

## Zastosowanie oksykodonu w leczeniu bólu u chorego z rozsiałym nowotworem gruczołu krokowego – opis przypadku

### *Use of oxycodone in pain treatment in a metastatic prostate cancer patient: case study*

Wojciech Leppert<sup>1</sup>, Sebastian Werner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Hospicjum Domowe w Lesznie

### Streszczenie

W pracy przedstawiono opis 65-letniego chorego z rozpoznaniem rozsiałego raka prostaty z licznymi przerzutami do układu kostnego i bólem z komponentem neuropatycznym. U pacjenta z powodzeniem zastosowano leczenie oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu, który zapewnił skuteczną analgezję, nie powodując istotnych działań niepożądanych. Uprzednie leczenie przeciwbólowe okazało się nieskuteczne z powodu zbyt niskich dawek przezskórnej buprenorfiny i niezastosowania adiuwantów analgetycznych. Leczenie oksykodonem było skuteczne i dobrze tolerowane przez okres roku i jest nadal kontynuowane.

**Słowa kluczowe:** analgezja, ból, oksykodon, rak prostaty, zamiana opioidów.

### Abstract

In this paper we report a 65-year-old man diagnosed with disseminated prostate cancer with numerous bone metastases and neuropathic pain component. In this patient controlled-release (CR) oxycodone provided effective analgesia without adverse effects. Former pain treatment was ineffective due to too low doses of transdermal buprenorphine and lack of the use of adjuvant analgesics. The treatment with CR oxycodone was effective and well tolerated for the period of one year and it is still continued.

**Key words:** analgesia, pain, oxycodone, prostate cancer, opioid switch.

Adres do korespondencji:

Wojciech Leppert, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Osiedle Rusa 25 A, 61-245 Poznań, tel. i faks: + 48 61 873 83 03, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

### WPROWADZENIE

Oksykodon należy do grupy analgetyków opioidowych III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*), zalecanych przez Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej (*European Association for Palliative Care – EAPC*), obok morfiny i niedostępnego w Polsce hydromorfonu, leków pierwszego rzutu w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory [1]. Choć lek od lat stosuje się w wielu krajach, w Polsce jest dostępny od niedawna. Najczęściej oksykodon podawany jest drogą doustną w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, o dwufazowym systemie kontrolowanego

uwalniania, zapewniającym analgezję przez okres ok. 12 godzin [2]. Celem pracy jest opis chorego na rozsiany nowotwór prostaty, u którego zastosowano preparat oksykodonu z powodu bólu o silnym natężeniu.

### OPIS PACJENTA

Pacjent, lat 65, z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego ustalonym w 2009 r., po wykonaniu zabiegu przezcewkowej resekcji prostaty, a następnie laparoskopowym usunięciu węzłów chłonnych zasilonych. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *adenocarcinoma partim microglandulare*, z oceną wg skali Gleason 8. Chory pozostawał pod opieką Porad-

ni Urologicznej, gdzie kontrolowano stężenie antygenu swoistego dla prostaty (*prostate specific antigen* – PSA) i prowadzono leczenie hormonalne leuproreliną. W czasie dwuletniej obserwacji stan chorego pozostawał dobry, a wartości badań laboratoryjnych utrzymywały się w granicach normy. W ostatnich miesiącach pacjent zgłaszał nasilone bóle kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, promieniujące do lewego pośladka i kończyny dolnej lewej. W wykonanym badaniu rentgenowskim (RTG) kręgosłupa ujawniono zmiany przerzutowe w trzonie kręgu L4. Po około 4-tygodniowym leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami o działaniu rozluźniającym mięśnie poprzecznie prążkowane lekarz rodzinny zalecił przezskórną buprenorfinę.

W marcu 2011 r. pacjent został skierowany do Hospicjum Domowego. W chwili objęcia opieką: chory leżący, z silnymi dolegliwościami bólowymi, pomimo przyjmowania ketoprofenu  $3 \times 100$  mg doustnie (*p.o.*), metamizolu  $2 \times 500$  mg *p.o.*, tolperyzonu  $2 \times 150$  mg *p.o.* i buprenorfiny transdermalnej w dawce  $52,5 \mu\text{g}/\text{godz.}$ . Pomimo leczenia nasilenie bólu wynosiło 8–9 w skali numerycznej (NRS: 0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy), co uniemożliwiało choremu poruszanie się, pozostawał cały dzień w pozycji leżącej. Ból z odcinka lędźwiowego kręgosłupa promieniował do podbrzusza, pośladka lewego i kończyny dolnej lewej, nasilał się przy najmniejszym ruchu. Stan ogólny pacjenta był dobry, bez cech wyniszczenia nowotworowego. Obok silnych dolegliwości bólowych chory skarżył się na brak apetytu, obniżenie nastroju i zaparcie stolca z bolesnym wypróżnieniem, co 7–8 dni.

