



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

JISTOTA MODERNÍ MEDICÍNY



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Nové trendy v léčbě průlomové bolesti

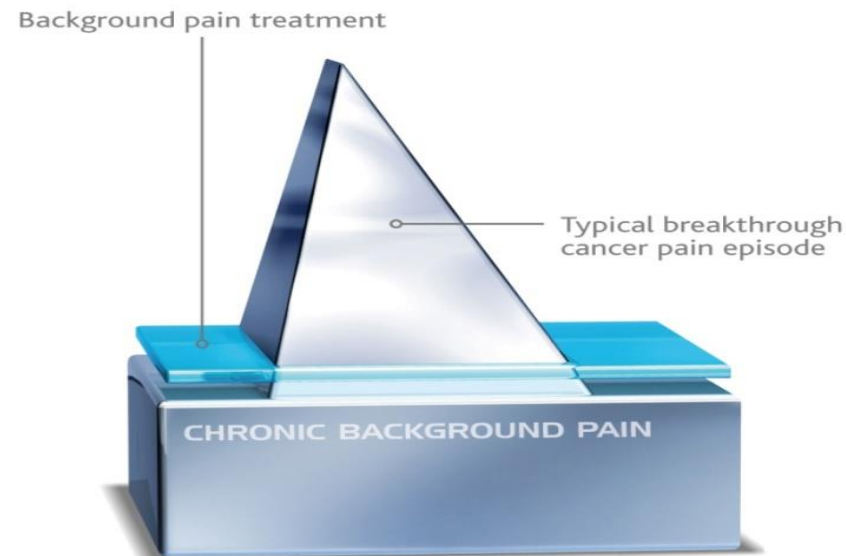
**Konference
HOSPIC A JEHO MÍSTO V
DNEŠNÍM SVĚTĚ
13.11.2024**

Jitka Fricová



Průlomová bolest

- **Včasné zahájení léčby atak průlomových bolestí** je prevencí neadekvátního zvyšování základní dávky opioidu a brání následné kumulaci nežádoucích účinků léčby opioidy.
- **Optimální lék pro léčbu průlomové bolesti** má rychlý a relativně krátkodobý účinek, minimum nežádoucích účinků a malé riziko lékových interakcí.
- Typ zvolené léčby se liší pro průlomovou **bolest s rychlým** (5–10 minut) a **pozvolným** (30–40 minut) **nástupem** epizody bolesti.

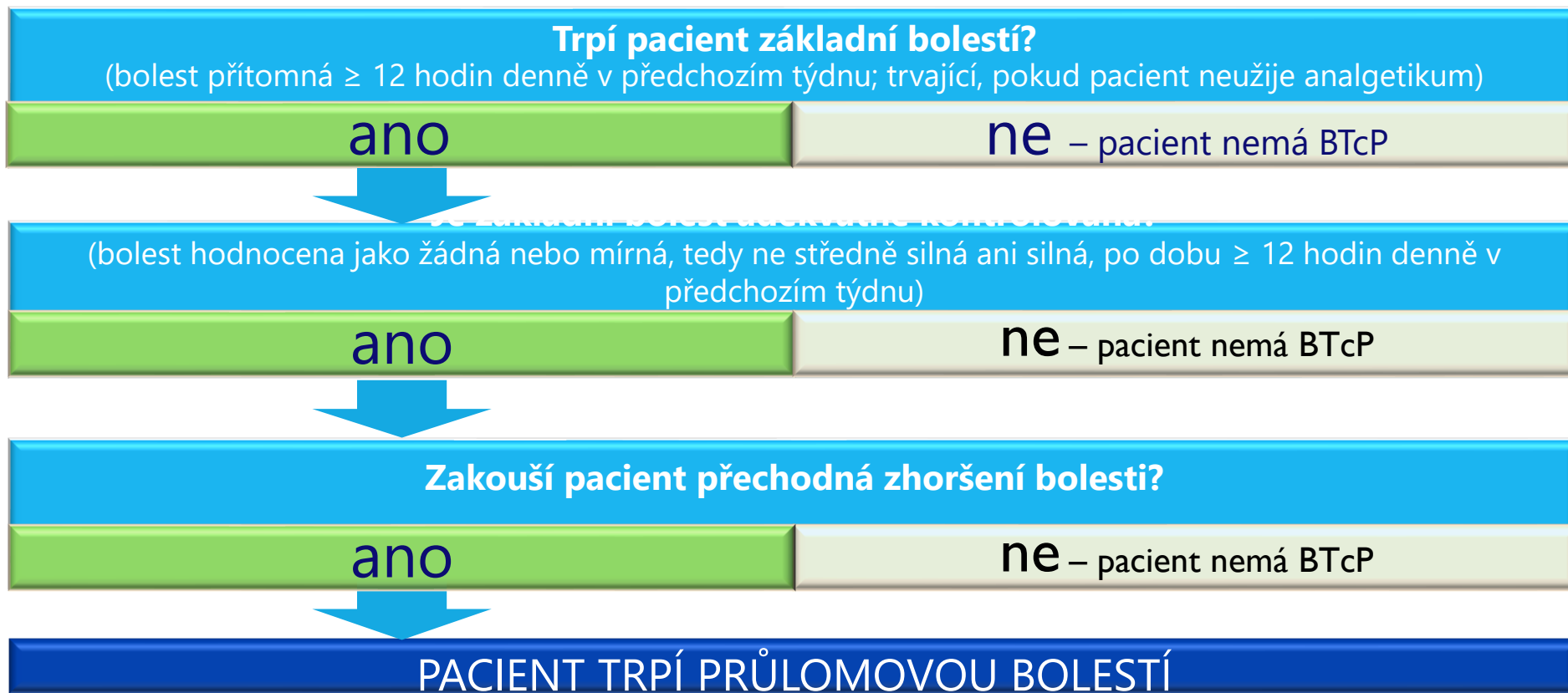


48% pacientů průlomová bolest

- prevalence se liší v závislosti na typu nádoru, nejvyšší
- prevalence je vysoká u pacientů s Ca pankreatu a kolorektálním karcinomem a nejnižší u pacientů s hematologickými malignitami
- systematický přehled 117+52 studií - prevalence bolesti u onkologických pacientů **od 39% do 66%**



Diagnostika průlomové bolesti



1. Davies AN, et al. Eur J Pain 2009;13:331-338.

2. Working Group Nientemale DEI, et al. Drugs 2016;76(3):315-330



Průlomová bolest s pomalým nástupem –silné IR opioidy onkologický i neonkologický pacient

