LÆGEMIDDEL STYRELSEN

4

Rationel FARMAKOTERAPI

Klinisk rationel smertebehandling

Smerter defineres af IASP (International Association for the Study of Pain) som *en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse forbundet med aktuel eller potentiel vævsbeskadigelse eller som om en sådan vævsskade forelå*.

Prævalensundersøgelser foretaget i de vestlige industrialiserede lande antyder, at 30-50% af befolkningen har akutte og/eller kroniske smerter. Næsten halvdelen af den praktiserende læges patientkontakter har baggrund i et smerteproblem. Prævalensen af smerter hos patienter med en dissemineret cancerlidelse er 80-90%.

Fysiologisk inddeling af smertetilstande

Nociceptive smerter

Denne smertetype forårsages af vævsbeskadigelse. Den viscerale nociceptive smerte er ofte diffus og svær at lokalisere. Den beskrives ofte som dyb, borende eller kolikagtig. Den er hyppigt ledsaget af autonome reflekser i form af kvalme, opkastninger, svedudbrud etc. Den somatiske nociceptive smerte er derimod ofte vellokaliseret og beskrives som dump, borende, skærende og krampagtig. Nociceptive smerter behandles med paracetamol, NSAID og eventuelt opioider.

Neuropatiske smerter

Denne smertetype beror på skader i det smerteførende transmissionssystem i det perifere og/eller centrale nervesystem. Neuropatiske smerter ses ved trigeminusneuralgier, postherpetiske neuralgier samt ved perifere nervelæsioner og en række sygdomme i CNS. Smerterne beskrives ofte som overfladiske, sviende, brændende, prikkende og stikkende (dysæstesier) og/eller som pludseligt indsættende smertejag (neuralgier). De kliniske karakteristika for tilstanden omfatter smerter og sensibilitetsforstyrrelser evt. lokaliseret til nervens perifere innervationsområde, som opstår efter uger til måneder – men sjældent år – uden sikker påviselig vævsskade. Neuropatiske smerter behandles med sekundære analgetika.

Analgetika

Paracetamol

Anvendt i monoterapi har paracetamol en relativt beskeden analgetisk effekt med en NNT-værdi (Numbers Needed to Treat) bestemt ved enkeltdosis på 4-5. NNT er det antal patienter, som skal behandles, for at én patient får 50% smertelindring (placeboeffekt modregnet). Ved kombinationsbehandling med kodein falder NNT til 3. Paracetamols virkningsmekanisme er overvejende central. Ved normal dosering er præparatet analgetisk og antipyretisk, men besidder kun ringe antiinflammatorisk effekt. Absorptionen efter rektal indgift er hos børn yderst variabel og udviser hos voksne et protraheret forløb, hvilket gør denne administrationsform lidet anvendelig ved akutte smertetilstande. *Paracetamol i depotformulering og i afdelte pulvere til opløsning er dyre og uden terapeutiske fordele.*

JUNI 2000

Klinisk rationel smertebehandling 1

Erratum 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
http://www.irf.dk

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

NSAID og acetylsalicylsyre
Disse præparater har foruden antiinflammatoriske egenskaber også analgetiske og antipyretiske egenskaber. Præparaterne udøver disse effekter via en hæmning af cyclooxygenasen (COX-1 og COX-2). Selv om NSAID har gode analgetiske egenskaber med NNT-værdier mellem 2 og 3, er langtidsbrug forbundet med en høj morbiditet. Kontrollerede kliniske undersøgelser med nye selektive COX-2 hæmmere antyder en mulig større gastrointestinal tolerabilitet med bevaret analgetisk og antiinflammatorisk effekt sammenlignet med ældre NSAID. Disse nye præparater kan imidlertid ikke anbefales anvendt rutinemæssigt (se Rationel Farmakoterapi nr. 1). Ved anvendelse til ældre patienter, ved dårlig almentilstand, tidligere ulcussygdom eller samtidig glukokortikoidbehandling bør profylaktisk behandling med protonpumpehæmmer eller misoprostol overvejes.

