

Hans Johansson, specialistläkare, Primärvårdsansluten hemsjukvård (PAH), Strängnäs vårdcentral, tidigare geriatriska kliniken, Södertälje sjukhus (hans.johansson.vst@mse.dll.se)

Staffan Arnér, docent, överläkare, Multidisciplinärt smärtcentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Genombrottssmärta – analys och terapi

En pilotstudie kring ett nytt läkemedel, transmukosalt fentanyl (Actiq)

■ I den palliativa vården är det inte ovanligt att smärtsignalen från en skadad vävnad bryter igenom en annars väl fungerande smärtlindring, med akut smärtökning som följd. Smärtans mönster i termer av »genombrottssmärta« har beskrivits med olika uttryck, t ex som intermittent men även uttryck som incident, episodisk, transitorisk, transient m fl termer föreligger i litteraturen [1]. En enhetlig internationellt accepterad definition av begreppet »genombrottssmärta« existerar ännu inte. Flera studier anger som dess karakteristiska:

- Bryter igenom en i övrigt stabil, god smärtlindring.
- Snabbt insättande, kort duration, i flertalet fall <30 minuter.
- Återkommande under dygnet i upprepade episoder.
- Ofta utbredning och lokalisation som underliggande »grundsmärta«.
- Ofta samma karaktär som underliggande smärta [2].

En del av svårigheterna i att kupera genombrottssmärta ligger i att starka opioider vid peroral tillförsel inte snabbt nog hinna ockupera respektive smärtreceptor. Vid peroralt intag av opioider fås smärtlindring först efter 20–30 minuter, maximal effekt efter ca 40–60 minuter [3]. Vid genombrottssmärta är det »för sent«, se ovan. Därför har vid genombrottssmärta den parenterala behandlingen kommit att bli frekvent använd inom det palliativmedicinska området med hjälp av t ex subkutan eller intravenös PCA-teknik (Patient Controlled Analgesic Therapy), vilket dock kräver teknologi i form av programmerbara infusionspumpar [4].

En svårighet i utformandet av behandlingen är att rätt tolka genombrottssmärtans bakomliggande mekanism och kliniska karakteristika beroende på om skadan drabbat somatisk, visceral eller neurogen vävnad. Tabell I illustrerar detta för smärtor av kontinuerlig och genombrottsnatur med relation till skadlig stimulering från somatisk, visceral respektive nervös vävnad.

Konkret innebär detta att man vid t ex skelettmetastasering och uppkomst av sk patologisk fraktur har att behandla ett genombrott relaterat till att patienten rör eller belastar sitt frakturområde. I fråga om viscera är det vanligaste exemplet spasm, som ofta kommer utan förvarning. Vid nervpåverkan innan nervsystemet blivit neuropatiskt omvandlat är det vanligt att denna typ av smärta »lever sitt eget liv« inklusive någon form av irritativ känseldysfunktion och paroxysmala utbrott.

Sammanfattat



Genombrottssmärta är vanligt i den palliativa vården. Enhetlig definition av begreppet saknas; karakteristiskt är snabbt insättande och kort duration. Underliggande smärtmekanismer varierar och kräver olika behandling. Behandlingsmetoder med snabbt insättande effekt är nödvändiga vid opioidbehandling.

Transmukosal tillförsel av fentanyl är en ny metod som undersökts i pilotstudie och som tillgodoser detta med hög grad av patientautonomi. Behandlingssvårigheter diskuteras i termer av relativ opioidresistens. Smärtdifferentiering är en förutsättning för behandlingsvalet.

Smärtdifferentiering som syftar till att mekanismeras analgetikabehandling saknas ofta i analgetikastudier [6]. Detta trots att differentiering av smärtmekanismer är en förutsättning för behandlingsval och resultat.

Vid en enkätundersökning 1992 gjorde knappt 50 procent av läkarna smärtanalys [8]. En revision i detta avseende publicerad 1999 visade tyvärr inte på någon som helst bättring [9].

