

## Hannu Kokki

Anestesiologian professori, Itä-Suomen yliopisto  
hannu.kokki@juuef.fi

# IASP

## 15<sup>th</sup> World Congress on Pain

6.–11.10.2014

Buenos Aires

Argentiina

► Kansainvälisen kivuntutkimusyhdistyksen, IASP:n 15. maailman kokous, The World Congress on Pain, järjestettiin 6.-11.10.2014 Buenos Airesissa Argentiinassa. Aiemmin kokousten väli oli kolme vuotta, mutta Glasgown vuoden 2008 kokouksesta lähtien maailmankokous on järjestetty joka toinen vuosi. Tunnustan kuuluneeni epäileviin Tuomasiin josko kahden vuoden tahti olisi liian tiivis. Nyt täytyy tunnustaa, että kaksi vuotta on riittävän pitkä aika kokousten välillä.

Tutkimustoiminta kivun ympärillä on vilkasta, joten uuttaa tietoa ehtii kahdessa vuodessa kertyä runsaasti. Myös kokouksen aihetarjonta on niin laajaa, että kaikkea mielenkiintoista ei ehdi yhdessä kokouksessa käydä kuuntelemassa. Tiivistettyä tahtia on perusteltu myös sillä, että kuten Buenos Airesin kokous, maailmankongressia on tarkoitus jatkossa kierrättää eri maanosissa. Tämä näkyi myös Argentiinan kokouksessa, vaikka kokouksen osanottaja määrä oli hieman aiempia pienempi, osallistujia Latinalaisesta Amerikasta oli runsaasti. Seuraava kokous on sitten Japanissa.

IASP on määritellyt tehtäväkseen koota yhteen perustutkijoita,

kliinikoita, eri terveyspalveluiden tuottajia ja päätöksentekijöitä. IASP haluaa kannustaa ja tukea toisaalta kivun ja kivunhoidon tutkimusta, ja toisaalta varmistaa uusimman tiedon välittymisen hoitokäytännöiksi ilman tarpeettomia viiveitä. IASP:n tavoite on parantaa kivunhoitoa maailmanlaajuisesti. Näihin periaatteisiin maailmankongressin kierrättäminen eri mantereilla sopii hyvin.

Perustutkimuksen korostunut osuus kokouksen tieteellisessä ohjelmassa näyttää toki välillä tuottavan pientä harmia kliinisesti orientoituneissa osallistujissa. Hyvä tasapainon löytäminen perustieteen ja kliinisiä käytänteitä tukevien esitysten välillä on ohjelmasta vastaaville haaste. Mutta näyttöön perustavassa lääketieteessä hyvä kliinikko tuntee myös hoitojen tieteellisen perustan. Perustutkimus tarvitsee tuekseen hyvin tehtyjä kliinisiä tutkimuksia. Voiko koe-eläimillä saatu tieto pitää paikkaansa ihmisillä, voiko tarkkaan kontrolloidussa kliinisessä kokeessa saatuja tuloksia soveltaa jokapäiväiseen potilastyöhön? Hoidon teho ihanneolosuhteissa, optimaalinen vaikutus (*efficacy*), voi olla varsin erilainen kuin hoidon vaikutus terveydenhuollon arjessa, vaikuttavuus

(*effectiveness*). Ja lopulta päätöksentekijä joutuu pohtimaan onko hoidon vaikuttavuus järkevässä suhteessa käytettyihin voimavaroihin, tehokkuus (*efficiency*).

### Genetiikkaa, vähäisiä aivovaurioita ja valohoitoa

Genetiikka oli kokouksessa edelleen vahvasti esillä. *Refresher*-kurssin luennoissa kuulumme Jeffrey Mogillin lennokkaan esityksen aiheesta. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on saatu lisätietoa muun muassa perinnöllisestä halvausmigreenistä. Vaikeimmissa muodoissa perinnöllinen hemipleginen migreeni alkaa vähäisestä pään vammasta. Geenitutkimuksissa on havaittu että potilailla, joilla on mutaatio hermojen kalsiumkanavien toimintaa säätelevässä CACNA1A-geenin kromosomin 19 kodonissa, ovat erityisen alttiita vaikealle halvausmigreenille. Kun asemassa 218 oleva seriini vaihtuu lysiiniksi (S218L) potilailla on kohonnut riski kehittää migreenin auroireita aiheuttava aivojen kuorikerroksen lama (*cortical spreading depression*). Näillä samoilla potilailla on suuri riski saada eteneviä tasapainovaikeuksia, haparointia liikkua ja epileptisiä kouristuksia. Geenimutation kantaja

Voiko koe-eläimillä saatu tieto pitää paikkaansa ihmisillä, voiko tarkkaan kontrolloidussa kliinisessä kokeessa saatuja tuloksia soveltaa jokapäiväiseen potilastyöhön?

voi saada vaikean ja hankalahoitoisen aivoturvotuksen jo vähäisen päänvammän jälkeen.

