

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;185:V08230541. doi: 10.61409/V08230541

Intratekal smertepumpebehandling af kroniske maligne smerter

Rares Miscov, Helga Angela Gulisano & Carsten Reidies Bjarkam

Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V08230541. doi: 10.61409/V08230541

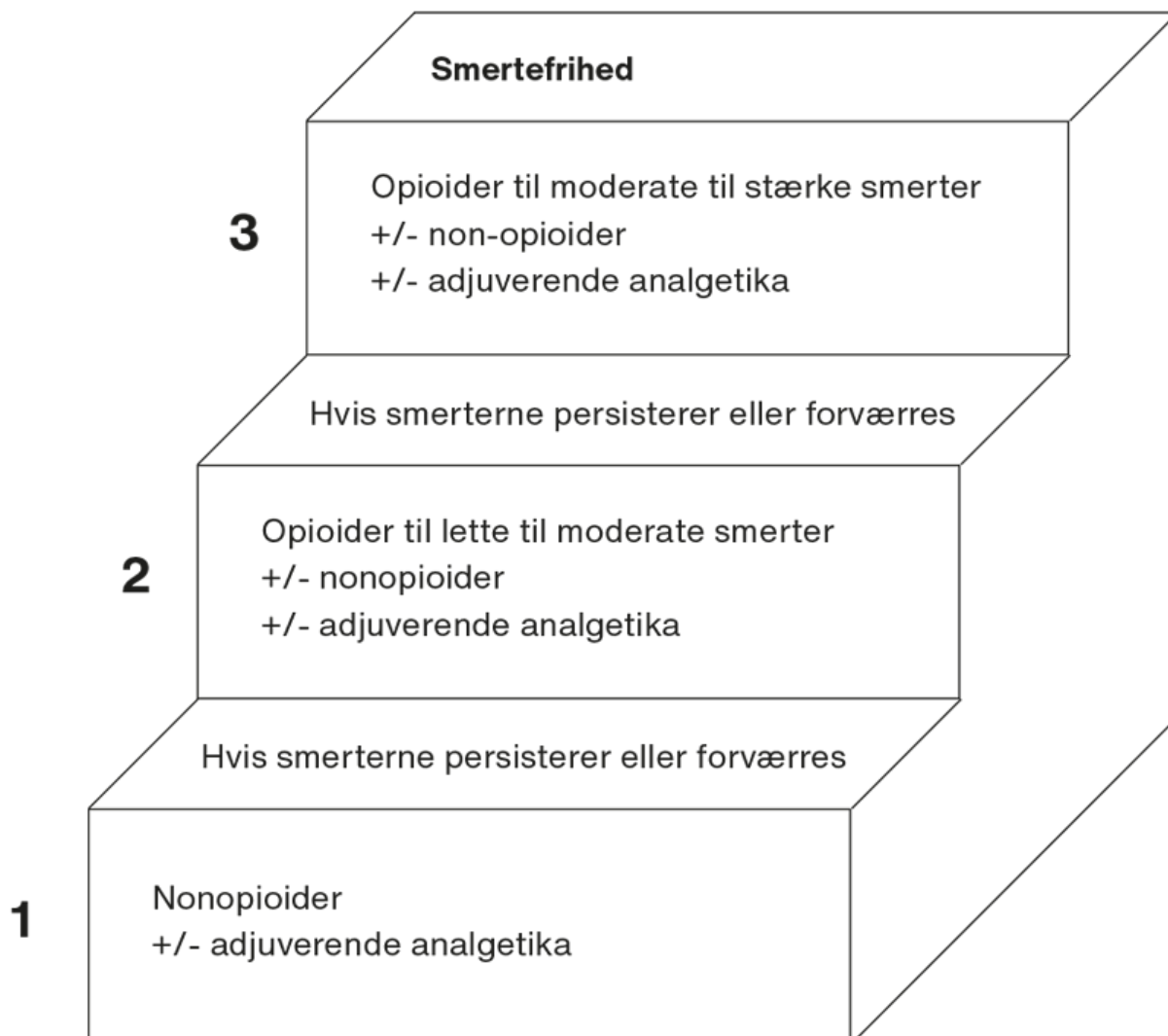
HOVEDBUDSKABER

- Kræftsmarter er hyppige, frygtede og svære at behandle.
- Lavere smerteniveauer og reduktion af utålelige perorale bivirkninger kan opnås ved anvendelse af intratekal smertepumpebehandling.
- Denne behandling bør derfor tilbydes til kræftpatienter med svære kroniske smerter, god performancestatus, utålelige systemiske perorale bivirkninger og en passende restlevetid.

Smerter er det hyppigste symptom, når en kræftdiagnose stilles, og 55% vil opleve moderate til svære smerter, inden de dør, mens 33-40% af kræftoverleverne vil have kroniske smerter [1].

Ved forekomst af maligne smerter, som omfatter både somatiske/viscerale og neuropatiske smerter, anbefales primært optrapning af relevante perorale smertestillende midler (**Figur 1**), herunder tidlig inklusion af opioider [2, 3]. I flere studier angives det dog, at et betydeligt antal patienter (25-77%) [4] ikke opnår en acceptabel smertedækning herved, hvorfor de må revurderes ift. medicinoptimering og/eller overgå til mere avancerede interventionelle smertebehandlingstekniker, som også kaldes det fjerde behandlingstrin i den velkendte smertetrappe udgivet af WHO (**Figur 1**) [3, 5].

FIGUR 1 Smertetrappen fra WHO.



Den gavnlige effekt af intratekal smertepumpebehandling skyldes dog ikke morfinindgift alene, da man pga. de maligne smerTERS forskelligartede ætiologi (Tabel 1) også indgiver lokalanalgetikum sideløbende med morfinbehandlingen og herved opnår en additiv smertestillende effekt [6, 7].

En fordel med denne teknik er, at man kan ændre doseringen, så man opnår det optimale forhold mellem smertedækning og toksicitet/bivirkninger [6, 8].

