

Ketamin till patienter med svårbehandlad cancerrelaterad smärta

2023-06-19

Referat av Peter Strang, professor emeritus, senior rådgivare PKC, vetenskaplig ledare för PKC 2015–2022.

Referat av artikeln: Cheung K. et al.: *The use of ketamine in the management of refractory cancer pain in a palliative care unit.* *Annals of Palliative Medicine* 2020;9(6):4478–4489

Komplex cancerrelaterad smärta

I de flesta fall är smärta vid cancer relativt enkel att behandla, också i livets slutskede när de flesta har spridning av cancer till olika organ. Som regel väljer man en stark opioid som bas, till exempel morfin eller oxycodon och många behöver också tillägg av anti-inflammatoriska (NSAID) preparat. Om grundsmärtan är opioidkänslig, är det vanligt att man blir smärtfri på perorala doser motsvarande 30-100 mg morfinekvalenter och definitivt om man går upp mot 200 mg per dygn [1]. Med morfinekvalenter eller MEDD (morphine equivalent daily dose) avses att man omvandlar till exempel en fentanyl dos till en MEDD dos med hjälp av omvandlingstabeller.

Det händer emellertid att patienter drabbas av en mer komplex smärta, där morfinpreparaten inte räcker till. Det kan man se i vissa fall där neuropatiska komponenter ("nervsmärta") dominerar, men man kan också se problemet hos vissa patienter med snabb sjukdomsprogress, särskilt om det finns ett stort inflammatoriskt påslag och om smärtan är av en högre intensitet under en längre tid [1].

I normala fall bromsas en stor del av smärtimpulserna i ryggmärgen innan de når hjärnan, därför upplever man inte så stark smärta. Men om den här bromsen upphävs, kan smärtan snabbt bli värre och värre, utan att skadan i kroppen har blivit större och det uppstår en så kallad central sensitisering av centrala nervsystemet (CNS).

NMDA-receptorn vid central sensitisering

Idag vet vi att den så kallade NMDA-receptorn spelar en stor roll vid uppkomsten av central sensitisering som i sin tur leder till svåra smärttillstånd. När NMDA-receptorn aktiveras, uppstår allt mer sensitisering och smärtan blir allt mindre opioidkänslig. Rent konkret kan man hamna i en situation där man ger allt högre doser av morfingruppens preparat, utan att smärtan minskar. Det man i stället behöver göra, är att hämma NMDA-receptorn [1,2].

Det kan man till exempel göra med lågdos metadon som tillägg till annan opioidbehandling, vilket överläkare Per Fürst på Stockholms sjukhem visade i sin doktorsavhandling och i flera delarbeten [2-6]. Men inte ens metadonbehandling räcker alltid till. Då finns en gammal klinisk erfarenhet som säger att ketamin kan prövas som tillägg. Problemet är att det finns ganska få studier som rör cancerrelaterad smärta, studierna är små och patientgrupperna är heterogena. Därför valde Cheung och medarbetare på en palliativ onkologiavdelning att sammanställa sina erfarenheter från 70 patienter som fått prova ketamin i kontinuerlig subkutan tillförsel med pump [7].

Studien [7]

På onkologkliniken (i Hongkong) där studien utfördes, hade man sedan många år tillbaka ett lokalt protokoll för hur man skulle använda ketamin och hur smärtan skulle utvärderas, därför var det möjligt att göra en retrospektiv journalstudie [7].

Man identifierade 70 patienter (under åren 2004–2018) som fått en ketaminbehandling där både doser och smärtan registrerats noggrant. Patienterna var något yngre än förväntat, med en medianålder på 57 år, och så gott som alla hade fjärrmetastaser av sin cancer. När behandlingen påbörjades var smärtintensiteten i snitt 7 på en NRS skala från 0–10 och neuropatiska komponenter förekom hos 65% av patienterna. Samtliga stod på höga opioiddoser, i snitt ett MEDD på 425 mg. Det intressanta var att 69/70 patienter redan stod på tillägg med metadon när studien påbörjades, men det framgår inte i vilka doser.

Behandlingen och effekterna

Ketaminet (Ketalar®) utspäddes med koksaltlösning och gavs i en kontinuerlig subkutan infusion med dosen 100 mg ketamin/24 timmar som startdos. Dosen kunde successivt ökas till maximalt 300 mg/dygn.

- 74% av patienterna förbättrades i sin smärta.
- Medelsmärtan (NRS) sjönk från 7 till 4.
- Smärtan förbättrades i olika grad och andelen där smärtan mer än halverades var 33/70 (47%).

- Förutom att smärtan minskade, kunde också grunddosen av opioider minskas, från i snitt MEDD 425 mg till 345 mg.

Bieffekter

Som väntat var de vanligaste bieffekterna någon grad av trötthet (hos 46%), blodtrycksstegring (hos 34%) och mardrömmar (hos 26%), men intensiteten av biverkningarna klassades som låg. Det framgår inte om patienterna hade nystagmus (ofrivilliga ögonrörelser där ögonen slår gång på gång mot ena sidan), eller om de fick bensodiazepiner, som man vanligen ger för att lindra biverkningar.

Diskussion

God lindring av smärta och helst smärtfrihet är viktiga mål inom den palliativa vården. Tack vare den snabba utvecklingen lyckas vi göra en stor del av patienterna smärtfria eller nästan smärtfria. Samtidigt vet vi att det finns ett antal patienter som har komplicerade smärttillstånd där vi inte uppnår smärtfrihet ens med mycket höga opioiddoser.

Därför behöver smärtan analyseras noggrant och behandlingarna skräddarsys [1,2]. En viktig strategi handlar om att sätta in smärtbehandling tidigt så att inflödet av smärtimpulser till CNS minskar, inte minst vid inflammatorisk cancerrelaterad smärta och vid inslag av neuropatiska komponenter. Då minskar risken för central sensitisering och chansen ökar att man klarar sig med standardpreparat som opioider och NSAID, i måttliga doser.

Den kliniska erfarenheten säger att om det behövs doser över MEDD på 200 mg, finns det som regel smärtkomponenter som behöver behandlas på ett kompletterande sätt, med NSAID, kortison eller läkemedel mot neuropatiska komponenter. Har man otur och det hinner uppstå en central sensitisering, blir behandlingarna allt mer komplexa.

Ett alternativ, hos patienter som redan står på flera hundra milligram MEDD av opioider, är att tillsätta en låg dos med metadon, vilket överläkare Per Fürst har beskrivit sina studier [2,4,5]. Många gånger gör sådan behandling en stor skillnad. Men alla blir inte smärtfria, ens vid metadontillägg, vilket bland annat den här studien visar. Av de 70 patienter som fick prova ketamin, var det redan 69 som stod på metadon. Trots detta, var det 74% som förbättrades [7]. Uppenbarligen verkar metadon och ketamin ha en additiv effekt.

Både metadon och ketaminanvändning vid cancerrelaterad smärta har kritiserats för att det inte finns stora dubbelblinda randomiserade studier att luta sig mot, och det är sant [2,8]. Generellt sett saknas stora randomiserade studier i palliativ vård, eftersom de patienter som man vill studera befinner sig ofta i livets absoluta slutskede, där randomiserade studier ibland är omöjliga att göra: patienterna dör av sin sjukdom innan man hunnit ha någon längre uppföljningstid

och "allt" förändras från dag till dag. Det är till exempel omöjligt att säga om en nytillkommen trötthet beror på en insatt behandling eller på att personen är döende inom några dagar. Dessutom är det etiskt tveksamt att ge döende patienter placebo ("sockerpiller").