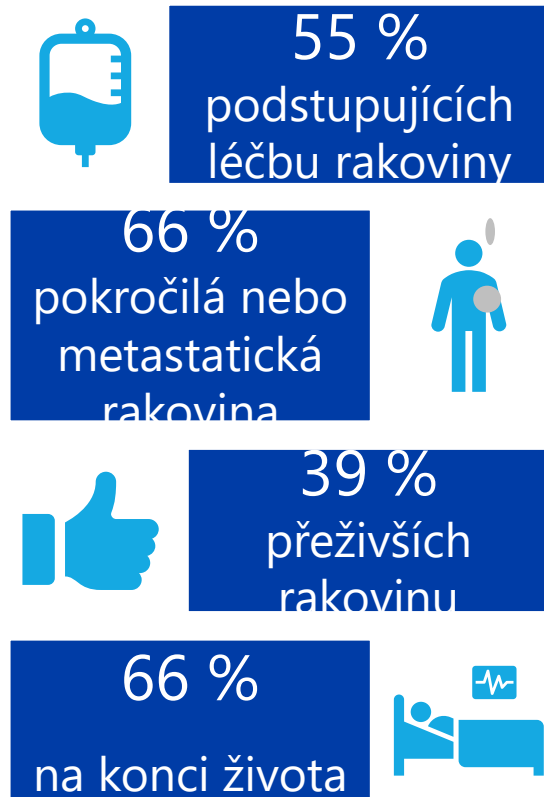
Oxykodon IR- Počáteční dávka u pacientů, kterým nikdy nebyly podávány opioidy, je 5 mg podávaných v 6hodinových intervalech.

Tapentadol IR- Počáteční dávka u pacientů, kterým nikdy nebyly podávány opioidy, je 50 mg podávaných v 6hodinových intervalech.

Morfin IR- Počáteční dávka u pacientů, kterým nikdy nebyly podávány opioidy, je 10 mg podávaných v 6hodinových intervalech.

Během **titrování dávky** může být dávkovací interval **zkrácen až na 4 hodiny**.

- Prevalence nádorové bolesti



- Faktory, které je třeba posoudit při charakterizaci povahy nádorové bolesti:²

- Je bolest akutní nebo chronická?
- Je sekundární ve vztahu k onemocnění, léčbě nebo jiným příčinám či se jedná o kombinaci?
- Je somatická, viscerální, neuropatická nebo smíšená?
- Existuje nějaký společný prediktor?
- Objevuje se **průlomová bolest**?

Systematický přehled zkoumal prevalenci bolesti (117 studií, n = 63 533) a intenzitu bolesti (52 studií, n = 32 261) u pacientů s nádorovým onemocněním. Míry prevalence byly sloučeny s metaanalýzou dat z původních článků, které uváděly prevalenci nádorové bolesti u dospělé populace a byly vypracovány v angličtině nebo holandštině.¹

Typy průlomové bolesti při nádorovém onemocnění



spontánní
(idiopatická) BTcP

- nepředvídatelná



incidentální BTcP

- předvídatelná
- nepředvídatelná



Bolest na konci
dávkového intervalu

End of dose

Typ BTcP je ovlivněn mnoha faktory, onemocněním a léčbou
a může se v průběhu nádorového onemocnění měnit

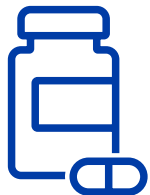
- Charakteristiky BTcP jsou založeny na:²



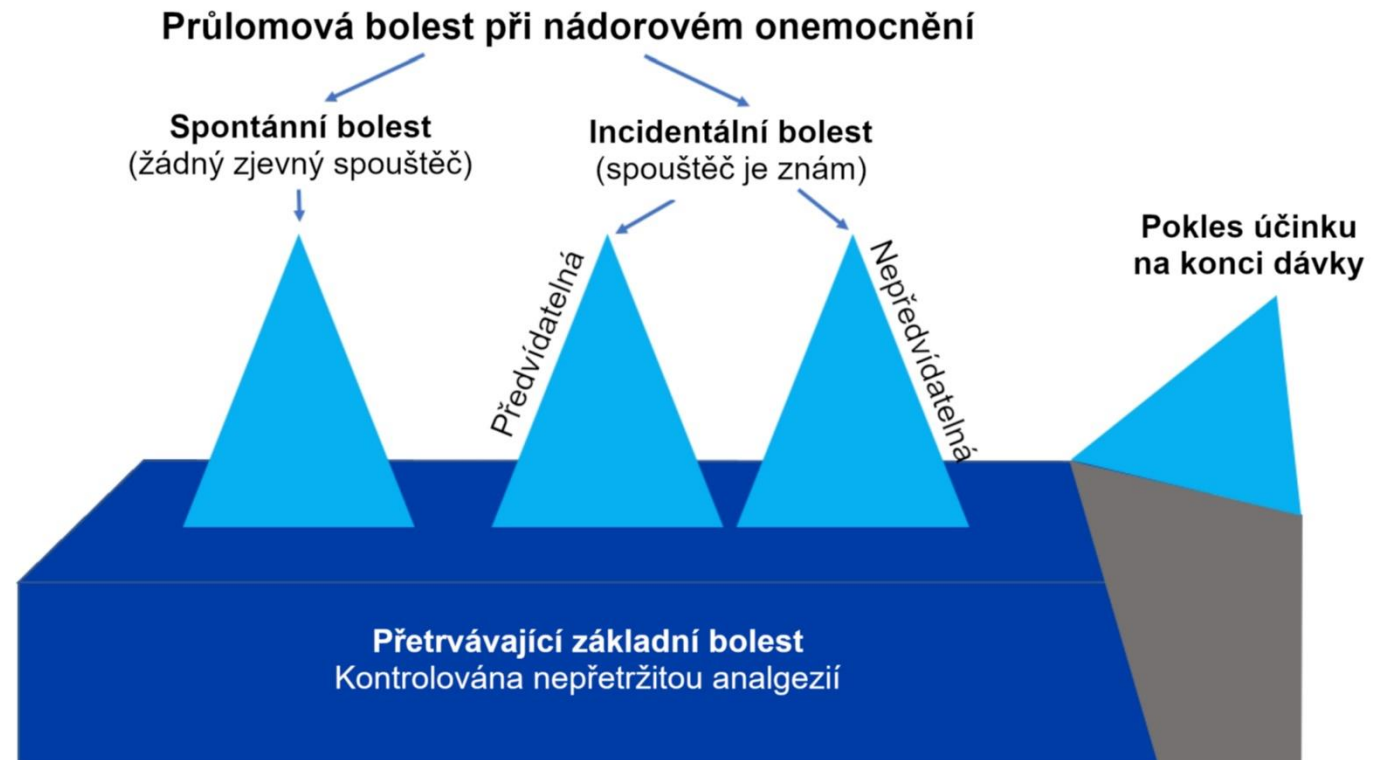
předvídatelnosti



době trvání



souvislosti s dlouho působící nepřetržitou medikací



Upraveno dle 1. Daeninck et al. 2016

Odkazy:

1. Daeninck P, *et al.* Curr Oncol 2016;23(2):96-108
2. McCarberg BH. Pain Med 2007;8 Suppl 1:S8-13

Zkratky:

BTcP: průlomová bolest při nádorovém onemocnění

Incidentální bolest

- nástup bolesti souvisí s konkrétními identifikovatelnými příčinami

Předvídatelná bolest

- volní:
např. chůze, mobilizace

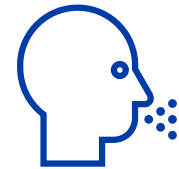


- související s procedurami:
např. převazy rány,
fyzioterapie



Nepředvídatelná bolest

- mimovolní,
např. kašel, zvracení,
pohyby ve spánku



Pokud se incidentální bolest objevuje často a trvá po většinu dne, měla by být léčena jako základní přetrvávající nádorová bolest.