Z odchyień od normy w badaniu fizykalnym stwierdzono niewielką bolesność uciskową w podbrzuszu, nie obserwowano zaburzeń czucia w obrębie kończyn dolnych, brzucha i pleców. W wynikach badań laboratoryjnych nie wykazano cech niedokrwistości, a parametry nerkowe, poziom sodu, potasu, magnezu i wapnia w surowicy były prawidłowe. Pacjent był zmęczony silnym bólem i rozczarowany poprzednimi, nieudanymi próbami leczenia przeciwbólowego, w związku z czym poprosił o zmianę leków przeciwbólowych. Po rozmowie z pacjentem i rodziną ustalono podjęcie próby zamiany buprenorfiny na tabletki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu i konieczność zastosowania radioterapii paliatywnej.

Dawkę oksykodonu ustalono pośrednio, przez przeliczenie dawki buprenorfiny na morfinę, a następnie morfiny na oksykodon. Pacjent otrzymywał plaster buprenorfiny  $52,5 \mu\text{g}/\text{godz.}$ , co odpowiada dawce dobowej buprenorfiny ok. 1,2 mg na dobę, co z kolei odpowiada ok. 120 mg morfiny na dobę, podawanej drogą doustną [3]. Po przeliczeniu dawki morfiny na oksykodon wg proporcji 4 : 3 [4] zalecono dawkę oksykodonu 40 mg, podawanego dwa razy dziennie drogą doustną. Z powodu znacznego nasilenia dolegliwości bólowych jedynie nieznacznie (o 10%)

zmniejszono początkową dawkę dobową oksykodonu – z 90 mg do 80 mg. Pierwszą dawkę oksykodonu zalecono po 24 godzinach od usunięcia plastra buprenorfiny. Przez pierwsze 3 doby leczenia zalecono doraźnie, w razie wystąpienia bólu, morfinę w dawce 10 mg podskórnie (*s.c.*), następnie morfinę (*p.o.*), w dawce 20 mg. Zamiana opioidu przebiegła bez istotnych działań niepożądanych. W pierwszych dwóch dobach chory dwukrotnie przyjął dawkę ratunkową morfiny. Oksykodon w dawce dobowej 80 mg znacznie zmniejszył dolegliwości bólowe chorego – w czwartej dobie leczenia chory określał ból w skali NRS na 3. Oprócz oksykodonu, chory otrzymywał drogą doustną metoklopramid  $3 \times 10$  mg, deksametazon  $1 \times 2$  mg, ketoprofen  $2 \times 100$  mg, pantoprazol  $1 \times 40$  mg, amitryptylinę  $1 \times 10$  mg na noc, laktulozę  $3 \times 20$  ml, kwas pamidronowy 90 mg dożylnie (*i.v.*) co 4 tygodnie i leuprorelinę 45 mg *s.c.* co 6 miesięcy.

Samopoczucie chorego się poprawiło, pacjent zaczął samodzielnie siadać i chodzić z pomocą po mieszkaniu, a w kolejnych tygodniach samodzielnie wychodził z domu. W połowie kwietnia 2011 r. pacjent otrzymał paliatywną radioterapię na odcinek lędźwiowy kręgosłupa. Po wykonaniu badania scyntygraficznego ujawniono dodatkowe ogniska przerzutowe w kręgosłupie piersiowym, talerzu kości biodrowej i kości kulszowej oraz w częściach przykręgosłupowych żeber. Zlecono kolejną radioterapię na odcinek piersiowy kręgosłupa w maju i w czerwcu, ponownie napromieniano również odcinek lędźwiowy kręgosłupa (L3–L5).

