

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210316

Intratekal eller epidural smertebehandling til patienter med kræft

Siri Stistrup Rasmussen¹ & Lene Jarlbæk²

1) Palliativ Enhed, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) REHPA, Videncenter for Rehabilitering og Palliation, Odense Universitetshospital og Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V04210316

HOVEDBUDSKABER

- Neuraksial smertebehandling kan give effektiv lindring til nogle patienter med refraktære kræftrelaterede smerter.
- Intratekal analgesi kan gives over en længere periode og kan varetages i hjemmet med relevant support og oplæring.
- Indikationen skal stilles af speciallæger med et indgående kendskab til patientens smerteoplevelse og til procedurernes fordele og ulemper

Smerte hos patienter med fremskreden kræft er et hyppigt og frygtet symptom. Det anslås, at over 80% af patienterne med kræftrelaterede smerter kan behandles tilfredsstillende med konventionel farmakologisk smertebehandling ved anvendelse af principperne i WHO's analgetiske trappe [1]. Der rester dog en mindre gruppe patienter, der ikke kan opnå acceptabel smertelindring ud fra disse behandlingsprincipper [2, 3]. De patienter kan opleve svær fysisk og psykisk lidelse, så det er vigtigt, at læger kender til og overvejer andre behandlingsprincipper, som kan være relevante at iværksætte.

Neuraksial smertebehandling, hvor analgetika gives via et kateter epiduralt eller intratekalt kan være en effektiv behandlingsmulighed for nogle af disse patienter [2, 4]. Den tætte relation til medulla spinalis betyder, at små volumina af analgetika kan medføre en tilfredsstillende smertelindring samtidig med en ringe systemisk absorption af lægemidlerne og dermed færre bivirkninger.

PRAKTISK PROCEDURE

Ved både epidural og intratekal analgesi anlægges kateteret i lokalbedøvelse på et niveau, der er valgt ud fra smertens lokalisering. Kateteret testes med et lokalanalgetikum, hvorefter det tunneleres subkutant til at munde ud lateralt i flanken. Der tilkobles et filter, en infusionsslange og en programmerbar pumpe påsat en kassette med den valgte medicinblanding.

Medicinen indgives kontinuerligt og titreres langsomt til tilfredsstillende analgesi. Metoden rummer mulighed for, at patienten selv kan administrere bolusinfusioner ved behov.

Der vil ofte være behov for løbende dosisjustering, i takt med at kræftsygdommen progredierer, og smerteoplevelsen ændres.

DEN NUVÆRENDE EVIDENS

De første studier af intratekalt administreret morfin til behandling af smerter hos patienter med kræft blev udført i slutningen af 1970'erne. Der er kun udført få kliniske randomiserede studier, hvor neuraksial og konventionel smertebehandling er sammenlignet [2, 4, 5], men trods den sparsomme evidens understøtter studier, at metoden kan give god analgesi til udvalgte patienter [5, 6].

HVILKE PATIENTER KAN EGNE SIG TIL NEURAKSIAL ANALGESI?

Neuraksial analgesi er et invasivt indgreb, som kræver ekspertise og tæt opfølgning, så nøje selektion af patienterne til proceduren er vigtig. Nedenstående parametre bør være opfyldt.

Refraktære smerter

Patienten skal have refraktære, stærke smerter, som er vedvarende trods konventionel farmakologisk behandling, eller uacceptable bivirkninger af de afprøvede behandlingsstrategier [7]. Forinden skal følgende have vist sig at være utilstrækkeligt til smertelindring: dosisøgning og sufficient varighed af de afprøvede lægemidler, skift imellem forskellige administrationsformer, rotation af opioider og tillæg af relevante adjuverende analgetika [6, 7, 8]. Mulighederne for pallierende strålebehandling og/eller kemoterapi skal være vurderet og eventuelt forsøgt. Desuden skal patientens smertetilstand være vurderet ud fra et tværfagligt helhedsbillede, så psykosociale og eksistentielle problemer, som kan være med til at påvirke smerteoplevelsen, er håndteret [7-10].

Smertens og sygdommens lokalisering

Smerterne skal være velafgrænsede, da neuraksial smertebehandling giver analgesi i et område, som strækker sig over få dermatomer [11]. Smerter, som skyldes intratorakale, intraabdominale eller pelvine tumorer, og smerter, som er forårsaget af tryk på eller indvækst i nerveplexus, eller andre smertegivende årsager i disse regioner er bedst egnede til neuraksial analgesi [11].

Anatomiske forhold

Inden kateteret placeres, er det vigtigt at kende patientens sygdomsudbredelse. Eventuelle epidurale eller intraspinale metastaser kan påvirke de anatomiske forhold og forårsage spinal eller foraminal stenose. Det kan både komplicere kateteranlæggelsen og have indflydelse på flowet af cerebrospinalvæsken og dermed have en indvirkning på lægemidlernes distribution [9, 12].

Kontraindikationer

Absolutte kontraindikationer mod neuraksial analgesi er forhøjet intrakranielt tryk og lokaliseret infektion i eller omkring indstikstedet [6]. Relative kontraindikationer er de fleste former for koagulopatier, systemisk infektion eller sepsis [9].

VALG AF LÆGEMIDLER TIL NEURAKSIAL ANALGESI

I 2017 publicerede the Polyanalgesic Consensus Conference anbefalinger for valg af lægemidler, startdoser, maksimaldoser og -koncentrationer til neuraksial smertebehandling af maligne og nonmaligne smerter [13]. Anbefalingerne er baseret på en gennemgang af den eksisterende litteratur og en konsensusbeslutning [13]. De hyppigst anvendte lægemidler til epidural og intratekal analgesi er opioider, lokalanæstetika, ziconotid og clonidin.

Ziconotid administreret intratekalt som monoterapi har dokumenteret effekt på kræftrelaterede smerter [13-15]. Opioider kan indgives som monoterapi både epiduralt og intratekalt [13, 15]. Litteraturen tyder dog på, at et opioid i kombination med bupivacain virker synergistisk og er mere effektivt end monoterapi til kræftrelaterede smerter [2, 13]. Clonidin kan tillægges ved neuropatiske smerter, hvor præparatet potenserer den analgetiske effekt af opioider og lokalanæstetika [2, 13, 16].

Valg af lægemidler, herunder om der skal vælges hydrofile eller lipofile opioider, beror på et klinisk skøn, hvori der indgår overvejelser om alder, smertetype, smertelokalisation, tidligere opioideksponering, forventet restlevetid, bivirkninger, risici og erfaring hos behandleren [13, 16].

Fordele og ulemper ved henholdsvis intratekal og epidural analgesi

Der er aldrig lavet klinisk randomiserede studier, hvor de to metoder er sammenlignet direkte med hinanden, men i flere undersøgelser belyses deres fordele og ulemper hver især [12, 17].

Intratekal analgesi

Intratekal analgesi anbefales ved forventet behandlingsvarighed længere end nogle uger, da denne administrationsform erfaringsmæssigt kan bevare den analgetiske effekt i længere tid [10, 13, 17].

Hvis smerterne er vanskelige at afgrænse præcist og breder sig over flere dermatomer, vil intratekal analgesi være at foretrække. Lægemidlerne blander sig med cerebrospinalvæsken, og de er derfor virksomme over et større område end ved epidural administration, som virker mere

segmentært [11].

Ækvivalgetiske doser af morfin givet intratekalt refereres ofte at være hhv. 100 og ti gange mindre, end hvis det gives intravenøst og epiduralt. Evidensen for den præcise omregningsfaktor er ringe [18], men trods dette vil døgn doserne være betydeligt mindre ved intratekal end ved epidural administration. Det betyder sjældnere skift af medicinkassetten, hvilket er en væsentlig fordel, hvis patienten har et ønske om at befinde sig i eget hjem, hvor kassetteskift og kateterpleje kan foretages af hjemmesygeplejersker.

Langtidsbehandling med intratekal analgesi kan øge risikoen for, at der ved kateterspidsen dannes et granulom, som kan trykke på medulla spinalis og medføre varig neurologisk skade. Risikoen for granulomdannelse øges ved indgift af høje koncentrationer af hydrofile opioider over en længere periode [12]. Det er en sjælden komplikation, som hyppigst er beskrevet hos patienter med kroniske smerter pga. deres længere levetid og dermed længere eksponering for opioider administreret intratekalt [12].

Epidural analgesi

Epidural analgesi anbefales som regel ikke ved forventet behandlingsvarighed længere end nogle få uger. Kateterdisplacering og

-dysfunktion er i litteraturen beskrevet hyppigere ved epidural end ved intratekal analgesi [17]. Dysfunktioner ved epidurale katetre kan formentlig forklares med fibrosedannelse af dura over tid. Herved kompromitteres diffusionen af medicinen fra epiduralrummet og ind mod medulla, og den analgetiske effekt reduceres [7, 12, 17].

Ved smertelokalisation torakalt eller højere er pladsen mellem dura og medulla spinalis ganske snæver. På dette niveau kan epidural analgesi være at foretrække, da risikoen for læsion af medulla er mindre ved anlæggelse af et kateter i epiduralrummet frem for intratekalt [11].

Risici og komplikationer ved neuraksial analgesi

Der kan være risiko for blødning ved kateteranlæggelsen. Blødningen vil oftest være superficiel og ubetydelig ved indstikstedet eller ved udstikstedet i flanken. Intraspinal og epidural blødning kan forekomme og kan være alvorlig. Blødningskomplikationer er sjældne, når retningslinjerne for antikoagulationsbehandling overholdes [16].

Infektion kan opstå lokalt i hud/subcutis, men dybere og alvorligere infektioner som meningitis og epidural absces kan også forekomme. Indgangsporten antages i de fleste tilfælde at være kateterspidsen, hvor et antimikrobielt filter reducerer den overordnede set lille risiko for infektion [19]. Optimale procedurer for skift af kassetter, filtre og infusionsslanger i forhold til infektionsrisici synes dog ikke at være fastlagt [19].

Indgift af opioid intratekalt og epiduralt kan medføre generelle bivirkninger som obstipation, kvalme, opkastninger og hudkløe. De forekommer dog sjældent hos patienter med kræft, da de sædvanligvis allerede er i behandling med opioider [16]. Af samme årsag er

respirationsdepression sjældent ved neuraksial analgesi [16].

Motorisk påvirkning af underekstremiteterne kan forekomme. Det er en uønsket bivirkning, som afhænger af bupivacaindosis [16]. Målet er at dosere lægemidlerne, så patienterne oplever tilfredsstillende analgesi og samtidig bevarer gangfunktionen. Sensorisk påvirkning kan også forekomme pga. bupivacains virkning på de blokerede dermatomer [16].

Nogle patienter vil opleve urinretention, hvor der kan blive behov for at anvende kateter à demeure. Urinretention er oftest forbigående, men kan være vedblivende [14].

Ved svigt af analgesi pga. kateterdisplacering vil patienten oftest få voldsomme smerter ganske hurtigt. I så fald vil der være behov for intensiv observation og smertebehandling under indlæggelse, indtil kateteret kan genanlægges.

Komplikationer med kateter, slanger, filter og medicinpumpe vil i de fleste tilfælde kunne løses, hvis den rette erfaring og ekspertise er til stede – også i hjemmet.

ORGANISATORISKE FORHOLD

Neuraksial smertebehandling kan varetages i hjemmet, men proceduren forudsætter et veletableret samarbejde mellem en specialiseret palliativ enhed, en anæstesiologisk afdeling og kommunens hjemmesygeplejersker.

Ansvars- og opgavefordelingen kan være som følger: Indikationen stilles af læger i en specialiseret palliativ enhed, hvor der er et godt tværfagligt kendskab til patientens smerteoplevelse og de tidligere afprøvede farmakologiske og nonfarmakologiske behandlinger. Anæstesiologisk afdeling anlægger kateteret og tester det. Palliationslæger med kendskab til metoden og præparatvalget planlægger og påbegynder medicinering og optitrering under indlæggelse samt opfølgning efter udskrivelse. Kateterpleje, skift af filter og medicinkassetter samt håndtering af pumpen skal varetages af sygeplejersker med erfaring heri både i forbindelse med indlæggelsen og ved udskrivelsen til hjemmet, hvor hjemmesygeplejerskerne i patientens hjemstedskommune eventuelt skal oplæres i proceduren. Ansvaret for behandlingen skal være kendt og velbeskrevet. Ved komplikationer skal vejledning ved kompetent personale og mulighed for sygehusindlæggelse være let tilgængelig.

KONKLUSION

Patienter med kræft og svære smerter samt et livsperspektiv, der rækker længere end nogle få uger, og hvor andre muligheder for smertelindring er udtømte, bør overvejes som kandidater til neuraksial smertebehandling. For nogle vil det være den eneste mulighed for effektiv lindring og forbedring af deres livskvalitet i den sidste tid. Derfor er det vigtigt, at læger og andet sundhedspersonale kender til denne mulighed, så de kan kontakte specialister i palliativ smertelindring og eventuelt henvise patienten til en specialiseret palliativ enhed med henblik på

denne behandling.

Intratekal og epidural analgesi som behandlingstilbud kræver et veludviklet organisatorisk netværk, nogle velbeskrevne procedurer og et godt tværfagligt samarbejde. Behandlingen skal varetages på specialistniveau for at mindske risikoen for alvorlige komplikationer og bivirkninger.

Korrespondance *Siri Stistrup Rasmussen*. E-mail: sirirasmussen@dadlnet.dk

Antaget 7. september 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 8. november 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V04210316

SUMMARY

Intrathecal or epidural analgesia for patients with cancer

Siri Stistrup Rasmussen & Lene Jarlbæk

Ugeskr Læger 2021;183:V04210316

Pain is one of the most distressing symptoms for patients with advanced cancer. Most patients are treated successfully with conventional pain management. However, some patients will suffer from refractory pain, and for those neuraxial analgesia should be considered as an option. This review summarises the recent evidence for the procedure, with regard to indications, which drugs to use, and how to manage the risks and side effects. Benefits and disadvantages of intrathecal or epidural analgesia are discussed.

REFERENCER

1. Shug SA, Zech D, Dörr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:27-32.
2. Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRO) Opioid Guidelines Project. *Palliat Med* 2011;25:560-77.
3. Zech DFJ, Grond S, Lynch J et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.
4. Kurita GP, Benthien KS, Nordly M et al. The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:1103-15.
5. Myers J, Chan V, Jarvis V, Walker-Dilks C. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care in Cancer* 2010;18:137-49.
6. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based

recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:58-68.

7. Deer T, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation. *Neuromodulation* 2014;17:711-5.
8. Fallon M, Giusti R, Aielli F et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29:166-91.
9. Deer TR, Smith HS, Burton AW et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:283-312.
10. Smyth CE, Jarvis V, Poulin P. Brief review: neuraxial analgesia in refractory malignant pain. *Can J Anesth* 2014;61:141-53.
11. Kaasa S, Loge JH. Palliasjon. *Nordisk Lærebok* 2016:440-50.
12. Farquhar-Smith P, Chapman S. Neuraxial (epidural and intrathecal) opioids for intractable pain. *Br J Pain* 2012;6:25-35.
13. Deer TR, Pope JE, Hayek SM et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation* 2017;20:96-132.
14. Bruel BM, Burton AW. Intrathecal therapy for cancer-related pain. *Pain Med* 2016;17:2404-21.
15. Deer TR, Pope JE, Hanes MC, McDowell GC. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as firstline options. *Pain Med* 2019;20:784-98.
16. Deer TR, Pope JE, Hayek SM et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): recommendations for intrathecal drug delivery: guidance for improving safety and mitigating risks. *Neuromodulation* 2017;20:155-76.
17. Crul BJ, Delhaas EM. Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients: a review of 140 cases. *Reg Anesth* 1991;16:209-13.
18. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Maloney J et al. Survey of pain specialists regarding conversion of high-dose intravenous to neuraxial opioids. *J Pain Res* 2016;9:693-700.
19. Aprili D, Bandschapp O, Rochlitz C et al. Serious complications associated with external intrathecal catheters used in cancer pain patients. *Anesthesiology* 2009;111:1346-55.