

Avancerad smärtlindring



Den här föreläsningen

Del 1:

- Smärtemekanismer, smärtanalys
- Behandlingsstrategier

Del 2:

- Metadon
- Ketamin
- Cannabis

Del 3:

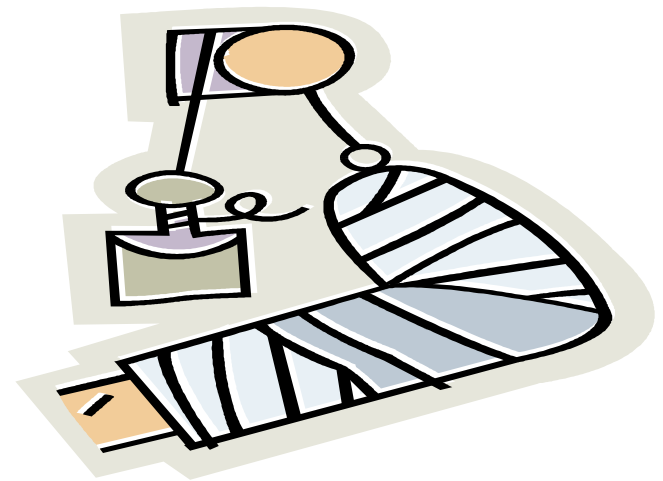
- Opioidrotation
- Opioidinducerad hyperalgesi
- Smärtpumpar
- Genombrottssmärta

Cancerrelaterad smärta - förekomst

- 60-70 % av patienterna med avancerad cancersjukdom besväras av smärta
- Komplex smärta:
 - Blandsmärta (nociceptiv & neuropatisk)
 - Genombrottssmärta
 - Patienter med missbruksproblematik
- < 10 % behöver någon form av invasiv smärtlindring

Varför får cancerpatienter ont?

- Inflammation
- Tryck på omgivande organ
- Obstruktion av tarmar, blodkärl
- Instabilitet
- Hypoxi
- Antitumoral behandling



