

7. Hobson AR, Aziz Q. Brain imaging and functional gastrointestinal disorders: Has it helped our understanding? *Gut* 2004;53:1198-206.
8. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005;115:398-409.
9. Clouse RE, Lustman PJ. Use of psychopharmacological agents for functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2005;54:1332-41.
10. Evans BV, Clark WK, Moore DJ et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons.

Kræftrelaterede smerter

Overlæge Lena E. Lundorff, overlæge Jørgen Eriksen† & overlæge Per Sjøgren

Herning Sygehus, Palliativ Team, og
H:S Rigshospitalet, Tværfagligt Smertecenter

I Danmark lider cirka 225.000 mennesker af kræftsygdomme og 15.000-16.000 mennesker dør om året af disse sygdomme. Der er et bredt spektrum af symptomer forbundet med disse sygdomme, og patienterne kan være symptomplagede såvel i de tidlige kurative faser af sygdommene som i sene stadier, hvor palliativ indsats er fremherskende. Den antineoplastiske behandlings udvikling har i de senere år bevirket, at afgrænsningen mellem kurativt intenderet behandling og palliativ indsats er blevet mindre tydelig, og den forlængede levetid inden for visse kræftsygdomme stiller særlige krav til den lindrende behandling. På trods af store fremskridt inden for den antineoplastiske behandling synes der at være et usvækket behov for symptomlindring i såvel kurative som palliative stadier af sygdommene.

Symptomepidemiologi

Symptomprævalens er især opgjort i palliative populationer af kræftpatienter [1]. Smerte er ikke det hyppigste symptom i disse populationer, hvor især træthed, inaktivitet og appetitløshed forekommer hyppigere (**Tabel 1**). Hos palliative

kræftpatienter er symptombyrden ganske betydelig – i en dansk undersøgelse blev der fundet median otte symptomer pr. patient. Herudover rapporterede patienterne hyppigt om problemer af eksistentiel og psykosocial karakter [1] (Tabel 1). I et nyere studie har man undersøgt patienternes egen prioritering af symptomernes sværhedsgrad. Ved denne metode bedømmer patienterne smerter som det alvorligste og mest truende symptom [2].

Kræftsmarter forekommer allerede på diagnosetidspunktet hos 30-40% af patienterne, under den antineoplastiske behandling hos 50-70% og i fremskredne stadier af sygdommene hos 70-90% [3].

Smerteætiologi og mekanismer

Kroniske kræftsmarter skyldes oftest tumortryk/infiltration og findes hos 85% af patienterne, men ikke sjældent er den antineoplastiske behandling udløsende årsag til smerter. Både kirurgi, kemoterapi og strålebehandling kan forvolde kroniske smerter – ofte af neuropatisk karakter – hvilket ses hos 17% af patienterne. Hos 9% findes smertetilstande, som er korreleret med kræftsygdommen f.eks. udløst af opportunistiske infektioner, som ses ved mukositis og postherpetisk neuralgi. Endelig har 9% af kræftpatienterne kroniske smerter, som ikke er relateret til kræftsygdommen f.eks. artrosesmarter, angina pectoris ect. [4].

Smertemekanisme-baseret diagnostik findes i de fleste nyere studier, om end der i de færreste studier detaljeret redegøres for undersøgelses metodik. I større undersøgelser af patienter med fremskreden kræftsygdom er somatisk nociceptive smerter hyppigst forekommende (80%), herefter neuropatiske (34%) og viscerele (33%) smerter. Da den mekanisme-baserede diagnostik er bestemmende for behandlingsstrategi, er det vigtigt at gøre sig klart, at kræftpatienter ofte har flere konkurrerende smertemekanismer [4].

Især neuropatiske og nociceptive somatiske smertetilstande har været identificerede som negative prædiktorer for god smertelindring, men også andre faktorer end smertemekanismen kan have negativ relation til smertelindring, f.eks. kognitiv dysfunktion, misbrugsanamnese, angst og depression, ung alder, lav performancestatus og gennembrudssmerter [5].

Tabel 1. Symptomprævalens hos 176 kræftpatienter, der var henvist til specialiseret palliativ behandling [1].

Symptom	%
Træthed	93,6
Inaktivitet	92,2
Nedsat appetit	83,8
Smarter	70,7
Sløvhed	68,3
Åndenød	49,7
Angst	48,8
Depression	47,3
Forstoppelse	42,8
Kvalme	37,7
Sovnproblem	37,0
Diare	20,6

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Primær receptorbinding og andre farmakologiske data for de hyppigst anvendte opioider i palliativ medicin.

