



Smertebehandling hos kreftpasienter i legemiddelassistert rehabilitering

KLINISK OVERSIKT

OLAV MAGNUS FREDHEIM

E-post: olav.m.fredheim@ntnu.no

Palliativt senter

Akershus universitetssykehus

og

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Nasjonal kompetansetjeneste for sammensatte symptomlidelser

St. Olavs hospital

Olav Magnus Fredheim (f. 1979) er spesialist i anesthesiologi, overlege ved Palliativt senter, Akershus universitetssykehus, og professor i anesthesiologi/smertemedisin ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og Nasjonal kompetansetjeneste for sammensatte symptomlidelser.

Han er også professorkompetent i rus- og avhengighetsmedisin.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Et stadig høyere antall pasienter i legemiddelassistert rehabilitering dør av somatiske sykdommer, inkludert kreftsykdom. I det palliative sykdomsforløpet er særlig smertebehandlingen utfordrende.

Målet er todelt: å oppnå god smertelindring og å unngå iatrogen rus. Jo kortere forventet levetid pasienten har, desto høyere bør god smertelindring prioriteres, selv om det kan innebære iatrogen rus.

Ved utgangen av 2015 var knapt 7 500 pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) (1). Av disse var 22 % fra 51 til 60 år og 3 % fra 61 år og oppover. Dødsstatistikken for pasienter i LAR-behandling for 2015 viste at 53 av 90 dødsfall var på grunn av somatisk sykdom, inkludert kreft. De resterende dødsfallene var overdoser, drap, selvmord og ulykker. Fordi alderen på LAR-pasienter er økende, vil antallet som dør av somatiske sykdommer, også øke. I den nasjonale retningslinjen for LAR-behandling gir man retningslinjer for behandlingen, men den inneholder ikke konkrete anbefalinger for behandling av kreftsmarter hos LAR-pasienter (2).

Kunnskapsgrunnlag

Det palliative sykdomsforløpet strekker seg fra påvisning av ikke-kurabel kreftsykdom til død og kan også innebære palliativ eller livsforlengende onkologisk eller kirurgisk behandling.

I en fersk systematisk oversiktsartikkel konkluderte forskere med at det var svært lite kunnskapsgrunnlag fra kliniske studier på hvordan smerte bør lindres hos LAR-pasienter i palliativ fase, men noe dokumentasjon som støtter bruk av metadon til både substitusjonsbehandling og smertelindring (3). Imidlertid presenterte ikke forskerne i artikkelen konkrete råd for bruk av smertestillende legemidler i de ulike fasene av det palliative sykdomsforløpet.

I denne artikkelen supplerer jeg den forskningsbaserte kunnskapen om behandling av smerte hos palliative LAR-pasienter med kunnskap fra akutt- og postoperativ smertebehandling hos pasientgruppen, kunnskap om egenskapene til de ulike opioidene som brukes i LAR-behandling, generell kunnskap om smertelindring til palliative pasienter og personlig erfaring. Utvalget av artikler om generell smertebehandling til palliative pasienter og om lindring av andre typer smerte hos LAR-pasienter er basert på kjennskap til litteraturen og ikke-systematiske litteratursøk.

Metadon og buprenorfin

Metadon og buprenorfin er de to legemidlene som i Norge brukes til substitusjonsbehandling i LAR-behandling, og buprenorfin er anbefalt som førstevalg (2). Metadon er et syntetisk opioid som hovedsakelig brukes i LAR-behandling, men i noen grad også i smertebehandling. Metadon har en uforutsigbar og variabel farmakokinetikk. Halveringstiden er vanligvis 6 til 65 timer og oral biotilgjengelighet ofte 70–80 %, men den kan være betydelig lavere hos enkelte pasienter (4). Disse forholdene gjør både dosering og konvertering mellom ulike administrasjonsformer av metadon og til/fra andre opioider komplisert.

Vanlig dosering i LAR-behandling er 80 til 120 mg metadon som mikstur en gang i døgnet (1). Ved bruk av metadon i smertebehandling er det vanligvis nødvendig å dele døgndosen på 2–4 doser (5). Data på konverteringsratioer mellom metadon og morfin finnes i hovedsak fra to typer studier: administrasjon av enkeltdoser ved akutt smerte og fra studier av konvertering fra andre opioider til metadon under langvarig opioidbehandling.

Mens intravenøst morfin og metadon angis å være omtrent like potent ved dosering av enkeltdoser, er bildet et annet ved langtidsdosering. På grunn av den lange halveringstiden til metadon vil man, når man er i farmakologisk likevekt etter gjentatt dosering, få høyere effekt av metadon enn samme døgndose morfin. I studier av konvertering fra langvarig behandling med morfin til metadon, synes konverteringsratioen å være avhengig av opioiddosen pasienten har brukt frem til konverteringen til metadon, og det angis faktorer fra 1:4 til 1:12 (6). Imidlertid foreligger det ikke data på konvertering fra langtids metadonbehandling til morfin. Metadon metaboliseres via CYP 3A4 og har en rekke interaksjoner, blant annet med mange antibiotika og antipsykotika (7).

Buprenorfin brukes i LAR-behandling som sublingualtabletter i to ulike varianter, enten alene eller sammen med nalokson. Vanlig dosering er 8 til 24 mg én gang i døgnet (1). Buprenorfin har en høy reseptoraffinitet og dessuten partiell antagonistisk effekt på opioidreseptorene. Kort tid etter inntak av høye doser buprenorfin er det bundet buprenorfin til en høy andel av opioidreseptorer (8). Derfor er det vanskelig å vite hvilke doser pasienten behøver dersom man under substitusjonsbehandling med buprenorfin skal gi et annet opioid mot smerte. Basert på klinisk erfaring vil man i enkelte tilfeller ikke få smertelindrende effekt av å gi andre opioider til pasienter som får substitusjonsbehandling med buprenorfin. Trolig skyldes dette at alle opioidreseptorene i praksis er okkupert av buprenorfin. Faren for å blokkere effekten av andre opioider er antakelig doseavhengig, og ifølge en nyere Cochrane-oppsummering er buprenorfin ikke blant førstevalgene for lindring av kreftsmerte (9). Derfor vil en føre var-tilnærming innebære ikke å bruke buprenorfin til smertelindring hos LAR-pasienter med kreft, og å konvertere substitusjonsbehandlingen fra buprenorfin til metadon tidlig i det palliative forløpet. I den videre drøftingen forutsettes konvertering fra buprenorfin når den palliative pasienten får eller forventes å få smerte. Slik konvertering må gjøres i samarbeid med LAR-tjenesten.

I spesielle tilfeller med kontraindikasjoner mot metadon eller buprenorfin, problemer med interaksjoner eller dersom man forventer en rask progrediering av sykdommen, kan det være aktuelt å konvertere både substitusjons- og smertebehandlingen til morfin, eventuelt oksykodon, allerede tidlig i det palliative forløpet.

Smertevurdering

Smarter hos den palliative pasienten må alltid vurderes helhetlig, der man vektlegger både den somatiske, sosiale, psykiske og åndelig/eksistensielle smerten. I samtale med pasienten om smertebehandlingen er det viktig å formidle at målet med smertebehandlingen ikke er smertefrihet, men å oppnå en god lindring.

Det er viktig å skille mellom nyoppståtte smerter knyttet til kreftsykdommen, og smerter som er uavhengige av kreftsykdommen. Det kan da være til hjelp å markere smertene på et kroppskart og systematisk vurdere hver av smertene. Smarter som ikke skyldes kreftsykdommen, bør frem til de siste leveukene behandles etter vanlige prinsipper for langvarig, ikke-malign smerte, hovedsakelig med ikke-medikamentelle tiltak med søkelys på smertemestring.

Smertebehandling ved kirurgi

Som vist i tabell 1 er hjørnesteinen i postoperativ smertebehandling hos LAR-pasienter, som hos andre, multimodal smertebehandling med paracetamol, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID), glukokortikoider og lokalanestesi i operasjonssåret dersom det ikke er kontraindikasjoner (10).

Tabell 1

Anbefalinger for smertebehandlingen i ulike faser av det palliative sykdomsforløpet

Sykdomsfase	Smertebehandling
Kirurgisk behandling	Vurdere å konvertere substitusjonsbehandling fra buprenorfin til metadon dersom forventet behov for opioider mot smerte. Vanlig multimodal behandling med paracetamol, NSAID-preparater, glukokortikoider og lokalanestesi i operasjonssåret. Lavere terskel for epidural og perifere nerveblokader enn hos andre pasienter. Morfininjeksjon ved behov.
Progredierende kreftsykdom	Konvertere substitusjonsbehandling fra buprenorfin til metadon. Paracetamol. Øke døgndose med metadon. Vurdere indikasjon for koanalgetika mot nevropatisk smerte. Oralt morfin eller oksykodon mot gjennombruddssmerte, eventuelt nasalt fentanyl.
Sterke smerter og lite effekt av orale opioider	Lavere terskel for intratekalt smertekateter eller blokade av plexus coeliacus enn hos andre pasienter. Eventuelt overgang fra oralt metadon til morfin på subkutan eller intravenøs smertepumpe med basisinfusjon og mulighet for bolus.
Terminalfase	Subkutane enkeltinjeksjoner av morfin 10–20 mg (unntaksvis 40 mg) titreres til effekt. Eventuelt oppstart av smertepumpe med basisinfusjon og bolusdoser ved langvarig terminalfase.

Hvis pasienten bruker buprenorfin til substitusjonsbehandling, bør man vurdere å konvertere til metadon. Dersom ikke-opioide systemiske analgetika er utilstrekkelige, bør man postoperativt ha lav terskel for å bruke perifere nerveblokader eller epidural smertebehandling til LAR-pasienter. I tillegg til basissmertelindringen bør LAR-pasienter – i likhet med andre pasienter som er inneliggende etter større kirurgiske inngrep – få injeksjoner av opioider ved behov de første døgnene.

Etter keisersnitt er det vist at LAR-pasienter behøver omtrent 70 % høyere dose morfin mot postoperativ smerte enn andre pasienter (11). Derfor må det forordnes høyere ved behov-doser enn hos andre pasienter. Uansett type smertebehandling er det viktig at pasienten får substitusjonsdose av opioid gjennom hele det perioperative forløpet. Ved opioidkrevende smerter ved utskrivning kan døgndosen metadon økes med 20–30 %. I samarbeid med LAR-tjenesten må det lages en konkret plan for nedtrapping.

Smertebehandling under progredierende kreftsykdom

De fleste pasienter med progredierende kreftsykdom opplever smerter fra sykdommen (12).

Som hos andre kreftpasienter, bør man hos LAR-pasienter utnytte ikke-opioide analgetika som paracetamol og NSAID-preparater ved milde til moderate smerter (tab 1). Dersom det er kliniske holdepunkter for en vesentlig nevropatisk komponent, bør man supplere med gabapentinoider og trisykliske antidepressiver (TCA).

Kodeinpreparater forskrives hyppig for smertelindring av LAR-pasienter (13), men de er for svake til å gi effektiv smertelindring og bør derfor ikke brukes. Ved kreftsmerte som ikke lindres tilstrekkelig med ikke-opioide analgetika, bør man derfor hos LAR-pasienter gå direkte til bruk av sterke opioider. Ved moderate til sterke smerter som ikke lindres av ikke-opioider, bør døgndosen av metadon økes, i første omgang med 20 til 30 %, og deretter titreres til bakgrunnsmerter er godt lindret. Dersom pasienten har hatt noe lindring av ikke-opioide analgetika, er det rimelig å anta at disse vil ha en opioidsparende effekt, og de bør da kontinueres ved oppstart av opioidbehandling mot kreftsmerten.

De fleste pasienter opplever også gjennombruddssmerter. En studie har vist at metadon på grunn av kort anslagstid kan brukes mot gjennombruddssmerter (14), men på grunn av den lange halveringstiden som fører til akkumulasjon, er ikke metadon egnet mot gjennombruddssmerter som oppstår flere ganger daglig. Hovedalternativene ved gjennombruddssmerter er hurtigvirkende morfin eller oksykodon som tablett/kapsler/mikstur, eller fentanyl nespray. Basert på data fra postoperativ smertebehandling (11) bør oppstartsdosen være det dobbelte av hos andre kreftpasienter, og dosen må deretter titreres videre til effekt.

Erfaringsmessig kan det være vanskeligere å oppnå tilfredsstillende smertebehandling med opioider for LAR-pasienter enn for andre pasientgrupper. Det bør derfor være lav terskel for å benytte teknikker for invasiv smertebehandling, særlig i form av nevrolytisk blokade av plexus coeliacus ved kreft i bukspyttkjertel eller lever, eller tunnelert langtids intratekalkateter med opioid og lokalanestesimiddel (tab 1). Som hos andre pasientgrupper må det vurderes om palliativ stråling kan gi smertelindring.

Dersom pasientens smerter ikke kan lindres tilstrekkelig med perorale analgetika til tross for opptrapping av opioider, vil det være aktuelt å konvertere behandlingen til subkutan eller intravenøs smertepumpe, vanligvis med morfin. Smertepumpe kan brukes både hjemme og i sykehjem. I denne situasjonen er det erfaringsmessig hensiktsmessig at også substitusjonsdosen konverteres til morfin, slik at både substitusjonsbehandling og smertebehandling gis som kombinasjon av kontinuerlig infusjon og pasientstyrte bolusdoser fra smertepumpen. Ved forventet levetid utover noen måneder, bør man – for å unngå at iatrogen rus skaper problemer for pasienten – vurdere de invasive teknikkene før man starter med intravenøs eller subkutan smertepumpe.

Smertebehandling i terminalfase

De siste levedagene vil pasienter vanligvis ikke kunne ta til seg perorale medikamenter. Dersom pasienten har brukt metadon frem til terminalfasen, vil metadon på grunn av sin lange halveringstid bli eliminert sakte. Det finnes en rekke teoretiske alternativer for administrasjon av opioider i denne fasen, men alle har sine ulemper. Metadon mikstur kan gis rektalt i samme doser som oralt, men virker lokalirriterende, og gjentatt dosering er derfor vanskelig. Fentanyl kan gis transdermalt fra depotplaster, men transdermalt opptak er ofte redusert og uforutsigbart hos kakektiske kreftpasienter (15).

De fleste opioider, inkludert metadon, kan gis som intravenøse injeksjoner, men det er erfaringsmessig ofte vanskelig å etablere perifer venetilgang på pasienter som tidligere har injisert rusmidler. Metadon kan administreres subkutan som injeksjoner eller infusjon (tab 1), men vil ofte være lokalirriterende over tid. Morfin og oksykodon kan gis som subkutane injeksjoner, men det er vanskelig å beregne ekvipotent dose til metadondosen. Subkutan administrasjon av morfin vil erfaringsmessig være det enkleste alternativet dersom pasienten ikke har fått etablert en permanent sentral venetilgang. Fordi det er uforutsigbart hvilken morfindose pasienten behøver, må man titrere til effekt. De første

dosene bør være på 10 mg, og ny dose gis etter 15–20 minutter. Dersom gjentatte doser på 10 mg kun har hatt liten effekt, bør man øke ved behov-dosen til 20 mg og titrere videre. Enkelte pasienter vil trenge ved behov-doser på 40 mg. Etter at morfin er titrert til effekt, bør man fortløpende og minimum med to timers intervaller vurdere behovet for ytterligere doser. Dersom terminalfasen trekker i langdrag, kan man, når man har inntrykk av hvilken døgndose pasienten behøver (ofte etter et halvt til to døgn), konvertere behandlingen til en smertepumpe med kombinasjon av kontinuerlig infusjon og bolusdoser.

Fordi metadon elimineres over flere dager, vil det ofte være behov for å titrere opp morfindosene over flere dager. Dersom det er vanskelig å lindre pasienten til tross for titrering av morfin, bør man vurdere om pasienten også plages av andre symptomer. Man kan da forsøke å supplere med midazolam i doser på 1–2 mg injeksjon ved behov for å dempe angst og uro, eventuelt haloperidol i doser på 0,5–1 mg injeksjon mot delir. Dersom man, tross titrering av opioider og lindring av angst/uro/delir, ikke kommer i mål med smertelindringen, kan man vurdere å supplere med lavdose infusjon med ketamin (1–2 mg/kg/døgn av racemisk blanding) for smertelindring.

Jo lenger ut i det palliative forløpet pasienten er, desto mer taler for at man heller skal være raus enn restriktiv med opioider dersom man er i tvil. Man må i hele det palliative forløpet huske at LAR-pasientene ikke har noen analgetisk effekt av substitusjonsdosen og at de har utviklet toleranse. Derfor vil smertebehandling hos LAR-pasienter alltid kreve høyere opioiddoser enn hos andre pasientgrupper.

REFERANSER:

1. Waal H, Bussesund K, Clausen T et al. Statusrapport 2015. Mot grensene for vekst og nytte. SERAF rapport 1/2016. Oslo: SERAF, 2016.
2. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Oslo: Helsedirektoratet, 2010.
3. Taveros MC, Chuang EJ. Pain management strategies for patients on methadone maintenance therapy: a systematic review of the literature. *BMJ Support Palliat Care* 2016; bmjspcare-2016-001126. [PubMed][CrossRef]
4. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1153–93. [PubMed][CrossRef]
5. Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC et al. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 879–89. [PubMed][CrossRef]
6. Moksnes K, Dale O, Rosland JH et al. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2463–70. [PubMed][CrossRef]
7. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A et al. Methadone–metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004; 50: 551–9. [PubMed][CrossRef]
8. Greenwald MK, Comer SD, Fiellin DA. Buprenorphine maintenance and mu-opioid receptor availability in the treatment of opioid use disorder: implications for clinical use and policy. *Drug Alcohol Depend* 2014; 144: 1–11. [PubMed][CrossRef]
9. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M et al. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3 CD009596. [PubMed][CrossRef]
10. Fredheim OM, Nøstdahl T, Nordstrand B et al. Behandling av akutte smerter under legemiddelassistert rehabilitering. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010; 130: 738–40. [PubMed][CrossRef]
11. Meyer M, Wagner K, Benvenuto A et al. Intrapartum and postpartum analgesia for women maintained on methadone during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 261–6. [PubMed][CrossRef]
12. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51:

1070 - 1090.e9. [PubMed][CrossRef]

13. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Nordstrand B et al. Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: a pharmacoepidemiological study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 116: 158 - 62.

[PubMed][CrossRef]

14. Fisher K, Stiles C, Hagen NA. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 619 - 25. [PubMed][CrossRef]

15. Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S et al. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144: 218 - 22. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. januar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0171

Mottatt 21.2.2017, første revisjon innsendt 25.6.2017, godkjent 13.11.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2019. Lastet ned fra www.tidsskriftet.no