Prevalence BTcP

- BTcP se může objevit v jakémkoliv stádiu nádorového onemocnění¹
 - běžnější je v pozdějším a konečném stádiu nádorového onemocnění¹
 - její dopad na kvalitu života je ovšem větší v raných stádiích nádorového onemocnění¹
- Prevalence BTcP se pohybuje od 19 do 95 % v závislosti na použité definici a na tom, kde jsou sbírána data²



Odkazy:

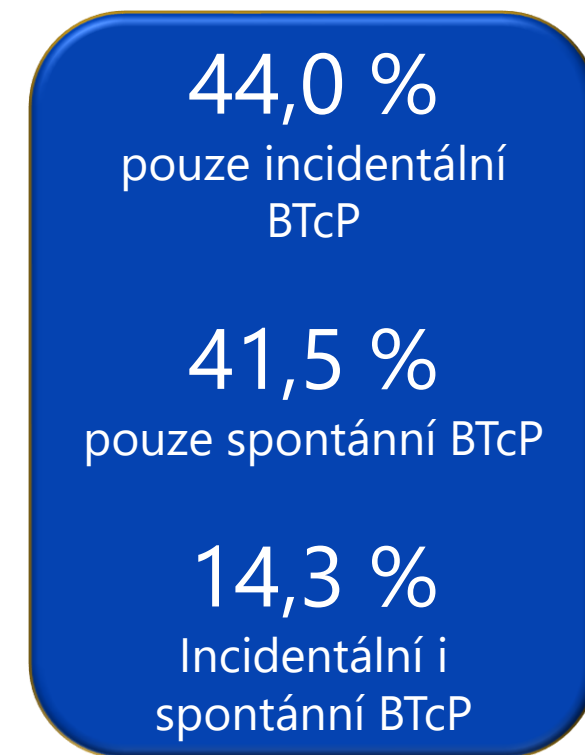
1. Working Group Nientemale DEI, *et al.* *Drugs* 2016;76(3):315-330.
2. Canal-Sotelo J, *et al.* *BMC Palliat Care* 2018;17(1):81
3. Deandrea S, *et al.* *J Pain Symptom Manage* 2014;47(1):57-76

Zkratky:

BTcP: průlomová bolest při nádorovém onemocnění

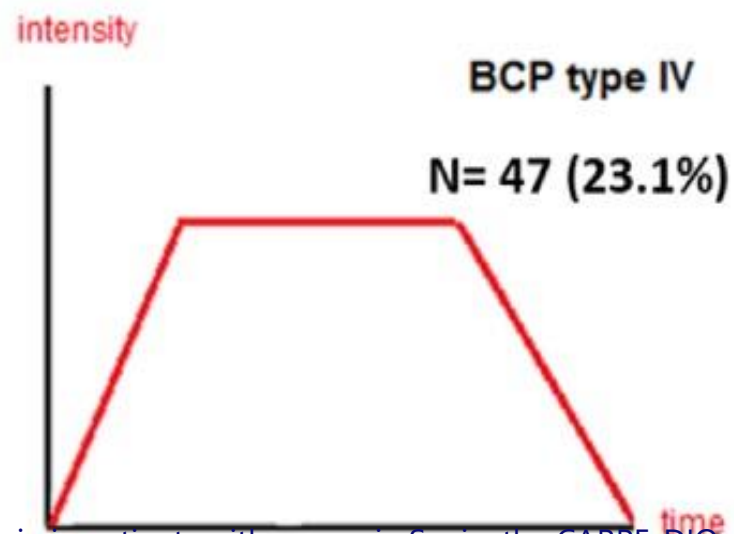
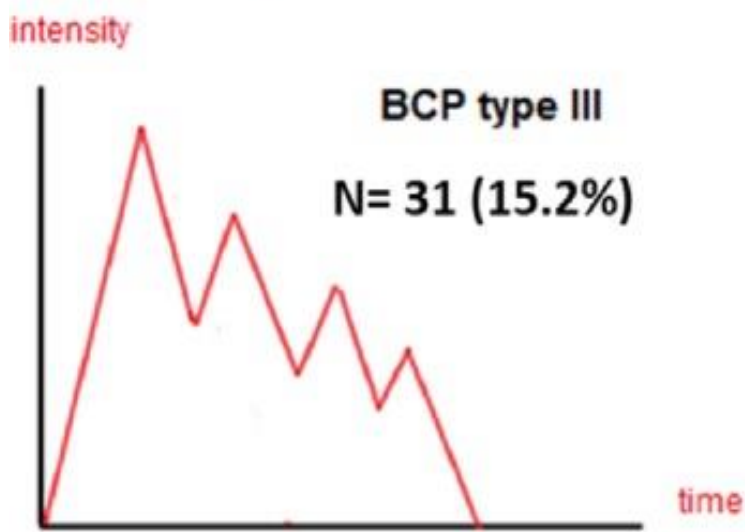
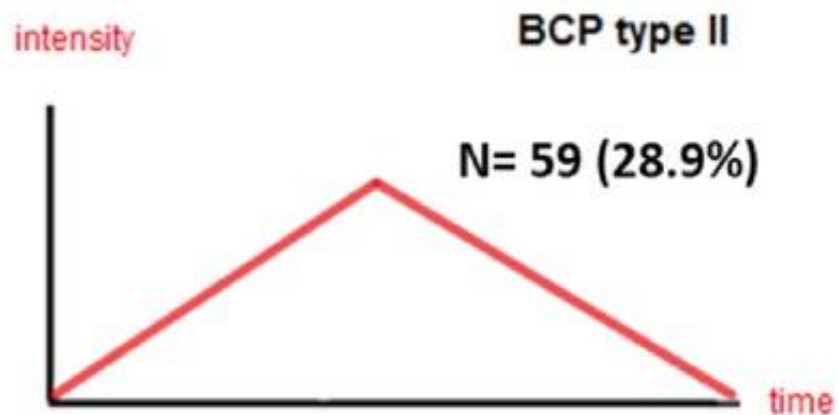
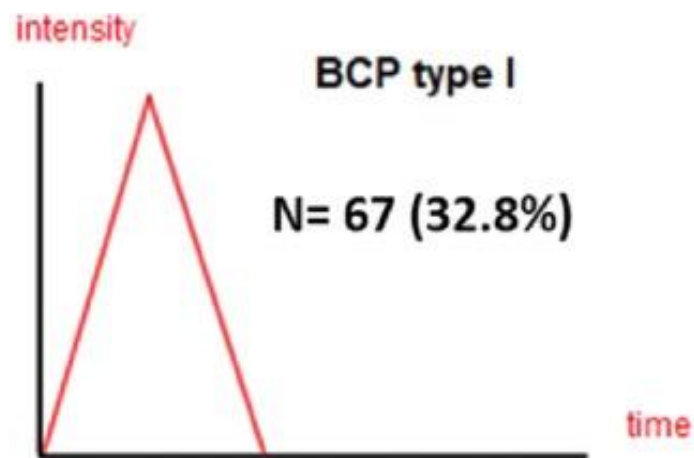
Spontánní a incidentální BTcP se objevují s podobnou četností¹