Opioid	Primær receptor-binding	Biotilgængelighed (gennemsnit i %)	Hovedmetabolitter Aktiv: + Inaktiv: – Usikker: ±	Primær metabolisme og udskillelse	Nyreinsufficiens
Morphin	μ-receptor-agonist	25	M6G: + M3G: ±	Hepatisk ^a Renal ^b	Bør ikke anvendes
Methadon	μ-receptor-agonist	80	Pyrrolidin: – Pyrrrolin: –	Hepatisk ^a Fækal ^b Renal ^b	Kan anvendes
Oxycodon	μ-receptor-agonist	60	Noroxykodon: – Oxymorfon: +	Hepatisk ^a Renal ^b	Usikkert
Fentanyl	μ-receptor-agonist	90	Fenylacetat: – Norfentanyl: – Hydroxyfentanyl: ±	Hepatisk ^a Renal ^b	Kan anvendes

M6G: morphin-6-glucuronid; M3G: morphin-3-glucuronid. a) Primær metabolisme. b) Udskillelse.

Kroniske kræftsmarter er ofte dynamiske og varierer over tid med hensyn til lokalisation, kvalitet og intensitet. Gennembrudssmerter har vist sig at være fremtrædende, og afhængigt af definition, population og måleinstrument varierer prævalensen fra 24% til 95% [6].

Behandling

Nonopioide analgetika (paracetamol (acetaminofen), non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), acetylsalisylsyre (ASA) og diflunisal) anvendes, når inflammatoriske processer er fremtrædende, og når nociceptive smerter har lav intensitet. Derfor anvendes nonopioide analgetika på første trin af WHO's smertetrappe, og denne behandling vedligeholdes som supplement til opioidbehandlingen, når den fortsat anses for at have effekt på intensiteten af nociceptive smerter.

Opioiderne indtager en central placering i behandlingen af kroniske kræftsmarter og i vores del af verden er der efterhånden konsensus om, at de såkaldt stærke opioider indtager næste trin på smertetrappen. Hovedparten af de klinisk relevante opioider er relativt μ-receptor-specifikke, anvendes peroralt og er overvejende identiske med morfin med hensyn til virknings- og bivirkningsspektrum (Tabel 2). Smertemekanismers opioidfølsomhed et relativt og individuelt begreb, der defineres som den grad af smertelindring, der opnås ved gradvis dosisøgning til et niveau bestemt af enten smertefrihed eller uacceptable bivirkninger. De vigtigste opioider er morfin, methadon, oxycodon og fentanyl (Tabel 2). Ved opioidrotation forstås behandlingsskift fra et opioid til et andet. Opioidrotation er et nyere behandlingsprincip, hvor formålet er at opnå bedre analgesi med uændrede eller færre bivirkninger eller reducere toleransudvikling. Kliniske fordele skal muligvis baseres på inkomplet krydstolerans mellem forskellige opioider, forskellig metabolisme herunder eliminering af ophobede toksiske metabolitter og endelig eventuel forøget N-methyl-D-aspartat (NMDA)-antagonisme. Sidstnævnte kan være fordelen ved rotation fra morfin til det

strukturelt anderledes methadon. Her er beskrevet dynamiske ækvipotensforhold, idet metadon bliver relativt mere potent, jo højere morphindosis patienterne har været eksponeret for inden rotationen. I et studie fandt man, at metadon var ti gange mere potent, når patienterne havde været behandlet med døgndoser >500 mg morfin, end når patienterne havde været behandlet med døgndoser <100 mg morfin [7]. Der er endnu ikke opnået konsensus om opioidrotation, idet der endnu ikke foreligger randomiserede kontrollerede studier. Ikke desto mindre er opioidrotation blevet en udbredt klinisk praksis, men på baggrund af det dynamiske ækvipotensforhold og stor individuel variation synes det at være tilrådeligt at foretage rotation fra morfin til methadon over en tid, der bestemmes ud fra dosisniveau. Ved høje doser af morfin (>500 mg/døgn) tilrådes en mindre introduktionsdosis af metadon (f.eks. 20 mg/døgn) samtidig med, at morphindosis reduceres til (f.eks. 100 mg/døgn). Afhængig af over/underdoseringsfænomener foretages rotationen under tæt kontrol typisk i løbet af en uges tid.

Opioidtoksicitet er en nærværende og begrænsende faktor for et godt behandlingsresultat ved langtidsbehandling med opioider. Senere års forskning i dette område har medført en mere nuanceret, men endnu ikke klarlagt klassifikation af:

1) de klassiske bivirkninger, som kvalme/opkastninger, obstipation, sedation ect. og 2) nyere bivirkninger – såkaldt opioid-induceret neurotoksicitet – som kognitiv dysfunktion, generaliseret allodyni/hyperalgesi, myoklonier og hallucinationer.