Opioider, svagt virkende
Opioidanalgetika opdeles i svagt virkende og stærkt virkende, hvor de svagt virkende opioider skulle besidde en lavere misbrugsprofil end de stærkt virkende. Dette er udelukkende dokumenteret for tramadols vedkommende. Effekten udøves hovedsageligt via μ-opioidreceptorer i CNS. Gruppen omfatter kodein, dextropropoxyfen og tramadol. *Kodein* (metylmorfin) er et opiumsalkaloid, hvor omkring 10% demetyleres via leverens CYP2D6 til morfin. Omkring 7% af befolkningen i den vestlige verden har nedsat aktivitet af dette enzym (poor metabolizers), men har de samme bivirkninger som den øvrige befolkning i forbindelse med kodeinadministration. Hidtil har man troet, at den analgetiske effekt af kodein udelukkende beroede på biotransformationen til morfin, men nyere forskning har påvist en analgetisk virkning af kodein per se. Den analgetiske effekt er veldokumenteret, men udelukkende i kortvarige postoperative undersøgelser i kombination med paracetamol. Kodein er således ikke dokumenteret virksomt ved kroniske smerter. *Dextropropoxyfen* har et yderst snævert terapeutisk indeks. Den analgetiske effekt er afhængig af regelmæssig indtagelse, og enkeltdoser er ikke bedre end placebo. Præparatet må i dag betragtes som obsolet. *Tramado*l er et centraltvirkende analgetikum med såvel opioid- som non-opioid (serotonerge og noradrenerge) egenskaber. Den kliniske betydning af sidstnævnte er usikker. Den analgetiske effekt af tramadol beror overvejende på biotransformation, som i lighed med kodeins finder sted via CYP2D6. Poor metabolizers vil derfor kræve højere tramadoldoser end gennemsnittet for at opnå analgesi og løber en risiko for overdosering ved skift til morfin, hvis gængse ækvieffektivitetstabeller anvendes. Indikationen for præparatet er smerter af let til moderat intensitet i såvel akut som kronisk smertebehandling.

Opioider, stærkt virkende
Stærkt virkende opioider virker næsten udelukkende på μ-opioidreceptorerne. De har alle – på nær buprenorfin – samme maksimal effekt, men adskiller sig med hensyn til potens, virkningsvarighed og tid til steady-state. Bivirkningerne er stort set ens og forekommer næsten altid specielt ved behandlingens begyndelse. Obstipation er næsten obligat, og laksantia skal gives fra behandlingens start. Mundtørhed, hudkløe og svedtendens er vedvarende bivirkninger, som for de to sidstes vedkommende kan forsøges behandlet med en lille dosis klonidin (0,25 mg×3), mens mundtørheden er behandlingsresistent. Kvalme, opkastninger, madlede og svimmelhed er ofte forbigående. Præparatskift kan evt. forsøges.

Stærkt virkende opioider anvendes primært ved stærke, akutte smerter samt kroniske smerter af malign oprindelse. De lindrer alle nociceptive smerter i hvile, mens aktivitetsudløste og neuropatiske smerter lindres mindre godt. Præparaterne administreres bedst peroralt, mens rektalt, transkutant og subkutant administreret opioid kan anvendes ved svær kvalme og opkastning. Intravenøst og intramuskulært administreret opioid bør begrænses, idet der er risiko for akut toleransudvikling. Kontinuerlig intravenøs opioidinfusion til cancerpatienter kan anvendes for at sikre smertefrihed og dæmpe angst og uro i den terminale fase (se Sundhedsstyrelsens vejledning, Ugeskrift for Læger 1996; 158: 237). Epiduralt og spinalt administreret lokalanalgetikum og opioid er en specialistopgave.

Morfin er karakteriseret ved lav peroral biotilgængelighed samt en aktiv metabolit, som udskilles renalt. Man bør derfor ikke anvende morfin i langtidsbehandling til patienter med nyreinsufficiens. *Metadon* har en høj peroral biotilgængelighed og en lang biologisk halveringstid. Præparatet kan ikke anvendes p.n., og dosisøgning skal ske med 4-5 døgns mellemrum af hensyn til akkumulering og der-