Diagnostikovaná rakovina	Všichni pacienti n=1000* (%)	Pacienti s incidentální bolestí n =440 (%)	Pacienti se spontánní bolestí n=415 (%)	Pacienti se smíšenou bolestí n=143 (%)
prsu	12,5	6,6	4,3	1,6
gastrointestinální	26,4	10,7	10,6	5,0
gynekologické nádory	7,2	3,0	3,5	0,7
krve	3,5	1,4	1,4	0,7
hlavy a krku	6,5	2,8	2,8	0,9
plic	17,2	7,2	7,9	2,0
melanom	2,5	1,3	0,9	0,3
nádory mozku a míchy	0,8	0,2	0,3	0,3
sarkom	3,4	1,4	1,7	0,3
urologické nádory	16,0	7,8	6,1	2,1
neznámá	1,6	0,6	0,8	0,2
neuvedeno	2,4	1,0	1,2	0,2



Observační studie 1 000 dospělých pacientů s nádorovou bolestí a BTcP léčených opioidními analgetiky. Pacienti vyplnili dotazník popisující povahu BTcP

Průlomová bolest nádorová, typy, charakteristika



Bolest na konci dávkovacího intervalu





Průlomová bolest s rychlým nástupem, nádorová - Fentanyl

Transmukózní fentanyl (OTF)

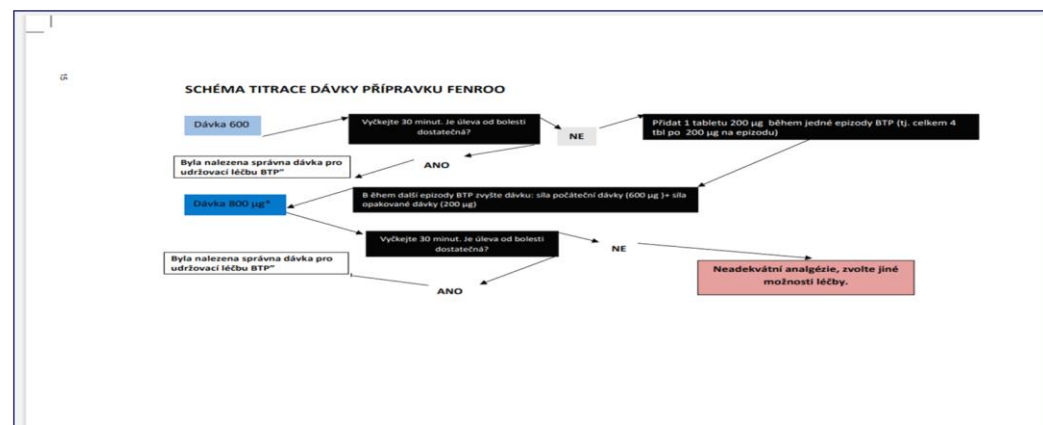
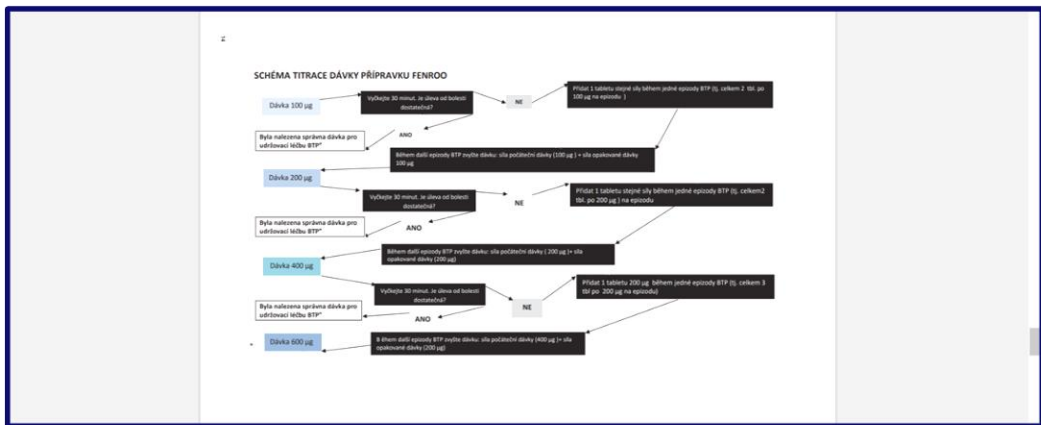
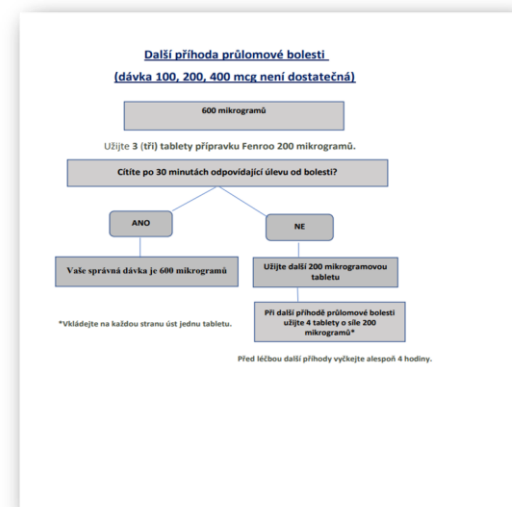
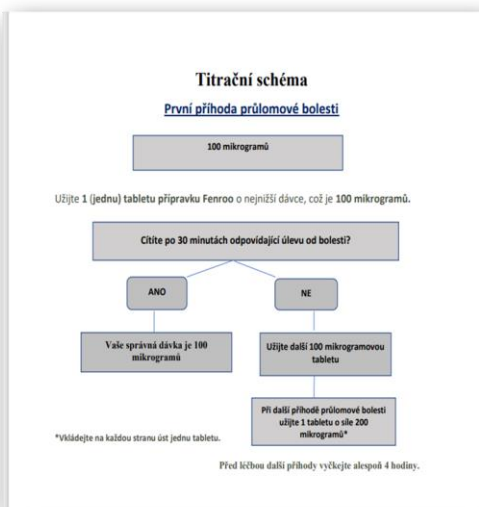
- nosní spray
- sublinguální tablety
- bukální tablety
- bukální film