Pacjent pozostawał aktywny w obrębie mieszkania, samodzielny w większości czynności dnia codziennego. Ustąpiły zaburzenia depresyjno-lękowe, powrócił apetyt, po zastosowaniu diety bogatoresztkowej i uruchomieniu chorego ustąpiło także zaparcie stolca. W kolejnych 5 miesiącach z powodu nasilenia dolegliwości bólowych dawkę oksykodonu zwiększano stopniowo do 240 mg na dobę, uzyskując zadowalającą analgezję. Z powodu narastających obrzęków oraz zwiększenia masy ciała okresowo odstawiano glikokortykoidy. Ze względu na komponent neuropatyczny bólu do leczenia włączono także gabapentynę w dawce  $2 \times 400$  mg *p.o.* Stan pacjenta pozostawał stabilny, wyniki badań laboratoryjnych bez cech niedokrwistości, prawidłowe parametry nerkowe. Sprawność fizyczna stopniowo się pogarszała. Chory poruszał się samodzielnie tylko po pokoju, a dłuższa pionizacja powodowała bóle kręgosłupa i kończyn dolnych.

W październiku 2011 r. u pacjenta wystąpiły uporczywe wymioty, przy czym nie stwierdzono cech niedrożności przewodu pokarmowego. Początkowo zastosowano metoklopramid  $3 \times 10$  mg *s.c.*, z powodu braku efektu lek zamieniono na haloperidol  $2 \times 0,75$  mg *s.c.* Nudności i wymioty nie ustępowały w kolejnych dniach pomimo nawadniania i leczenia.

Z powodu objawów dystonicznych, dysartrii i bólu głowy pacjent został skierowany na oddział medycyny paliatywnej. Po odstawieniu haloperidolu objawy dystoniczne ustąpiły. W wykonanym badaniu tomograficznym głowy nie stwierdzono przerzutów, a badania laboratoryjne nie wykazały istotnych zmian. Po kilku dniach pacjent został wypisany do domu. W leczeniu nudności zalecono itopryd  $3 \times 50$  mg *p.o.* i doraźnie prometazynę 25 mg *p.o.*, z dobrym efektem.

W kolejnych tygodniach sprawność chorego uległa dalszemu pogorszeniu. Pacjent początkowo chodził z pomocą członków rodziny, a obecnie, z powodu narastającego niedowładu kończyn dolnych, porusza się na wózku. Funkcje zwieraczy i czucie w obrębie kończyn dolnych i podbrzusza są zachowane. W lutym 2012 r. wykonano kolejne badanie scyntygraficzne, ujawniając progresję zmian kostnych w kręgosłupie, kościach miednicy, żebrach oraz nowe ogniska przerzutowe w kości udowej i łopatce. Pacjent otrzymał ponownie paliatywną radioterapię na odcinek piersiowo-łędźwiowy kręgosłupa (Th10–L2). Chory pozostaje pod opieką od 12 miesięcy, obecnie otrzymuje oksykodon w dawce  $2 \times 120$  mg *p.o.*, z zadowalającą analgezą, w razie bólu przebijającego morfinę 40 mg *p.o.* Pozostałe leki to gabapentyna  $2 \times 400$  mg, amitryptylina  $1 \times 50$  mg, ketoprofen  $2 \times 100$  mg, pantoprazol  $1 \times 20$  mg, itopryd  $3 \times 50$  mg, laktuloza  $3 \times 20$  ml, preparaty sene-su oraz metylprednizolon  $2 \times 16$  mg, z okresowym zmniejszaniem dawki do  $2 \times 4$  mg, pamidronian 90 mg, co 28 dni *i.v.* i leuprorelinę 45 mg *s.c.*, co 6 miesięcy.

## OMÓWIENIE

W opisanym przypadku zastanawia nieskuteczność wcześniejszej terapii bólu. Przypuszczalnie brak koanalgetyków i zbyt mała dawka buprenorfiny były przyczyną silnych dolegliwości bólowych, a w efekcie cierpienia fizycznego i psychicznego pacjenta. Pomimo potencjalnych trudności zamiany opioidów o teoretycznie przeciwnym mechanizmie działania na receptory  $\kappa$  (buprenorfina – antagonist, oksykodon – agonista) nie obserwowano istotnych objawów niepożądanych w trakcie zmiany leczenia. Jednym z możliwych wyjaśnień może być hipoteza, iż oksykodon powoduje analgezę poprzez wpływ głównie na receptory  $\mu$  [5], choć inni autorzy sugerują efekt poprzez receptory  $\kappa$  [6]. Powinowactwo buprenorfiny do receptorów  $\kappa$  jest niewielkie, choć prawdopodobnie przeciwdziała hiperalgezji [7]. Podczas zamiany opioidu zastosowano 24-godzinny okres niepodawania leków (*wash-out*), zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [8]. Możliwa jest jednak również natychmiastowa zamiana buprenorfiny na inny opioid, o czym świadczy m.in. skuteczność morfiny podawanej w bólach przebijających, podczas leczenia przezskórną buprenorfiną [9].