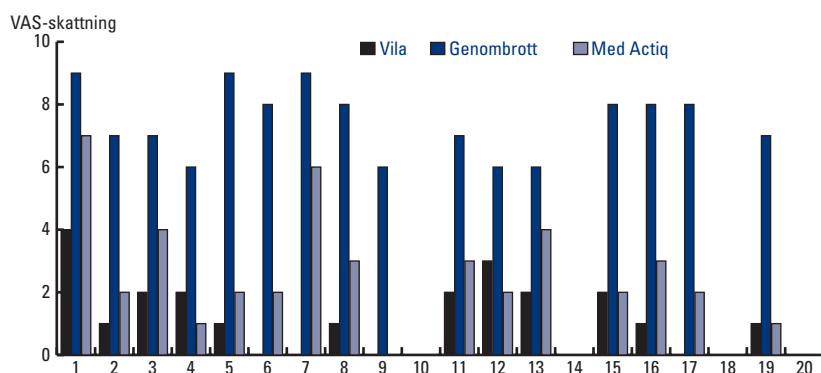
Det senaste decenniets snabba utveckling kring införandet av perorala opioider i beredningar för prolongerad verkan, liksom depåplåster för kutan administrering av den potenta opioiden fentanyl, har inneburit ett bekvämt sätt att hålla opioidnivån konstant i serum men skyddar inte alltid mot genombrottssmärta, vid vilka snabba serumkoncentrationsökningar krävs [10]. Fentanyl i beredningsformer för snabb absorption finns i dag både med transmukosal tillförsel [12] och som nasal spray [13]. Den förstnämnda har vi kliniskt prövat i en pilotstudie, där 20 patienter med någon av ovan beskrivna genombrottssmärta inkluderats.

Material och metod

Nio kvinnor och 11 män med medianåldern 58 år vårdades i den avancerade hemsjukvården eller i slutenvård, flertalet på grund av avancerad malign tumörsjukdom, inkluderades.

Tabell I. Smärtanalys vid cancersjukdom. Relevanta komponenter.

Smärtyper	Ursprung	Vanliga kliniska karakteristika
Somatisk		
kontinuerlig	Skelett, fascia, muskler, senor, hud, leder	Vällokaliserad, konstant. Refererad smärta. Ibland radierande.
intermittent	Skelett, fascia, muskler, senor, hud, leder	Aktivitetsrelation, muskelspasm.
Viscera		
kontinuerlig	Viss visceral vävnad, organkapslar, mesenterium	Djup, svårlokaliserad. Autonoma och somatiska reflexer. Refererad smärta.
intermittent	Intestinal obstruktion, urogenital spasm	Spontan intervallmönster. Hög intensitet. Sällan aktivitetsrelaterad. Refererad smärta.
Neurogen		
kontinuerlig	Perifera och/eller centrala nervsystemet	Utstrålning med neuro-anatomiskt korrelerbar distribution. Känselförändringar (t ex allodyni, dysestesi).
intermittent	Perifera och/eller centrala nervsystemet	Paroxysmalt lancinerande smärta. Ibland ej korrelerad till rörelse och kroppsläge (»smärtan lever sitt eget liv«).


Figur 1. Smärtskattning i Actiq-studien. 20 patienter ingick, fyra utan VAS-skattning.

Förutsättning för deltagande var pågående behandling med opioider i beredning med långsam frisättning, förekomst av genombrottssmärta samt bedömning att den till någon del var känslig för opioider.

Smärtanalys, bedömning av genombrottssmärta och registrering utfördes med hjälp av kvalitetssäkringsprotokoll. För bedömning användes även journalanteckningar. Smärtskattning utfördes enligt VAS då så var möjligt. Syftet var att få en första systematiserad svensk erfarenhet av den aktuella behandlingsformen avseende effekt och administrationsätt.

Patienterna erbjöds behandling med Actiq, en munapplikator för transkukosal administration av fentanyl. Applikatoren roteras över munslemhinnan under 15 minuter för maximal absorption. Det ger snabbt (inom några minuter, tack vare substansens höga fettlöslighet och goda penetration till CNS) terapeutisk nivå av fentanyl [15]. Patienterna erbjöds initialt en dos om 200 mikrogram för upptitrering till dos med bästa möjliga effekt.