Formulation	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Nasal Solution	FREE FENTANYL Oral Solution
Route of Administration	Buccal Lozenge	Buccal Tablet	Buccal Film	Sublingual Tablet	Intranasal Spray	Sublingual Spray
Administration Time Requirements	Consumed over 15 min	Disintegration takes 14–25 min	Dissolves within 15–30 min	1–5 min	Seconds	Seconds
Bioavailability	50%	65%	71%	54%	Est 60%	76%
Onset of Action (mins)	10-15	15 minutes	15 minutes	10 minutes	10 minutes	5 minutes
Dosage Strengths (mcgs)	6 strengths	5 strengths	5 strengths	6 strengths	4 strengths	7 strengths

Titrace bukálního fentanylu edukační materiál

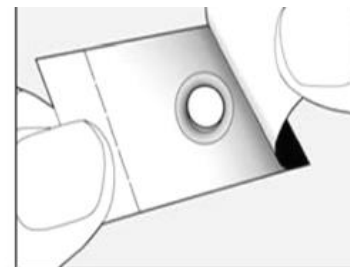
- Pokud není dosaženo adekvátní úlevy od průlomové bolesti do 30 minut od podání jedné tablety, lze během titrace užít druhou bukální tabletu fentanylu stejné síly.
- Jestliže léčba epizody BTP vyžaduje více než jednu tabletu, je doporučeno při další epizodě průlomové bolesti zvýšit dávku na další dostupnou sílu bukální tablety.
- Během titrace lze použít více tablet: **k léčbě jednorázové epizody BTP během titrace dávky se mohou užít až čtyři 100 mikrogramové nebo až čtyři 200mikrogramové tablety**



Titrace bukálního fentanylu



- Pro titraci na 600 mikrogramů a 800 mikrogramů se doporučuje používat 200mikrogramové tablety.
- Dávky nad 800 mikrogramů nebyly v klinických studiích hodnoceny.
- K léčbě žádné individuální epizody BTP se nemají používat více než dvě tablety s výjimkou titrací, kdy se používají až čtyři tablety, jak je uvedeno výše.
- Během titrace je doporučeno pacientům před léčbou další epizody BTP přípravkem Fenroo počkat nejméně 4 hodiny.
- Pacientům s xerostomií se doporučuje, aby se před podáním přípravku Fenroo napili vody a /nebo si zvlhčili ústní dutinu.



Bukální tablety přípravku Fenroo je zapotřebí umístit do ústní dutiny a udržet ji v ní po dobu, která umožní rozpad tablety, což může trvat až 30 minut. Alternativně může být tableta umístěna pod jazyk (viz SPC bod 5.2).



Přibližně po 30 minutách, pokud ještě zůstanou zbytky bukální tablety přípravku Fenroo v ústech, mohou být spolknuty a zapity sklenicí vody. Doba, která je zapotřebí k úplnému rozpadu tablety po orálním podání, patrně



Deník bolesti pacienta užívající bukální fentanyly

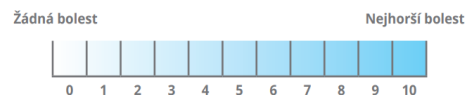
Deník bolesti záznamová karta

Záznamová karta přípravku Fenroo

600 / 800 mikrogramů
4/28 bukálních tablet

Pravidelně užívané léky na bolest				Intenzita bolesti 1-10	
Název léku	Datum	Denní doba	Před lékem	Po léku	

Škála intenzity bolesti od 0 (žádná) do 10 (nejhorší bolest)



Aplikovaná dávka Fenroo 600 / 800 µg - datum / čas / síla	Činnost, při které se průlomová bolest objevila	Místo bolesti na těle	Opakovaná dávka ano/ne; Pokud ano: čas
			Neužívejte opakovanou dávku 600 / 800 µg. Pro případ, že budete potřebovat opakovanou dávku, konzultujte předem její výši s lékařem.

Veďte si, prosím, záznam o tom, kdy a kolik tablet přípravku Fenroo jste použil(a). Pomůže to Vám i Vašemu lékaři ověřit správnost léčby.

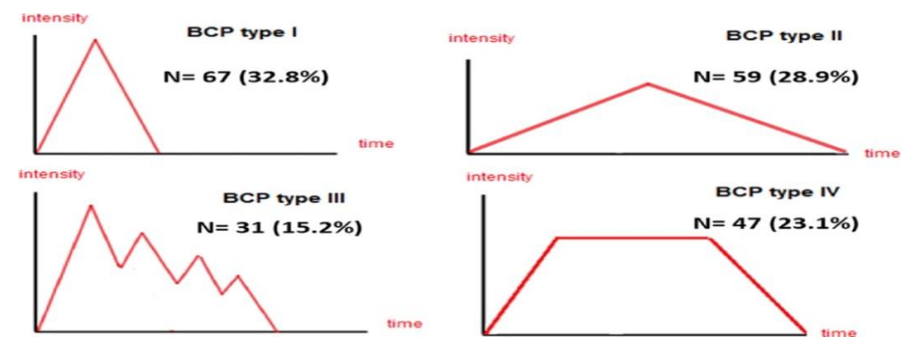
Pokud Vám zbývají 4 a méně tablet, obraťte se, prosím, bez prodlení na Vašeho ošetřujícího lékaře tak, aby byla i nadále zajištěna dostatečná kontrola Vaší průlomové bolesti.

Je důležité, abyste používali přípravek Fenroo k léčbě maximálně 4 příhod průlomové bolesti denně. Jednotlivé příhody průlomové bolesti by neměly být léčeny více než 2 tabletami, které užijete po 30 minutách a pouze v případě, že první tableta nevedla k dostatečné úlevě bolesti.

