

sker risikoen for CP hos præmature (Tabel 1). Ydermere fandt man i de observationelle studier, at $MgSO_4$ mindsker risikoen for død, mens man i de randomiserede studier ingen forskel fandt. I Australien er man på denne baggrund påbegyndt udarbejdelsen af nationale kliniske retningslinjer for brugen af $MgSO_4$. Her i landet anvendes $MgSO_4$ derimod stadig kun til at forebygge eklampsi. Den afventende holdning kan skyldes usikkerheden angående administrationstidspunkt og den optimale dosis jævnfør Tabel 2, manglende klarlægning af materielle bivirkninger, manglende biologisk plausibilitet samt usikker generaliserbarhed til danske forhold.

Man kan overveje at udføre endnu et randomiseret studie med $MgSO_4$ som neuroprofylakse til danske kvinder i præterm fødsel for at søge at underbygge de eksisterende resultater fra Cochranemetaanalysen. Omvendt kan det være et problem at påbegynde endnu en årelang undersøgelse, idet kvinder, som føder præterme børn, der udvikler CP, kan undre sig over, hvorfor de ikke fik $MgSO_4$.

KORRESPONDANCE: Hanne Trap Wolf, Medicinsk Afdeling, Nykøbing Falster Sygehus, 4800 Nykøbing Falster. E-mail: trapwolf@hotmail.com

ANTAGET: 22. juli 2010

FØRST PÅ NETTET: 1. november 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A et al. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:334-40.
2. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1111-8.
3. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M et al. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *Jama* 1996;276:1805-10.
4. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
5. Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E et al. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:717-25.
6. Hauth JC, Goldenberg RL, Nelson KB. Reduction of cerebral palsy with maternal $MgSO_4$ treatment in newborns weighing 500-1000 g. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:419.
7. Matsuda Y, Kouno S, Hiroyama Y et al. Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:159-64.
8. Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Schendel DE et al. Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. *Am J Epidemiol* 2000;152:120-4.
9. Crowther CA, Hillier JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.
10. Farkouh LJ, Thorp JA, Jones PG et al. Antenatal magnesium exposure and neonatal demise. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:869-72.
11. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S et al. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1-6.
12. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
13. Crowther CA, Hillier JE, Doyle LW et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2669-76.
14. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. *BJOG* 2007;114:289-99.
15. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C et al. [Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:278-88.
16. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
17. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
18. Cahill AG, Caughey AB. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:590-4.
19. Gathwala G. Neonatal protection with magnesium. *Indian J Pediatr* 2001;68:417-9.
20. Tanaka S, Sameshima H, Ikenoue T et al. Magnesium sulfate exposure increases fetal blood flow redistribution to the brain during acute non-acidemic hypoxemia in goats. *Early Hum Dev* 2006;82:597-602.

Den kliniske betydning af opioidinduceret hyperalgesi er uafklaret

Jakob Sørensen¹ & Per Sjøgren²

Opioidbehandling af cancerpatienter og patienter med langvarige kroniske smertetilstande er fremherskende, men på trods af behandlingens popularitet og effektivitet er bivirkninger et alvorligt og hyppigt problem. Blandt de hyppigste bivirkninger er sedation, obstipation, kvalme og opkastninger, mundtørhed og kognitive forstyrrelser [1].

Under opioidbehandling kan der forekomme en desensibilisering af nervesystemet, som kan føre til, at der skal anvendes stigende opioiddoser for at opnå samme effekt. Dette kaldes toleransudvikling.

Gennem de senere år er der akkumuleret data, som tyder på, at der i centralnervesystemet også kan opstå en sensibilisering som følge af opioideksposition. Denne sensibilisering medfører et øget smerte-respons på stimulus og kan føre til en tilstand af generaliseret hyperalgesi/allodyni [2].

