises praktikas on nendel ravimitel mõningatel juhtudel efekti.

Metoklopramiidi ja baklofeeni kasutamine on näidustatud ning tuleb soovitada. Baklofeeni kasutamine Eestis on erialaselt taotluse alusel, kui ravimit kasutatakse vastavalt näidustusele.

Töörühm sõnastas ja kinnitas soovitusel:

1. Luksumise korral võib alustada ravi metoklopramiidi ja prootonpumba inhibiitoriga-
praktiline soovitus
2. Luksumise korral teiseks valikuks võib kasutada baklofeeni ja/või gabapentiini.- *nõrk positiivne soovitus, madal tõendus*
3. Kui eelnevad ravimid on olnud ebaefektiivsed, siis võib luksumise raviks kaaluda haloperidooli, deksametasooni, nifedipiini, midasolaami. Nende ravimite kasutamine ei ole tõendatud. - *praktiline soovitus*

Kas palliatiivset ravi vajava patsiendi järgmiste vaevuste leevendamiseks on efektiivsemad medikamentoossed või mittemedikamentoossed meetodid või nende kombineerimine: iiveldus/oksendamine (täiendus)

Kuigi kannabinoidide kasutatakse palliatiivses ravi peamiselt valuravis, on kliinilises praktikas leitud, et need on aidanud leevendada iiveldust. Seni teostatud uuringute põhjal on kannabinoidide kasutamise efektiivsus mitte keemiaraviga seotud iivelduse ja oksendamise ravis siiski vähe tõendatud (*sparse evidence*). Süstemaatilises ülevaates kannabinoidide kasutamisest palliatiivses ravis (2018) ei leitud, et vähiga patsientidel oleks olnud erilist erinevust kannabinoidide ja platseebo vahel iivelduse ja oksendamise leevendamises. Kannabinoide on peamiselt uuritud just keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ravis. Süstemaatiliste ülevaadete süstemaatilises ülevaates (2016), uuriti kannabinoidide efektiivsust, talutavust ja ohutust keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ravis. Leiti, et kuna on kättesaadavad ohutud ja efektiivsed antiemeetikumid, ei saa kannabinoide soovitada esma- või teise rea valiku ravimina keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ravis. Mõned juhendid soovivad kannabinoide kui kolmanda rea ravimeid läbilöögi iivelduse puhuks keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise ravis.

Töörühma hinnangul ei saa olemasoleva tõendusmaterjali alusel anda soovitusi kannabinoide kasutamiseks iivelduse ja oksendamise ravis. Kuivõrd tegemist on ühiskonnas laia kõlapinda leidnud teemaga ning kannabinoide kasutamist uuritakse, seega tuleks sõnastada sellekohane soovitus. Ravijuhendi uuendamisel saab koostada uue tõendusmaterjali kokkuvõtte ning vajadusel soovitusel.

Töörühma esialgselt sõnastatud soovitus:

4. Kannabinoide kasutamiseks iivelduse ja oksendamise ravis puudub tõendus. **VÕI** Kannabinoide on kasutatud, kuid puudub tõendus, et nad oleksid iivelduse ja oksendamise ravis efektiivsemad või ohutumad kui teised antiemeetikumid. - *praktiline soovitus*

Kas palliatiivset ravi vajava patsiendi järgmiste vaevuste leevendamiseks on efektiivsemad medikamentoossed või mittemedikamentoossed meetodid või nende kombineerimine: kahheksia (täiendus)

Ühes analüüsitud ravijuhendis (B.C. Inter-professional palliative symptom management guidelines) on toodud, et mirtasapiin võib parandada isu ja suurendada kehakaalu vähist tingitud anoreksia korral. Hästi talutav. Senised tulemused piiratud, vajalikud täiendavad uuringud. Samas ei põhine soovitus tõenduspõhistel allikatel.

Mirtasapiini kaustamise kohta tehtud uuringud on väikese uuritavate arvuga, mitte randomiseeritud uuringud, kus ei ole leitud, et mirtasapiin oleks väga efektiivne. Samas ei ole leitud olevat vastunäidustusi, leitud pigem positiivne efekt kehakaalule, valule, iiveldusele, unetusele, isule, ärevusele.

Eelpool nimetatud analüüsitud ravijuhendis on ka soovitatud metoklopramiidi kasutamist, kuid soovitus ei põhine tõendusmaterjali analüüsil: Farmakoloogiline sekkumine arvestades sekundaarseid anoreksia põhjuseid; sh metoklopramiid varase täiskõhutunde, iivelduse/oksendamise, gastropareesi korral. Metoklopramiidil pole isu stimuleerivat toimet. Väikestes uuringutes on leitud mõningast metoklopramiidi positiivset toimet: vähesel määral iivelduse vähenemine, isu suurenemine ja puhituse vähenemine.

