

Legemidler i praksis

Bruk av opioider mot sterke kreftrelaterede smerter

Opioider er de viktigste analgetika ved kreftrelaterede smerter, og morfintabletter er førstevalg. Ved medikamentell smertebehandling til kreftpasienter må behandlingen med morfintabletter i vanlig form eller depotform begynne tidlig og trappes opp med 30–50 % daglig til smertekontroll er oppnådd. Deretter fortsetter man med morfin depottabletter to ganger daglig i samme døgndose. De fleste pasientene bør få utskrevet vanlige morfin-tabletter som tillegg mot gjennombruddssmerter. Anbefalte alternativer er transdermalt fentanyl og oksykodon tabletter (vanlige og i depotform).

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Petter C. Borchgrevink

petter.borchgrevink@medisin.ntnu.no
Senter for smerte og sammensatte lidelser
Anestesiavdelingen
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Pål Klepstad

Anestesiavdelingen
St. Olavs Hospital

Ulf E. Kongsgaard

Anestesiavdelingen
Det Norske Radiumhospital

Stein Kaasa

Seksjon lindrende behandling
Kreftavdelingen
St. Olavs Hospital

Selv om god smertekontroll ikke alene kan bedre pasientens generelle livskvalitet (1), viser spørreundersøkelser at smerte er den plagen kreftpasientene frykter mest (2). 30–50 % av dem som rammes av kreft, har smerte i den kurative fasen og 70–90 % i den palliative fasen ved fremskreden kreftsykdom (3). De fleste kreftpasientene med smerter trenger forskrivning av morfin eller et annet tilsvarende opioid. I flere undersøkelser er det vist at opptil 50 % av kreftpasienter med smerter ikke får adekvat smerte-

behandling (4, 5). En viktig årsak er utilstrekkelig bruk av sterke opioider.

Behandlingsprinsipper

Ved å følge WHO's prinsipper for bruk av analgetika (6) vil om lag 80 % av smertetilstander som skriver seg fra kreftsykdom, kontrolleres (7). Disse prinsippene er:

- Fast dosering etter klokken
- Analgetika gis per os
- Følg smertetrappen

Disse standardiserte smertebehandlingsprinsippene, som ikke har tatt med ikke-analgetisk behandling som strålebehandling eller operasjon, må ikke etterlate inntrykket av at det bare finnes én type «kreftsmerte». Det må fortløpende foretas diagnostikk og analyse av smertene slik at det gis en individualisert smerteterapi (8).

Verdens helseorganisasjon anbefaler bruk av smertestillende midler for kreftrelatert smerte i tre trinn, den såkalte smertetrappen (6). Trappen (fig 1) må ikke oppfattes slik at trinnene skal følges slavisk. Hvis de første smertene pasienten får er svært sterke, bør man starte på andre trinn og endog vurdere å begynne direkte på tredje trinn.

Tilgjengelige sterke opioider

Når det gjelder medikamenter på tredje trinn, bør man velge et sterkt opioid som har effekt hele natten (ramme 1). Morfin er tilgjengelig i vanlig tablettform, som depottablett som varer i 12 timer og i injeksjonsform som kan brukes for kontinuerlig infusjon. Ved svelgevansker kan man benytte morfin mikstur, som apotekene må levere ved forespørsel, og morfin depotgranulat, som kan blandes med væske og drikkes eller drysses over en skje passende myk føde, eksempelvis grøt eller yoghurt, som da ikke må tygges.

Oksykodon er også tilgjengelig i både depottablett som varer i 12 timer, som vanlig tablett og som mikstur. Transdermalt fentanyl, som varer i tre døgn, er et annet godt alternativ. I studier er det ikke funnet sikre forskjeller i smertelindring og bivirkninger mellom ulike sterke opioider. Fordi morfin er det mest utprøvde og studerte opioidet, anbefaler vi fortsatt dette medikamentet som førstevalg. En rekke rapporter tyder på at enkelte kreftpasienter får bedre effekt ved å skifte til et annet opioid. Ulempen med ketobemidon depottabletter og buprenorfin er at de har kortere effekt enn 12 timer. Vi anbefaler ikke bruk av petidin pga. svært kortvarig effekt og nevrotoksiske metabolitter.

