

som lægen først blev klar over efter direkte at spørge til dem, var generende og af betydelig sværhedsgrad [8]. Ud fra begge undersøgelser kan man således konkludere, at kun ved systematisk at spørge til i hvert fald de hyppigste symptomer (enten med brug af et patientudfyldt spørgeskema eller en lægeadministreret tjekliste) kan lægen få et tilstrækkeligt godt indblik i patientens symptomatologi og dermed leve op til kravene i WHO's definition af palliativ indsats.

De danske fund har været en af årsagerne til, at man først i Norge og senere i Danmark har stillet krav om, at man for at få udløst diagnoserelateret gruppering (DRG)-takst for specialiseret, palliativ indsats skal udføre systematisk symptomregistrering med et valideret spørgeskema som ESAS eller QLQ-C15-PAL med efterfølgende tværfaglig vurdering af resultaterne.

### Konklusion

En afgørende forudsætning for optimal palliativ indsats er, at det behandelende personale har et tilstrækkeligt kendskab til patientens symptomer og problemer. Systematisk brug af et spørgeskema kan være med til at sikre dette. Det kan anbefales at anvende et valideret, standardiseret og udbredt spørgeskema. Spørgeskemaer skal dog ikke erstatte personlig kontakt, og fund fra spørgeskemaerne skal verificeres og uddybes via traditionel, klinisk udspejling og undersøgelse. De eksisterende undersøgelser af symptomatologi blandt patienter, der har behov for palliativ indsats, viser en meget stor problembyrde. Forløbsundersøgelser, der omfatter uselektede patienter, er sparsomme og vanskelige at tolke grundet manglen på kontrolgrupper. Resultaterne kan sammenfattes som tegn på, at den palliative indsats gavner, samtidig med at de viser,

at der er behov for at videreudvikle og forbedre symptombehandlingen.

Korrespondance: *Mogens Grønvold*, Forskningsenheden, Palliativ Medicinsk Afdeling, Region Hovedstaden, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: mg02@bbh.regionh.dk

Antaget: 6. juli 2007  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T et al. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:91-6.
2. Kaasa S, Loge JH. Quality of life in palliative care: principles and practice. *Palliat Med* 2003;17:11-20.
3. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC – the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 2002;38(suppl 4):125-33.
4. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570-9.
5. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ et al. The Edmonton symptom assessment system (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7:6-9.
6. Stromgren AS, Grønvold M, Pedersen L et al. Symptomatology of cancer patients in palliative care: content validation of self-assessment questionnaires against medical records. *Eur J Cancer* 2002;38:788-94.
7. Grønvold M, Petersen MA, Aaronson NK et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006;42:55-64.
8. Homsí J, Walsh D, Rivera N et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer* 2006;14:444-53.
9. Stromgren 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.
10. Stromgren AS, Sjogren P, Goldschmidt D et al. A longitudinal study of palliative care: patient-evaluated outcome and impact of attrition. *Cancer* 2005;103:1747-55.
11. Stromgren AS, Grønvold M, Pedersen L et al. Does the medical record cover the symptoms experienced by cancer patients receiving palliative care? A comparison of the record and patient self-rating. *J Pain Sympt Manage* 2001;21:189-96.
12. Stromgren AS, Grønvold M, Sorensen A et al. Symptom recognition in advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;54:1080-5.

## Symptomlindring – smerter

Overlæge Lena E. Lundorff & overlæge Niels-Henrik Jensen

Regionshospitalet Herning, Palliativ Team, og Herlev Hospital, Tværfagligt Smertecenter

Smerter hos palliative patienter har mange dimensioner, hvor ikke mindst de psykologiske-eksistentielle og sociale aspekter i at have en uhelbredelig sygdom fylder meget. Vi vil i denne artikel begrænse os til behandling af dimensionen den fysiske del af smerten.