TABEL 1 Ætiologi af smerter og tilhørende relevante analgetika.

<i>Viscerale og somatiske smerter</i> Opioider: morfin, hydromorphon, fentanyl, sufentanil Lokalanalgetika: lidocain, bupivacain, tetracain
<i>Neuropatiske smerter</i> Lokalanalgetika: lidocain, bupivacain, tetracain Alpha 2-agonist: clonidin Spasmolytikum: baclofen

INDIKATION FOR ANLÆGGELSE AF INTRATEKAL SMERTEPUMPE VED MALIGN SYGDOM

Indikationsområdet er kræftpatienter med svære kroniske smerter, hvor anden medicinsk smertebehandling ikke er tilstrækkelig effektiv eller giver uønskede bivirkninger, og hvor den forventede resterende livslængde muliggør, at patienten til trods for det kirurgiske traume vil kunne få glæde af smertelindringen i en passende tidsperiode [3, 9, 10].

Indikationen for kirurgi diskuteres tværfagligt af kontaktlægen fra det palliative afsnit og den behandlende neurokirurg, hvor man ud over ovenstående vil tage patientens funktionsniveau i betragtning.

Som udgangspunkt er det på Neurokirurgisk Afdeling på Aalborg Universitetshospital, der bliver anlagt smertepumper, og hvor patienterne bliver varetaget de første postoperative døgn, hvorefter de overflyttes til det tilhørende palliationsafsnit mhp. yderligere observation og justering af smertebehandling, både peroralt og intratekalt.

Antallet af patienter kan variere fra år til år, og derfor kan man på nuværende tidspunkt ikke give et klart svar på, hvor mange operationer der kan foretages. Men i teorien: Hvis man pr. år har 100 patienter, som er egnede til at få indopereret en smertepumpe, og der kan anlægges 3-4 pumper pr. dag, vil der være brug for 25-30 operationsdage pr. år. Et endeligt svar ift. kapacitet kan gives efter tværfaglige diskussioner mellem palliationsafsnittene og Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Tekniske oplysninger

Systemet består af en programmerbar pumpe (som indeholder et programmerbart infusionssystem), som placeres i en subkutan lomme på abdomen, og et kateter, som indføres intratekalt og forbindes med pumpen.