Oppstartingsprosedyre

Fordi behovet for perorale opioider ved samme type smerte varierer sterkt fra pasient til pasient, er det anbefalt at dosen de første dagene titreres med vanlige morfintabletter eller morfinmikstur (9). For en voksen person som har tålt høyeste anbefalte dose med svake opioider, i praksis kodein i kombinasjon med paracetamol to tabletter fire ganger daglig, kan en rimelig startdose være morfin 10 mg \times 6. Femte og sjette dose slås sammen ved leggetid. Ved utilfredsstillende analgetisk effekt trapper man opp med 33–50 % daglig, f.eks. døgndoser med 60–90–120–180–270–360 mg morfin. Riktig døgndose oppnås når pasienten angir balanse mellom smertelindring og bivirkninger som tretthet og kvalme. Akseptabel smertelindring nås da gjennomsnittlig etter 2–3 døgn ved en døgndose på oftest 60–180 mg (10). Det skiftes så til morfin depottabletter to ganger daglig i samme døgndose.

En studie (11) viser at direkteinnstilling med depotpreparat kan være like raskt og effektivt dersom smertetilstanden ikke er dramatisk og pasienten har tålt høyeste anbefalte dose med svake opioider. Vanlig startdose med morfin depotpreparat er 30 mg \times 2 med opptrapping som angitt over. En alternativ opioidtablett er oksykodon, der startdosen er 5 mg \times 6 som trappes opp tilsvarende før konvertering til oksykodon depottablett.

Vedlikeholdsbehandling

Ved oppnådd lindring etter doseopptrapping med konvensjonelle opioidtabletter skal det skiftes til depottabletter i samme døgndose. Fordelene er at det blir jevnere terapeutisk dose og effekt hele natten. Det er viktig å informere om at de må svelges hele.

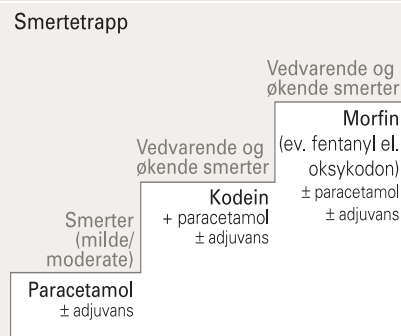
Et annet alternativ når peroral administrasjon er vanskelig eller upraktisk, er transdermalt fentanyl. Dette plasteret er også å foretrekke når det er problemer med etterlevelse, siden pasienten da kun trenger å skifte plaster hvert 3. døgn. Plasteret egner seg dårlig



Hovedbudskap

- Pasienter med moderate eller sterke kreftrelaterede smerter må få et fast dosert opioid oftest gitt som morfin depottabletter to ganger daglig
- Ved gjennombruddssmerter, som ca. 50 % av pasientene får, må de få vanlige morfintabletter i tillegg til depottablettene

Figur 1



Modifisert smertetrapp for kreftrelaterte smerter – Verdens helseorganisasjon (6)

ved ustabile smertetilstander, siden det har lang virketid og virkningen er vanskelig å styre. Flere åpne studier kan tyde på at fentanylplasteret gir mindre obstipasjonsproblemer enn morfin. Dosen innstilles med morfin før det skiftes over til fentanylplaster i henhold til tabellen i Felleskatalogen. Effekt kan ventes først etter 6–12 timer og stabile plasmakonsentrasjon etter 12–24 timer.

Ved kvalme, oppkast eller dårlig absorpsjon er morfin gitt kontinuerlig med smertepumpe det beste alternativet hvis pasienten i tillegg har en ustabil smertetilstand. Da gir infusjonen gjennom en tynn sommerfuglkanyale (butterfly) subkutant eller intravenøst hvis pasienten likevel har venekanyale. Ved overgangen fra peroral til parenteral morfin tilførsel reduseres dosen til én tredel (førstepassasjeeffekten) eller til litt mer dersom man samtidig ønsker reell opptrapping.

Behandling av gjennombruddssmerter

Med gjennombruddssmerter menes plutselig innsettende smerter som ofte oppstår i sammenheng med bevegelse, matinntak, vannlating, defekasjon eller spontant, slik som paroksysmale nevroatiske smerter og viscerale kolikksmerter (12). Da er det behov for vanlige opioidtabletter som tilleggsmedikasjon med raskere innsettende effekt enn depottablettene, henholdsvis en halvtime og 2–3 timer. Anbefalt dose er ca. 1/6 av

den totale døgndosen av depotpreparatet. Effekten av dette regimet er ikke godt dokumentert, og det foreligger store variasjoner. Hvis pasienten har infusjon, kan en pasientstyrt pumpe med adgang til støtdoser i tillegg til bakgrunnsinfusjon kunne gi raskere innsettende effekt etter henholdsvis 5–10 og 15–20 minutter intravenøst og subkutant. Et annet alternativ er transmukosal fentanylsirrat oralt, en sugetablett med rask innsettende effekt.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved opioidbehandling er angitt i ramme 2. Obstipasjon bør alltid forebygges med avføringsmiddel. Anbefalt profylaktisk behandling er laktulose 10 ml × 3 og bisakodyl to tabletter om kvelden. Tretthet, forvirring og konfusjon er spesielt vanlig de første dager etter oppstart/opptrapping av opioiddosen. Det må gis forbud mot å kjøre bil under innstilling/opptrapping av opioidbehandling. Internasjonalt er bilkjøring akseptert og kan tillates i henhold til en totalvurdering av legen, når pasienten har vært stabil på en dose over tid (2).

Kvalme og/eller oppkast ses hyppigst ved start eller opptrapping av behandling med opioider. De blir vanligvis mindre uttalt etter noen dager. Metoklopramid eller haloperidol er de mest aktuelle antiemetika. Ved bruk av morfinitrusjon kan disse blandes i pumpen (haloperidol 0,5–2 mg eller metoklopramid 20–50 mg per døgn). Når det gjelder respirasjonshemming eller rusmisbruk, er det svært liten risiko for dette ved langtidsbehandling av kreftpasienter.

Dårlig effekt/for mye bivirkninger

Det er vanskelig å forutsi hvor høy den effektive analgetiske dosen blir for hver enkelt pasient. Opptrappingen av morfindosen må ikke stoppe før pasienten synes at smertene er under kontroll eller det oppstår helt uakseptable bivirkninger. At pasienten blir litt kvalm eller trett, bør vanligvis ikke forhindre videre opptrapping. Hvis man etter en ukes tid fortsatt har uakseptable bivirkninger/smerter, bør man enten vurdere mer effektiv behandling av bivirkningene, annen analgetisk tilleggsbehandling eller skifte til annen opioidtablett/annen administrasjonsform.

En ny smerteanalyse vil kunne avdekke smertetyper som krever særegen behandling, i tillegg til morfin, og som ev. gjør det mulig å redusere morfindosen. Å skifte fra morfin til annet opioid kan i noen tilfeller gi mindre bivirkninger og bedre effekt. Det mangler foreløpig dokumenterte kontrollerte studier som tilsier innføring av rutinemessige prosedyrer for såkalt opioidrotasjon. I tillegg til de allerede omtalte opioidene er spesielt metadon blitt benyttet. I all hovedsak bør gjennomføringen av et slikt skifte være en spesialistoppgave.

Det er ikke vist at kontinuerlig morfinitrusjon gir bedre effekt eller mindre bivirkninger, Men administrasjonsformen muliggjør raskt virkende subkutane eller intravenøse støt ved gjennombruddssmerter. Kontinuerlig infusjon spinalt eller epiduralt med morfin i blanding med et lokalanestetikum, derimot, gir bedre effekt med mindre systemisk totaldose og dermed mindre bivirkninger. Dette regimet er helt nødvendig å ha i bakhånd ved de aller verste smertetilstandene.

Oppgitte interessekonflikter: Alle forfatterne har mottatt støtte fra flere av følgende firmaer til sin faglige virksomhet: Janssen-Cilag, Mundipharma, Nycomed, Pfizer og Swedish Orphan.

Litteratur

1. Klepstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S. Effects on cancer patients' health-related quality of life after the start of morphine therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 19–26.
2. Doyle D, Hanks G, MacDonald N, red. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
3. Fitzgibbon DR. Cancer pain: management. I: Loefer JD, red. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: 659–702.
4. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmondson JH, Blum RH, Stewart JA et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 592–6.
5. Melsom H, Wist E. Terminalomsorgen til kreftpasienter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2590–2.
6. World Health Organization. *Cancer pain relief*. Genève: WHO, 1996.
7. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65–76.
8. Kaasa S, Borchgrevink PC. Definisjon og klassifisering av smerte. I: Kaasa S, red. *Palliativ behandling og pleie*. Oslo: Ad Notam Gyldendal, 1998: 293–304.
9. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EACP recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587–93.
10. Klepstad P, Kaasa S, Skaug M, Borchgrevink PC. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients with schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 656–64.
11. Klepstad P, Kaasa S, Jystad Å, Hval B, Borchgrevink PC. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; 101: 193–8.
12. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–81.

! Ramme 1

Sterke opioider som er aktuelle ved sterke kreftrelaterte smerter

- Morfin (Dolcontin, Morfin)
- Fentanyl (Durogesic, Actiq)
- Oksykodon (OxyContin, Oxynorm)

Salgsnavn for hhv. depotpreparat og hurtigvirkende medikament i parentes

! Ramme 2

Bivirkninger av opioider

- Obstipasjon
- Seding
- Kvalme, oppkast
- Forvirring, hallusinasjon
- Urinretensjon
- Kløe, hudirritasjon
- Respirasjonsdepresjon