Endelig synes langtidsricis ved opioidbehandling – muligvis på grund af kræftpatienters forlængede overlevelse – også at spille en tiltagende rolle, idet der især tænkes på fysisk afhængighed, addiktion, toleransudvikling og abnorm smertesensitivitet. Sidstnævnte er sandsynligvis tæt forbundet med toleransudvikling og generaliseret allodyni/hyperalgesi, og heri indgår to modsatrettede forhold: en desensibiliseringsproces (farmakologisk tolerans) og en sensibiliseringsproces (opioidinduceret hypersensitivitet) [8]. Endelig kan langtids-

Smerter er ikke det hyppigste, men anses for at være det alvorligste symptom hos kræftpatienter.

De vigtigste opioider i palliativ medicin er morfin, methadon, oxycodon og fentanyl.

Under langtidsbehandling eksisterer der et dosisafhængigt og dynamisk ækvipotensforhold mellem morfin og methadon.

Opioidinduceret neurotoksicitet omfatter kognitiv dysfunktion, generaliseret allodyni/hyperalgesi, myoklonier og hallucinationer.

eksposition for opioider medføre suppression af immun- og reproduktionssystemet.

Opioidrotation kan ofte løse problemer med toksicitet, men derudover kan en række hjælpestoffer anvendes til behandling af opioide bivirkninger. I de senere år har specielt psykoaktive stoffer som methylphenidat, modafinil og kortikosteroider vist sig at være effektive i behandlingen af opioidinduceret sedation og kognitiv dysfunktion, og muligvis har disse farmaka også en plads i behandlingen af depression og sygdomsrelateret træthed [9].

Ved restsmerter primært af neuropatisk karakter anvendes antikonvulsiva og tricykliske antidepressiva, om end evidensen ved specielt neuropatiske kræftsmarter er svag. Her deduceres evidens fra behandling af diabetisk neuropati og postherpetisk neuralgi. Parenteral ketamin anvendes i tiltagende omfang til kræftpatienter, der har neuropatiske smerter og er i højdosis opioidbehandling, for at opnå øget analgesi og dæmpet toleransudvikling.

Invasive teknikker

Inden for den palliative medicin har kontinuerlig subkutan infusion opnået betydelig popularitet. Metoden kan administreres i eget hjem, blandbare hjælpestoffer kan tilsættes, plasmaniveauet af opioid er stabilt og opioidrotation er mulig, patientkontrolleret smertebehandling (PCA)-funktion kan tilsluttes, og peroral medicinering kan undgås.

Spinale (epidural eller intratekal) opioider i højere doser givet uden adjuverende farmaka har begrænset effekt sammenlignet med systemisk givet opioider. Derfor har spinal infusion af opioid plus lokal anæstetika fået en renaissance til opnåelse en segmental analgesi. Endvidere foreligger der begrænset evidens for effektiv smertelindring af neuropatiske kræftsmarter med et spinalt kombinationsregimen af morfin og clonidin [10].

Korrespondance: Per Sjøgren, Tværfagligt Smertecenter, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: rh12244@rh.dk og p.sjogren@mail.dk

Antaget: 25. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Strömgen AS, Goldschmidt D, Grønvold M et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care: a study of feasibility and symptom epidemiology. *Cancer* 2002;94:512-20.
2. Strömgen AS, Sjøgren P, Goldschmidt D et al. Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2006 (i trykken).
3. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005;23:182-90.
4. Grond S, Zech D, Diefenbach C et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107-14.
5. Strömgen AS, Grønvold M, Petersen MA et al. Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:104-13.
6. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005;9:195-206.
7. Ripamonti C, de Conno F, Groff L et al. Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol* 1998;9:79-83.
8. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213-7.
9. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA et al. Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest* 2005;23:229-39.
10. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-9.

Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 24. april 2006 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

- (S-01-ED-51) Cosopt Ukonserveret øjendråber, Merck Sharp & Dohme
- (S-01-EC-03) Trusopt Ukonserveret øjendråber, Merck Sharp & Dohme
- (R-01-AD-08) Fluticasonpropionat »IVAX« næsespray*, Ivax Pharma GmbH
- (N-03-AX-09) Lamotrigin »Alternova« tabletter*, Alternova A/S
- (G-04-CA-02) Masulin kapsler*, Sandoz A/S
- (N-02-CC-03) Zomig tabletter*, Singad Pharma

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 24. april 2006.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.