Det vil sige, at dosis-respons-kurven vil forskydes mod højre ved toleransudvikling, hvorimod den vil forskydes nedad ved opioidinduceret hyperalgesi (OIH) (Figur 1).

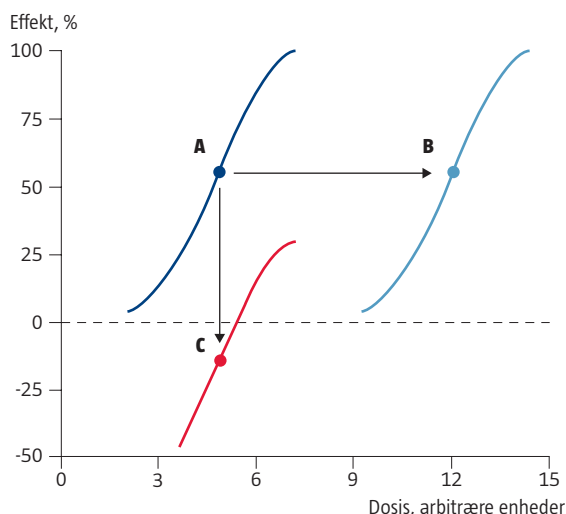
Når en patient under opioidterapi får tiltagende

STATUSARTIKEL

- 1) Palliativ Team Fyn, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og
- 2) Enhed for Akut Smertebehandling og Palliation, Rigshospitalet


FIGUR 1

Dosis-respons-kurver ved normale forhold (A), toleransudvikling (B) og opioidinduceret hyperalgesi (C).



smerter, kan det altså skyldes flere forskellige mekanismer. Der kan være tale om en forværring af den grundliggende lidelse og dermed et øget nociceptivt input, men der kan også være tale om toleransudvikling, således at dosisøgning er nødvendig for at opretholde den analgetiske effekt, og endelig kan der være tale om OIH, hvor dosisøgning vil medføre tiltagende smerter som følge af sensibilisering af det nociceptive system.

Vi vil i det følgende give en oversigt over de data, som sandsynliggør eksistensen af OIH, forklare mulige mekanismer bag fænomenet/bivirkningen, samt redegøre for de kliniske konsekvenser. Herudover vil vi forsøge at give et bud på potentielle behandlinger af OIH.

DYREEKSPERIMENTELLE DATA

Allerede i 1981 fandt Woolf, at intratekalt administreret opioid medførte hyperalgesi hos rotter [3]. Senere studiers resultater viste, at klinisk relevante opioiddoser kunne sænke smertetærskelen [4]. Vanderah *et al* viste i 2001, at hypersensibilisering af det nociceptive system forekom ved kontinuerlig subkutan og intratekal infusion af opioider, hvilket afkræftede, at hyperalgesien skulle være abstinensudløst pga. bolusindgift [5].

HUMANE STUDIER

I 1990'erne kom der flere kasuistiske meddelelser og mindre serier af kliniske observationer, i hvilke man antydede, at cancerpatienter, der blev behandlet med

høje opioiddoser, kunne udvikle OIH. Hos cancerpatienterne blev der under opioidbehandlingen beskrevet generaliseret allodyni og intensivering af de allerede eksisterende smerter [6]. Senere blev der publiceret studier, hvis resultater antydede, at tidligere misbrugere i metadonvedligeholdelsesbehandling udviste abnorme reaktioner på smertestimuli bedømt ved kuldestimulation (*cold pressor test*: hvor længe en hånd kan være nedsænket i isvand, før uudholdelig smerte beskrives) [7].

Resultaterne fra et prospektivt studie med et lille antal patienter, der havde kroniske rygsmerter, viste nedsat følsomhed for kuldestimulation (*cold pressor test*) efter en måneds behandling med opioider [8]. Nyere studier af Ram *et al* og Chen *et al* har dog givet modstridende resultater, idet Ram ikke kunne påvise forskelle mellem opioidbehandlede og opioidnaive patienter ved polymodale sensoriske undersøgelser, hvorimod Chen kunne vise en nedsat tærskel for varmpåvirkning hos opioidbehandlede patienter [9, 10].

