

# Clonidin i behandlingen af cancersmerter

Overlæge Jan Bjørn Nielsen & overlæge Per Sjøgren

Regionshospitalet Herning, Palliativ Team, og Righospitalet, Tværfagligt Smertecenter

## Resume

Medikamentet clonidin er en  $\alpha_2$ -agonist med analgetiske egenskaber. På grund af bivirkningsprofilen administreres stoffet epiduralt eller spinalt. Ved en systematisk gennemgang af de ni kontrollerede undersøgelser, der blev fundet ved litteratursøgningen, undersøgte dokumentationen for clonidins effekt som adjuverende analgetikum ved epidural eller spinal behandling af cancersmerter. Det konkluderes, at til trods for begrænset dokumentation kan clonidin forsøges anvendt som adjuverende behandling ved epidural eller spinal morfinbehandling af cancersmerter.

Clonidin er en  $\alpha_2$ -agonist, der i Danmark er registreret til brug som peroral medicin ved indikationerne migræneprofylakse og postmenopausale hestigninger. I smertebehandling og palliativ medicin er stoffet forsøgt anvendt mod svedudbrud, der er forårsaget af sygdom og/eller behandling [1]. Medikamentet blev oprindeligt udviklet til hypertensionsbehandling, men efterfølgende blev stoffets analgetiske egenskaber påvist [2]. Clonidins anvendelse som systemisk analgetikum er begrænset på grund af udtalte bivirkninger i form af hypotension, bradykardi og sedation [3, 4]. For at afsvække bivirkningerne er det derfor nødvendigt at administrere clonidin intratekalt, epiduralt eller paravertebralt.

I lighed med internationale observationer har brugen af invasive teknikker ved smertebehandling af cancerpatienter (epidurale- og intratekale katetre) siden begyndelsen af

1990'erne været stærkt aftagende, dels fordi fordelene ved de invasive teknikker blev draget i tvivl [5], og dels fordi det er muligt hos de fleste patienter at opnå en tilfredsstillende analgesi ved brug af perorale analgetika. Er peroral administration ikke gennemførlig, kan tilfredsstillende analgesi ofte opnås gennem transdermal applikation af opioider eller ved subkutan administration af opioid og eventuelle hjælpestoffer. Den subkutane administration er ofte kontinuerlig via pumpe med mulighed for patient- eller plejepersonalestyret ekstradosering (*patient controlled analgesia, PCA*). Inden for de seneste år har den epidurale og spinale administration – hovedsageligt på grund af tilsats af lokalanæstetika – med stor succes vundet indpas i postoperativ smertebehandling og synes af samme årsag at få en renæssance i behandlingen af cancersmerter [6, 7].

Flere forfattere skønner, at der hos en minoritet af cancerpatienter med fremskreden sygdom (<2,5%) findes indikation for epiduralt eller intratekalt kateter [8, 9].

Ved gennemgang af de kontrollerede undersøgelser er det denne systematiske oversigts formål at undersøge dokumentationen for clonidins effekt, samt at klarlægge under hvilke præmisser der med fordel kan suppleres med clonidin ved den epidurale eller intratekale smertebehandling af cancerpatienter.

## Metode

Litteratursøgning vedrørende smertebehandling af cancerpatienter blev gennemført ved hjælp af søgning i Pub Med, *The Cochrane Library* og EMBASE.

Søgeord: *Clonidine, cancer, pain, hypotension, side effects, epidural, intrathecal, spinal*.

Når disse søgeord anvendes, fremkommer ét studie, hvor patientpopulationen består af såvel cancerpatienter som patienter med nonmaligne smerter. Studiet medtages i gennemgangen på grund af et kontrolleret design.