W ciągu 48 godzin uzyskano zadowalającą analgezę, a szybka poprawa samopoczucia pozwoliła na komfortowy transport do najbliższego zakładu radioterapii, oddalonego o ok. 80 km od miejsca zamieszkania pacjenta. W czasie rocznej obserwacji chorego oksykodon skutecznie zmniejszył dolegliwości bólowe, wynikające z ucisku i naciekania na korzenie nerwowe w odcinkach przykręgosłupowych oraz bólu kostnego, związanego z podrażnieniem zakończeń nerwowych w okostnej. Na obydwie komponenty bólu zadziałało leczenie oksykodonem. Jednym z możliwych wyjaśnień skutecznej analgezji po podaniu oksykodonu może być szybka penetracja leku przez barierę krew–mózg, dzięki aktywnemu transportowi błonowemu [10]. W ostatnich latach, na podstawie badań eksperymentalnych u ochotników, sugerowana jest rola aktywnych metabolitów, zwłaszcza oksymorfonu, w analgezji oksykodonu [11, 12]. Z kolei badania kliniczne przeprowadzone u chorych na nowotwory nie potwierdzają wpływu surowiczych stężeń noroksymorfonu i oksymorfonu (który cechuje znaczna aktywność analgetyczna, jednak bardzo małe stężenia w surowicy) na efekty analgetyczne i działania niepożądane oksykodonu [13]. Istnieją sugestie, że oksykodon może być metabolizowany do oksymorfonu w ośrodkowym układzie nerwowym [14]. Do zadowalającego efektu przeciwbólowego oksykodonu może się przyczyniać system dwufazowego uwalniania leku i synergizm z morfiną podawaną w bólu przebijającym [15, 16]. Należy brać także pod uwagę efekty przeciwbólowe kilkakrotnie zastosowanej radioterapii, pamidronianu i innych koanalgetyków.

W czasie rocznej obserwacji tolerancja oksykodonu pozostawała bardzo dobra, leczenie przeciwbólowe było skuteczne. Stała progresja choroby, z kolejnymi ogniskami przerzutowymi w układzie kostnym, wymagała okresowej modyfikacji leczenia, zwiększania dawek leków przeciwbólowych i stosowania paliatywnej radioterapii. Przedstawiono opis już drugiego pacjenta z rozpoznaniem raka prostaty, u którego obserwowano skuteczne złagodzenie bólu, jednak u poprzednio opisanego chorego ból był związany z miejscowym wzrostem nowotworu [17]. W obydwu przypadkach brak skuteczności analgetycznej buprenorfiny mógł wynikać ze zbyt niskich dawek leku, a także z niedostatecznego leczenia adiuwantami analgetycznymi. U innego chorego, z podobnym zespołem bólowym jak u przedstawionego pacjenta, opisano zastosowanie wysokich dawek oksykodonu, po nieskutecznym leczeniu fentanylem i morfiną [18]. Inni polscy autorzy również opisali skuteczne leczenie oksykodonem u chorych na nowotwory, po niepowodzeniu leczenia morfiną [19] bądź przezskórnym fentanylem [20].

U części chorych z bólem o bardzo silnym natężeniu (NRS > 7) stosowanie samodzielne przezskórnej buprenorfiny może nie być wystarczająco skuteczne.

Dotyczy to również fentanylu podawanego drogą przeskórną, który wydaje się lekiem mniej skutecznym od buprenorfiny, zwłaszcza w bólu z komponentem neuropatycznym [21]. Doświadczenie autorów niniejszej pracy wskazuje, że w tej grupie chorych lepszą skuteczność zapewnia morfina, zwłaszcza podawana drogą parenteralną w połączeniu z ketaminą, a także oksykodon czy metadon [22]. Należy jednak podkreślić, że prezentowane poglądy wynikają raczej z własnych obserwacji, opartych na doświadczeniu, niepopartym kontrolowanymi badaniami klinicznymi porównującymi bezpośrednio skuteczność różnych opioidów u chorych na nowotwory.