Mange epidemiologiske studier inden for palliativ medicin er lavet med cancerpatienter, hvor prævalensen for smerter for eksempel i en dansk undersøgelse var 70,7%. I prioriteringen af

symptomer hos disse patienter vurderedes smerte som det mest alvorlige og truende [1]. Andre uhelbredelige sygdomme som aids, sklerose, amyotrofisk lateralsklerose (ALS), avanceret hjerteinsufficiens, kronisk obstruktiv lungesygdom og nyreinsufficiens er ligeledes ofte associeret med mange smerter [2]. Smertemekanismer og behandlingsstrategier hos palliative patienter som gruppe viser mange ligheder med smertemekanismer og behandlingsstrategier hos cancerpatienter, hvorfor denne artikel hovedsageligt formidler de eksisterende erfaringer og viden inden for kræftrelaterede smerter [3].

I et dansk spørgeskemastudie blandt praksis- og sygehuslæger fra 1996 viste resultatet, at 97% af lægerne havde problemer med behandling af cancersmerter, typisk vedrørende

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

opioidbehandling samt diagnostik og behandling af neurogene smerter. I et norsk prævalensstudie fra 2004 påviste man ligeledes, at behandling af gennembrudssmerter, neurogene smerter og håndtering af opioide bivirkninger stadig er de områder, hvor lægerne ofte kommer til kort. Netop disse problemstillinger vil blive behandlet nedenfor.

### Smertens komplekse neurobiologi

Ligesom der drages paralleller mellem smerter hos cancerpatienter og smerter hos andre palliative patienter, drages der i praksis ofte konklusioner mellem nonmaligne og maligne smerter og deres underliggende mekanismer. Det er svært metodologisk at rendyrke neurogene, somatiske nociceptive og viscerale nociceptive smerter hos gruppen af palliative patienter, hvorfor meget af behandlingen er empirisk baseret og støtter sig til forskning med raske smertemodeller, nonmaligne smertepatienter og sågar dyremodeller.

I smertefysiologiske studier har man påvist, at smertesystemet ikke er statisk, men undergår plastiske forandringer som funktion af bl.a. tiden. Vedvarende smertestimulering viser sig klinisk som øget smertefølsomhed, dvs. via en sensibilisering af nervesystemet. Der ses reorganisering med biokemiske ændringer i nervesystemet både perifert og centralt [4]. Det er på den baggrund, at lægemidler som f.eks. antiepileptika, tricykliske antidepressiva og N-methyl-D-*aspartic acid* (NMDA)-antagonister anvendes i stort omfang. Den kompleksitet og det brede spektrum af symptomer, som præger de palliative patienter, påvirker i højeste grad også smertebehandlingen. Der kan ofte ses forbedring af flere symptomer og af patientens livskvalitet ved behandling af blot et enkelt symptom.

### Smerteanalyse

Som anført kan smerter opdeles neurofysiologisk i nociceptive (somatiske og viscerale) og neurogene smerter, og i praksis ses sædvanligvis en kombination af disse. For at kunne vælge den relevante medikamentelle behandling må disse smertetyper afdækkes, hvilket kræver indsigt i sygehistorien, resultater af eksempelvis billeddiagnostiske undersøgelser og endelig objektiv undersøgelse.

Ved smerteanalysen beskrives smerterne, deres lokalisering, dynamik og intensitet samt provokerende og lindrende faktorer. Hos palliative patienter beskrives ofte stor grad af komorbide symptomer, og deres eventuelle interaktion med smerterne. Der kan være tale om angst, depression eller symptomer udløst af den medicinske behandling, herunder bl.a. kvalme og kognitiv dysfunktion.

### Smertebehandling – typiske problemer

Basisbehandling af cancersmerter ifølge WHO's smertetrappe, hvor opioiderne indtages en central placering, er gennemgået i en tidligere artikel i Ugeskrift for Læger [3]. I princippet behandles patienten til smertefrihed i hvile med depotopioider/langtidsvirkende opioider, og aktivitets- eller belastningsudløste

#### Faktaboks

- Smerter er et hyppigt og alvorligt symptom hos palliative patienter
- Foretag altid smerteanalyse før valg af behandlingsstrategi
- Komorbide symptomer afdækkes og behandles sideløbende
- Smertebehandlingen kræver ofte en kombination af primære og sekundære analgetika med forskellige virkningsmåder og virkningsvarighed
- Der tilstræbes den bedst mulige lindring med færrest mulige bivirkninger
- Smerterne er ofte meget dynamiske både i tid og type og bør monitoreres tæt

smerter behandles med korttidsvirkende opioider til en balance mellem bedst mulige lindring og færrest mulige bivirkninger.

### Gennembrudssmerter

Prævalensen af gennembrudssmerter varierer afhængigt af definitionen og typen af patientpopulationen. I et stort multicenterstudie i 1999 blandt cancerpatienter fandt man, at 65% havde gennembrudssmerter. Når patientens basale smertebehandling ikke hænger sammen igennem døgnet (såkaldt *end-of-dose-failure*), regnes det ofte med som en type gennembrudssmerter.

De største problemer ved behandling af gennembrudssmerter opstår, når smerterne er uforudsigelige, når smerten er af kort varighed, eller når forudsigelige stærke smerter, f.eks. i forbindelse med bevægelse og gang, kræver farmakologisk behandling. Sædvanligvis anvendes der lægemidler med en længere virkningsvarighed end selve smerten, hvilket kan give anledning til bivirkninger, som i værste fald overskygger det meste af eller måske resten af døgnet. Den typiske frekvens for gennembrudssmerter pr. døgn er 4-7 med en median varighed på 15-30 minutter. Gennembrudssmerter forekommer oftest med samme lokalisering som patientens baggrundssmerter [5].

Der er tre måder at behandle gennembrudssmerter på: 1) kortvirkende opioider, 2) anden farmakologisk eller nonfarmakologisk behandling som p.n. ordination af paracetamol, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer, varme/kulde, transkutan nervestimulering, anvendelse af rollator eller andre hjælpemidler og 3) optimering af den faste grundbehandling.

Der udvikles i disse år andre administrationsmåder til indgift af korttidsvirkende opioid, f.eks. fentanyl, som bedre matcher den typiske gennembrudssmerte, og som kan gives sublingvalt, bukkalt eller nasalt for at fremme hurtig virkning og kort varighed.

### Neurogene smerter

Mindst en tredjedel af cancerpatienterne lider af neurogene

smerter. For at stille diagnosen lege artis kræves der viden om neuronal påvirkning eller skade samt føleforstyrrelser. Ved en symptompræsentation i sig selv kan man ikke med sikkerhed stille diagnosen neurogene smerter. Ved kroniske neurogene smerter kan der findes en såkaldt triade mellem smerter, søvnforstyrrelser og angst/depression [6]. Behandlingen af neurogene smerter volder ofte problemer. Man kan regne med, at kun ca. halvdelen af patienterne opnår varierende grad af lindring ved anvendelse af tricykliske antidepressiva og/eller antikonvulsiva. Det primære valg vil typisk være tricykliske antidepressiva (medmindre der er kontraindikation), som amitriptylin (ofte sederende sidevirkning, hvorfor det gives 1-2 timer før sengetid) eller nortriptylin (ofte mere aktiverende sidevirkning og en gunstigere bivirkningsprofil end amitriptylin). Aftendosis af amitriptylin kan udmærket suppleres med nortriptylin givet i dagtimerne. Hvis der ikke opnås tilfredsstillende lindring på en samlet døgndosis på op til 100 mg, bør behandlingen erstattes af eller suppleres med gabapentin (maksimaldosis 3.600-4.200 mg fordelt på fire daglige doser) eller pregabalin (maksimaldosis 600 mg fordelt på to doser).

De nyere serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere synes ikke at ændre på størrelsen af dette behandlingsrespons. Som følge af høj *number needed to treat* (NNT)-værdi anvendes selektive serotoninoptagelseshæmmere ikke som sekundære analgetika [7].

### Opioide bivirkninger

For al opioidbehandling gælder det om at finde den bedst mulige balance mellem smertelindrende effekt og bivirkninger. De hyppigste opioide bivirkninger hos palliative patienter består af mundtørhed, obstipation, kvalme/opkastning, svedudbrud, kognitiv dysfunktion og sedation, bivirkninger som ofte kan løses ved adjuverende behandling med relevante lægemidler medmindre der er tale om egentlig overdosering. Overvejelser om induktion af fysisk afhængighed eller addiktion/narkomani er uden mening hos disse patienter. Toleransudvikling kan i vidt omfang undgås ved anvendelse af langtidsvirkende depotopioider peroralt eller opioider transdermalt, alternativt kontinuerlig subkutan infusion. Med gentagne, refrakte injektioner og de dermed forbundne hastige fluktuationer i plasmakoncentrationerne risikerer man at inducere i værste fald akut tolerans. Sidst i terminalfasen, hvor opioidforbruget sædvanligvis som følge af dødsprocessen kan reduceres, er disse overvejelser naturligvis meningsløse.

Der er situationer, hvor en i øvrigt velbehandlet patient inden for kort tid får tiltagende smerter, og hvor det kan være vanskeligt at finde årsagen. Her kan der være tale om akut eller subakut udviklet tolerans, men sædvanligvis vil der være tale om opståen af andre smertetyper, som ikke er specielt opioidfølsomme, f.eks. neurogene eller myogene smerter inkl. tenesmer og kolikker. En anden hyppig årsag er ændringer i den psykiske tilstand, typisk angst, men også depression kan intensivere smertegenene.

Morfin og opioider generelt kan besidde en pronociceptiv effekt [8], dvs. en effekt, som opstår under en opioidbehandling, og som simulerer toleransudvikling (opioidsensibilisering). Det vil med andre ord sige, at opioidet i sig selv inducerer en smertetilstand, som i klinikken ofte har store lighedstegn med den centralt udløste neurogene smerte (universel allodyni/hyperalgesi og evt. myoklonus). I den kliniske sammenhæng løses problemet ved at skifte opioid (opioidrotation) [9].

### Hvordan administreres smertebehandlingen i terminalfasen?

Såfremt patienten ikke længere kan indtage sin medicin peroralt, vil man typisk for grundbehandlingens vedkommende skifte til enten transdermal opioidindgift (fentanyl- eller buprenorfinplaster) eller kontinuerlig subkutan infusion af opioid og eventuelle hjælpemidler (eventuelt i kombination) via en pumpe. Ved vellokaliserede smerteforvoldende processer kan der overvejes anlæggelse af epidural- eller spinalkateter med henblik på kontinuerlig regional blokade. Som supplement til grundbehandling skal behovsmedicin altid være tilgængelig, f.eks. i form af suppositorier eller subkutan injektion af opioid.

I terminalfasen kan behandlingen ændres til kontinuerlig subkutan infusion (via pumpe) af opioid, eventuelt tilsat ketamin (en potent NMDA-receptor-blokker), og såfremt sedation ønskes også midazolam [10].

Der er i klinikken næsten aldrig indikation for kontinuerlig intravenøs opioidinfusion (»morfindrop») bl.a. på grund af risikoen for akut tolerans og opioidsensibilisering.

Korrespondance: *Lena E. Lundorff*, Palliativ Team, Regionshospitalet Herning, DK-7400 Herning. E-mail: [heclun@ringamt.dk](mailto:heclun@ringamt.dk)

Antaget: 20. august 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Stromgren AS, Sjogren P, Goldschmidt D et al. Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:199-206.
2. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:58-69.
3. Lundorff LE, Eriksen J, Sjogren P. Kræftrelaterede smerter. *Ugeskr Læger* 2006; 20: 1960-2.
- 4.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino L et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-86.
5. 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.
6. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Medicine* 2004;5:S9-S27.
7. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
8. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213-7.
9. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32:304-15
10. O'Doherty CA, Hall EJ, Schofield L et al. Drugs and syringe drivers: a survey of adult specialist palliative care practice in the United Kingdom and Eire. *Palliat Med* 2001;15:149-54.