Aivoja kannattaa suojella, sillä mitättömän tuntuista vammoista voi jäädä potilaalle hankalia pitkäaikaisia vaivoja. Gilles Lavigne kävi omassa esityksessään läpi aivovammoihin liittyviä kipuja ja unen ongelmia. Vähäisen aivovammän jälkeen joka neljännellä ilmenee pitkäkestoista kipua ja/tai unihäiriöitä. Unihäiriöiden kirjo on laaja ulottuen unettomuudesta, unenaikaisiin hengityshäiriöihin, narkolepsiaan ja levottomat jalat -oireyhtymään. Niillä potilailla, joilla ilmenee heti vammän jälkeen päänsärkyä ja unihäiriöitä, on suurin riski pitkittyviin älyllisten toimintojen heikkenemiseen ja mielialamuutoksiin. Potilailla ilmenevät kivut ovat usein laaja-alaisia, mutta kuten muissakin sentraalisissa kipuoireyhtymissä, kivun patofysiologia on suurelta osin auki. Kun patofysiologiaa ei tunneta, myös hoito on kokeellista. Osa potilaista saa apua kognitiivisistä käyttäytymisterapioista ja osa hyötyy valohoidosta. Jos potilaalla on hengitystoiminnan häiriöitä, CPAP-hoito ja purentakiskot paitsi parantavat unta, voivat auttaa myös kivun >>





## Unettomuus ja unihäiriöt näyttävät heikentävän erityisesti laskevan, inhibitorisen järjestelmän kykyä hillitä kipua.

hallinnassa. Kipulääkkeistä saatava apu on usein rajallinen.

Muistan lyhyeltä uraltani neurokirurgialla, että usein nämä potilaat ovat haasteellisia sekä hoidon että myös vakuutuslääketieteen näkökulmasta. Potilaalla ei ole esitiedoissa kuin vähäinen vamma, ja kliinisessä ja koneellisissa tutkimuksissa ei ole löydöksiä, mutta kipua heillä on eri puolilla kehoa, mieli on alakuloinen ja ahdistaa, ja unikaan ei ole virkistävää. Abstrakteissa mm. Mogillin työryhmä esitti uusia, mielenkiintoisia kokeellisia tuloksia valohoidon tehosta erilaisissa kiputiloissa. Olisiko pitänyt aikanaan tarjota potilaille valohoitoa, joka voi olla käypää hoitoa kenties jo lähivuosina. Mutta valitettavasti auringonvaloonkin voi kehittyä riippuvuus.

### **Kipu ja virkistävä uni**

Kokouksessa oli useita abstrakteja kivun ja unihäiriöiden yhteyksistä, joten kipu- ja unitutkijat näyttivät löytäneensä toisensa. Uusista tutkimuksista on saatu uutta tietoa kivun ja unen kaksisuuntaisesta riippuvuudesta toisistaan. Unettomuus ja unihäiriöt näyttävät heikentävän erityisesti laskevan, inhibitorisen järjestelmän kykyä

hillitä kipua. Mielenkiintoista oli kuulla myös viimeaikaisista tutkimustuloksista, joiden mukaan muun muassa hankalaa, muille hoidoille huonosti reagoivaa levottomat jalat -oireyhtymää voidaan hoitaa menestyksekkäästi oksikodoni-naloksoni-yhdistelmällä. Kliinikon ensimmäinen kysymys pitkäkestoisesta kivusta kärsivälle potilaalle on siis edelleen: ”kun aamulla heräätte, koetteko että yöuni on ollut virkistävää?” Jos vastaus on kieltävä, kivun hallinta tulee olemaan hankalaa ellei muun hoidon ohella pyri parantamaan potilaan yöunta. Nukutut tunnit eivät ole tärkein tavoite, ensisijaista on unen mahdollisimman fysiologinen rakenne.

