

# Oksikodoni – jotain uutta, jotain vanhaa

Nora Hagelberg ja Klaus Olkkola

Oksikodoni on tehokas opioidi, jota käytetään akuutin postoperatiivisen kivun, syöpäkivun ja pitkäkestoisen kivun hoidossa. Oksikodonin hyötyosuus suun kautta annosteltuna on parempi ja eräitä haittavaikutuksia esiintyy vähemmän kuin morfiinilla. Tuore tutkimus osoittaa, että yli 70-vuotiailla potilailla oksikodonin plasmapitoisuudet ovat kaksinkertaisia nuoriin aikuisiin verrattuna. Yhteisvaikutustutkimuksissa on osoitettu, että samanaikainen oksikodonin ja sen sytokromi P450 3A-välitteistä metaboliaa muuntelevien lääkeaineiden käyttö muuttaa merkittävästi oksikodonin plasmapitoisuuksia. Oksikodonin annos tuleekin titrata yksilöllisesti erityisesti iäkkäillä potilailla sekä käytettäessä sitä samanaikaisesti sytokromi P450 3A:n toimintaa indusoivien tai inhiboivien lääkeaineiden kanssa.

**O**ksikodoni on puolisynteettinen opioidi, joka kehitettiin ja otettiin kliniseen käyttöön Saksassa 1900-luvun alkupuolella. Maailmanlaajuisesti oksikodonin kulutus alkoi kuitenkin lisääntyä vasta 1990-luvulla, kun suun kautta annosteltavat nopeavaikutteiset ja lääkeainetta hitaasti vapauttavat depot-valmisteet tulivat markkinoille. Suomessa oksikodoni on ollut yleisimmin käytetty opioidi perioperatiivisen kivun hoidossa jo 50 vuoden ajan<sup>1</sup>.

Mielenkiinto oksikodonin tutkimiseen on kasvanut 1990-luvun puolenvälin jälkeen. Maailman eniten käytettyyn opioidiin morfiiniin verrattuna oksikodonin farmakologinen tutkimus on siten verrattain nuorta. Oksikodonia on tutkittu pääasiassa niissä maissa, joissa se on ollut kliinisessä käytössä. Kuluneen 15 vuoden aikana oksikodonista on julkaistu useita merkittäviä tutkimuksia, ja monet oksikodonin kliinis-farmakologiset ominaisuudet onkin selvitetty vasta hiljattain. Suomalaisilla on ollut merkittävä rooli oksikodonin ominaisuuksien selvittämisessä.

## Farmakologiasta

Oksikodoni sitoutuu  $\mu$ -opioidireseptoreihin aktiivisten niitä. Oksikodonin affiniteetti  $\mu$ -reseptoriin on pienempi kuin morfiinin<sup>2</sup>. Oksikodo-

ni sitoutuu jonkin verran myös delta- ja kappa-reseptoreihin. On esitetty, että oksikodonin muita opioideja tehokkaampi vaikutus viskeraalisen kivun malleissa voisi välittyä kappa-opioidireseptorien kautta, mutta ihmisellä tästä ei ole vakuuttavaa näyttöä<sup>3,4</sup>.

## Farmakokinetiikasta

Suun kautta annosteltu oksikodoni imeytyy hyvin ja sen hyötyosuus on morfiinia parempi (noin 60–80 %). Oksikodonin puhdistuma (0,7–1 l/min) ja jakautumistilavuus (3–5 l/kg) ovat morfiinin luokkaa, mutta eliminaation puoliintumisaika (3–5 h) on jonkin verran pidempi<sup>5</sup>. Liukas ym. tutki oksikodonin farmakokinetiikkaa 20–40-, 60–70-, 70–80- ja 80–90-vuotiailla potilailla suun kautta otetun 10 mg annoksen jälkeen<sup>6</sup>. Kahdessa vanhimmassa ikäryhmässä altistus oksikodonille oli 50–80 % suurempi ja plasman oksikodonipitoisuudet kaksinkertaisia nuorimpaan ikäryhmään verrattuna (Kuva 1). Iäkkäille potilaille oksikodonia tuleekin annostella yksilöllisesti titraten.