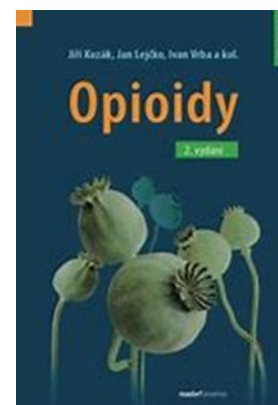
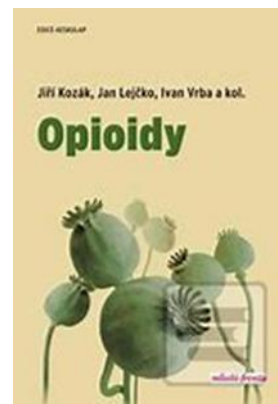
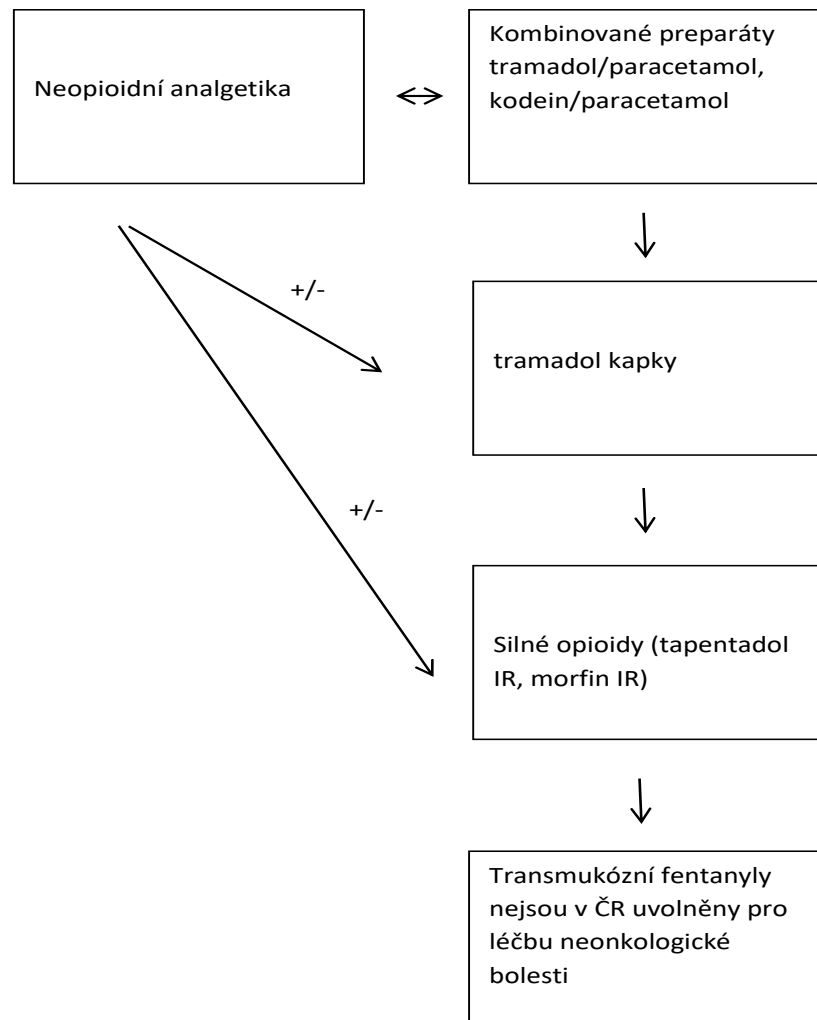
Neužívejte opakovanou dávku ve výši 600/800 mikrogramů, poradte se předem o výši opakované dávky s lékařem.

Průlomová bolest s pomalým nástupem –silné IR opioidy

- **Oxykodon IR-** Počáteční dávka u pacientů, kterým nikdy nebyly podávány opioidy, je 5 mg podávaných v 6hodinových intervalech.
- **Tapentadol IR-** Počáteční dávka u pacientů, kterým nikdy nebyly podávány opioidy, je 50 mg podávaných v 6hodinových intervalech.
- **Morfin IR-** Počáteční dávka u pacientů, kterým nikdy nebyly podávány opioidy, je 10 mg podávaných v 6hodinových intervalech.
- Během **titrování dávky** může být dávkovací interval **zkrácen až na 4 hodiny.**



Nenádorová průlomová bolest



Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické bolesti



Rizikové skupiny a nežádoucí účinky



ZVLÁŠTNÍ KATEGORIE PACIENTŮ*	
Starší pacienti	V klinických studiích inklinovali pacienti nad 65 let k titraci nižší účinné dávky než mladší pacienti. Při titraci dávky přípravku Fenroo u starších pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost.
Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin	Pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin je přípravek Fenroo potřeba podávat s opatrností (viz SPC bod 4.2).
Děti	Bezpečnost a účinnost přípravku Fenroo u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.
Těhotenství	Přípravek Fenroo se nemá podávat v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Nedoporučuje se používat fentanyl na začátku porodu a během něj (včetně císařského řezu).
Kojení	Kojící ženy nemají fentanyl používat, a kojení nemají znovu zahájit dříve než 5 dnů po posledním podání fentanylu.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

U přípravku Fenroo lze očekávat typické nežádoucí účinky opioidů. S pokračujícím používáním léčivého přípravku jejich intenzita klesá či mizí s tím, jak je pacient titrován na nevhodnější dávku.

K nejčastěji udávaným nežádoucím reakcím patří: závratě, bolest hlavy, nevolnost, zvracení.

PŘEDÁVKOVÁNÍ⁸

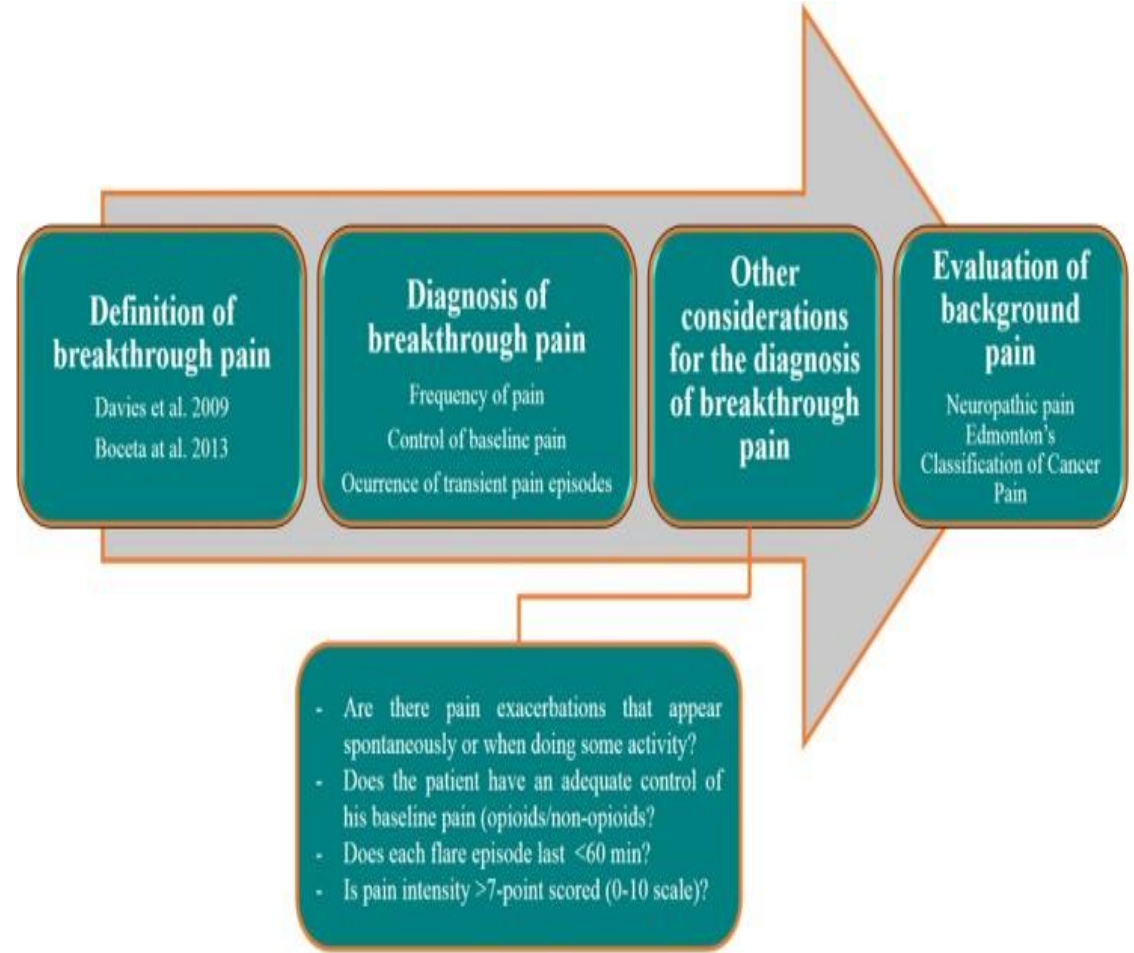
Symptomy předávkování fentanylem se nejpravděpodobněji dosti podobají symptomům pozorovaným u nitrožilně podávaného fentanylu a jiných opioidů a představují prodloužení jejich farmakologického účinku. Nejzávažnější symptomy předávkování jsou:

- > změny duševního stavu,
- > ztráta vědomí,
- > hypotenze,
- > kóma,
- > kardiopulsační zástava,
- > respirační deprese, respirační tíseň a respirační selhání

- V posledních několika letech byly vyvinuty nové **naloxonové produkty** (autoinjektor a nosní sprej), které mají dobrou biologickou dostupnost, mohou poskytnout terapeutické dávky v jediném kroku, a proto jsou vhodné pro použití laickými respondenty a dalším nelékařským personálem.
- Čtyři koncentrované nosní spreje nyní dosáhly fáze regulačního schválení, s několika již zavedenými v některých zemích po celém světě:
- Narcan 4 mg (USA, Kanada, schváleno a zavedeno v letech 2016–2017)®
- Nalscue 1 mg (schváleno a zavedeno ve Francii v roce 2017),
- Nyxoid®® 2 mg (schválení Evropskou agenturou pro léčivé přípravky v roce 2017, zavedeno ve velké části Evropy od roku 2018)
- spray Ventilolve 1,4 mg (vyvinutý v Norsku a schválený pro 12 evropských zemí v červnu 2018).®



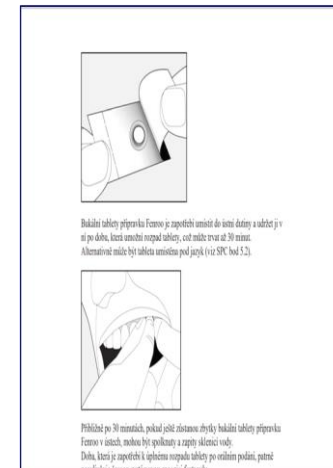
Usability, Acceptability, and Usefulness of an mHealth App for Diagnosing and Monitoring Patients With Breakthrough Cancer Pain, Boceta et al,2019,JMIR Cancer. 2019 Jan-Jun; 5(1): e10187.