### **Opioidien käytön ongelmana *adverse selection***

Tampereen kipupäivillä muutama vuosi sitten vierailut Jane Ballantyne piti esityksen opioidien pitkäaikaisesta käytöstä ja hoitoon liittyvistä ongelmista. Yhdysvalloissahan käydään vilkasta keskustelua opioidien asemasta pitkäkestoisen kivunhoidossa. Opioidien käyttö on heillä lisääntynyt huomasti viimeisen kahdenkymmenen vuoden aikana. Tämä on johtanut paitsi parantuneeseen

## Nukutut tunnit eivät ole tärkein tavoite, ensisijaista on unen mahdollisimman fysiologinen rakenne.

kivunhoitoon osalla potilaista, mutta myös lisääntyneeseen väärinkäyttöön, myrkytyskuolemiin ja vastasyntyneiden vieroitusoireisiin, kun äiti on käyttänyt raskauden aikana opioidijohdosta. Yhdysvaltalaisia käytäntöjä ja komeuksia ei voi suoraan soveltaa suomalaisen ympäristöön. Yhdysvaltalainen hoitokäytäntö on ollut painokkaammin pelkkään opioidijohdoksen perustuvaa lääkitystä, kun Suomessa on paremmin tunnistettu lääkekombinaatioiden edut. Yhdysvaltalainen viranomaistoimintakin on ollut huojuvaa. Oksikodoni luokiteltiin siellä vielä vuosituhannen alussa alhaisen riskiluokan lääkkeeksi, ja hydrokodoni, joka on Yhdysvaltojen eniten reseptillä määrätty lääke, sai heillä muiden opioidien kaltaisen luokituksen vasta lokakuussa 2013.

Opioidien pitkäaikaisen käytön keskeinen ongelma on 2010 Mark Sullivanin ”adverse selectioniksi” nimeämä ilmiö. Kaikissa opioideilla tehtävissä kliinisissä tutkimuksissa yleinen poissulkukriteeri on epäily tai tunnistettu väärinkäytön ja riippuvuuden riski. Kliinisessä potilastyössä opioideja määrätään kuitenkin eniten, isoimpia annoksia ja pisimpiä hoitajaksoja juuri niille potilaille, joilla riippuvuuden riski on suurin. Esitelmissä pohdittiin syitä moiseen menettelyyn. Luennoitsijoiden arvion mukaan nämä potilaat ovat usein niitä jotka kärsivät eniten kokemasta kivusta, ja toisaalta niitä, joista lääkärit eivät tiedä kuinka parhaiten voisivat auttaa potilasta eivätkä keksi vaihtoehtoisia hoitomuotoja. Sitten tulee määrättyä opioidihoito, jota on helppo jatkaa, ja kun vaste ei ole tyydyttävä annokset lähtevät kasvamaan.

Potilaan mielialalla on yhteys kipujen esiintymiseen. Pekka Mäntyselän ryhmä esitti tuloksensa tutkimuksesta, jossa he olivat selvittäneet tuki- ja liikuntaelin kipujen

ilmenemistä masentuneilla ja ei-masentuneilla. Masentuneet oli jaoteltu vielä erikseen synkkämielisestä ja ei-synkkämielisestä masennuksesta kärsiviin. Jako on perusteltu, sillä melankolisessa masennustilassa potilas ei pysty kokemaan mielihyvän juuri missään toiminnoissa ja potilaan kyky kokea edes tilapäistä iloa puuttuu lähes kokonaan. Mäntyselän tulosten mukaan tuki- ja liikuntaelinperäistä kipua on masentuneilla enemmän, ja keski-suomalaisista keski-ikäisistä synkkämielisistä masentuneista yli 70% on tuki- ja liikuntaelinperäistä kipua. Pystyn ymmärtämään niitä hoitavia lääkäreitä, jotka potilaan parasta ajatellen, harhautuvat määräämään näille potilaille joskus tarpeettoman tuhdin kipulääkityksen.

Opioidi-aiheita seurasin muutenkin. Eija Kalson työryhmältä oli kiinnostavia kokeellisia tuloksia morfiinin ja ketamiinin yhteisvaikutuksista. Morfiini läpäisee suhteellisen huonosti veriaivoesteen ja osassa kiputiloissa morfiinin käyttöön alkaa kehittyä varsin nopeasti toleranssia. Ketamiinin on osoitettu tehostavan morfiinilla saavutettavaa kivunlievitystä tehoa. Kalson työryhmän tulosten mukaan ainakin osa yhteisvaikutuksesta voisi selittyä farmakokineettisillä muutoksilla. Kun rotat saivat sekä morfiinia että ketamiinia, molempien lääkkeiden kuten myös norketamiinin keskushermosto pitoisuudet olivat useampikertaisia.

### Uusinta tietoa lasten kipujärjestelmän kehityksestä

Kipujärjestelmän kehityksestä ja lasten kivunhoidosta kokouksessa oli erittäin hyviä luentoja ja abstrakteja. Alan johtava tutkija Maria Fitzgerald keräsi suuren kuulijakunnan. Fitzgerald korosti, että myös keskosilla ja vastasyntyneillä kivunhoidon pitää perustua kivun patofysiologian

tuntemiseen ja tutkittuun tietoon. Nosiseptio ja kipu ovat toki toisiinsa liittyviä, mutta kuitenkin itsenäisiä ilmiöitä. Sokerivedellä voidaan lievittää kipua, mutta se ei vaikuta nosiseptiiviseen viestintään keskushermostossa. Fitzgerald pohti kuinka yhdistää käytännön potilastyössä nämä neurotieteilijöiden löydökset naturalistisiin lähestymistapoihin. Toki pieni lapsi tarvitsee hellyyttä ja läheisyyttä, mutta taustalla olevat kipumekanismit olisi hyvä tuntea ja ymmärtää. Hoitamaton, nosiseptiivinen pommitus jättää pysyviä vaikutuksia kehittyvään kipujärjestelmään ja mieleen.

Toisessa esityksessään Fitzgerald kertoi viimeisimpiä tuloksia kipujärjestelmän kypsymisestä. Keskosella >>



ja vastasyntyneellä kivun aistimus on kokonaisvaltaista ennen kuin somatosensorinen aivokuori pystyy paikantamaan nosiseptiivisen informaation riittävän tarkasti. Uusilla mittaus- ja kuvantamismenetelmillä on saatu uutta tietoa kun tutkimuksia on nyt alettu tehdä myös lapsilla. Enää ei tarvitse tukeutua yksinomaan eläinkokeiden tuloksiin. Kokeellisiin

ja kivun hoidon osalta lapset eivät ole pieniä aikuisia, ja etteivät keskoset ja vastasyntyneet ole vain pieniä lapsia. Saatuaan opin Maria Fitzgeraldin ryhmässä Slater on perustanut oman tutkimusryhmän Oxfordiin. Tapasin ryhmän innokkaita, lahjakkaita tutkijoita ja sain hyvää tietoa heidän käyttämistä neurofysiologisista menetelmistään. Toki menetelmät

löydöksiä, joiden mukaan paitsi että nuorimmilla oksikodonin jakautumistila on suurempi ja puhdistuma on vähäisempää kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla, myös yksilöiden väliset erot farmakokinetiikassa ovat keskosilla ja vastasyntyneillä moninkertaisia. Abstrakti herätti yllättävän vilkasta mielenkiintoa ja keskustelua.

### Kenties muutaman vuoden kuluttua kantasolusiirrot ovat käypää hoitoa myös kipupotilailla.

tuloksiin liittyy aina epävarmuus siitä, voiko näitä tuloksia soveltaa ihmisiin. Lapsilla tehtyjen tutkimusten puute on myös eettinen ongelma – kyllä lapsillakin pitää olla oikeus saada tutkittuun tietoon perustuvaa hoitoa.

Omassa esityksessään sienalainen neonatologi Carlo Bellieni sai heräteltyä kuulijat ja sähköistettyä tunnelmaa näkemyksillään lapsilla tehtävien kipu- ja kipulääketutkimusten etiikasta. Belliini tuomitsi provosoivasti lumeen käytön lapsipotilailla tehtävissä tutkimuksissa. Esitys herätti vilkkaan keskustelun. Taisin itsekin esittää kysymyksen siitä, onko tilanne hänen mielestään yhtä ongelmallinen jos lapsen on mahdollista saada *rescue*-kipulääkettä.

IASPN kokouksen anteihin kuuluu myös mahdollisuus vaihtaa ajatuksia muiden klinikkojen ja tutkijoiden kanssa. *Refresher*-kurssin esityksessään Rebecca Slater muistutti kuulijoita siitä, että kivun aistimuksen

kuvataan aina julkaisuissa, mutta tutkijoita tavatessa pystyi tarkentamaan yksityiskohtia.

Kun itse tuskailimme omaa aineistoa kerätessämme, etteivät muutamat keskosten vanhemmat antaneet lupaa tutkimuksen tekemiseen, oxfordilainen Sezgi Goksan Slaterin ryhmästä kertoi kysyneensä lupaa 500 vastasyntyneen vanhemmilta, kunnes sai koottua 17 lapsen ryhmän funktionaaliseen MRI-kuvaukseen. Vähäisiä taitavat rekrytointiongelmat täällä Savossa olla kun vertaa tilannetta suuren maailmaan. Goksan sinnikkyys rekrytoinnissa kannatti, sillä ryhmän tulosten perusteella on mahdollista tutkia entistä tarkemmin kipujärjestelmän kypsymistä aiheuttamatta lapselle turhaa kärsimystä.

Omalta ryhmältä esitimme alustavia tuloksia tutkimuksestamme, jossa selvitämme oksikodonin farmakokinetiikkaa keskosilla ja vastasyntyneillä. Tuloksemme tukevat Pokelan ja Olkkolan aikaisemmin saamia

### Koulutuksella tehoa kivunhoitoon

Toki lasten kivusta ja kivunhoidosta on paljon olemassa olevaa tietoa, jota hyödyntämällä lasten kipua ja kärsimystä voitaisiin lievittää nykyistä tehokkaammin. Bonnie Stevens kertoi kanadalaisten tuloksia laajasta *Evidence Based Practice for Improving Quality* (EPIQ) -hankkeesta. Siinä näyttöön perustuva akuutin kivunhoidon malli jalkautettiin 16 lasten vuodeosastolle. Mallin avulla näillä 16 osastolla kivun mittaaminen, kivunhoito, ja kivun ja hoidon kirjaaminen paranivat merkittävästi verrattuna siihen tilanteeseen mitä se oli ennen EPIQ-ohjelman käynnistämistä. Ero oli selvä myös kun mukana olleiden osastojen kivunhoitoa ja kirjaamista verrattiin 16 kaltaistettuun lastenosastoon, jotka eivät olleet saaneet systemaattista koulutusta. Tulokset tukevat meidän omia tuloksia vuosituhannen vaihteesta, pienillä ponnistuksilla toiminnan järjestelmällisyyteen ja potilaiden ja huoltajien ohjaukseen voidaan saada merkittävää parannusta lapsipotilaille annettavaan kivunhoitoon.

### Kantasoluista apua hermokipuun?

Fitzgeraldin ohella toinen IASPN kokouksen *must* on käydä kuuntelemassa Allan Basbaumin esitykset. Hän ei tuottanut pettymystä nytkään, vaikka ei Basbaumillakaan ollut vastauksia kaikkiin kysymyksiin. Avoimeksi

jäi vielä toistaiseksi esimerkiksi se, miksi hermokivun ilmeneminen on niin paljon harvinaisempaa niillä koe-eläimillä, joille tehdään vaurio selkäytimen ja takajuuriganglion väliin kuin niillä, joille aiheutetaan perifeerisempi hermovaurio. Basbaumilta opin aikanaan senkin, että hermokivusta kärsivältä potilaalta pitää muistaa aina kysyä ilmenikö ennen kipua kutinaa.

Buenos Airesissa Basbaum esitti kokeellisia tuloksiaan, jossa he ovat siirtäneet hermovammaisten hiirien selkäyttimeen alkioiden aivokuorelta otettuja GABAergisiä hermosoluja. Neljässä viikossa koe-eläinten mekaaninen kipuherkkyys normalistui. Tulokset antavat uutta toivoa vaikeimpien hermokipujen hoitoon myös humanipuolella. Kenties muutaman vuoden kuluttua kantasolusiirrot ovat käypää hoitoa myös kipupotilailla.

### Lopuksi

IASP 2015 – Buenos Aires oli iso, monipuolinen kokous, jossa oli paljon muutakin erinomaista opittavaa. Suomalaiset olivat naiskaksikko Kalso-Haanpää johdolla hyvin esillä. Päälimmäiseksi jäi se keskeinen oppi kipupotilaiden hoidossa, kokouksen sloganinakin ollut ”BEYOND PAIN RELIEF- REDUCING SUFFERING”. Kaikissa kiputiloissa ja kaikilla potilailla ei saavuteta riittävää kivunlievitystä tällä hetkellä käytössä olevilla lääkkeillä ja tämänhetkisellä tiedolla. Koko joukko potilaista joutuu hyväksymään kivun osaksi elämäänsä. Nämä potilaat voivat hyötyä psykologista ja käyttäytymistieteellisistä menetelmistä paljon enemmän kuin mistään lääkehoidoista tai yhä uudelleen toistetuista koneellisista tutkimuksista.

Kiitän Suomen Anestesiologi-yhdistystä minulle myönnetystä apurahasta. ■