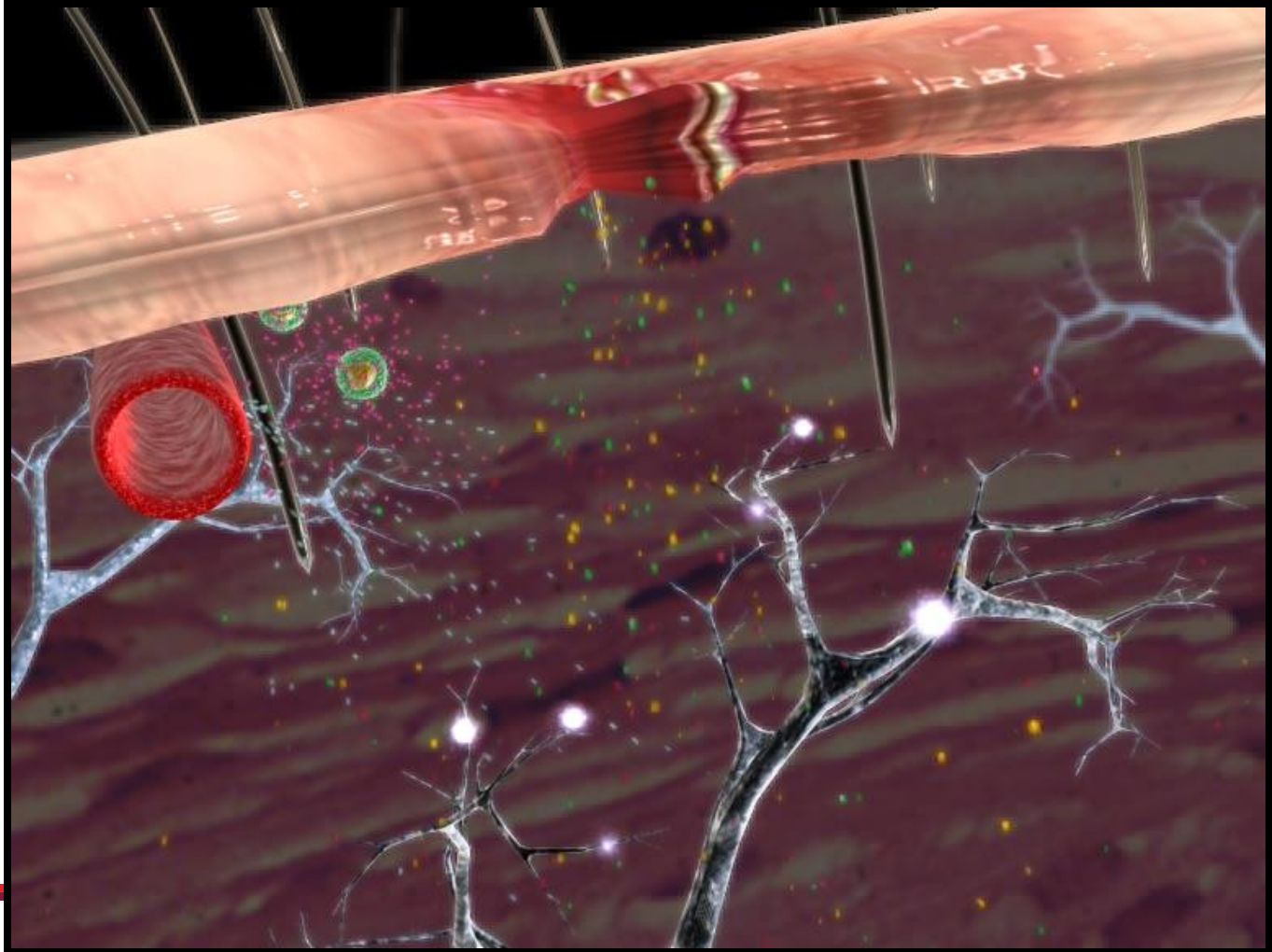
Grundläggande smärtmekanismer

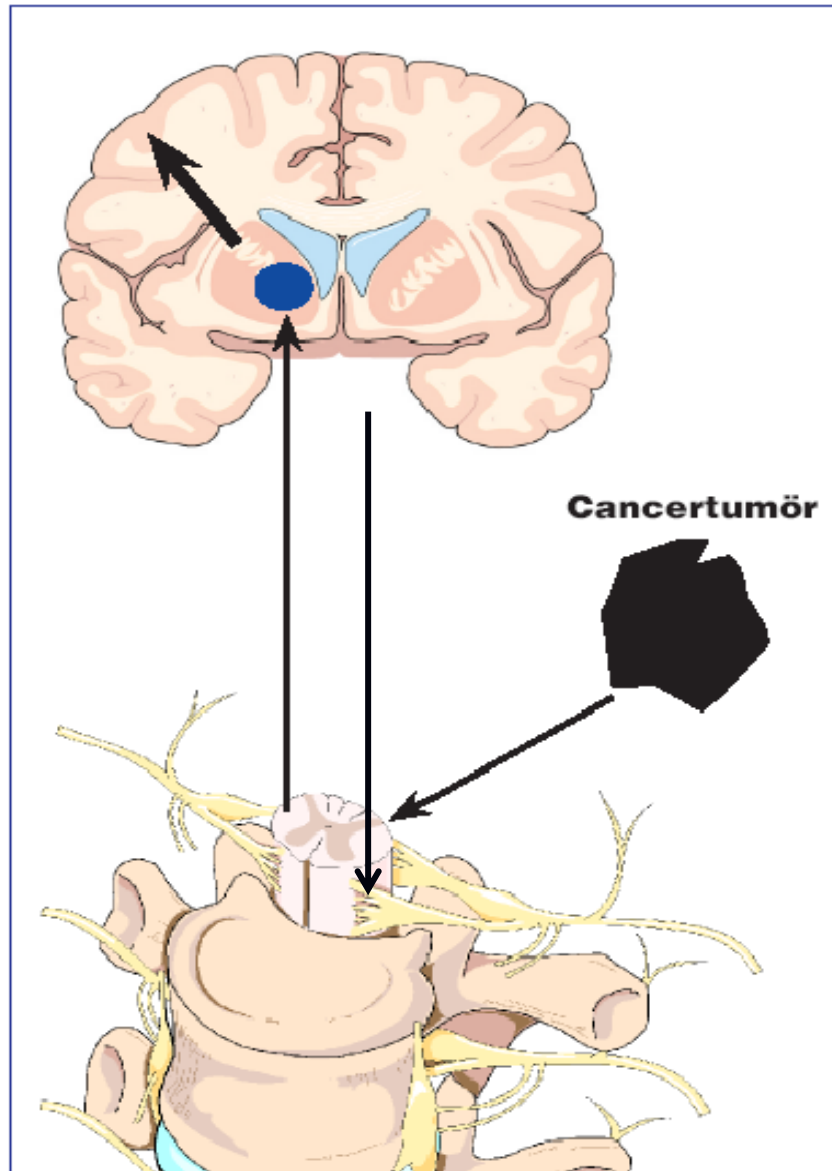
- Nociceptiv smärta
 - ”Vävnadssmärta”. Utlöses vid aktivering av speciella smärtreceptorer i anslutning till kroppens smärtnerver.
 - ”Skadad vävnad men friskt nervsystem”
- Neuropatisk smärta

Uppstår vid skada eller sjukdom i perifera nerver och/eller CNS. För diagnos krävs (som regel) utstrålning med neuro-anatomiskt korrelerbar distribution och känseländringar.

Nociceptiv smärta

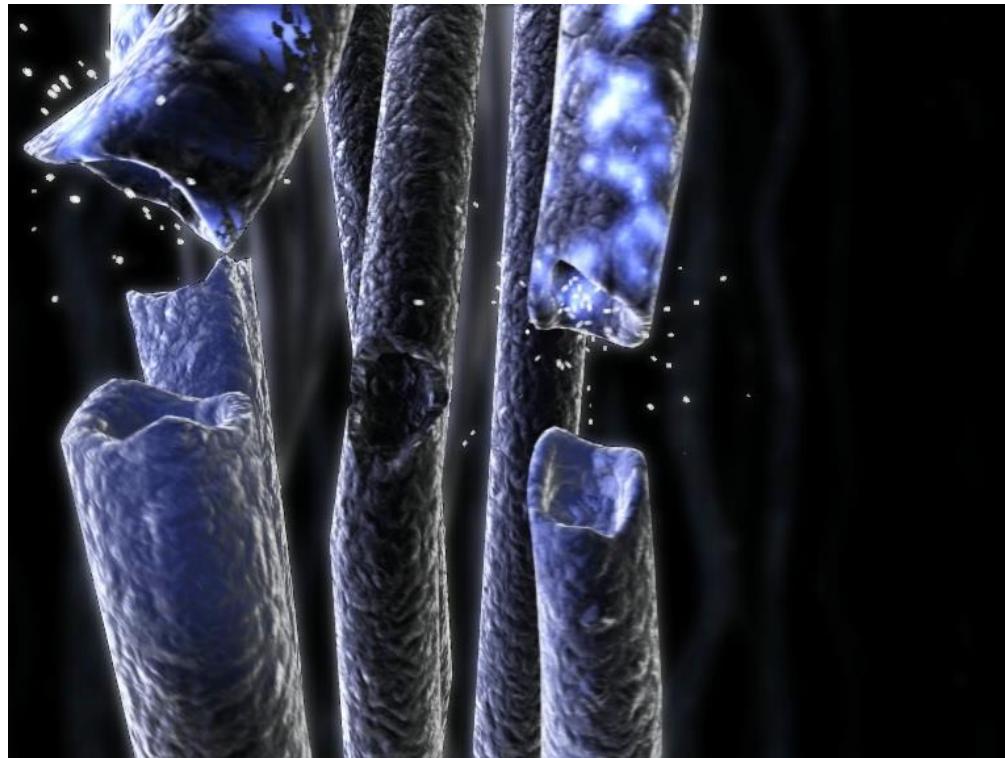
Skadliga stimuli påverkar smärtreceptorer,
utflöde av inflammatoriska- och smärtstimulerande ämnen





Neuropatisk smärta

Överuttryck av natriumkanaler, disinhibition, ökad aktivitet i oskadade fibrer → hyperexcitabilitet



Neuropatisk smärta

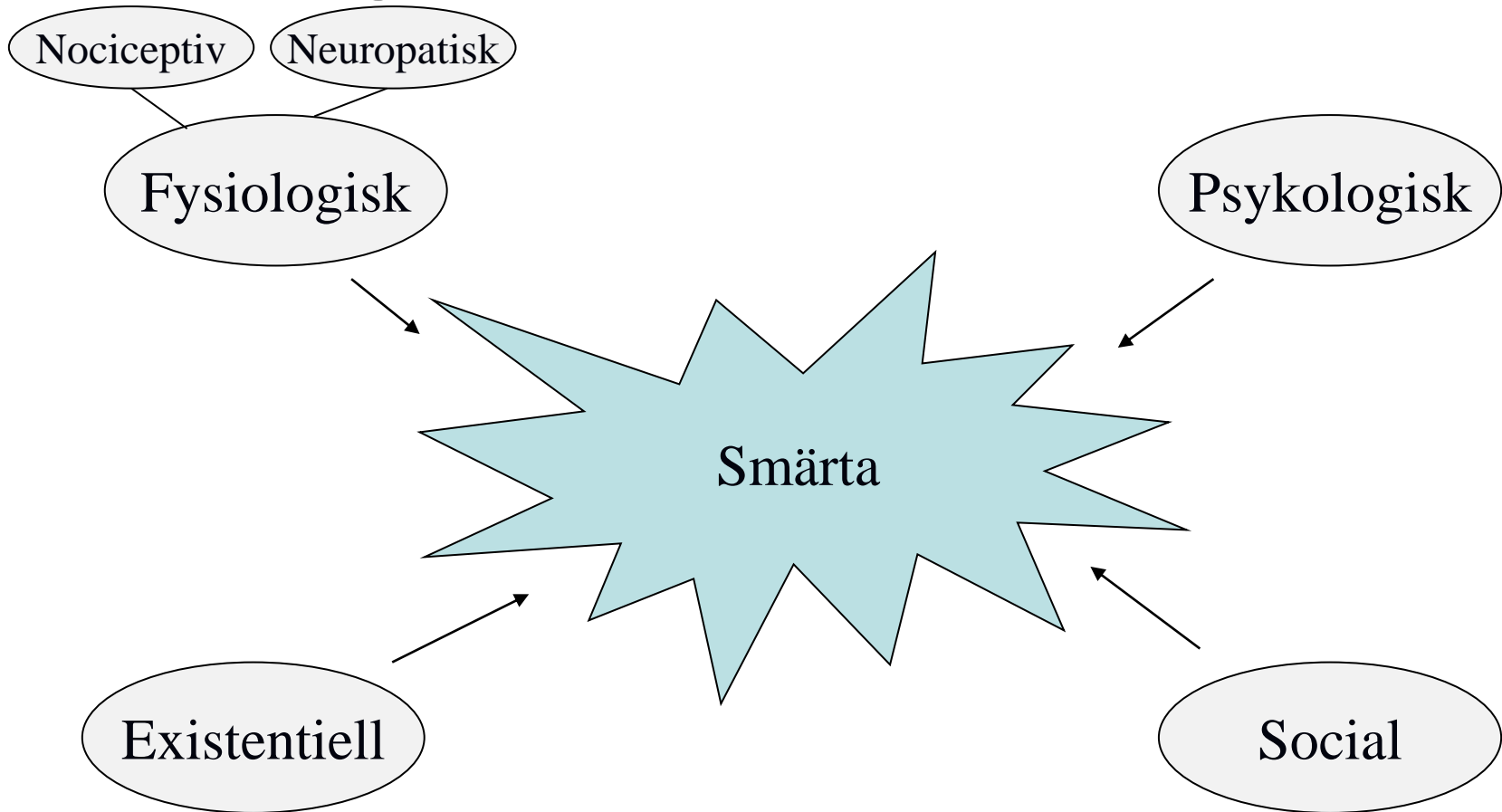
- Total eller partiell nervskada, nervkompression
- Infiltration
- Infektiös/inflammatorisk/ischemisk etiologi
- Efter cytostatikabehandling, strålbehandling

Stor utmaning – 50 % av patienterna blir hjälpta
Och då läkemedel fungerar - bara delvis smärtreduktion

- Effekt på vilovärk, koncentrationsförmåga, sömn
- Marginell effekt på stimulusberoende smärtkomponenter som att gå, stå, sitta på obekvämlig stol

40-60 % av cancerpatienter har inslag av neuropatisk smärta

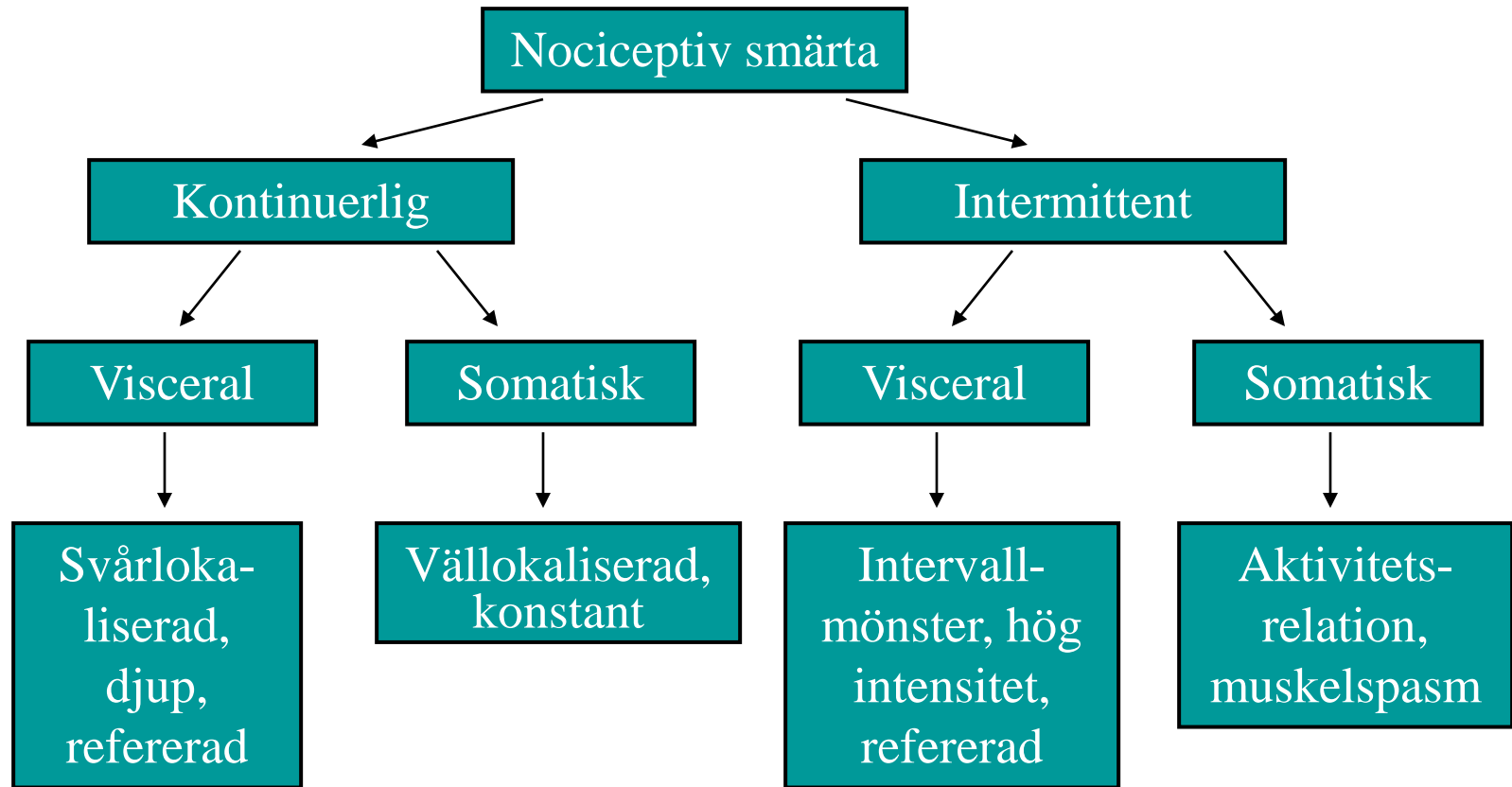
Smärta i livets slutskede



“Total pain”

Grund för lyckad smärtbehandling

- Försök förstå smärtmekanismen innan du väljer behandling
- Bas för att förstå smärtmekanismen:
 - Anamnes
 - Använd ett smärtskattningsinstrument
 - Klinisk undersökning
 - Ev röntgen, andra tester.
- Välj en behandlingsstrategi
- Informera, utvärdera och justera
- Vid svår smärta – rådfråga en smärtspecialist!



+ Kan ha effekt
 ++ Ofta god effekt
 (-) Ofta bristande effekt

Beställ som sticka på
www.palliativregistret.se

Nociceptiv smärta

Kontinuerlig

Intermittent

Visceral

Somatisk

Visceral

Somatisk

Djup vävnad

Ytlig vävnad

Paracetamol	+	+	++	+	+
COX-hämn	+	++	++	++	++
Opioid	++	++	(-)	(-)	(-) använd kortverkande
Andra läke- medel	Steroider	Bisfosfona- ter	Lokal- anestetika	Antikolinergika	Bisfosfonater, steroider, bensodiazepiner
Övrig behandling		Strål- behandling	Morfingel i såret	Antisekretorisk behandling	Strålbehandling

Frågor för reflektion, del 1

- Har du i föreläsningen fått några tips kring smärtanalys och behandlingsstrategier som du tror att du kommer att ha nytta av i kliniken? Exemplifiera!
- Smärta som till övervägande del är social/psykologisk/existentiell – vilket förhållningsätt har du då till patienten, hur brukar du hantera detta?

Metadon

- Syntetisk opioid, lätt att tillverka, billig
- Används vid:
 - Opioidmissbruk – metadonprogram
 - Långvarig icke-malign smärta (smärtspecialister)
 - Svår cancerrelaterad smärta
 - 9% av patienterna inom specialiserad palliativ vård i Sverige
 - 96% som lågdos tilläggsbehandling vid komplex smärta, 94% hade nytta av behandlingen.
- Farmakodynamik:
 - Opioidagonist
 - NMDA-receptor blockerare
 - Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare

Metadon

- Farmakokinetik:
 - Oral biotillgänglighet > 85%
 - Efter enstaka peroral dos:
 - S-max = 4h
 - Plasmanivåer börjar sjunka efter 24h
 - Stor distributionsvolym i kroppen (1% finns i blodbanan)
 - Metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, utsöndras via njurar och avföring
 - Inga aktiva metaboliter
 - Behöver ej dosjusteras vid nedsatt njurfunktion
 - Bifasisk elimination:
 - Halveringstid 20-35h (5-130) – kan ta veckor att nå steady state...
 - Smärtlindrande effekt initialt under 5-6h, senare 8-12h

Metadon

- Vid smärtbehandling:
 - Användes som långverkande innan slow-release preparaten introducerades
 - Andrahandsopioid vid cancerrelaterad smärta, används vid opioidrotation
 - Komplex farmakokinetik → många drar sig för att förskriva
 - Svårt beräkna ekvivalenstetisk dos vid opioidbyte från annan opioid till metadon
 - 'Stop and go'
 - Successivt byte över flera dagar
 - Krävs erfarenhet och noggrann uppföljning av patienten!!

- Mercadante, S. and E. Bruera, *Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review*. Journal of Pain and Symptom Management, 2018. 55(3): p. 998-1003.

- McNicol, E.D., M.C. Ferguson, and R. Schumann, *Methadone for neuropathic pain in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(5).

Metadon

- Vid smärtbehandling:
 - Interaktioner med vanliga “palliativa” läkemedel - metadon↑:
 - SSRI, flukonazol, midazolam, celecoxib, omeprazol, haloperidol, amitriptylin
 - QTc-förlängning, risk för hjärtarytmier om dos > 30 mg/24h
 - Samma biverkningar som andra opioider – noggrann uppföljning vid dositering
 - Byte från parenteral till oral metadon – 1:2 (1:1,3)
 - En enstaka dos metadon är marginellt mer potent än morfin
 - Vid upprepade doser – flera gånger mer potent och mer långverkande

Kombination av metadon och annan opioid

- Vid otillräcklig smärtlindring med opioid där blandsmärta föreligger.
- Behåll den första opioiden och lägg till peroralt metadon 2,5 mg x 2.
- Dosökning till 5 mg x 2 (max 10 mg x 2) inom några dygn om utebliven effekt.
- Behåll metadondosen vid god smärtlindring – ”fast NMDA-blockad” – och titrera fortsatt smärtlindring med den första opioiden.
- Om pat blir smärtlindrad och sederad – minska dosen av den första opioiden.

- McKenna M, Nicholson AB. *Use of methadone as a coanalgesic*. J Pain Symptom Manage 2011;42:e4-e6.
- Davies MP. *Evidence from basic research for opioid combinations*. Expert Opin. Drug Discov. 2012;7(2):165-178
- Wallace, E., et al., *Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: a case series*. J Palliat Med, 2013;16(3):305-9.
- Courtemanche F, Dao D, Gagné F et al. Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients. J Palliat Med. 2016 Sep;19(9):972-8
- Fürst P, Lundström S, Klepstad P et al. *Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment*. J Palliat Med 2017 Aug 9

...metadon – när?

- Vid svårbehandlad cancerrelaterad smärta:
 - Blandsmärta (nociceptiv och neuropatisk)
 - Vid tydliga tecken på central sensitisering, wind up
- Vid bristande effekt av förstahandsopioid:
 - Neurotoxicitet (myoklonus, OIH)
 - Svår njursvikt

Ketamin

- Den mest potenta NMDA-receptor blockeraren idag.
- Effekt också på kolinerg-, noradrenerg- och serotonerg transmission samt opioidreceptorer?
- Analgetisk effekt i subanestetiska doser.
- Ökar känsligheten för opioidbehandlingen.
- Kan ges iv/im/sc/po/pr/nasalt/spinalt.
- Biverkningar: (sällan vid låga doser)
 - Takykardi
 - Förhöjt intrakraniellt tryck
 - Hallucinationer, mardrömmar, känsla av överklighet
 - Motorisk oro
 - Salivation
- Om kognitiva biverkningar – ge bensodiazepin.

Ketamin vid smärta

- Fallstudier, retrospektiva och prospektiva studier på patienter med neuropatisk eller ischemisk smärta samt på svår cancerrelaterad smärta.
- Litteraturgenomgång 2006: Ketamin har smärtlindrande effekter i den palliativa populationen, särskilt i kombination med opioider.
- RCT på 185 patienter med cancerrelaterad smärta visar nedslående resultat – ej bättre än placebo, fler biverkningar
- Cochrane 2017: Nyttan med ketamin som tillägg till en opioid vid cancerrelaterad smärta är inte klarlagd. Fler studier behövs!

Legge J, Ball N, Elliott DP. "The potential role of ketamine in hospice analgesia: a literature review." *Consult Pharm.* 2006 Jan;21(1):51-7.

Hardy J, Quinn S, Fazekas B et al. "Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain." *J Clin Oncol.* 2012;30:3611-7

Bell RF et al. (2017) "Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain." *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Issue 6 CD003351.

Ketamin – när?

- Vid svår cancerrelaterad smärta
 - Blandsmärta (nociceptiv och neuropatisk)
 - Svårbehandlad neuropatisk smärta
 - Vid tydliga tecken på central sensitisering, wind up
 - Vid opioidinducerad hyperalgesi

Ketaminbehandling i praktiken

- Behandlingsstrategi vid Stockholms Sjukhem:
 - Inf Ketanest 25 mg/ml blandat med NaCl i 12 h beredning. Ges iv, initialdos 2,5 - 5 mg/h.
 - Utvärdering enligt schema inom 2 h, dostitrering i steg om 5 mg/h.
 - Ofta effekt vid dosen 5 – 15 mg/h.
 - Om effekt – lägsta möjliga underhållsdos, ev övergång till sc behl i pump eller peroral behandling.
 - Risk för inflammation runt nålen vid pumpbehl sc.

Ketaminbehandling i praktiken

- Behandlingsstrategi vid Stockholms Sjukhem forts:
 - Om behandlingsstart peroralt:
 - Starta med 5 – 15 mg x 3. Använd injektionsvätskan och blanda med juice i ett glas.
 - Öka varje dos i steg om 5 – 15 mg tills effekt eller biverkning
 - Om biverkningar:
 - Ökad trötthet, slöhet – minska opioiddosen
 - Hallucinationer mm – minska Ketanestdosen eller ge bensodiazepin.
 - Övergång till Metadon om god effekt av Ketanest?

Cannabis vid cancerrelaterad smärta

- Cannabis innehåller över 60 cannabinoider. Viktigast:
 - Tetrahydrocannabinol (THC)
 - Cannabidiol (CBD)
- Dessa bägge ingår i Sativex (smärta pga spasticitet vid MS)
- Systematisk genomgång av 8 RCT 2016 visar
 - Kan finnas viss effekt vid cancerrelaterad smärta i tillägg till opioider
 - Svaga evidens, inte alltid statistisk signifikans, metodologiska problem
 - Biverkningar vanliga – sederig, yrsel, kognitiv påverkan
- I nuläget kan cannabis inte rekommenderas vid cancerrelaterad smärta

Frågor för reflektion, del 2

- Reflektera över din egen erfarenhet av behandling med metadon och ketamin vid svår smärta:
 - Hur ser din erfarenhet ut?
 - Har dina patienter haft nytta av behandlingen?
 - Vilka problem har du stött på?

Dela gärna med gruppen i eftermiddagens diskussion
- Tar dina patienter upp frågor om cannabis?

Opioidrotation

- När patienten är **väl smärtlindrad** men har besvärande biverkningar:
 - Hallucinationer
 - Kognitiv svikt
 - Myoklonus
 - Uttalad trötthet
- Dosen av den nya opioiden skall vara 50 - 75 % av ekvianalgetisk dos enligt konverteringstabell.
- Vid **otillfredsställande smärtlindring** trots dosökning:
 - Annan smärtemekanism? Ny smärtanalys!
 - Byt opioid enligt konverteringstabell



Opioidinducerad hyperalgesi

- Ett tillstånd där opioidbehandlingen förvärrar smärtan istället för att lindra den
- Vid höga opioiddoser
- Smärtsystemet är i obalans, NMDA-receptoraktivering, ökad aktivitet av endogena opioidantagonister
- Behandling:
 - Byt till annan opioid och sänk samtidigt opioiddosen
 - NMDA-receptorblockad – metadon eller ketamin
 - Annan smärtemekanism?
- Kontakta gärna en smärtspecialist

Smärtpumpar



Smärtpumpar

- Indikationer:
 - Sväljningssvårigheter, illamående, försämrad GI-absorption, ileus
 - Nedsatt medvetandegrad, t ex i livets absoluta slutskede
 - Svårbehandlad smärta, behov av frekventa extradoser
 - Vid intratekal smärtbehandling
- Blandbarhet:
 - Läkemedel med liknande pH är ofta blandbara
 - De flesta palliativa läkemedlen är syror
 - Furosemid och ketorolak är baser
 - Späd lösningen med NaCl eller sterilt vatten (t ex till 20 ml):
 - Minskad risk för utfällningar/inkompatibilitet
 - Minskad risk för hudirritation

Ekvipotens – olika administreringsvägar

- 100 mg Morfin peroralt =
- 50 mg subkutan/intravenöst =
- 5 mg epiduralt =
- 0,5 mg intratekalt

Genombrottssmärtor

- En eller flera episoder av dagliga smärtgenombrott trots adekvat behandling av grundsmärtan.
- Förekommer hos cirka 2/3 av alla patienter med cancerrelaterad smärta.
- I genomsnitt tre episoder per dag, max intensitet inom 10 min, pågår vanligen upp till cirka 60 min.
- Olika typer:
 - Spontan
 - Vid rörelse
 - Procedurutlöst
- Påverkar livskvaliteten negativt
- Ofta svårbehandlad



Hur behandla visceral intermittent smärta?

- Ileus, koliksmärtor
 - Mekaniskt hinder
 - Ödem i tarmväggen, ascitesvätska
- Behandling:
 - Dålig (ingen) effekt av opioider på intermittent komponent. Bra mot kontinuerlig visceral smärta.
 - Antikolinergika – Buscopan 20 mg sc
 - COX-hämmare – Toradol (ketorolak) 30 mg iv/im/sc (Dynastat 40 mg är alternativ)
 - Antiemetika – Haldol, Postafen, Betapred
 - Antisekretion (minska volym kräkningar) – Buscopan, Sandostatin, Omeprazol

Hur behandla somatisk intermittent smärta?

- Omläggning av smärtande sår
 - Behandla grundorsaken, t ex infektion.
 - Basbehandling med paracetamol, COX-hämmare
 - Kortverkande opioid inför omläggning
 - Abstral/Effentora/Instanyl
 - Lokal morfinbehandling – öppna sår, inflammation
 - Morfinhydrokloridgel 1 mg/ml via apoteket
 - Appliceras direkt på sårytan, täckande förband
 - Effekt 12 – 24 timmar
 - Troligen litet systemiskt upptag

Smärta från skelettmetastaser

- Vanligaste orsaken till smärta hos cancerpatienter
- 1/3 av patienterna med skelettmetastaser har smärta
- Smärtmekanismer:
 - Nociceptiv somatisk smärta pga bendestruktion och lokal inflammation → sensitiserade perifera smärtfibrer
 - Neuropatisk smärta pga tumörorsakad destruktion av perifera nervfibrer
 - sensitiserat smärtsystem → konstant smärta + rörelserelaterad smärta → påverkar funktionsförmågan och ADL
- COX-hämmare, opioider, antineuropatiska läkemedel, **strålbehandling**, (bisfosfonater)

Bisfosfonater och denosumab

- Bisfosfonater (t ex pamidronat, zoledronsyra) hämmar den osteoklastiska benresorptionen
- Denosumab (Xgeva) gör samma sak via RANKL
- Förlänger tiden till debut av smärta och minskar incidensen av andra komplikationer vid skelettmetastaser
- Osäkert om substanserna har en direkt analgetisk effekt

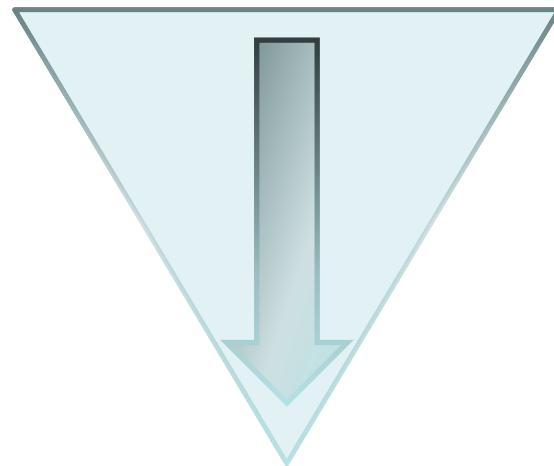
- Lucchesi M, Lanzetta G, Antinuzzo A et al. Developing drugs in cancer-related bone pain. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.005>

- Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S et al. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med.* 2017 Jan;31(1):5-25

Sammanfattande farmakologisk behandlingsstrategi

Svår smärta som inte lindras av peroral behandling:

1. Aktuell smärtmekanism(er)?
 - Inflammatorisk smärta – COX-hämmare, steroider
 - Neuropatisk smärta – gabapentin m fl
 - Existentiell smärta – använd teamets resurser
2. Gå över till parenteral administrering av opioid (iv/sc)
3. Opioidrotation?
4. Tillägg av lågdos metadon?
5. Försök med ketamin?
6. Spinal smärtlindring?
7. Perkutan kordotomi?
8. Palliativ sedering?



Tills slut...

- En bra smärtanalys är avgörande för resultatet!
- Lägg upp en behandlingsstrategi och gör ditt preparatval.
- Informera, utvärdera och justera.
- Våga fråga någon annan när du inte lyckas.



Frågor för reflektion, del 3

- Fundera över dina erfarenheter av behandling med smärt-pumpar:
 - Vilka patienter har bäst nytta av denna behandling?
 - Problem som du kan stöta på?
 - Tips och trix som du kan tänkas dela med gruppen i eftermiddagens diskussion?