Hos opioidnaive patienter er der påvist øget smerte og øget smertefølsomhed i sårområdet efter kirurgi, når der under anæstesi blev anvendt høje opioiddoser [11, 12]. Dette kan forklares ved akut toleransudvikling, men det kan også være betinget af OIH. Disse observationer har ført til eksperimentelle studier, i hvilke forsøgspersoner har fået infusion af korttidsvirkende opioid. Her fandt man en dosisafhængig udvikling af hyperalgesi i huden, som varede op til fire timer efter ophør af infusion [13].

MEKANISMER BAG OPIOIDINDUCERET HYPERALGESI

Følgende tre mekanismer er i litteraturen hyppigt anvendt til at forklare OIH:

A. Det centrale glutaminerge system

Aktivering af eksitatoriske aminosyreceptorer via N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren har sandsynligvis betydning for udviklingen af OIH. Følgende årsager angives i litteraturen: 1) Nedregulering af spinale glutamat-transportsystemer som følge af opioideks-

FAKTABOKS

Opioidinduceret hyperalgesi

Kan forekomme ved alle opioidtyper og dosisniveauer.

Optræder som generaliseret allodyni.

Ligner neurogene smerter i karakter.

Kan endnu ikke diagnosticeres med polymodale sensoriske undersøgelser.

Behandles med ophør af opioid, skift til andet opioid og/eller N-metyl-D-aspartat-antagonister.

ponering kan føre til udvikling af såvel tolerans som OIH. 2) Hæmning af NMDA-receptoren synes at forebygge udvikling af såvel tolerans som OIH. 3) Det Ca^{2+} -regulerede intracellulære protein C kan være et molekylært link mellem OIH og toleransudvikling. 4) Der er formentlig interaktion mellem opioid-receptorer og NMDA-receptorer. 5) Længerevarende opioidadministration menes at kunne inducere neurotoksicitet via NMDA-receptor-medieret celledød i dorsalthornet [14].

B. Spinalt dynorfin

Det spinale indhold af dynorfin er øget efter opioidadministration. Dynorfin er en endogen kappa-agonist, der kan have betydning for vedligeholdelsen af abnorm smerteperception ved at reducere den antinociceptive effekt af spinale opioider [15]. Samtidig findes der data, som tyder på, at dynorfin er pronociceptivt, dvs. at det fremmer overledningen af nociceptive impulser [5].

C. Descenderende hæmning

Moduleringen af smerteimpulser i rygmargens baghorn er under påvirkning af descenderende faciliterende og hæmmende impulser, der primært genereres i den rostroventromediale medulla. Her er der identificeret flere typer neuroner. De såkaldte *off*-neuroner, der øger antinociceptionen, og *on*-neuroner, der øger den nociceptive impulsledning via impulser til baghornenes interneuroner. Det er påvist, at opioideksponering kan ændre aktiviteten i disse neurentyper, hvilket kan medføre øget følsomhed for nociceptive impulser [15].

KLINISKE MANIFESTATIONER

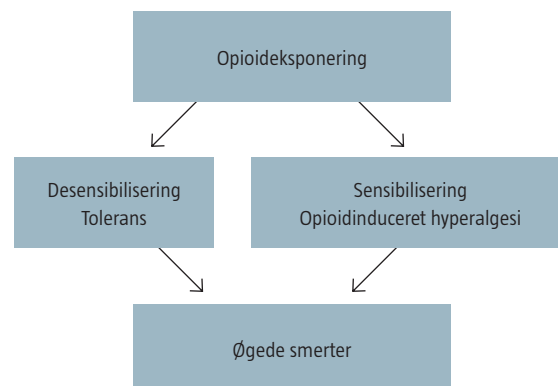
I et behandlingsforløb, i hvilket der anvendes opioider mod kroniske smerter på malign eller nonmalign basis, vil smerterne ofte forværres. Det vil normalt lede til en antagelse om toleransudvikling eller om forværring i den tilgrundliggende lidelse, f.eks. sygdomsprogression. Baseret på ovenstående kunne der også være tale om udvikling af OIH (**Figur 2**).