Programmeringsenheden giver mulighed for at tilføje p.n.-doser ved selvadministration ud over den kontinuerlige fastlagte indgiftsdosis.

Pumpen (Figur 2) har en diameter på 87,5 mm og en tykkelse, der varierer mellem 19,6 mm og 26,1 mm, afhængig af mængden af opløsning, der indeholdes.

FIGUR 2 Morfinpumpen. Illustrationen bringes med tilladelse fra firmaet.



Flowhastigheden ændrer sig ift. kropstemperaturen, så den øges ved temperatur over 37 °C og falder ved temperatur under 37 °C.

Det indbyggede batteri har en levetid på ca. fem år og er designet til at advare programmeringsenheden, så der kan planlægges en batteriudskiftning i god tid, og man dermed undgår suboptimal smertebehandling ved batteriudløb.

Der bekræftes MR-kompatibilitet i op til 3 tesla, og der anbefales kontakt til neurokirurgisk ambulatorium mhp. vejledning [8].

Operationsteknikken

Patienten klargøres til operation [8, 9, 11] i neurokirurgisk ambulatorium, og den palliative kontaktlæge reducerer dosis af vanlig smertestillende medicin et døgn præoperativt [9].

Patientens smertefulde område optegnes præoperativt på et standardiseret skema, og kirurgen vurderer, hvilke

dermatomer der passer bedst i forhold hertil, hvilket er afgørende for den intratekale højdeplacering af kateteret. F.eks. vil smerter over skulder, arm og 1.-2. finger passe bedst med C5- og C6-dermatomet, hvorfor kateterets spids i så fald optimalt bør ende uden for rygmargens C5-niveau.

Proceduren udføres med patienten liggende i sideleje i fuld bedøvelse, og der laves en lille incision lumbalt i midtlinjen, svarende til L3/L4-overgangen, hvor en trokar bruges til at lave en lumbalpunktur, og man sikrer sig, at der kommer spinalvæske ud. Katetret føres intraduralt op til det ønskede niveau, og beliggenheden bekræftes ved gennemlysning intraoperativt.

Kateteret tunneleres subkutant til på forsiden af abdomen, og det sikres, at det ikke er bøjet eller drejet. Pumpen, som i forvejen er fyldt med morfin og lokalanalgetikum, anlægges afhængigt af patientens konstitution enten subkutant eller oven på rectus abdominis-fascien, hvor man skal lave en lomme af passende størrelse. Der skal tages hensyn til omkringliggende knoglestrukturer, eller om der er andre programmerbare enheder i nærheden, og dybden må desuden ikke være > 2,5 cm fra huden.

Intraoperativt indstilles den ønskede infusionshastighed vha. en app, som er koblet til pumpen. Når operationen er afsluttet, overflyttes patienten til opvågning (i min. to timer), hvorefter vedkommende forbliver indlagt i neurokirurgisk regi til observation i op til tre dage (med generel postoperativ sygepleje og observationer) for at sikre, at: 1) der ikke er tegn på overdosering af morfin, som ville kunne føre til påvirkning af nervesystemets funktion (ændringer i bevidsthed, træthed, kvalme, pinpointpupiller og svimmelhed), hypotension, bradipnø eller i værste tilfælde til respirationsophør, samt 2) der ikke er tegn på blødning eller væskeansamling på ryggen eller abdomen.

Mobilisering foregår 24 t. efter operationen, og patienten kan udskrives til det lokale palliationsafsnit til videre justering og opfølgning på smertebehandlingen. Pumpen alarmerer, når mængden af smertestillende medicin er lav, så man kan genopfylde i god tid og undgå abstinenssymptomer og gennembrudssmerter.

Kirurgirelaterede komplikationer er infektion (2,4%), postspinal hovedpine (1,3%) og hæmatom ved pumpen (0,3%). Behandlingsrelaterede komplikationer er respirationssvigt (0,2%) pga. overdosering med morfin (0,4%) samt smerter (1,1%).

Abstinenser er noteret i 0,7% af tilfældene. Abstinenser kommer pga. manglende pumpegenopfyldning, kateterkomplikationer (okklusion, displacering), ændringer i medicindosering, eller fordi pumpen går i stå ved brug af ikkegodkendte præparater [4, 11].

Det er observeret, at der i overgangsfasen fra peroralt og/eller intravenøst givet smertebehandling til intratekalt givet behandling kan opstå overdosering eller abstinenssyndromer [6].

Nødproceduren ved intratekal morfinoverdosering

Intratekal morfinoverdosering behandles i første omgang efter velkendte protokoller med ABC-stabilisering, hvorefter der gives 0,4-2 mg naloxon i.v. Virkningen af i.v.-givet naloxon er kortere end virkningen af intratekalt givet morfin, og derfor skal man være opmærksom på behovet for gentagelse af naloxonindgift [8, 9].

DISKUSSION

Det anslås, at 25-77% af alle kræftpatienter har smerter, som ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med konventionel medicinsk smertebehandling [4, 12], hvorved de er i øget risiko for depression, nedsat livskvalitet og nedsat robusthed over for igangsatte behandlingsinitiativer [12]. Intratekal smertepumpebehandling er et godt behandlingstilbud til denne gruppe, da den intratekale medicinindgift muliggør en bedre smertereduktion og som følge heraf også en optimering af hele livssituationen. Det er således i et sammenlignende studie påvist,

at cancerpatienter, som fik intratekal smertebehandling, sammenlignet med tilsvarende patienter i maksimal medicinsk smertebehandling på en visuel analog skala havde > 50% smertereduktion, og at den intratekale gruppe ift. konventionel medicinsk smertebehandling faktisk også havde en bedre seksmånedersoverlevelse (53,9% versus 37,2%) [11]. Det er tilsvarende påvist, at intratekal smertebehandling mindsker patienternes oplevelse af gennembrudssmerter [5].

Da man ved intratekal indgift ikke bare opnår en bedre smertelindring, men også kan opnå dette ved indgift af langt mindre doser end ved peroral behandling, ser man også i flere studier en mere tålelig bivirkningsprofil [12-14]. Dette har også en positiv effekt på livskvaliteten, da man i flere studier har observeret en statistisk signifikant reduktion af træthed og bevidsthedspåvirkning hos patienter med intratekal smertepumpebehandling end hos patienter, som kun fik konventionel medicinsk smertebehandling [5, 6, 11, 12].

I tillæg til ovenstående positive argumenter for anvendelse af intratekal behandling har The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) udarbejdet en række anbefalinger for brug af intratekal smertepumpebehandling og anbefalinger af tiltag, hvormed man søger at forbedre sikkerhedsprofilen samt kontrollere risici ved smertepumpebehandling [13-15]. Disse er: 1) Intratekal behandling bør anvendes til aktive maligne smerter (anbefalingsgrad A, med stærk konsensus). 2) Intratekal opioidindgift er en relativ sikker og effektiv metode til kronisk infusionsbehandling af maligne og ikkemaligne smerter (høj anbefalingsgrad med baggrund i god evidens, med stærk konsensus – > 80% enighed). 3) En testperiode, hvor der gives mere end et stof intratekalt, kan overvejes hos selekterede patientgrupper (kan anbefales – baseret på moderat evidens, at behandlingen er effektiv, og fordelene er større end ulemperne, stærk konsensus – > 80% enighed). 4) Ned- eller udtrapping af peroral/systemisk opioidbehandling er ønskværdigt inden den intratekale testperiode og skal være terapimål efter implantation (kan anbefales – baseret på moderat evidens, at behandlingen er effektiv, og fordelene er større end ulemperne, stærk konsensus – over 80% enighed). 5) Bolusdosering kan forbedre analgesi (kan anbefales – baseret på moderat evidens, at behandlingen er effektiv, og fordelene er større end ulemperne, stærk konsensus – > 80% enighed). 6) Effektiv og vedholdende analgesi kan nås med intratekal behandling uden ekstra systemisk behandling (kan anbefales – baseret på moderat evidens, at behandlingen er effektiv, og fordelene er større end ulemperne, moderat konsensus – 50-79% enighed) [13-15].

KONKLUSION

Intratekal smertepumpebehandling er et velegnet tiltag i behandlingen af udvalgte patienter, der har svære kroniske maligne smerter, og som til trods for maksimal konventionel peroral givet medicinsk behandling er utilstrækkeligt smertelindret og/eller har uacceptable medicinske bivirkninger, da denne behandling tilbyder væsentlig lindring af smerter og forbedret livskvalitet hos denne hårdt ramte patientgruppe.

Korrespondance *Rares Miscov*. E-mail: rarm@rn.dk

Antaget 5. december 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. januar 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V08230541

doi: 10.61409/V08230541

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Treatment of patients with chronic malignant pain with intrathecal morphine

Rares Miscov, Helga Angela Gulisano & Carsten Reidies Bjarkam

Ugeskr Læger 2024;186:08230541

Chronic malignant pain is a common and feared condition. Especially, since many patients do not achieve proper pain relief from conventional peroral medication regimes and possible unacceptable side effects of high dosing. As argued in this review, in these patients, continuous intrathecal infusion of pain medicine by a programmable subcutaneously placed pump enables good pain relief, less systemic side effects, and better life quality. Intrathecal pain treatment should therefore be considered in patients with a proper performance score and suitable estimated life expectancy.

REFERENCER

1. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe – a position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain*. 2019;23(4):660-668.
2. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018.
3. WHO guidelines for the pharmacological: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control*. 2000;7(2):149-56.
4. Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, Spencer R, Hammond K, Stromberg K, et al. Intrathecal Drug Delivery Systems for cancer pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;130(2):289–97.
5. Brogan SE, Winter NB, Okifuji A. Prospective observational study of patient-controlled intrathecal analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(4):369-75.
6. Dupouion D, Leblanc D, Demelliez-Merceron S, et al. Optimizing initial intrathecal drug ratio for refractory cancer-related pain for early pain relief. *Pain Med*. 2019;20(10):2033-2042.
7. Breivik H. Terminal cancer pain intractable by conventional pain management can be effectively relieved by intrathecal administration of a local anaesthetic plus an opioid and an Alfa2-agonist into the cerebro-spinal-fluid. *Scand J Pain*. 2017;14(1):71-73.
8. Håndbogsbibliotek – Brugsanvisninger og produkt håndbøger for sundhedspersonale. Synchroned II: Ordinerings- og indikationshåndbøger. Medtronic Manuals. https://manuals.medtronic.com/manuals/main/da_DK/manual/therapyLang (2. nov 2022).
9. Miscov R, Thorup Vinter K, Eriksen E et al. Sygeplejeinstruks ved anlæggelse af morfinpumpe til palliation og behandling af kroniske smerter. Region Nordjylland, 2023. <https://pri.rn.dk/Sider/35369.aspx> (23. maj 2023).
10. Deer TR, Smith HS, Burton AW et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. *Pain Physician*. 2011;14(3):E283-312.
11. Smith TJ, Staats PS, Deer T et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):4040-9.
12. Xing F, Yong RJ, Kaye AD et al. Intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation for the treatment of cancer pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(2):11.
13. Deer TR, Hayek SM, Pope JE et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations for trialing of intrathecal drug delivery infusion therapy. *Neuromodulation*. 2017;20(2):133-154.
14. Deer TR, Pope JE, Hayek SM et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations for intrathecal drug delivery: guidance for improving safety and mitigating risks. *Neuromodulation*. 2017;20(2):155-176.
15. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations on intrathecal

drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation*. 2017;20(2):96-132.