Z praktycznego punktu widzenia podczas stosowania oksykodonu warto pamiętać o możliwości interakcji farmakokinetycznych z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P-450. Dotyczy to głównie leków, których metabolizm przebiega drogą enzymu CYP3A4, zwłaszcza indukujących bądź hamujących jego aktywność [23–25]. W mniejszym stopniu ryzyko to dotyczy polimorfizmu enzymu CYP2D6, który wpływa na parametry farmakokinetyczne leku, jednak nie powoduje zmian w analgezji i działaniach niepożądanych oksykodonu [13]. Wydaje się jednak uzasadnione unikanie równoczesnego podawania oksykodonu i leków istotnie hamujących enzym CYP2D6 [12].

Podsumowując – oksykodon okazał się skutecznym i bezpiecznym opioidem III stopnia drabiny analgetycznej WHO podczas wielomiesięcznej terapii bólu kostnego i neuropatycznego, w połączeniu z radioterapią i adiuwantami analgetycznymi. Według najnowszych zaleceń EAPC oksykodon może być również stosowany, jako opioid II stopnia drabiny analgetycznej WHO, w zakresie dawek dobowych do 20 mg [1, 19], u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu nieleczonych wcześniej opioidami, u których analgetyki nie-opioidowe nie zapewniają zadowalającej analgezji [26].

## PIŚMIENNICTWO

- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. i wsp., for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC): Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
- Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 578-591.
- Likar R., Krainer B., Sittl R. Challenging the equipotency calculation for transdermal buprenorphine: four case studies. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 152-156.
- Heiskanen T., Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.
- Lemberg K.K., Kontinen V.K., Siiskonen A.A., Viljakka K.M., Yli-Kauhahuoma J.T., Korpi E.R., Kalso E.A. Antinociception by Spinal and Systemic Oxycodone: Why Does a Route Make a Difference? *Anesthesiology* 2006; 105: 801-812.
- Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. *Pain* 1997; 73: 151-157.
- Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A. i wsp. Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 2010; 10: 428-450.
- Transtec. Charakterystyka produktu leczniczego. 17.10.2008.
- Mercadante S., Villari P., Ferrera P., et al. Safety and Effectiveness of Intravenous Morphine for Episodic Breakthrough Pain in Patients Receiving Transdermal Buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 175-179.
- Boström E., Simmonson U.S.H., Hammarlund-Udenaes M. In Vivo Blood-Brain Barrier Transport of Oxycodone in the Rat: Indications for Active Influx and Implications for Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. *Drug Metabol Dis* 2006; 34: 1624-1631.
- Zwisler S.T., Enggaard T.P., Noehr-Jensen L., et al. The Hypoalgesic Effect of Oxycodone in Human Experimental Pain Models in Relation to the CYP2D6 Oxidation Polymorphism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104: 335-344.
- Samer C.F., Daali Y., Wagner M., et al. Genetic polymorphism and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 919-930.
- Andreassen T.N., Eftedal I., Klepstad P., et al. Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 55-64.
- Heiskanen T., Olkkola, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64, 603-611.
- Ross F.B., Wallis S.C., Smith M.T. Co-administration of sub-antinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats. *Pain* 2000; 84: 421-428.
- Lauretti G.R., Oliveira G.M., Pereira N.L. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-2030.
- Leppert W. Successful switch from transdermal buprenorphine to oral controlled-release oxycodone in a patient with locally advanced prostate cancer: a case report and review of the literature. *Wspolczesna Onkol* 2011; 15: 186-189.
- Leppert W., Werner S. The use of a high dose of controlled-release oxycodone in a switch from oral morphine: A case report. *Wspolczesna Onkol* 2011; 15: 333-336.
- Modlińska A., Buss T., Błaszczuk F. Oksykodon – słaby czy silny opioid? *Onkol Prakt Klin* 2011; 7: 31-36.
- Dzierżanowski T. Ból nowotworowy o wielorakim umiejscowieniu – opis przypadku. *Med Paliat* 2010; 2: 107-111.
- Celelier F., Rivat C., Jun Y., et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465-472.
- Leppert W. The role of methadone in opioid rotation – a Polish experience. *Support Care Cancer* 2009; 17: 607-612.
- Andreassen T.N., Klepstad P., Davies A., et al. Influences on the pharmacokinetics of oxycodone: a multicentre cross-sectional study in 439 adult cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 493-506.
- Kummer O., Hammann F., Moser C., et al. Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 63-71.
- Samer C.F., Daali Y., Wagner M., et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 907-918.
- Tessaro L., Bandieri E., Costa G., et al. Use of Oxycodone Controlled-Release immediately after NSAIDs: a new approach to obtain good pain control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 113-121.