For at stille diagnosen må man først udelukke sygdomsprogression. Herefter er det et spørgsmål om, hvorvidt der er tale om toleransudvikling eller OIH. Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt ved hjælp af polymodal sensorisk undersøgelse at stille diagnosen, idet der ikke eksisterer konsensus om nogen testmetodologi. I den kliniske hverdag må det således nøje monitoreres, om dosisøgning medfører forbedret analgesi [16]. Differentialdiagnostiske overvejelser bør også inddrages, når OIH mistænkes. Neuropatisk smerte vil ofte minde om OIH med hen-syn til kvalitet, men diffus smertelokalisation, der



FIGUR 2

Mekanismer, der kan medføre øget smerteoplevelse ved opioideksponering.



ofte beskrives som generaliseret allodyni, vil tale for udvikling af OIH. Endelig vil den oprindelige smerte sandsynligvis også forværres ved OIH [15].

BEHANDLING

Samtidig med de første kasuistiske meddelelser om OIH kom der meddelelser om, at seponering af opioidbehandling og/eller skift til et andet opioid kunne kupere eller lindre symptomerne [17]. Anvendelsen af metadon som alternativt opioid til andre μ -agonister begrundes i metadons svage virkning som NMDA-receptor-antagonist [18].

Involvering af NMDA-receptorerne i OIH har medført interesse for anvendelsen af NMDA-receptorblokerende stoffer i behandlingen. Det mest potente stof til klinisk anvendelse er ketamin. Ketamin er med held anvendt som adjuverende terapi til vanskeligt behandlelige cancersmertetilstande [19] og i et klinisk forsøg med remifentanyl til abdominalkirurgi har man påvist, at postoperativ hyperalgesi i operationsområdet kan forebygges ved indgift af små doser ketamin [20].

KONKLUSION

Der er de senere år akkumuleret stigende evidens for, at OIH eksisterer. Der er kun publiceret få gode kliniske studier af OIH, men der findes en del eksperimentelle data, som underbygger og forklarer forskellige mekanismer bag OIH. Det er endnu uklart, om OIH kan diagnosticeres ved hjælp af polymodal sensorisk undersøgelse, og der hersker ikke konsensus på området. Som konsekvens af ovenstående er prævalensen og incidensen af OIH ukendte, og dermed er den kliniske betydning af OIH fortsat uafklaret.

KORRESPONDANCE: Jakob Sørensens, Palliativ Team, Nyborg Sygehus, 5800 Nyborg. E-mail: jakob.soerensen@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 16. august 2010

FØRST PÅ NETTET: 13. december 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Lundorff L, Peuckmann V, Sjøgren P. Pain management of opioid-treated cancer patients in hospital settings in Denmark. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:137-42.
2. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-87.
3. Woolf CJ. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. *Brain Res* 1981;209:491-5.
4. Célèrier E, Rivat C, Laulin J-P et al. Long-lasting Hyperalgesia Induced by Fentanyl in Rats. *Anesthesiol* 2000;92:465-72.
5. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000;20:7074-9.
6. Sjøgren P, Johnsson T, Jensen N-H et al. Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain* 1993;55:93-7.
7. Doherty M, White JM, Somogyi AA et al. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90:91-6.
8. Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006;7:43-8.
9. Ram KC, Eisenberg E, Haddad M et al. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain – New perspectives of opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2009;139:431-8.
10. Chen L, Malarick C, Seefeld L et al. Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain* 2009;143:65-70.
11. Chia YY, Liu K, Wang JJ et al. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999;46:872-7.
12. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiol* 2000;93:409-17.
13. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97:810-15.
14. Mao J. Overview on opioid-induced hyperalgesia. I: Opioid-induced hyperalgesia. Mao J (ed.), Informa healthcare USA inc. 2010.
15. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J et al. Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain* 2001;92:5-9.
16. Mao J. Clinical implications of opioid induced hyperalgesia. In Opioid-induced hyperalgesia, ed. Mao J, Informa healthcare USA inc. 2010.
17. Sjøgren P, Jensen N-H, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 1994;59:313-6.
18. Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S et al. Opioid analgesics as noncompetitive NMDA antagonists. *Biochem pharm* 1998;56:553-9.
19. Lossignol DA, Obols-Portis M, Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005;13:188-93.
20. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiol* 2005;103:147-55.