När det gäller ketamin, finns sammanfattande Cochrane studier, den senaste från 2017 [8]. Där slår man fast att det inte finns tillräckligt med data för att på vetenskaplig grund slå fast vad som gäller i palliativ vård. Problemet är att de studier som ingår i Cochrane sammanfattningarna är mycket små, de är gjorda på heterogena patientgrupper och undantagsvis på patienter i palliativ fas. Däremot finns det gott om prekliniska studier, inklusive djurförsök som visar att ketamin har en stor potential vid komplex smärta. Kliniskt vet vi också att opioidkänsligheten kan öka igen efter en ketaminbehandling: när en person som haft dålig effekt av höga doser morfin får prova en ketaminbehandling t.ex. under en vecka, kan morfineffekten efter behandlingen vara mycket bättre igen.

Om man planerar att använda sig av ketamin, är det viktigt att förstå att det finns en skillnad mellan ketamin (Ketalar) och esketamin (Ketanest) och doserna måste justeras utgående från valt preparat. Man bör också följa ett protokoll som beskriver uppföljning, blodtryckskontroller mm. Patienter med högt, ostabilt blodtryck, patienter med hjärtarytmier eller med aktiv psykos bör som regel inte behandlas med ketamin.

I den aktuella studien gavs ketamin (Ketalar) subkutant med hjälp av en smärtump. Om man inte har möjlighet att göra detta, kan man överväga att ge ketamin peroralt, trots att det saknas bra studier [9,10]. Vid peroral användning bildas aktiva metaboliter som gör att ketaminet ändå fungerar relativt väl i motsvarande doser som man skulle ha gett subkutant. I min egen kliniska erfarenhet har vi i dessa få, utvalda fall delat upp dygnsdosen på 4 perorala doser och spätt ut ketaminet i saft.

Referenser

1. Strang, P. **Cancerrelaterad smärta, 2 ed.**; Studentlitteratur AB: Lund, 2012; p. 395 sid.
2. Fürst, P. **The Use of Low-Dose Methadone as Add-On to Ongoing Opioid Treatment in Palliative Cancer Care-An Underrated Treatment?** *Life* (Basel) 2022, 12, doi:10.3390/life12050679.
3. Fürst, P.; Lundström, S.; Klepstad, P.; Runesdotter, S.; Strang, P. **Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment.** *J Palliat Med* 2018, 21, 177-181, doi:10.1089/jpm.2017.0157.
4. Fürst, P.; Lundström, S.; Klepstad, P.; Strang, P. **Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center.** *BMC Palliat Care* 2020, 19, 172, doi:10.1186/s12904-020-00681-3.
5. Fürst, P.; Lundström, S.; Klepstad, P.; Strang, P. **The Use of Low-Dose Methadone as Add-On to Regular Opioid Therapy in Cancer-Related Pain at End of Life: A National Swedish**

- Survey in Specialized Palliative Care.** *J Palliat Med* 2020, 23, 226-232, doi:10.1089/jpm.2019.0253.
6. Fürst, P.; Lundström, S.; Strang, P. **Methadone in Swedish specialized palliative care-Is it the magic bullet in complex cancer-related pain?** *PLoS One* 2020, 15, e0230845, doi:10.1371/journal.pone.0230845.
 7. Cheung, K.W.A.; Chan, P.C.; Lo, S.H. **The use of ketamine in the management of refractory cancer pain in a palliative care unit.** *Ann Palliat Med* 2020, 9, 4478-4489, doi:10.21037/apm.2019.09.09.
 8. Bell, R.; Eccleston, C.; Kalso, E. **Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain.** *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Cd003351, doi:10.1002/14651858.Cd003351.
 9. Blonk, M.I.; Koder, B.G.; van den Bemt, P.M.; Huygen, F.J. **Use of oral ketamine in chronic pain management: a review.** *Eur J Pain* 2010, 14, 466-472, doi:10.1016/j.ejpain.2009.09.005.
 10. Cohen, S.P.; Bhatia, A.; Buvanendran, A.; Schwenk, E.S.; Wasan, A.D.; Hurley, R.W.; Viscusi, E.R.; Narouze, S.; Davis, F.N.; Ritchie, E.C.; et al. **Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists.** *Reg Anesth Pain Med* 2018, 43, 521-546, doi:10.1097/aap.0000000000000808.