Oksikodoni poistuu elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla ja alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Pääasiallinen metaboliareitti on sytokromi P450 (CYP) 3A:n välittämä oksikodonin N-demetylaatio noroksikodoniksi. Pie-

ni osuus oksikodonista O-demetyloituu oksimorfoniksi CYP2D6:n välittämänä. Noroksikodoni ja oksimorfonin metaboliitit ovat edelleen noroksimorfoniksi CYP3A:n ja CYP2D6:n välittämänä. Noin 50 % oksikodoniannoksesta erittyy virtsaan oksidatiivisina ja noin 18 % pelkistyneinä metaboliitteina. Vaikka metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia, oksikodonin sentraaliset vaikutukset näyttävät välittyvän kanta-aineen kautta<sup>2</sup>.

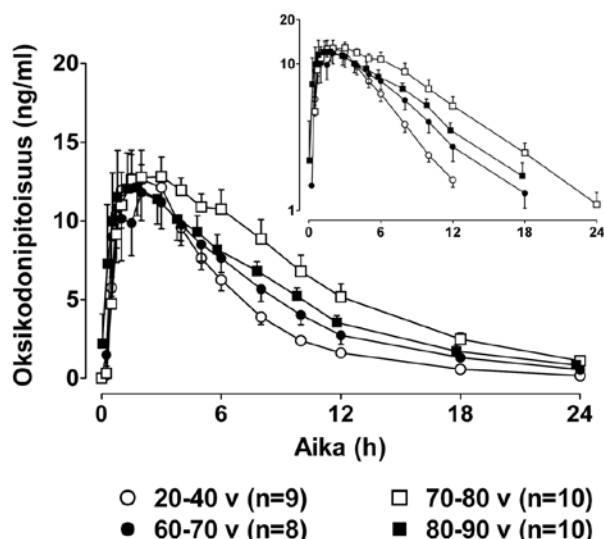
## Farmakogenetiikasta

Oksikodonin farmakokinetiikka ja vaikutukset ovat perinnöllisesti säädeltyjä. Geenien monimuotoisuus vaikuttaa mm. oksikodonin pääasiallisen vaikutuskohdan  $\mu$ -opioidireseptorin rakentamiseen ja toimintaan. OPRM1-geeni koodaa  $\mu$ -opioidireseptorien alatyyppejä ja sen yleisimmän yhden nukleotidin polymorfismin A118G:n yleisyys vaihtelee länsimaisessa väestössä 10–15 % välillä. Varianttialleelin A118G on raportoitu liittyvän oksikodonin vähäisempään analgeettiseen tehoon kokeellisessa suralis-hermon ärsytykseen liittyvässä kivussa terveillä henkilöillä<sup>7</sup>.

CYP2D6-geeniä koodaavan entsyymien monimuotoisuus vaikuttaa oksikodonin farmakokinetiikkaan. CYP2D6-fenotyyppiltään hitaita metaboloijia on suomalaisista noin joka kymmenes ja ultranopeita metaboloijia noin 1 %. Hitailta metaboloijilla oksikodonin CYP2D6-välitteistä metaboliittia oksimorfonia muodostuu vähemmän kuin nopeilla metaboloijilla<sup>6,8</sup>. Vaikka hitailta metaboloijilla on kokeellisissa kipumalleissa kuvattu oksikodonin vaikutuksen heikentymistä<sup>9</sup>, oksikodonin kliiniseen tehoon CYP2D6-geenin polymorfia ei kuitenkaan näyttäisi vaikuttavan. Zwisler ym. tutki CYP2D6-genotyypin yhteyttä oksikodonin kipua lievittävään vaikutukseen 270 potilaalla leikkauksen jälkeen<sup>8</sup>. Hitaiden ja nopeiden metaboloijien välillä ei todettu eroja oksikodonin kulutuksessa tai leikkauksen jälkeisen kivun voimakkuudessa.

## Oksikodoni munuaisten ja maksan vajaatoiminnassa

Maksan vajaatoiminta vähentää oksikodonin eliminaatiota. Oksikodonin puhdistuma pienenee 75 % ja jakaantumistilavuus lisääntyy 50 % potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta. Samoin oksikodonin eliminaation puoliintumisaika pitenee 3:sta 14 tuntiin<sup>10</sup>. Koska vaikeassa maksan vajaatoiminnassa potilaiden herk-



Kuva 1. Oksikodonin pitoisuudet plasmassa suun kautta otetun annoksen (10 mg) jälkeen 20–90-vuotiailla leikkaukspotilailla. Muokattu julkaisun Liukas ym.<sup>6</sup> pohjalta.

kyys oksikodonin hengitystä lamaavalle vaikutukselle saattaa olla lisääntynyt, oksikodonia tulee käyttää heillä varoen.

Myös munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa oksikodonin farmakokinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminta lisää oksikodonin jakaantumistilavuutta ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa<sup>11</sup>. Munuaisten toiminnanhäiriössä oksikodonin farmakokinetiikan tutkiminen on kuitenkin käytännössä vaikeaa, koska potilaan muut sairaudet ja käytössä olevat lääkkeet voivat sekoittaa tutkimustuloksia. Kirvelä ym. totesi, että ne uremiapotilaat, joilla oksikodonin eliminaation puoliintumisaika oli pisin, käyttivät samanaikaisesti CYP3A:n toimintaa inhiboivia lääkkeitä, jotka vähensivät oksikodonin puhdistumaa ja pidensivät eliminaation puoliintumisaikaa<sup>11</sup>.

## Oksikodonin yhteisvaikutukset

CYP-välitteinen metabolia altistaa oksikodonia käyttävän potilaan lääkkeiden yhteisvaikutuksille. Viime vuosiin asti oksikodonin yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa on tutkittu verrattain vähän. Heiskanen ym. tutki kinidiinin vaikutusta oksikodonin farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä<sup>12</sup>. Vaikka kinidiini esti lähes kokonaan oksimorfonin muodostumisen, se ei muuttanut oksikodonin plasmapitoisuuksia tai psykomotorisia vaikutuksia. Lemberg ym. tutki paroksetiinin vaikutusta oksikodonin farmakokinetiikkaan ja potilaiden kipuun 20 kipupotilaalla<sup>13</sup>. Paroksetiini vä-

hensi oksimorfonin pitoisuutta 67 %, mutta ei vaikuttanut potilaiden kipuun tai lisäkipulääkkeen käyttöön. Oksikodonin analgeettisen vaikutuksen kannalta samanaikainen CYP2D6:n inhibiittoreiden käyttö näyttäisi siis olevan merkityksetön.

CYP3A-entsyymit ovat voimakkaasti indusoitavissa. Rifampisiin ja oksikodonin yhteisvaikutus kuvattiin ensimmäisen kerran tapauselostuksessa, jossa epäiltiin rifampisiin heikentäneen oksikodonin kipua lievittävää vaikutusta nopeuttamalla sen eliminaatiota<sup>14</sup>. Rifampisiin on hiljattain osoitettu vähentävän suun kautta annostellun oksikodonin hyötyosuutta ja nopeuttavan sen eliminaatiota terveillä henkilöillä<sup>5</sup>. Tutkimuksessa todettiin rifampisiin pienentävän oksikodonialtistusta keskimäärin 85 % ja vähentävän sen kokeellista kylmäkipua lievittävää vaikutusta (Kuva 2). Myös CYP3A:n toimintaa kiihdyttävän mäkikuisman on osoitettu pienentävän oksikodonin pitoisuuksia, mutta vaikutus on rifampisiin vähäisempi<sup>15</sup>. Analgeettisen tehon säilyttämiseksi oksikodonin annosta voi olla tarpeen lisätä silloin kun sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A:n toimintaa indusoiden lääkeaineiden kanssa.

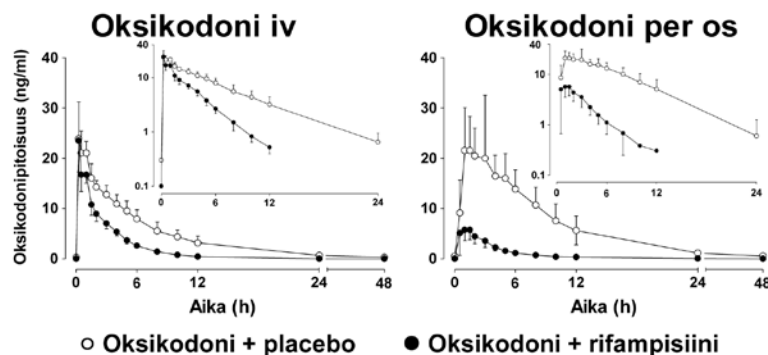
CYP3A-inhibiittoreiden kuten vorikonatsolin, itrakonatsolin ja greippimehun on todettu lisäävän suun kautta annostellun oksikodonin plasmapitoisuuksia terveillä henkilöillä<sup>16-18</sup>. Vaikutus oksikodonin farmakodynamiikkaan näyttää kuitenkin olevan vähäisempi kuin CYP3A-induktoreilla. Myös CYP2D6:n ja CYP3A:n toimintaa inhiboivan telitromysiinin on osoitettu lisäävän oksikodonin plasmapitoisuuksia<sup>19</sup>. Oksikodonin haittavaikutusten vähentämiseksi oksikodonin annoksia voi olla tarpeen pienentää silloin kun sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A:n toimintaa inhiboivien lääkeaineiden kanssa.

## Kliininen teho

Oksikodonin kliininen teho on osoitettu useissa tutkimuksissa. Oksikodoni lievittää tehokkaasti postoperatiivista kipua, syöpäkipua ja useita kroonisia, ei-syövästä johtuvia kipuja.

Silvasti ym. vertasi oksikodonin kipua lievittävää vaikutusta morfiinin tehoon potilailla, joille oli tehty suuri kirurginen toimenpide<sup>20</sup>. Potilaille annosteltiin oksikodonia 30 µg/h tai morfiinia 45 µg/h PCA:ta käyttäen. Ryhmien välillä ei todettu eroja kivun lievityksessä, opioidin käytössä tai haittavaikutuksissa. Viime vuosina suun kautta annosteltavan oksikodonin käyttö postoperatiivisen kivun hoidossa on lisääntynyt. Radikaalin prostektomian jälkeen suun kautta annosteltavalla lyhytvaikutteisella oksikodonilla saatiin aikaan epiduraaliseen ropivakaiini-infuusioon verrattava kivun lievitys, mutta potilaat lähtivät liikkeelle toimenpiteen jälkeen aikaisemmin, kustannukset olivat pienemmät ja hoito oli helpompi toteuttaa<sup>21</sup>.

Pitkävaikutteisia oksikodonivalmisteita käytetään erityisesti syöpäkivun hoidossa ja kroonisen ei-syövästä johtuvan kivun hoidossa. Pitkävaikutteisen oksikodonin ja morfiinin teho keskivaikean ja vaikean syöpäkivun hoidossa on osoitettu useissa tutkimuksissa<sup>22</sup>. Molempien opioidien haittavaikutusten kirjo on samankaltainen, mutta oksikodonin on kuvattu aiheuttavan morfiinia vähemmän hallusinaatioita ainakin joissakin tutkimuksissa<sup>22</sup>. Kroonisessa kivussa oksikodoni on osoittautunut tehokkaaksi mm. nivelrikkoon liittyvän ja neuropaattisen kivun hoidossa, ja teho on morfiiniin verrattavissa<sup>23</sup>. NNT-lukujen valossa oksikodonin teho neuropaattisessa kivussa on trisyklisten, SNRI- ja epilepsialääkkeiden luokkaa.



Kuva 2. Oksikodonin pitoisuudet plasmassa suonensisäisen (0,1 mg/kg) ja suun kautta otetun (15 mg) annoksen jälkeen 12 terveellä henkilöllä. Koehenkilöt saivat esihoitona joko 600 mg rifampisiiiniä tai lumetta 7 päivän ajan. Muokattu julkaisun Nieminen ym.<sup>5</sup> pohjalta.

## Miksi oksikodonia kipuun?

Oksikodoni on kiistatta käyttökelpoinen opioidi keskivaikean ja vaikean kivun hoidossa. Mitkä seikat sitten puoltavat oksikodonin käyttöä verrattuna morfiiniin, joka on edelleen maailman eniten käytetty opioidi? Lääkkeiden kipua lievittävässä tehossa ei ole merkittäviä eroja vaikka onkin esitetty, että oksikodoni saattaisi olla morfiinia tehokkaampi viskeraalisen kivun hoidossa. Merkittävimmät erot ovat lääkkeiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa. Suun kautta annosteltaessa oksikodonin hyötöosuus on morfiinia suurempi ja oksikodonin pitoisuudet ovat paremmin ennustettavissa. Mikään oksikodonin metaboliiteista ei tietävästi ole toksinen. Myös eräitä haittavaikutuksia kuten hallusinaatiota ja kutinaa näyttäisi esiintyvän oksikodonin käytön yhteydessä morfiinia vähemmän<sup>22</sup>.

## Yhteenveto

Vaikka oksikodoni on syntetisoitu jo lähes 100 vuotta sitten, sen farmakologiset ominaisuudet ovat olleet vilkkaan tutkimuksen kohteena vasta viimeisen 20 vuoden ajan. Kliinis-farmakologisten tutkimusten tulokset auttavat lääkäreitä ottamaan huomioon potilaan yksilölliset erityistarpeet oksikodonin annostelussa. Erityisesti iäkkäillä potilailla ja käytettäessä oksikodonia samanaikaisesti CYP3A:n toimintaa indusoivien tai inhivoivien lääkeaineiden kanssa oksikodonin annos tulee titrata yksilöllisesti. CYP2D6-välitteisen metabolian merkitys oksikodonin vaikutuksissa vaikuttaa sen sijaan vähäiseltä. Lisää tutkimuksia tarvitaan oksikodonin farmakologisten ja kliinisten ominaisuuksien tarkemmaksi selvittämiseksi. □

### Viitteet

1. Pöyhä R. Opioids in anaesthesia: a questionnaire survey in Finland. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 101–10.
2. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461–79.
3. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, ym. A comparative study of oxycodone and morphine in a multimodal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28–36.
4. Kalso E. How different is oxycodone from morphine? *Pain* 2007; 132: 227–8.
5. Nieminen T, Hagelberg NM, Saari TI, ym. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology* 2009; 110: 1371–8.
6. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, ym. Plasma concentrations of oral oxycodone are greatly increased in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 462–7.
7. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, ym. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in hu-

man experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol* 2009 Oct 21. [Epub ahead of print].

8. Zwisler ST, Enggaard TP, Mikkelsen S, ym. Impact of CYP2D6 genotype on post-operative intravenous oxycodone analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 232–40.
9. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, ym. The hypoalgesic effect of oxycodone in human experimental pain models in relation to the CYP2D6 oxidation polymorphism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104: 335–44.
10. Tallgren M, Olkkola KT, Seppälä T, ym. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 655–61.
11. Kirvelä M, Lindgren L, Seppälä T, Olkkola KT. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth* 1996; 8: 13–8.
12. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603–11.
13. Lemberg KK, Heiskanen TE, Neuvonen M, ym. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia: An interaction study in chronic pain patients. *Scand J Pain* 2010; 1: 24–33.
14. Lee HK, Lewis LD, Tsongalis GJ, ym. Negative urine opioid screening caused by rifampin-mediated induction of oxycodone hepatic metabolism. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 196–200.
15. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, ym. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain* 2010 Jan 25. doi:10.1016/j.ejpain.2009.12.007.
16. Hagelberg NM, Nieminen T, Saari TI, ym. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 263–71.
17. Saari TI, Grönlund J, Hagelberg NM, ym. Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 387–97.
18. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, ym. Grapefruit enhances the exposure to oral oxycodone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010 Apr 15. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00582.x.
19. Grönlund J, Saari T, Hagelberg N, ym. Effect of telithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 101–8.
20. Silvasti M, Rosenberg P, Seppälä T, ym. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 576–80.
21. Hohwu L, Akre O, Bergenwald L, ym. Oral oxycodone hydrochloride versus epidural anaesthesia for pain control after radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 192–7.
22. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, ym. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239–49.
23. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic noncancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372–80.

Nora Hagelberg  
LT, ma osastonylilääkäri  
TYKS, Kipupoliklinikka  
nora.hagelberg[a]tyks.fi

Klaus Olkkola  
professori  
TYKS, ATEK-klinikka  
Turun yliopisto  
klaus.olkola[a]utu.fi