## Clonidins analgetiske virkning

Nociceptive stimuli transmitteres via afferente neuroner til overfladiske lag i rygmargens baghorn. Herfra fortsætter transmissionen såvel kranielt som kaudalt til lokale segmenter i rygmargen. Herudover sker en transmission via tractus spinothalamicus, spinoreticularis og spinomesencephalicus til hjernestammen, thalamus og en række kortikale områder i hjernen. Transmissionen af nociceptive stimuli fra perifere neuroner til centrale strukturer i hjernen er en kompliceret proces, som påvirkes af en række modulerende systemer. Kaudalt forløbende noradrenerge fibre virker dæmpende på det nociceptive stimulus. På centralt og spinalt niveau findes der  $\alpha_2$ -receptorer, og clonidins analgetiske effekt skyldes binding til  $\alpha_2$ -receptorer primært på spinalt, men også på centralt niveau [10-12].

### Clonidin

Er en  $\alpha_2$ -agonist med analgetiske egenskaber.

Har sandsynligvis analgetisk effekt på neuropatiske smerter.

Har ingen toleransudvikling.

Har sandsynligvis synergistisk/additiv effekt til morfin.

Har bivirkninger i form af hypotension, sedation og bradykardi.

Bør på grund af bivirkningsprofilen administreres epiduralt eller intratekalt.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Clonidins farmakologi ved epidural og intratekal administration**

Ved epidural administration sker der hurtigt en systemisk absorption, og den maksimale plasmakoncentration opnås efter 5-10 minutter. I cerebrospinalvæsken (CSF) opnås den maksimale koncentration efter en halv time og den maksimale analgetiske effekt efter en time [11, 13]

Clonidin akkumuleres ikke ved kontinuerlig epidural infusion [14]. Ækvipotensforholdet mellem intratekal:epiduralt administreret clonidin angives at være 5-6 ved akut postoperativ smertebehandling og 2-3, når clonidin anvendes mod neuropatiske smerter [15].

Clonidin elimineres hovedsagligt gennem nyrerne, og ca. to tredjedele af en indgivet dosis genfindes uomdannet i urinen [16]. Der sker ikke toleransudvikling [2, 17, 18]. Der er påvist synergistisk effekt mellem clonidin og lokalanæstetika hos mennesker [19]. Dyreeksperimentelt er der påvist synergi mellem clonidin og morfin [10].

Clonidins bivirkninger er hypotension, bradykardi og sedation. Mens der synes at være en lineær sammenhæng mellem koncentrationen af clonidin i CSF og den analgetiske effekt [20], genfindes denne sammenhæng ikke, hvad angår clonidins bivirkninger [11].

Den hypotensive effekt udviser et difasisk forløb, idet høje doser afsvækker/normaliserer blodtryksfaldet på grund af systemisk absorption og pressor virkning på perifere  $\alpha_2$ -receptorer [17, 20-22].

Ved pludselig seponering kan der forekomme »rebound«-hypertension [17].

**Resultater**

Ved søgningen fandtes der ni kontrollerede studier. Ved gennemgangen af disse studier henvises til **Tabel 1**. Af disse studier omfatter de otte cancerpatienter, mens et studie omfatter såvel cancerpatienter som patienter med smerter af anden genese [17]. Ud af de ni studier, som inkluderede cancerpatienter, var fire studier med patienter, hvor clonidins virkning vurderes i operativ og postoperativ sammenhæng med observationstider fra 4-24 timer [19, 23-25].

I alle studier bortset fra et farmakokinetisk studie [14] havde clonidin analgetisk effekt. Den analgetiske effekt vurderes ved reduktion i PCA [23, 26], ved reduktion i smerteintensitet [17, 18, 26, 27] og ved analgesivarighed [19, 24, 25]. Når clonidins analgetiske effekt vurderedes ved reduktion i PCA var denne i en størrelsesorden på 70%. Reduktionen i smerteintensitet fandtes i ét studie [27] at være ca. 25%, mens de øvrige studier fandt en reduktion på 50% eller mere.

I fire af studierne indgik patienter med neuropatiske smerter [17, 18, 26, 27].

I to studier observeredes ingen bivirkninger [19, 24], mens der i resten af studierne fandtes varierende grader af bivirkningerne hypotension, bradykardi og sedation. Disse var sjældent behandlingskrævende.

I de fire studier, hvor der blev anvendt forskellig dosering af clonidin, var der ikke en entydig sammenhæng mellem dosering og bivirkninger. I ét studie [17] observeredes ved anvendelse af stigende dosering fra 1 til 40 mikrogram/time en øget forekomst af hypotension hos 25% af patienterne. Graden af hypotension var dosisafhængig med tiltagende hypotension i intervallet 13-28 mikrogram/time. En øget dosering medførte normalisering af blodtrykket på grund af clonidins pressoreffekt ved høje doser. Hos 50% af de patienter, der får hypotension, sker der en normalisering af blodtrykket over tid (uger).

**Diskussion**

I vurderingen af om den intratekale smertebehandling af cancerpatienter kan forbedres ved tillæg af clonidin, er studierne [17, 18, 27] de mest relevante. I [17] er der præcise inklusionskriterier. Her kræves, at patienterne skal have utilstrækkelig smertelindring (>6 på en 11-punkts smerteskala), og at relevant systemisk behandling med anvendelse af opioider og adjuverende medikamina efterfulgt af intratekal opioid administration har været forsøgt. Patientpopulationen bestod af såvel cancerpatienter som nonmaligne smertepatienter. Der fandtes neuropatiske smerter hos 94% af patienterne. Blandt de nonmaligne patienter havde 3/4 diagnosen komplekst regionalt smertesyndrom. Cancerpatienternes smerter skyldes påvirkning af neurale plexi, der var forårsaget af cancerbehandling eller stråleterapi. Komplekst regionalt smertesyndrom er ikke en decideret neuropatisk smertetilstand, om end definitionen af syndromet indeholder neuropatiske fænomener som allodyni og hyperalgesi. Hele populationen var således ikke fuldt ud repræsentativ for *cancerpatienter med svære smerter*. I studiet oplevede patienterne analgesi såvel på kort som på længere sigt (op til 44 måneder), ligesom der ikke fandtes toleransudvikling.

I [27] er inklusionskriterierne svære smerter (uden nærmere definition) på trods af behandling med > systemisk morfin 100 mg daglig (peroralt eller intravenøst) eller med >20 mg epidural morfin daglig. Desuden inkluderedes patienter, der havde bivirkninger ved lavere dosering. Neuropatiske smerter fandtes hos 42% af patienterne. De neuropatiske smerter blev defineret som smerter af brændende/jagende karakter svarende til udbredelsesområdet for de involverede dermatomer eller perifere nerver eller anden kendt neuropatisk ætiologi. Selv om det blev påvist, at clonidin havde analgetisk effekt, og specielt over for neuropatiske smerter, er det et spørgsmål, om opioid rotation og/eller brug af adjuverende analgetika kunne have ført til samme resultat.

I et mindre studie [18] var inklusionskriterierne tolerans over for perorale og epidurale opioider (uden nærmere definition). Neuropatisk smerte fandtes hos 22% af patienterne og skyldtes påvirkning af plexus brachialis. Også i dette studie var det et spørgsmål om en tilfredsstillende analgetisk effekt kunne være opnået på anden måde. I hverken [27] eller [18] blev der observeret toleransudvikling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over kontrollerede studier.

Reference	n	Studiedesign	Adminisstrationsvej	Dosering	Virkning	Bivirkninger	Observationstid
[14]	21	Prospektivt	Epiduralt	30 mikrogram/time			14 dage
[17]	31	Prospektivt	Intratekalt	Kontinuerlig 1-40 mikrogam/time	Analgesi	Hypotension, bradykardi	op til 44 mdr.
[18]	9	Prospektivt	Epiduralt	100-900 mikrogram	Analgesi	Hypotension, sedation, bradykardi	6 timer til 5 mdr.
[19]	51	Prospektivt, randomiseret	Intratekalt	30 mikrogram	Analgesi	Ingen i forhold til kontrolgruppe	4 timer
[23]	52	Prospektivt, randomiseret	Paravertebralt	150 mikrogram plus kontinuerlig infusion	Analgesi	Hypotension (sedation)	24 timer
[24]	37	Prospektivt, randomiseret	Intratekalt	75 mikrogram	Analgesi	Ingen i forhold til kontrolgruppe	24 timer
[25]	60	Prospektivt, randomiseret	Intravenøst	2 mikrogram/kg	Analgesi	Hypotension, bradykardi	24 timer
[26]	60	Prospektivt, randomiseret	Intratekalt	300 mikrogram	Analgesi	Hypotension, bradykardi	72 timer
[27]	85	Prospektivt, randomiseret	Epiduralt	30 mikrogram/time	Analgesi	Hypotension	14 dage