Töörühm arutas, et kuivõrd on tegemist väga keerulise sümptomiga, tuleb seda püüda igal juhul leevendada. Seetõttu otsustati sõnastada praktiline soovitus. Tõenduspõhine efekt kahheksia leevendamisele on leitud vaid ühel ravimil – megestrool, mis ei ole Eestis kättesaadav.

Töörühm sõnastas ja kinnitas soovitus (sealhulgas muudetud 26.08. koosolekul sõnastatud soovitus):

5. Kahheksia sümptomite farmakoloogiliseks leevendamiseks võib kaaluda deksametasooni, metoklopramiid, mirtasapiini kasutamist. - *praktiline soovitus (asendatud soovitus)*
6. Kahheksia korral võib kehakaalu tõstmise eesmärgil võib kasutada megesterooli* *nõrk positiivne soovitus, madal tõendus*

* ravim ei ole Eestis kättesaadav

Kas palliatiivset ravi vajava patsiendi järgmiste vaevuste leevendamiseks on efektiivsemad medikamentoossed või mittefarmakoloogilised meetodid või nende kombineerimine: kõhulahtisus

Kõhulahtisus on sage sümptom onkoloogilise ravi korral (keemia-, kiiritus-, kirurgiline ravi, luuüdi transplantatsiooni järgselt) ning palliatiivse ravi patsientidel on esinemissageduse sõltuvalt põhihaigusest 10-90%. Kõhulahtisuse võib olla tingitud ka kaasuvatest haigustest (nt diabeet, hüpertüreoos, põletikulised soolehaigused), sooleinfektsioonidest, ravimitest (antibiootikumid, kõhulahtistid, antatsiidid, hüpertooniaravimid, digoksiin, propranolool jne),

Kõhulahtisuse eristatakse viis raskusastet, ravi on võimalusel põhjuslik ja sõltub kõhulahtisuse raskusest. 1. ja 2. astme kõhulahtisust ravitakse peamiselt ambulatoorselt. Alates 3. raskusastmest, kui iste on sagedamini kui 7 korda päevas ja patsient vajab i/v rehüdratatsiooni, toimub ravi haiglas. Mittefarmakoloogilistest meetoditest kasutatakse peamiselt toitumise korrigeerimist, suukaudset rehüdratatsiooni, kindlasti on vajalik korralik nahahooldus soolesisu ja naha kokkupuute piirkonnas. ESMO juhendis soovitatakse palliatiivses ravis kasutada kõhulahtisuse raviks samuti esmajärjekorras mittefarmakoloogilisi meetodeid (rehüdratatsioon, nahahooldus), 1. ja 2. raskusastme kõhulahtisuse korral: suukaudne rehüdratatsioon ja farmakoloogilise sekkumisena loperamiid. Komplitseeritud juhtudel tuleb pöörduda haiglasse. Üldiselt soovitatakse ravijuhendites ravimitest esmase valikuna loperamiid, ka oktreotiid ja somatostatiin võivad vähendada kroonilist kõhulahtisust. Mõningatel juhtudel võib aidata pärasoolekateetri kasutamine. Loperamiid on leitud olevat efektiivne mitmete uuringute tulemuste põhjal ning ka tööühma hinnangul on kliinilises praktikas laialdaselt kasutatava ning efektiivse ravimiga. Oktreotiidi kasutamise kohta palliatiivses ravis on tõendusmaterjali veel vähe, kuid see peaks olema soovitusel nõuete valikuna toodud. On teatud patsiendid, kellel oktreotiid on kõhulahtisuse ravis efektiivne. Somatostatiini kasutamise kohta kõhulahtisuse raviks palliatiivse ravi patsientidel tõendusmaterjali ei leidunud. Lisaks ravijuhendis selgitada, millised on mittefarmakoloogilised sekkumised kõhulahtisuse raviks.

Töörühma sõnastatud esialgsed soovitused:

1. Kõhulahtisuse ravis on olulised rehüdratatsioon ja nahahooldus ning toitumissoovitused - soovitusel tugevus lahtine, otsida lisamaterjali
2. Kõhulahtisuse sümptomaatiliseks raviks kasutada loperamiidi - *tugev positiivne soovitus, madal tõendus (hetkel lahtine soovitus)*
3. Oktreotiidi võib kasutada kõhulahtisuse ravis teise valikuna.- *nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendus (hetkel lahtine soovitus)*

3. Muud küsimused (koosolekute ajakava ja edasised tegevused)

Järgmine töörühma koosolek toimub 11.11. kl 12-16 videokoosolekuna Tallinna, Tartu ja Pärnu vahel.

Järgmisel koosolekul arutatakse edasi kliinilise küsimuse 2 tõendusmaterjali arutelu. Uuesti vaadatakse üle võimalus lõpetada palliatiivse ravi juhendi koostamine eraldi osadena (sümptomkontroll ja hõpitsravi)