Resultat

Sammanställning av smärtnivåer enligt VAS i vila, vid genombrottssmärta utan och med Actiqbehandling framgår av Figur 1. Resultatet för Actiq avser bästa möjliga skattning efter avslutad administrering, dvs efter 15 minuter. Effektdurationen utvärderades ej i denna studie.

God eller tillfredsställande smärtlindring med Actiq fick 13 patienter. Sex patienter upplevde smärtlindringen som dålig eller otillfredsställande. I en undergrupp med väldefinierad nociceptiv smärta från somatisk vävnad upplevde sju av åtta patienter god effekt. I undergruppen där en visceral smärtskomponent synes dominerande fick en av fyra god lindring.

En patient klarade ej att genomföra behandlingen. Sex pa-

tienter upplevde problem med administrationsformen, tre i sådan omfattning att de avbröt försöken. Sju av patienterna rapporterade biverkningar i samband med behandlingen, hos fem av dessa gällde det lokala besvär i munhålan.

Diskussion

Tanken att en snabb ökning av opioidkoncentrationen vid genombrottssmärta skulle kunna lösa många patienters extrema problem vid plötsliga skadesignaler från somatisk, visceral och nervös vävnad har delvis kunnat påvisas med parenteral metodik och intravenös tillförsel med PCA-teknik [16].

Smärtvården, även i livets slutskede, bör grundas på en hög grad av patientautonomi, där patienten själv ges möjlighet att ge sig en dos vid genombrottssmärta. Inte bara peroralt och parenteralt intravenöst utan också epiduralt och/eller intratekalt [4].

Utifrån ett mekanismbaserat perspektiv är det tänkbart att just genombrottssmärtan ur patofysiologisk synvinkel medieras via α -deltafibrer. Dessa mynnar inte alltid i opioidreceptorförsedda neuron i CNS. Detta kan diskuteras som orsak till att t ex förlossningssmärta, som är en visceral spasmsmärta, är resistent mot opioidbehandling [18]. Även andra data stöder relativ opioidresistens för visceral spasmsmärta, och erfarenhetsmässigt inkluderas ofta spasmolytika i adjuvans med opioider vid behandlingen. Den differentierade effekten av morfin på somatisk respektive visceral smärta är också i linje med en varierande duration av effekten hos den postoperativa smärtpatienten [20]. Detta har bidragit till diskussionen kring opioiders dikotoma egenskaper kliniskt, där patienten upplever smärtlindring antingen genom sedering eller genom en skäpta analgesi utan kognitiva biverkningar.

Djurexperimentiella data har indikerat möjligheter till oli-

II Patientfall

80-årig intellektuellt mycket välbevarad kvinna med lungcancer, metastaserande till kotpelare, bäcken och lårben. Behandlades med stora doser peroralt morfin i beredning med långsam frisättning samt vid behov morfin subkutant. Sjukhusvårdad.

Helt sängliggande, behov av två personers hjälp för att sätta sig upp och förflytta sig till rullstol. Nedstämd, till och från somnolent. Kunde ej längre läsa eller skriva. Matleda, fick stöddropp.

Smärtanalys visade två olika smärtor:

A) Kraftig, tydlig rörelsekorrelerad smärta kring bäcken och höger höft. VAS i vila 1–2, vid rörelse 8–9.

B) Djup, dov smärta, konstant med utstrålning ned i höger ben till knät, VAS 1–2. Dysestesi i drabbat område.

Smärta A bedömdes som nociceptiv genombrottssmärta, Smärta B som neuropatisk smärta.

Opioiddosen reducerades med ca 40 procent. Byte av substans och administrationsform till depåplåster. Tillägg med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID. Patienten blev betydligt piggare: vaken, åt själv, läste dagstidning.

Genombrottssmärtan oförändrad. Morfin subkutant vid behov ersattes med munapplikator Actiq, dosen upptitrades till 400 mikrogram. God effekt. Återfick autonomi, kunde själv ta sig ur sängen. Klarade toalettbesök och kortare promenader. Löste morgontidningarnas korsord, åt och drack med god aptit. Smärta A över-skred ej VAS 2 efter insättandet av transmukosalt fentanyl.