I diagnostikken af neuropatiske smerter indgår, 1) at der anamnestisk og objektivt forefindes én eller flere af smerte-kvaliteterne dysæstesi, allodyni, neuralgier, paræstesier, 2) at sensibilitetsforstyrrelserne svarer til én eller flere perifere nervers udbredelsesområde, samt 3) at det kan sandsynliggøres, f.eks. billeddiagnostisk, at der er sket skade på nervesystemet.

I de gennemgåede studier omtales kun delelementer af denne definition, men det er sandsynliggjort at patienterne har haft neuropatiske smerter.

På baggrund af ovenstående er det ikke muligt at forudsige, i hvilke situationer clonidin med fordel kan anvendes som adjuverende stof i den epidurale eller intratekale terapi. Imidlertid er det overvejende sandsynligt, at clonidin har effekt på neuropatiske smerter.

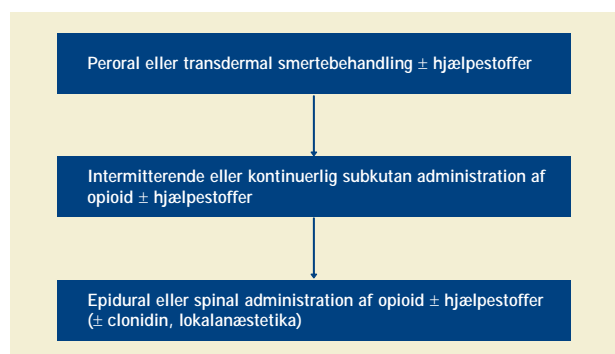
Da clonidin i samtlige studier har vist analgetisk effekt, synes det rimeligt også set i lyset af bivirkningsprofilen at supplerer den epidurale eller spinale terapi med clonidin, såfremt

der er behandlingssvigt i form af utilstrækkelig analgesi og/eller uacceptable bivirkninger. Ud over den analgetiske effekt synes de særligt gunstige egenskaber ved clonidin at være additiv/synergistisk effekt sammen med morfin, og at der tilsyneladende ikke udvikles tolerans.

Eventuel seponering af clonidin skal ske gradvist på grund af risikoen for »rebound«-hypertension.

Ved svigt af den perorale eller transdermale smertebehandling af cancerpatienter kan det diskuteres, hvordan behandlingsstrategien skal være. Anlæggelse af epidurale eller intratekale katetre er forbundet med risici (hæmatom, infektion, nerveskade). For patienterne kan det være forbundet med ubehag at få anlagt katetre og siden at skulle bære infusionspumper, ligesom der er risiko for, at katetrene skal lægges om på grund af tekniske problemer som f.eks. accidentel seponering eller okklusion. Efter forfatternes mening bør den subkutane administration af opioid samt eventuelle hjælpestoffer intermitterende eller kontinuerligt via pumpe forsøges, inden mere invasive teknikker i form af epidural eller intratekale kateter iværksættes (Figur 1)

Som det fremgår, er dokumentationen for clonidins analgetiske virkning som adjuverende epidural eller spinal smertebehandling af cancerpatienter begrænset. Prospektive studier af cancersmerter er imidlertid ofte vanskelige at gennemføre på grund af sygdomsprogression, skrøbelige patienter og store variationer i smertetilstanden. Adjuverende behandling i form af steroider, kemoterapi og strålebehandling vanskeliggør også vurderingen af cancersmerter. Endvidere bør der stilles skærpede etiske krav til undersøgelingsdesign hos denne patientgruppe. Imidlertid savnes større prospektive randomiserede studier, hvor forbedret diagnostik af neuropatiske smerter anvendes [28, 29].