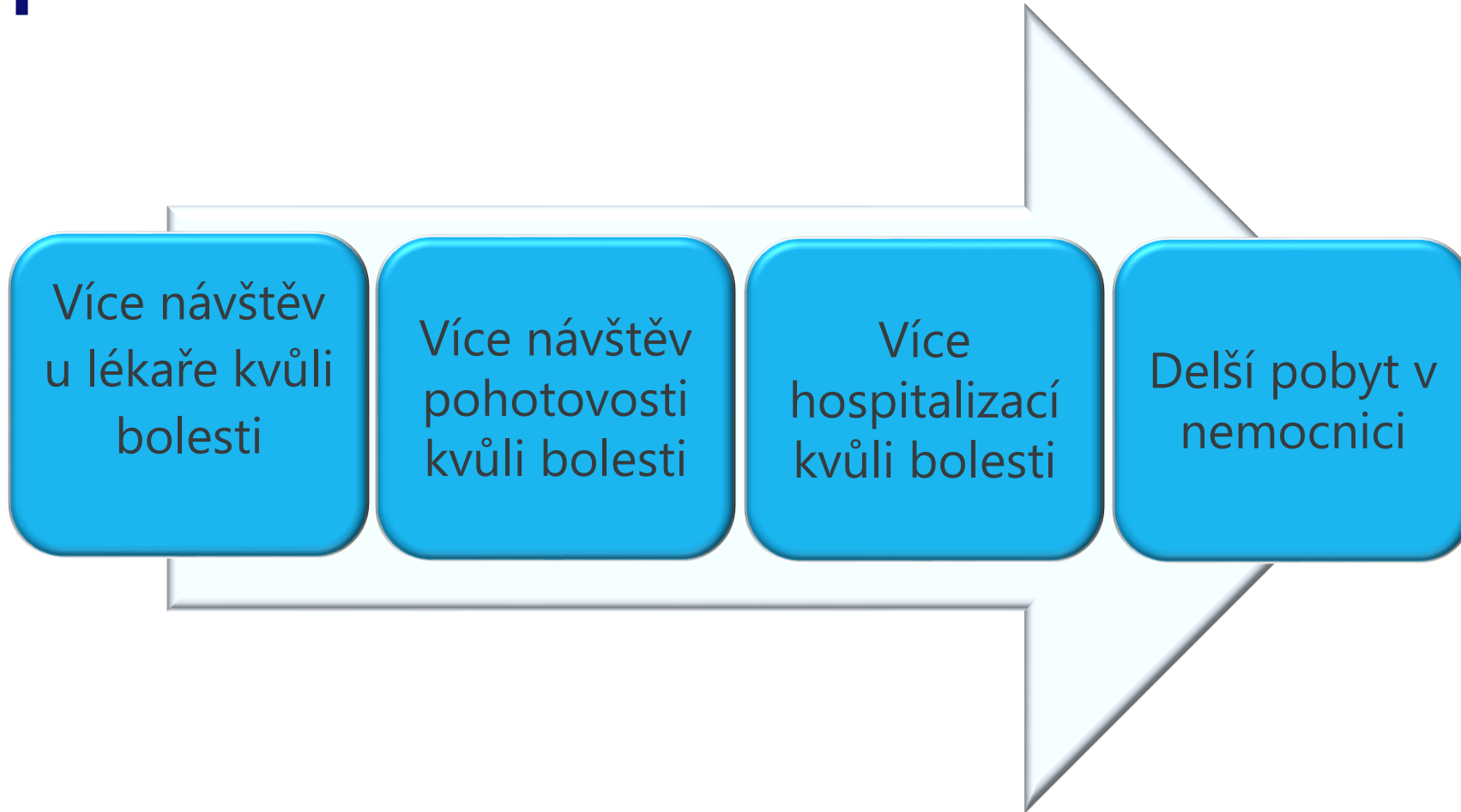


Proč zvolit TMF TMFtablety fentanylu

- Fenroo je bukální tableta TMF k léčbě průlomové bolesti, je možno aplikovat také sublinguálně
- Je nutné pacienty poučit o **otvírání blistru s tabletami**
- Je nutné poučit pacienty o zbytku TMF a o bezpečném skladování
- **Do budoucna možno předpokládat schválení Naloxonu pro domácí užití**
- Strang J, McDonald R, Campbell G, Degenhardt L, Nielsen S, Ritter A, Dale O. **Take-Home Naloxone for the Emergency Interim Management of Opioid Overdose**: The Public Health Application of an Emergency Medicine. *Drugs*. 2019 Sep;79(13):1395-1418. doi: 10.1007/s40265-019-01154-5. PMID: 31352603; PMCID: PMC6728289.
- FDA 29.3.2023 schválil **nosní sprej Narcan**, 4 miligramy (mg) naloxon hydrochloridu pro volně prodejné (OTC), bez lékařského předpisu – **první naloxonový přípravek schválený pro použití bez lékařského předpisu**
- „Předávkování opioidy přetrvává ve Spojených státech jako hlavní problém veřejného zdraví, přičemž během 12měsíčního období končícího v říjnu 2022 došlo k více než 101 750 smrtelným předávkováním, a to především kvůli syntetickým opioidům, jako je nelegální fentanyl“
- [Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Substance Use and Overdose Prevention | FDA U.S. Food and Drug Administration \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/timeline-selected-fda-activities-and-significant-events-addressing-substance-use-and-overdose-prevention)



Dopady neadekvátního zvládnání BTcP na zdravotní péči



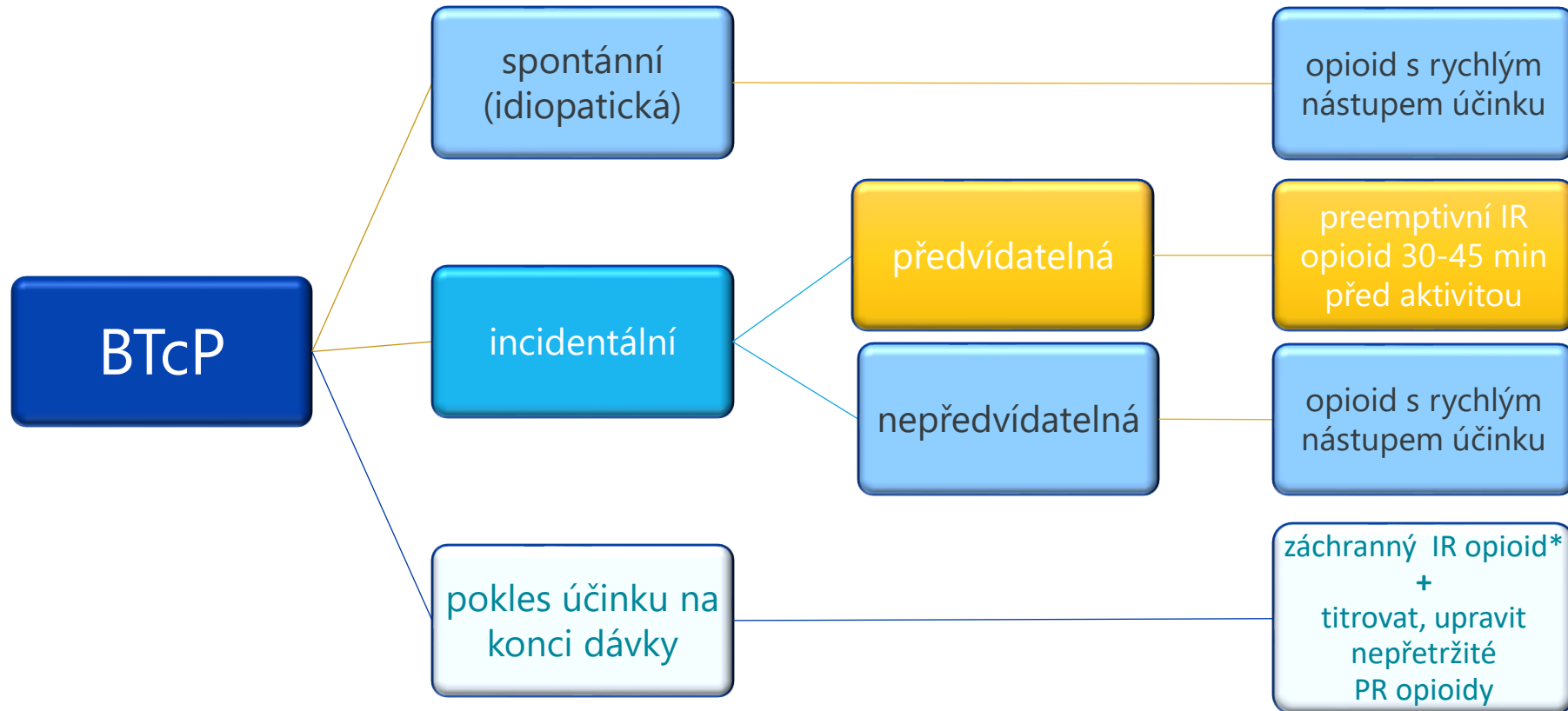
BTcP

- zvyšuje náklady na péči
- znamená další požadavky na zdroje
- v USA jsou roční náklady na pacienta s BTcP 12 000 \$ ve srovnání s 2 400 \$ u pacientů bez BTcP²
- osobní výdaje:
 - doprava, parkování, změny v léčbě, nefarmakologické terapie a péče o děti²

Odkazy:

1. Davis M. Oncology & Hematology Review (US) 2011;7(1):12-16
2. Daeninck P, et al. Curr Oncol 2016;23(2):96-108

Přehled možností léčby průlomové bolesti^{1,2}



Odkazy:

1. McCarberg BH. Pain Med 2007;8 Suppl 1:S8-13
2. Smith HS. Ann Palliat Med 2012;1(1):45-52

Zkratky:

BTcP: průlomová bolest při nádorovém onemocnění
IR: s okamžitým uvolňováním
PR: prodloužené uvolňování



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



Děkuji za pozornost