med risiko for overdosering. Metadon er betydeligt mere potent i længerevarende behandling end tidligere antaget og er desuden væsentligt billigere end depotmorfin og fentanylplastre. *Fentanyl* absorberes let transdermalt, hvilket udnyttes terapeutisk i fentanylplastre. Disse kan kun anbefales anvendt, hvor peroral behandling ikke kan gennemføres. *Ketobemidon* findes i et kombinationspræparat (Ketogan) med et spasmolytikum. Klinisk betydning af sidstnævnte har aldrig kunnet dokumenteres. Misbruget er omfattende i Danmark. Ketobemidon findes også i en depotformulering, men det er erfaringsmæssigt vanskeligt at omregne dosis fra denne til andre opioider. *Oxycodon* metaboliseres i leveren til den inaktive metabolit noroxycodon samt oxymorfon, som besidder opioid-agonist-egenskaber. Sidstnævnte har generelt ringe klinisk betydning fraset hos patienter med svær nyreinsufficiens, hvor metabolitten akkumuleres. Der er klinisk evidens for, at oxycodon er virksomt over for visse neuropatiske smertetilstande (postherpetiske neuralgier). Herudover er indikationen som for morfins vedkommende. *Petidin* kan i gentagne doseringer give anledning til ophobning af den neurotoksiske metabolit norpetidin. Præparatet er derfor kontraindiceret til behandling af kroniske smertetilstande. *Buprenorfin* er en partiel opioid-agonist. Dosisøgning over 3-5 mg/døgn giver ikke anledning til yderligere analgesi, hvorfor buprenorfin må betragtes som uegnet til cancersmerter. I lav dosering vil en samtidig administration af buprenorfin og morfin være additiv, men i højere dosering vil buprenorfin besidde antagonistiske egenskaber. Principielt bør man derfor ikke anvende begge præparater samtidigt.

Sekundære analgetika
Antidepressiva og *antiepileptika:*
Begge præparatgrupper anvendes til patienter med kroniske neuropatiske smerter. Såvel tricykliske antidepressiva (TCA) som antiepileptika er i klinisk kontrollerede undersøgelser vist at have signifikant smertelindrende effekt over for både dysæstesier og neuralgier. De nye selektive serotonin re-uptake inhibitorer (SSRI) er mindre virksomme end TCA præparaterne (NNT = 6,7 henholdsvis 2,4). Der er klinisk evidens for at anvende følgende TCA og antiepileptika: Amitriptylin, imipramin samt carbamazepin, fenytoin, gabapentin og lamotrigin. *Gabapentin* er et nyere antiepileptikum med lovende analgetiske egenskaber samt få og beskedne bivirkninger. Den analgetiske dosis er sædvanligvis større end den antiepileptiske. Man starter med laveste dosering fordelt på 2-3 døgndoser og øger dosis gradvist indtil effekt og/eller bivirkninger.

For en række andre præparater er der tillige klinisk evidens for anvendelse ved særlige smertetilstande. Det drejer sig om *levodopa* og *dextrometorfan* til behandling af diabetisk polyneuropati og *baklofen* til trigeminusneuralgi. *Antipsykotika* har ingen indikation som analgetika, men kan anvendes i lav dosering (fx haloperidol 0,5 mg×2-3) til behandling af opioid-udløst kvalme, mareridt og hallucinationer. *Hypnotika* er sjældent indiceret, men kan anvendes i en kort periode hos patienter med kroniske smerter og dårlig nattesøvn.

Rationel smertebehandling
Det grundlæggende mål med al smertebehandling er ud fra et etisk og humanitært synspunkt at mindske patientens lidelse, angst og ubehag og hermed øge livskvaliteten. Smertebehandling indtager på lige fod med psykosocial bistand en central rolle i rehabiliteringsprocessen, som har til formål at genetablere eller tilpasse patientens somatiske og mentale funktioner til den aktuelle situation.

Smerteanalyse
En rationel farmakologisk behandling skal forudgås af en vurdering af patientens smertetilstand. Denne bør indeholde:

1. Smertekvalitet (fx nociceptive, neuropatiske, ikke-somatiske)
2. Smertelokalisation og -intensitet
3. Tidsaspekt (konstante, periodiske, aktivitets- eller belastningsudløste)
4. Provokerende og/eller lindrende faktorer
5. Indskrænkning i daglige gøremål/arbejde etc.
6. Psykosociale problemer (fx depression, angst, misbrug, sygemelding)
7. Objektiv undersøgelse (fokus på sensibilitetsforstyrrelser)
8. Ledsagende symptomer (fx søvnløshed)
9. Årsag (fx traume, malign lidelse, degenerativ sygdom, CNS-lidelse)

Præparatvalg
1. Akutte smerter
Akut smerte opstår ved vævsbeskadigelse og svinder, når beskadigelsen heler op. Balanceret analgesi er et koncept, som inden for den postoperative smertebehand-

Postbesørget blad
57179 (8245 ARC)

Adressemærkaten er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

ling har vist sig særdeles effektiv. Ved denne multimodale smertebehandling kan man dels opnå en synergi med forbedret analgesi, dels en mindsket incidens af opioidrelaterede bivirkninger. Der foreligger enkelte studier, som antyder en additiv effekt af paracetamol og NSAID. Ud fra et praktisk klinisk synspunkt vil valg af analgetikum være bestemt af ætiologien til smerten, smertetypen samt smerteintensiteten (Box 1).

2. Smertetilstande som følge af cancer
Patienter med smerter som følge af cancerlidelser kan have smerter klassificeret som såvel akutte som kroniske. Det er karakteristisk, at smerterne ikke er stationære, idet smerteintensitet, -kvalitet og -lokalisation ændres med tiden. Endvidere er disse patienter i eksistentiel krise, hvorfor psykologiske faktorer har indflydelse på smerteoplevelsen. En korrekt institueret og løbende justeret medikamentel smertebehandling er en af de væsentligste forudsætninger for en god og anstændig palliativ behandling. Opioid- og NSAID-/paracetamolbehandling er første valg og bør ske efter retningslinjerne i Box 1.

3. Kroniske non-maligne smerter
Herved forstås »*smerter af ikke malign oprindelse, som persisterer længere end forventet efter opheling, og som begrænser patientens almindelige gøremål*«. Man skal være opmærksom på, at det kan være vanskeligt at påvise årsagssammenhænge, hvorfor vedvarede forsøg på årsagsbehandling ofte er irrelevant. Kroniske smerter skal opfattes som en kompleks biopsykosocial tilstand. Den medikamentelle behandling bør derfor kun betragtes som et hjælpemiddel, idet tilstanden hyppigt er præget af en række sociale problemer, herunder angst, depression samt fysisk og social deroute. Den medikamentelle behandling skal være iværksat på korrekt indikation. Hvis man vælger opioidbehandling skal denne gives efter retningslinjerne anført i Box 1, og man bør tænke på, at behandlingen kan være livslang. Såvel p.n. som injektionsbehandling med opioider må dog betragtes som kontraindiceret til patienter med kroniske non-maligne smertetilstande.

Box 1

Akutte smerter

- Ved ingen eller kun let inflammation vælges paracetamol
- Ved inflammation og bevægelsesaccentuering vælges NSAID, evt. i kombination med paracetamol
- Dybe somatiske smerter og viscerale smerter kræver tillæg af opioid – ved lette smerter vælges svagt virkende opioid og ved stærke smerter vælges stærkt virkende opioid. Ved kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol skal en af delene seponeres ved tillæg af opioid
- Kolikagtige smerter (galde- eller nyresten) kan ofte behandles med parenteralt NSAID

Smerter som følge af cancer

- Ved lettere smerter vælges NSAID og/eller paracetamol
- Depotopioid i fast dosering med ens doseringsinterval, således at behandlingen er døgndækkende
- Patienten skal altid have p.n. opioid til rådighed. Denne bør dog minimeres (toleransudvikling)
- Justér behandlingen, således at der er balance mellem virkning og bivirkning(er)
- Opioidbehandling bør altid ledsages af passende laksans fra behandlingens start

Michael Kamp-Jensen
Mads Werner
Smerteklinikken
H:S Hvidovre Hospital

REFERENCER
Referenceliste fås ved henvendelse til Instituttet eller via hjemmesiden www.irf.dk.

Erratum

Beklageligvis har der indsneget sig en fejl i sidste nummer af Rationel Farmakoterapi (Nr. 3). I Tabel 1 er prisen for *Diprospan* injektionsvæske 2 ml angivet til 25,40 kr. Den korrekte pris er imidlertid 125,40 kr. Diprospan er altså det dyreste præparat i gruppen depotsteroider.