Smärta B oförändrad men fördrögs väl av patienten. Hon kunde utskrivas till hemmet med 3–6 Actiq dagligen som enda mediciner vid behov. Fortsatt god effekt sedan dosen ökades till 600 mikrogram efter en tid.

ka modulering av smärta beroende på olika receptor- och modulatoriska system kopplade till ursprunget för den smärtsamma stimuleringen [21].

Den skillnad i behandlingsresultat som vi såg i pilotstudien, där smärtor med ursprung i somatisk vävnad svarade betydligt bättre än de med ett ursprung i visceral vävnad, bör enligt vår mening tolkas i ljuset av ovanstående erfarenheter och kunskap. När det gäller neuropatisk smärta är det också angeläget att ur mekanismsynpunkt differentiera mellan olika typer av nociceptiva element i jämförelse med etablerad neuropati, som har ett annat svarsmönster för opioider [11].

Genombrottssmärtans dignitet och problematik i det palliativmedicinska perspektivet gör att det finns ett uttalat behov av nya beredningar inom området för snabb distribution och med enkel metodik. Tillförseln av transmukosalt fentanyl i form av Actiq kommer sannolikt att ge en ytterligare ökad kvalitet i denna smärtvård. I vår pilotstudie uppskattades administrationsformens lättillgänglighet och den höga grad av patientautonomi den medger. Samtidigt kräver den en icke obetydlig patientmedverkan, vilket i några fall var en svårighet på grund av patientens dåliga allmäntillstånd och nedsatta kognitiva förmåga. Administrationsformens snabba tillslag kan sannolikt utgöra en lockelse ur missbrukssynpunkt (så var fallet hos en av patienterna som ingick i studien), vilket manar till observans vid det fortsatta användandet.

Smärtans mekanismer vid denna typ av problem bör ytterligare undersökas och diskuteras, men än så länge finns inte en tillräckligt utvecklad mekanismbaserad klassifikation av smärta, vilket fördröjt den kliniska smärforskningen [23]. För att arbeta vidare med problemområdet har relativt nyligen »Nordic Group on Break-through Pain« bildats med representation av smärtspecialister från de olika skandinaviska länderna. Vår pilotstudie var en förutsättning för att erhålla licens från Läkemedelsverket avseende Actiq innan detta god-

kändes. Positiva rapporter om nasalt tillfört fentanyl kan illustrera alternativa lösningar [13].

Sammanfattningsvis visar vår pilotstudie, liksom internationella studier tidigare [24], att alternativ till teknologikrävande metoder vid behandling av genombrottssmärta redan finns, men de behöver utforskas vidare.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Portenoy RK, Hagen NA. Break-through pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
- Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000;21:265.
- Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:388-402.
- Smärtbehandling i livets slutskede [rapport]. Stockholm: Socialstyrelsen, 2001.
- Arner S, Meyerson BA. Skilj på smärta och smärta. En förutsättning för val av rätt behandling är att smärtgenererande mekanismer differentieras. *Läkartidningen* 2001;98:51-62.
- Arner S, Killander E, Westerberg H. Dåligt ledarskap bakom dålig smärtvård. *Läkartidningen* 1999;96:33-6.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-30.
- Vecht CJ. Nociceptive nerve pain and neuropathic pain[letter]. *Pain* 1989;39:243-4.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999;79:301-12.
- Zeppetella G. An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer-related breakthrough pain: A pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:253-8.
- Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, LeMaire L, Ashburn MA, Hague BI, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991;75(2):223-9.
- Tamsen A. Patient-controlled analgesic therapy [dissertation]. Uppsala: Uppsala universitet; 1981.
- Olofsson CH, Ekblom A, Ekman-Orderberg G, Hjelm MA, Irestedt L. Lack of analgesic effect of systematically administered morphine or pethidine on labor pain. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:968-72.
- Stenseth R, Sellevold O, Brevik H. Epidural morphine for postoperative pain. Experiences with 1085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:148-56.
- Schmauss C, Yaksh T. In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu-, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228:1-12.
- Gear RW, Miakowsky C, Gordon NC, Paul S, Heller PH, Levine JD. Significantly greater analgesia in females compared to males after kappa-opioids. *Nature Medicine* 1996;2:1248-50.
- Woolf C, Bennett G, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998;77:227-9.
- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate; Randomized double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):611-6.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://larkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad