

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

## Smertebehandling i palliativ medicin

Af Lena E. Lundorff\*

Smerter er et stort problem hos palliative patienter. Da cancerpatienter udgør den klart største sygdomsgruppe i de specialiserede palliative enheder, bygger meget af erfaring og evidens i palliativ smertebehandling på behandling af cancersmerter.

### Vurdering af smerter

Smerter er mere end et fysisk fænomen og indeholder både psykologiske, sociale og eksistentielle aspekter, som nødvendiggør en tværfaglig tilgang til behandlingen. En nøje anamnese bør suppleres med patientens egne udsagn i validerede palliative spørgeskemaer. Foruden smerte spørges der ind til andre symptomer, livskvalitet og funktionsniveau. Vurdering af patienternes selvregistrerede smerteintensitet er desuden vigtig i opfølgning af behandlingen.

### Behandlingsstrategi

I 1980'erne lancerede WHO et cancerbehandlingsprogram, som rekommanderede en niveaubaseret behandlingsstrategi efter smerteintensitet, den såkaldte smertetrappe.

Hovedprincipper i behandlingsstrategien var desuden

- Faste medicindoseringer oralt og

behovsmedicinering ved gennembrudssmerter

- Laksantia ved opioidbehandling
- Eventuelt tillæg af adjuvante lægemidler afhængigt af smertetype
- Paracetamol og/eller NSAID kan bruges ved alle trin hvis ikke kontraindiceret

WHO's smertetrappe er fortsat grundlæggende for behandling af cancersmerter. I palliativ smertebehandling startes ofte med en lav dosering af opioider fra trin III i stedet for tramadol eller kodein/paracetamol ved moderate smerter.

Strålebehandling, stabiliserende kirurgi og stentanlæggelse kan ofte have god smertestillende effekt. Ikke-farmakologisk smertelindrende tiltag bør vurderes fortløbende.

### Medikamentel behandling

*Paracetamol og NSAID*

NSAID er ofte effektive ved inflamma-

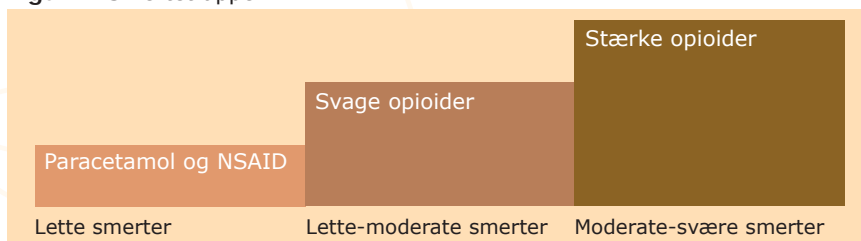
tion relateret til tumor og ved knoglemetastaser. Der er ikke påvist nogen sikker forskel mellem forskellige NSAID-præparater. Det er vigtigt at opveje effekten mod de ofte forekommende bivirkninger, og NSAID bør seponeres efter 1-2 uger, hvis der ikke er overbevisende effekt. PPI-præparater bør tilbydes patienter med høj risiko for gastrointestinale bivirkninger. Paracetamol (PCM) har dokumenteret effekt ved lette/moderate akutte smerter. Hvis patienten får høje opioiddoser (>200 mg morfin/døgn), giver PCM ingen yderligere analgetisk effekt.

Ved lette til moderate smerter vælg: PCM 1 g hver 6. time og ibuprofen 400 mg hver 6.-8. time, hvis smerterne er associerede med inflammation og ved knoglemetastaser.

### *Opioider*

Opioider har god effekt på moderate/stærke cancersmerter. Der er ingen studier, som viser systematiske for-

Figur 1. Smertetrappe.



\* Palliativ Team, Hospitalsenheden Vest

skelle i effekt og bivirkninger mellem de stærke opioider, hvorfor morfin oftest bør være 1. valg. I den nyrevide-rede opioid-guideline fra EAPC (*European Association for Palliative Care*) 2011 ligestilles morfin, oxycodon og hydromorfon som 1. valg.

Ved start af opioidbehandling er det lige effektivt at starte med morfin i form af et depotpræparat som med kortvirkende præparat. Morfin har aktive metabolitter, som kan give problemer ved nedsat nyrefunktion, hvor fentanyl er et bedre alternativ. Her kan hydromorfon og oxycodon også anvendes med forsigtighed.

Der findes ikke maksimale doser ved behandling med stærke opioider, men bivirkninger begrænser ofte dosis. Ved utilstrækkelig effekt trods høje opioiddoser eller ved svære bivirkninger kan skift af administrationsform eller skift til andet opioid prøves. Der kan være individuelle forskelle mellem biotilgængelighed og respons mellem de forskellige opioider. Der er dog begrænset evidens for effekt af opioids-skift. Behandling med metadon bør være en specialisopgave.

Start med depotmorfin 10 mg hver 12. time kombineret med hurtigvirkende morfin 5-10 mg p.n. til smertelindring. Forbrug og effekt vurderes med 2-3 døgnintervaller, hvor depotdoser justeres. Hos enkelte patienter kan det være nødvendigt at dosere depotmorfin hver 8. time (hvis enkelt-doser > 100 mg eller ved gennembrudssmerter).

Ved kontraindikation eller intolerable bivirkninger af morfin kan der gives depotoxycodon 5 mg hver 12. time eller dephomorfon 4 mg hver 12. time. Fentanylplaster anbefales ikke som startbehandling.

### Administrationsformer og gennembrudssmerter

Hurtig titrering af opioid ved ukontrolleret smerte gøres bedst med i.v.-opioid. Der findes studier, som viser ligeværdig analgetisk effekt og tolerabilitet mellem s.c.- og i.v.-administration ved cancersmerter. Ved gennem-

### Ækvipotente doser for opioider

	p.o.	s.c./i.m.	i.v.
Morfin	30 mg	15 mg	10 mg
Oxycodon	20 mg	15 mg	10 mg
Hydromorfon	4 mg	2 mg	1-1,5 mg
Ketobemidon (Ketogan)	15 mg	5-10 mg	5 mg
Fentanyl-plaster	12 µg/time		

brudssmerter bruges ofte hurtigvirkende orale opioider i dosis  $\frac{1}{6}$ - $\frac{1}{10}$  af patientens totale orale døgndosis. Ved gennembrudssmerter kan også anvendes fentanyl buccalt, sublingualt eller intranasalt. Der er ingen sikker sammenhæng mellem total døgndosis opioid og buccal/sublingual/nasal p.n.-dosis, så doseringen bør titreres individuelt. Subkutan indgift af opioider ved gennembrudssmerter bruges ofte i de senere stadier. Anlæggelse af subkutan kanyle er en enkel mulighed.

Epidural/spinal indgift af opioider i kombination med lokalanalgetika og clonidin er fortsat et godt alternativ ved lokaliserede intraktable smerter eller bivirkninger.

### Adjuverende medicinsk behandling

Adjuverende medicinsk behandling af smerter vælges ved specielle smertefordringer såsom svære neuropatiske smerter, eller når der er utilstrækkelig effekt af opioider. Evidens for disse præparater ved behandling af cancersmerter er lav, og behandlingsstrategier med erfaring fra kronisk non-malign smertebehandling bruges.

Ved neuropatiske smerter bruges enten antidepressiva eller antiepileptika med omhyggelig monitorering af bivirkninger. De mest brugte præparater er TCA, SNRI, gabapentin og pregabalin. Der findes evidens for anvendelse af bisfosfonater til behandling af smerter ved nogle cancertyper med knoglemetastaser.

- Ved smerter med neuropatisk komponent, hvor morfinpræparat ikke er tilstrækkeligt, suppleres med nortryptilin/imipramin 10 mg

hver 8. time og/eller amitryptilin 10 mg til natten. Vurdering af effekt efter 3-5 dage og evt. dosis-øgning. Overvej at titrere efter måling af serumkoncentration.

- Alternativ behandling ved neuropatiske smerter er gabapentin 300 mg daglig med øgning af dosis hver 3. dag til 600 mg hver 8. time, inden effekten vurderes. Som alternativ kan anvendes pregabalin (Lyrica) 25 mg hver 12. time, som kan øges til 75 mg hver 8.-12. time med 3 dages interval. Både gabapentin og pregabalin skal doseres individuelt, og højere doser kan være nødvendige. Dog kan man ved kombination med opioider nogle gange se effekt allerede ved lave doser.
- Andre muligheder ved neuropatisk smerte er SNRI præparater som venlafaxin, duloxetin (Cymbalta) og kortikosteroider ved tumortryk.

### Guidelines

- Der er danske nationale palliative guidelines under udarbejdelse, som efterhånden kan findes under DMGC-PAL's hjemmeside (Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ indsats)
- Under revision er Klinisk vejledning: Palliation i primærsektoren, Dansk Selskab for Almen Medicin 2004

Mange palliative team har gode praktiske vejledninger på deres hjemmesider, fx [www.sygehuslillebaelt.dk/wm262303](http://www.sygehuslillebaelt.dk/wm262303) (Palliativ Team Vejle) og [www.ouh.dk/wm348069](http://www.ouh.dk/wm348069) (Palliativ Team Fyn).

# Kvalme og opkastning i palliativ medicin

Af Janne Bække\*

Kvalme og opkastning er hyppige symptomer ved avanceret kræftsygdom. Prævalensen for kvalme varierer fra 11 % til 78 % og for opkastning fra 7 % til 49 %.

For patienter, der får cytostatika eller strålebehandling, gælder andre standardiserede behandlingsprincipper end beskrevet i denne artikel.

## Anamnese

Kvalme og opkastning følges ofte ad, men bør vurderes særskilt.

Ledsagesymptomer som hovedpine, svimmelhed, synsforstyrrelser, manglende afføring og angst kan hende opmærksomheden på årsagen.

Regurgitation og dyspepsi giver lignende symptomer, men skal behandles anderledes.

## Behandlingsstrategi

Der er to medicinske tilgange (tabel 1) enten en ætiologibaseret tilgang eller den empiriske tilgang.

I klinisk praksis rekommanderes følgende:

1. Identificer årsagen (anamnese, klinisk undersøgelse og blodprøver og relevante røntgenundersøgelser).
2. Overvej, om udløsende faktorer kan behandles.  
Potentielt reversible årsager kan være obstipation, hyperkalæmi, infektion, ulcus, hoste, smerter, forhøjet intrakranielt tryk, nyresvigt (fx hydronefroze) samt polyfarmaci. Medikamenter, der ofte udløser kvalme, er opioider, NSAID, digoxin, antibiotika og sjældnere antidepressiva.
3. Vurder, om en specifik neuroreceptor synes involveret, og vælg en passende antagonist.
4. Vælg en sikker administrationsvej. Hvis patienten hyppigt har opkastning, skal der være adgang til sub-

5. Giv medicinen regelmæssigt og evaluer hyppigt effekt/bivirkninger.

Ofte er der flere årsager til kvalme og opkastning, så det kan være hensigtsmæssigt at kombinere forskellige medikamenter med forskellige virkningsmekanismer. De fleste patienter kan acceptere enkelte opkastninger, hvis kvalmen er lindret tilfredsstillende, hvilket ofte er muligt.

## Medikamenter

### Dopaminantagonister

*Metoklopramid og domperidon*

Metoklopramid er ofte 1. valg i behandlingen, da det også har prokinetiske egenskaber.

Ved ekstrapyramidale bivirkninger er domperidon et alternativ, da det ikke krydser blod-hjernebarrieren. Præparaterne skal gives en ½ time før måltider for at opnå optimal virkning.

Med metoklopramid vil det ofte være hensigtsmæssigt at tilbyde depotbehandling med Gastro-Timelets, som doseres ×1 dgl.

*Haloperidol*

Haloperidol (Serenase) er den mest

potente dopaminantagonist ( $D_2$ ) i kemoreceptor-triggerzonen. Baseret på *case reports* er det internationalt udbredt anvendt i palliation til kemisk induceret kvalme. Det er ikke indregistreret til kvalmebehandling i Danmark.

Fordelen er, at lave og få doser ofte virker. Risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger er relativt stor ved længerevarende behandling, specielt hos ældre. Estimerer for patientens prognose og behandlingsvarighed bør indgå i behandlingsvalget. Ofte kan der være andre symptomer fx ved delir, der kan højne prioriteten.

### Serotoninantagonister

Serotoninantagonister udøver deres antiemetiske effekt via  $5HT_3$ -receptorer både centralt og perifert. Det er velkendt, at cytostatika medvirker til frigivelse af 5HT/serotonin i tarmen. Kvalme ved fx tarmobstruktion og nyresvigt kan skyldes frigørelse af 5HT/serotonin i tarmen, hvilket taler for anvendelse ved kemisk induceret kvalme. I få RCT (randomized controlled trials) er der begrænset evidens for at foretrække serotoninantagonister frem for andre traditionelt anvendt.

**Tabel 1.**

Ætiologi	Eksempler på årsager
Kemisk (blodbårne stimuli)	Medikamenter, metabolisk (fx hyperkalæmi), organsvigt, toksiner
Forsinket ventrikeltømning	Opioider, antikolinergika, lokal tumor, hepatomegali, ascites, dysfunktion af autonome nerver
Gastrointestinal	Tarmobstruktion (intraabdominal tumor, obstipation) inkomplet eller komplet
Tumortryk/stræk i indre organ/serosa	Visceral tumor, retroperitoneale metastaser
Kraniel	Forhøjet intrakranielt tryk (tumor), affektion af hjernestamme/meninges
Vestibulær	Medikamenter, bevægelsessyge

\* Odense Universitetshospital, Palliativt Team Fyn

Risiko for obstipation afholder nogle fra at anvende det til palliative patienter, men erfaringsvis er denne risiko beskedent, hvis patienten er i velfungerende behandling med laktantia.

### Antihistaminer

Cyclizin (Marzine) er både et antihistamin ( $H_1$ ) og har også antikolinerge egenskaber, der gør det velegnet til brug i palliation. Den antimuskulære virkning udøves via blokering af de kolinerge receptorer i tarmens glatte muskulatur. Baseret på klinisk erfaring anvendes det internationalt som 2. valg ved refraktær kvalme og anbefales specielt ved forhøjet intrakranielt tryk, bevægelsessyge, stimulation af pharynx og ved mekanisk tarmobstruktion. Man bør forsøge med cyclizin, hvis der mistænkes tumortryk i et indre organ eller på virkning af serosa.

### Glukokortikoider

Kortikosteroider er 1. valg ved kvalme og opkastning udløst af cerebralt tumorødem, hvor man ofte må anvende højdosisbehandling. Ved ileus konkluderede en Cochrane-rapport, at højdosis steroid parenteralt i nogle få tilfælde medvirke til at ophæve tarmobstruktion. Det bør afprøves tidligt i forløbet.

Steroid i lavere dosisniveau anvendes hyppigst som adjuvans til andre antiemetika.

### Antikolinerge medikamenter og octreotid

Hyoscinbutylbromid (Buscopan) og octreotid (fx Sandostatin) har i to mindre RCT af malign tarmobstruktion vist ligeværdig effekt. De har forskellig virkningsmekanisme og nedsætter produktionen af tarmsekret. Præparaterne kan kombineres.

Den medicinske behandling af malign tarmobstruktion er mere kompliceret med kombinationer af flere antiemetika.

### Angstdæmpende medicin

Medikamenter i lav dosis af benzodiazepingruppen kan anvendes, specielt hvis andet ikke har tilfredsstillende effekt. I den sidste fase kan sedering være det eneste, som lindrer optimalt.

### Andre medikamenter

Metopimazin, chlorpromazin, olanzapin og levomepromazin kan også have en plads i nogle tilfælde.

### Guidelines

<http://www.ouh.dk/wm348069>

### Referencer og habilitet

Se artiklerne på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

**Tablet 2.** Doseringsforslag, doser til voksne.

Præparat	Startdosis	Fast dosis
<i>Metoclopramid</i> (Emperal/Primperan) (Gastro-Timelets)	p.o./s.c. 10 mg p.o. 30 mg	10-20 mg hver 6.-8. time 30 mg × 1 (max. 120 mg/døgn)
<i>Domperidon</i> (Motilium)	p.o. 10 mg	10-20 mg hver 6.-8. time (max. 80 mg/døgn)
<i>Haloperidol</i> (Serenase)	p.o. 1-2 mg (½ dosis s.c.)	1-2 mg hver 12.-24. time (max. 5 mg/døgn)
<i>Ondansetron*</i>	p.o./s.c. 4 mg	4-8 mg hver 8.-12. time (max. 24 mg/døgn)
<i>Cyclizin</i> (Marzine)	p.o. 50 mg	50 mg hver 8. time (max. 150 mg/døgn)
<i>Prednisolon</i>	Adjuvans p.o. 25-50 mg Ved tumortryk p.o. 50-100 mg	12,5-25 mg 50-150 mg
<i>Solumedrol</i>	Ved ileus s.c. 80 mg	40-80 mg
<i>Hyoscinbutylbromid</i> (Buscopan)	p.o./s.c. 10-20 mg	10-20 mg hver 6. time (max. 120 mg/døgn)
<i>Octreotid</i> (Sandostatin)	s.c. 100-200 µg × 2	200-400 µg × 2 dgl.
Lorazepam (Temesta)	p.o. 1 mg	Klinisk vurdering
Oxazepam	p.o. 5-10 mg	
Midazolam (Dormicum)	s.c. 1-2 mg	

\*Der er flere forskellige serotoninantagonister, som er lige effektive. Her nævnes ondansetron, som er det billigste præparat.