Figur 1. Oprapning af behandlingsniveau.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Konklusion**

Ved behandlingssvigt kan clonidin trods begrænset dokumentation forsøges anvendt som adjuverende analgetikum til den intratekale eller epidurale morfinbehandling af cancerpatienter.

Korrespondance: *Jan Bjørn Nielsen*, Palliativ Team, Regionshospitalet Herning, DK-7400 Herning. E-mail: [bjbn@dadlnet.dk](mailto:bjbn@dadlnet.dk)

Antaget: 23. juli 2008  
Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

- Ginsburg J, O'Reilly B, Swinhoe J. Effect of oral clonidine on human cardiovascular responsiveness: a possible explanation of the therapeutic action of the drug in menopausal flushing and migraine. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:1169-75.
- Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984;2:231-2.
- Hackmann T, Friesen M, Allen S et al. Clonidine facilitates controlled hypotension in adolescent children. *Anesth Analg* 2003;96:976-81.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F et al. Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain* 2002;6:35-42.
- Sjogren P, Gefke K, Banning AM et al. Lumbar epidurography and epidural analgesia in cancer patients. *Pain* 1989;36:305-9.
- Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HB et al. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:149-59.
- Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS et al. An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management (CMM). *Ann Oncol* 2005;16:825-33.
- Burton AW, Rajagopal A, Shah HN et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med* 2004;5:239-47.
- Hogan O, Haddox JD, Abram S et al. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991;46:271-9.
- Murata K, Nakagawa I, Kumeta Y et al. Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. *Anesth Analg* 1989;69:185-91.
- Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993;78:277-87.
- Wolff M, Heugel P, Hempelmann G et al. Clonidine reduces the excitability of spinal dorsal horn neurones. *Br J Anaesth* 2007;98:353-61.
- van Essen EJ, Bovill JG, Ploeger EJ et al. Pharmacokinetics of clonidine after epidural administration in surgical patients. Lack of correlation between plasma concentration and analgesia and blood pressure changes. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:300-4.
- Boswell G, Bekersky I, Mekki Q et al. Plasma concentrations and disposition of clonidine following a constant 14-day epidural infusion in cancer patients. *Clin Ther* 1997;19:1024-30.
- Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Relative potency of epidural to intrathecal clonidine differs between acute thermal pain and capsaicin-induced allodynia. *Pain* 2000;84:57-64.
- Arndts D. New aspects of the clinical pharmacology of clonidine. *Chest* 1983;83:397-400.
- Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsmann S et al. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study. *Pain Med* 2002;3:85-91.
- Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. *Anesthesiology* 1989;71:647-52.
- Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:222-7.
- Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al. Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. A dose-response study. *Anesthesiology* 1994;81:591-601.
- Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. *Anesthesiology* 1989;71:640-6.
- Frisk-Holmberg M, Paalzow L, Wibell L. Relationship between the cardiovascular effects and steady-state kinetics of clonidine in hypertension. Demonstration of a therapeutic window in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:309-13.
- Burlacu CL, Frizelle HP, Moriarty DC et al. Fentanyl and clonidine as adjunctive analgesics with levobupivacaine in paravertebral analgesia for breast surgery. *Anaesthesia* 2006;61:932-7.
- Santiveri X, Arxer A, Plaja I et al. Anaesthetic and postoperative analgesic effects of spinal clonidine as an additive to prilocaine in the turethral resection of urinary bladder tumours. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:589-93.
- Oddby-Muhrbeck E, Eksborg S, Bergendahl HT et al. Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. *Anesthesiology* 2002;96:1109-14.
- De Kock M, Lavand'homme P, Waterlooos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg* 2005;101:566-72.
- Eisenach JC, DuPen S, Dubois M et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995;61:391-9.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461-9.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.