Arvelige periodiske febersyndromer

Troels Herlin, Nini Sørensen & Jens Veirum

OVERSIGTSARTIKEL

Børneafdelingen,
Århus Universitets-
hospital, Skejby

RESUME

Autoinflammatoriske sygdomme er karakteriseret ved udbrud af tilsyneladende uprovokeret inflammation uden tilstedeværelse af specifikke autoantistoffer eller antigenspecifikke T-celler. Inden for det seneste årti har man opdaget flere forskellige genetiske årsager til febersyndromerne: familiær middelhavsfeber, hyperimmunglobulinæmi D syndrom, cryopyrinassocieret periodisk syndrom og tumornekrosefaktor-receptor-associeret periodisk syndrom. De nylige opdagelser af patogene mekanismer for disse sygdomme har givet nye muligheder for målrettet behandling med biologiske præparater.

I 1999 introduceredes begrebet systemiske autoinflammatoriske sygdomme, der er karakteriseret ved episoder af tilsyneladende uprovokeret inflammation [1]. I modsætning til autoimmune sygdomme, mangler disse sygdomme antigenspecifikke antistoffer og antigenspecifikke autoreaktive T-celler. Da feber er hovedsymptomet ved disse autoinflammatoriske sygdomme, anvender man ofte betegnelsen periodisk feber [2]. De monogene hereditære periodiske febersygdomme omfatter blandt andet familiær middelhavsfeber (FMF), hyperimmunglobulinæmi D syndrom (HIDS), tumornekrosefaktor (TNF)-receptor-associeret periodisk febersyndrom (TRAPS) og cryopyrinassocierede periodiske febersyndromer

(CAPS). De seneste års forskning på området har afdækket betydelig ny viden om genetikken og de patologiske årsager til feber, hvilket danner baggrund for nærværende oversigtsartikel.

MATERIALE OG METODER

Der gennemførtes en systematisk litteraturgennemgang frem til april 2010 ved søgning på PubMed (MEDLINE) med søgekriterierne: *periodic fever syndromes* (543 ref.), *hereditary periodic fever* (2.447 ref.), *familial Mediterranean fever* (2.649 ref.), *cryopyrin-associated periodic syndromes* (75 ref.), *TNF receptor-associated periodic syndromes* (178 ref.), *hyper IgD syndrome* (211 ref.). Oversigten er baseret på en kritisk udvælgelse af de væsentlige referencer inden for emnekredsen.

FAMILIÆR MIDDELHAVSFEBER

FMF er en autosomal, recessivt arvelig sygdom, som ses hos mellemøstlige etniske grupper (sefardiske og ashkenazijøder, armenere, tyrkere, arabere og drusere). Selv om FMF er beskrevet i de bibelske skrifter, er den først beskrevet som nosologisk enhed i 1945. Genet, som er ansvarlig for FMF (*MEFV*), er kortlagt til den korte arm af kromosom 16 og koder for proteinet pyrin (græsk: feber) eller marenosttrin (latin: Middelhavet). Genet, der blev identificeret i 1997