

Smärtlindring i livets slutskede

– ny rekommendation

Epidemiologi och diagnostik

Inledning

Smärtbehandling i livets slutskede ska alltid ses i ett helhetsperspektiv där smärtan är ett av flera vanliga och oftast samtidigt förekommande symtom. Helhetsperspektivet innebär uppmärksamhet på det fysiska lidandet men också på den psykiska smärtan, social problematik och separation samt existentiella och andliga dimensioner av lidande hos människan i livets slutskede. Vårt perspektiv är livets slutskede i vid bemärkelse gällande alla diagnoser och åldrar i långt framskridet skede av sjukdom. De flesta dödsfall sker efter kortare eller längre tids sjukdom eller ålderssvaghet och endast cirka 20 % av alla dödsfall är oväntade eller plötsliga. Sjukdomsförloppet för olika diagnoser varierar. Hos patienter med organsvikt såsom vid KOL och hjärtsvikt är det vanligt med upprepade akuta livshotande försämringsperioder medan patienter med exempelvis demens, diabetes och neurologiska sjukdomar ofta har ett mer utdraget förlopp. Cancersjukdomar ter sig också olika i slutskedet och behandlingsrelaterade och potentiellt livshotande försämringar förekommer vid palliativt syftande behandling mot tumören.

Det är viktigt att identifiera var i sjukdomsförloppet patienten befinner sig för att kunna föra en meningsfull dialog om målsättningen med vård och behandling och att kunna erbjuda adekvat smärt- och symtomlindring på rätt vårdnivå.

Många gånger är det relevant att tala om *tidig palliativ fas* då behandling av grundsjukdomen inte längre syftar till bot men kan syfta till livsförlängning och oftast även till bibehållen eller ökad livskvalitet. I *sen palliativ fas*, det vill säga palliativ vård i livets slutskede, är syftet bibehållen eller ökad livskvalitet, inte livsförlängning. Att tala om palliativa sjukdomsfaser, övergången mellan olika faser och brytpunkter är meningsfullt inte enbart för cancerpatienter utan terminologin är relevant för alla sjukdomar; exempelvis kan långt framskriden hjärtsvikt innebära att patienten befinner sig i sen palliativ fas.

Senast när patienten går in i en sen palliativ fas bör ansvarig läkare diskutera målsättningen med vården och planera tillsammans med patient och närstående. När patienten är döende finns en sista chans att se till att döendet blir så lite påfrestande som möjligt för både patienten och de närstående. Det är viktigt att identifiera när döden är nära förestående för att kunna förbereda anhöriga och vårdpersonal på att slutet väntas inom timmar till dagar. Det behövs kontroll av att relevanta läkemedel är ordinerade för att vid behov kunna optimera symtomkontrollen dygnet runt.

Flera viktiga parametrar som avser vårdkvalitet inklusive smärtlindring registreras efter döden i Svenska Palliativregistret (www.palliativ.se). Resultat från registret kan användas för att internt förbättra vården av döende.

Definition av palliativ vård enligt WHO, 2002

Palliativ vård bygger på ett förhållningssätt som syftar till att förbättra livskvaliteten för patienter och anhöriga vid livshotande sjukdom. Palliativ vård förebygger och lindrar lidande genom tidig upptäckt, noggrann analys och behandling av smärta och andra fysiska symtom samt erbjuder psykosocialt och existentiellt stöd.

Palliativ vård

- lindrar smärta och andra plågsamma symtom,
- bekräftar livet och betraktar döendet som en normal process,
- syftar inte till att påskynda eller fördröja döden,
- integrerar psykologiska och existentiella aspekter i patientens vård,
- erbjuder organiserat stöd till hjälp för patienter att leva så aktivt som möjligt fram till döden,
- erbjuder organiserat stöd till hjälp för familjen att hantera sin situation under patientens sjukdom och efter dödsfallet,
- tillämpar ett teambaserat förhållningssätt för att möta patienters och familjers behov samt tillhandahåller, om det behövs, även stödjande och rådgivande samtal,
- befrämjar livskvalitet och kan även påverka sjukdomens förlopp i positiv bemärkelse,
- är tillämpbar tidigt i sjukdomsskedet tillsammans med terapier som syftar till att förlänga livet såsom cytostatika och strålbehandling,
- omfattar även sådana undersökningar som är nödvändiga för att bättre förstå och ta hand om plågsamma symtom och komplikationer.

Definition av smärta

Smärta är en obehaglig och emotionell upplevelse till följd av verklig eller hotande vävnadsskada eller beskriven i termer av sådan skada. Denna definition innebär att smärta är det som personen, som upplever smärtan, uppger att det är och smärta existerar då personen uppger att den existerar, den är alltså subjektiv.

Epidemiologi

Smärta är vanlig i livets slutskede och förekommer hos 50–100 % av alla patienter med avancerad cancersjukdom och hos över 50 % i många andra sjukdomsgrupper. Prevalensstudier finns men är svåra att jämföra på grund av skillnad i studiedesign och patientpopulationer. Andra vanliga symptom i livets slutskede är andnöd, matleda, illamående, oro, nedstämdhet och orkeslöshet ("fatigue").

Smärtdiagnostik

Såväl diagnostik som behandling av smärta ska baseras på den underliggande smärtmekanismen. Smärta bör därför analyseras på samma sätt oavsett orsak eller underliggande sjukdom. Det innebär att anamnes och smärtstatus bör leda fram till en bedömning av om den fysiska smärtkomponenten är nociceptiv, det vill säga utgående från smärtstimulering av nociceptorer i vävnaden, eller om smärtan har sin grund i en skada eller dysfunktion i det perifera eller centrala nervsystemet, så kallad neuropatisk smärta.

I status inkluderas inspektion av berört område avseende rodnad, svullnad samt palpation för att undersöka eventuell värmeökning och ömhet talande för inflammation. Neurologisk status vid misstanke om en neuropatisk smärtkomponent inkluderar undersökning av nervfunktion genom test av kyla, värme, smärta och lätt beröring. Denna smärtpatofysiologiska grund behöver kompletteras med andra perspektiv såsom förekomst av smärtgenombrott eller annan variation av smärtans intensitet, smärtutlösande faktorer, effekt av insatt farmakoterapi, psykologiska komponenter med oro och ångest samt eventuella biverkningar av behandlingen.

Det är av största vikt att identifiera såväl nociceptiv som neuropatisk smärta då behandlingen skiljer sig åt. Ibland finns nociceptiv och neuropatisk smärta samtidigt och ibland är smärtan psykogen, existentiell eller idiopatisk. Komplicerande faktorer för framgångsrik smärtbehandling kan vara obehandlad neuropatisk smärta, förekomst av genombrottssmärta trots bra grundläggande smärtlindring, psykologisk belastning, tidigare eller aktuell överkonsumtion av alkohol eller narkotika och kognitiv dysfunktion. Det är angeläget med samråd

mellan minst två kollegor när insatt behandling inte ger tillfredsställande effekt. Detta gäller speciellt vid behandling med ovanliga preparat, vid risk för biverkningar eller om sedering övervägs.

Smärtanalys

Följande anamnestiska parametrar och undersökningsfynd bör bedömas i en analys av smärtsituationen hos en patient i livets slutskede:

- **Intensitet:** vila, rörelse, smärtgenombrott.
- **Tidsperspektiv:** variation över dygnet, akut, nyttkommen, kronisk, smärtgenombrott.
- **Utlösande faktorer:** kända, okända, påverkbara.
- **Lokalisation.**
- **Orsak:** relation till aktuell sjukdom, cancerrelaterad, samtidig inflammation.
- **Smärtstatus:** smärtutbredning, sensibilitet, rodnad, svullnad, värmeökning, palpationsömhet.
- **Smärtmekanism:** nociceptiv, neuropatisk.
- **Psykologisk påverkan:** oro, ångest, stress, missbruk.
- **Påverkan på livskvalitet:** funktion, ADL, vardagliga aktiviteter.
- **Behandling:** grundbehandling, behandling vid behov, hjälper/hjälper inte.
- **Biverkningar av insatt behandling:** obstipation, illamående, trötthet eller annan kognitiv påverkan.

Smärtskattning

En förtroendefull och lugn dialog med patienten är förutsättningen för en bra smärtanamnes och en bra skattning av smärta. Att som komplement använda sig av systematisk och upprepad skattning av smärta med hjälp av ett skattningssinstrument och efterföljande dokumentation kan förbättra och kvalitetssäkra smärtbehandlingen. Det är viktigt att patientens subjektiva skattning respekteras och dokumenteras eftersom det inte går att se på en patient hur ont han eller hon har. Flera studier visar att patienter skattar smärta högre än vårdpersonal. Detta i motsats till ångest där patienter tenderar att skatta ångestnivå lägre än när personalen gör skattningen. Smärtskattning möjliggör ett gemensamt språk vid tal om smärtintensiteten och bedömning av effekten av insatt behandling. På detta sätt undviks också underdiagnostik av patientens smärta. Smärtlindring baserad på hur vårdpersonalen "läser av" patientens smärta är den vanligaste orsaken till otillräcklig smärtlindring.

Val av skattningssinstrument kan variera beroende på verksamhet och patienter. Den Visuella Analoga Skalan (VAS) är mest känd men i stället för att mäta antalet milli-

Några exempel på vanliga orsaker till smärta i livets slutskede relaterat till olika sjukdomsgrupper.

Demens	Cancer	KOL	Hjärtsvikt	Diabetes
Fraktur	Skelettmetastas	Osteoporos	Koronarinsuff/hjärtsvikt	Neuropati
Decubitalsår	Tumörinfiltration i nervplexa	Myalgi	Ischemisk smärta/andnöd	Ischemisk smärta

meter på den 100 millimeter långa skalan används oftast en motsvarande elvgradig NRS-skala från 0 till 10 (Numeric Rating Scale). Intensitetsskattning av smärta utgör en vanlig kvalitetsindikator såväl i Socialstyrelsens riktlinjer för vissa cancerformer som i många lokala vårdprogram och i kvalitetsuppföljningar. Det finns flera andra instrument som används i palliativ vård, exempelvis det sammansatta instrumentet ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale) som har tio parallella NRS-skalar för smärta och andra symtom. För barn används exempelvis FLACC (F = Face, L = Legs, A = Activity, C = Cry, C = Consolability) eller en ansikts-skala. För kognitivt sviktande patienter kan "Abbey pain scale" vara ett alternativ.

Kliniska och etiska överväganden

Smärta i livets slutskede är en laddad och väldigt angelägen fråga hos allmänheten och är kanske den faktor som skapar mest ångest och oro, inte minst hos patienter som drabbats av en sjukdom med kort förväntad överlevnadstid. Det är mycket angeläget att svårt sjuka patienter vet att smärta, och andra plågsamma symtom, kan lindras. Redan tidigt kan det vara bra att informera om att läkaren oftast kan lindra smärta men det går inte att lova att all smärta kommer att försvinna. Behandlingen kan också bli till priset av biverkningar som sänkt vakenhet eller nedsatt kognitiv förmåga.

Det finns flera föreställningar om smärta och smärtbehandling som skiljer sig från vetenskapligt grundad kunskap, såsom exempelvis "ingen har dött av lite smärta". En annan felaktig uppfattning, som präglat synen på smärta och döende, är att smärta är en oundviklig komponent vid döendet. En tredje missuppfattning är att morfin har bra effekt, men används bara i livets slutskede eftersom morfin förkortar livet. Toxiciteten vid långvarig opioidbehandling är dock låg medan den akuta toxiciteten vid överdosering är hög. Vid höga doser ökar också risken för obehagliga biverkningar såsom illamående, hallucinos eller konfusion.

När livets slut närmar sig medför sjukdomen i sig ofta att vakenhet och kognition reduceras. Om smärtan i denna situation inte går att lindra på annat sätt kan analgetikabehandlingen kompletteras med sedativa/hypnotika. Dessa medel har ingen direkt analgetisk effekt, men i kombination med analgetika medför behandlingen ofta god symtomlindring. På motsvarande sätt har opioider ingen primär anxiolytisk effekt. Den vanliga uppfattningen att opioider är bra mot ångest beror troligen på att människor med smärta, via reflexer i CNS, ofta upplever ångest. När smärtan reduceras, minskar även ångesten. Människor med ångest utan smärta blir oftast inte förbättrade av opioider.

Smärta är ett livsnödvändigt varningssystem vars syfte är att skydda organismen för skada/sjukdom. Men denna alarmfunktion påverkar nervsystem och endokrina mekanismer på ett sätt som i kort och långt perspektiv kan vara skadligt. Smärtan förorsakar också mer eller mindre immobilisering, passivitet, risk för överkonsumtion av läkemedel med mera. Mot denna bakgrund har sjukvården lämnat föreställningen att smärta eventuellt skall behandlas, eftersom det är "synd om patienten", till en aktiv hållning där den risk som smärtan orsakar utgör huvudmotiv för aktiv intervention.

Denna grundhållning gäller all smärta, även smärta hos personer som inte kan botas, och som befinner sig i livets slutskede.

En grundläggande etisk princip är att "göra gott". Det är mycket angeläget att smärta identifieras, analyseras och behandlas, i livets slutskede lika väl som i övrig sjukvård. Beslut om val av behandling innebär alltid en avvägning mellan potential för avsedd gynnsam effekt och risk för biverkningar. För patienter i livets slutskede kan den avvägningen till exempel medge att risken för långtidsbiverkningar får mindre relevans.

En annan viktig etisk princip är respekten för patientens rätt att vara med i beslutsprocessen, "autonomiprincipen". Det innebär att såväl analys som behandling är en angelägenhet för patient och läkare i samråd och dialog. Patientens egen värdering av vilken smärta eller andra plågsamma symtom som kan anses acceptabla är av central betydelse. Patienten har rätt att avstå från symtomlindrande behandling. Patientens medverkan vid smärtbehandling i livets slutskede måste dock anpassas till eventuell kognitiv svikt och förmåga att tillgodogöra sig information. De närståendes roll är i detta skede av livet mycket viktig. Läkaren måste emellertid alltid arbeta enligt vetenskap och beprövad erfarenhet, läkaretiken och lagstiftningen och är den som ytterst fattar de medicinska besluten.

Opioidbehandling

Mer potenta (starka) opioider som morfin, buprenorfin, oxikodon, ketobemidon, hydromorfon, fentanyl och metadon är de viktigaste preparaten vid smärtlindring i livets slutskede. De mindre potenta (svaga) opioiderna – kodein och tramadol – har en mycket begränsad användning i detta skede.

Preparatgenomgång

Morfin

Morfin är förstahandsalternativ bland mer potenta opioider.

Morfin

- har en biotillgänglighet på 15–65 % vid peroral tillförelse. Parenteralt är morfin därför två till tre gånger mera potent än peroralt.
- har effekt inom 30–45 minuter efter peroralt intag av kortverkande tablett och maximal effekt inom en till två timmar. Effekten kvarstår cirka fyra timmar. Effekt efter intravenöst givet morfin ses inom 10–15 minuter och efter subkutan administration inom 15–25 minuter.
- är olämpligt vid nedsatt njurfunktion på grund av ackumulering av aktiva morfinmetaboliter.

Peroral behandling med kortverkande morfin inleds med 5–10 mg var fjärde till var sjätte timme – den lägre dosen till äldre opioidnaiva patienter. Extradoser, att tas vid behov, bör vara 1/6–1/10 av den totala dygnsdosen. Dostitrering sker med stöd av antalet extradoser som getts det senaste dygnet så att den totala mängden extra givet morfin fördelas på var och en av de ordinarie doserna. När tillfredsställande smärtlindring uppnåtts görs en övergång till depotpreparat. Dessa preparat ges vanligen var tolfte timme. Den första depotta-

bletten ges två timmar efter den senast givna kortverkande tablett. Därefter ges kortverkande enbart som extrados. Betydligt lägre morfindoser kan dock vara aktuella vid vissa smärttillstånd, till exempel vid artros.

Titring med depotpreparat direkt går också bra. Startdoser är 10–60 mg per dygn – den lägre dosen till äldre opioidnaiva patienter. Under titreringen används kortverkande morfin som extrados på sätt som beskrivits ovan.

Buprenorfin

- finns för sublinguallt bruk och i en transdermal lågdosberedning. Tillgängliga beredningar begränsar dess användning inom vården i livets slutskede men om patienten har en fungerande smärtlindring med till exempel plåster, så kan behandlingen fortgå in i livets slutskede.

Fentanyl

- är 50–100 gånger mera potent än morfin. Kan ges transdermalt, transmukosalt, sublinguallt och intranasalt. De olika transdermala preparaten är bioekvivalenta, 25 mikrogram per timme motsvarar 40–60 mg peroralt morfin per 24 timmar.
- har klinisk effekt vid transdermal behandling inom cirka tolv timmar. Full effekt efter cirka 24 timmar – då först kan utvärdering ske.
- plåster byts normalt vart tredje dygn, hos barn- och ungdomar ofta varannan dag.

Plåsterbehandling är lämplig vid stabil opioidkänslig smärta där patienten har svårt att ta tabletter eller har osäkert upptag från mag-tarmkanalen. Plåsterbehandling är mindre lämplig till patienter med instabil smärta eller tillstånd med mycket höga opioiddoser.

Fentanyl för oral transmukosal, sublingual eller intranasal tillförelse ges vid smärtgenombrott där snabb effekt eftersträvas. Effekt ses inom 10–15 minuter.

Hydromorfon

- har en biotillgänglighet, anslagstid och effektduration efter peroral tillförelse som liknar morfins. Hydromorfon är 5–7,5 gånger mer potent än morfin.
- parenteralt kan vara ett alternativ vid höga opioiddoser eftersom den högre potensen leder till mindre volym läkemedel.

Ketobemidon

- är ekvipotent med morfin men har en begränsad klinisk dokumentation. Depotpreparat saknas vilket begränsar dess användning.
- saknar kliniskt verksamma metaboliter och kan användas till patienter med nedsatt njurfunktion.

Metadon

- har en biotillgänglighet på cirka 80 % vid peroral tillförelse.
- är marginellt mer potent än morfin vid behandling med enstaka doser men vid kontinuerlig behandling är meta-

don flera gånger mera potent och inget fast ekvivalenstiskt förhållande finns. Med ökande mängder morfin behövs proportionellt lägre doser metadon vid ett byte mellan preparaten.

- har en halveringstid som varierar mellan 15 och 60 timmar eller ännu längre. Detta gör initiering av metadonbehandling svårstyrd och insättning av metadon ska göras av läkare med erfarenhet av preparatet. Uttitrerade metadondoser tenderar däremot att vara mer stabila än för övriga opioider.
- bedöms som säkert vid nedsatt njurfunktion.

Oxikodon

- i parenteral form är ekvipotent med morfin. Biotillgängligheten är 60–80 %. Peroralt oxikodon är därför 1,5–2 gånger mera potent än morfin.
- har maximal effekt inom en till två timmar vid oral tillförelse. Effekt kvarstår i cirka sex timmar.
- kan behöva dosjusteras vid njurinsufficiens på grund av minskad elimination såväl av oxikodon som av dess metaboliter.

Vanliga biverkningar vid opioidbehandling

Andningsdepression

Opioider kan hämma andningscentrum hos en frisk, smärtfri person. Smärta stimulerar andningscentrum och motverkar denna effekt. Underhållsbehandling med opioider leder relativt snabbt till en toleransutveckling mot de andningsdeprimerande effekterna och risken för andningsdepression är liten hos opioidtoleranta patienter i jämförelse med opioidnaiva.

Förstoppning

Förstoppning är en närmast ofrånkomlig biverkan och kvarstår under hela behandlingstiden. Behandlingen består av att förebygga besvären genom att vid opioidinsättning påbörja laxantiabehandling. Ofta kombineras motorikstimulerande medel (t.ex. pikosulfat) med osmotiskt verkande laxantia (t.ex. makrogol). Metylnaltrexon subkutant, mixtur naloxon samt kombinationspreparat naloxon/oxikodon används också för att motverka samt behandla obstipation orsakad av opioider.

Illamående

Illamående drabbar cirka 30 % av patienterna och risken ökar hos uppegående patienter. Behandlingen ska vara förebyggande och lämpliga preparat är meklozin, metoklopramid och haloperidol. Tolerans utvecklas oftast mot illamåendet och efter tio till tolv dagar kan man hos en besvärsfri patient övergå till vid behovsmedicinering.

Trötthet

Trötthet och lätt sedering är vanlig i behandlingens inledning. Tolerans utvecklas inom fyra till sju dagar och besvären brukar normalt minska.

Kognitiv dysfunktion

Risk för kognitiv påverkan ökar vid behandling av äldre samt svårt sjuka patienter. Koncentration och minne påverkas men även förvirring, hallucinationer och mardrömmar kan uppkomma. Orsaken är ofta multifaktoriell och flera behandlingsåtgärder kan krävas.

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH)

Förutom opioidernas välkända biverkningar finns ett annat problem, nämligen opioidinducerad hyperalgesi (OIH). Detta är en närmast paradoxal effekt som leder till en ökad smärtekänslighet som kan förvärra en redan befintlig smärta. OIH är mest uttalad hos patienter som behandlats med höga doser opioider under lång tid. Flera olika mekanismer för uppkomsten av OIH har föreslagits. Bland annat tror man att det sker en aktivering av NMDA-receptorn. Det är således viktigt med upprepade smärtanalyser som kan innebära att man måste förändra behandlingen i syfte att ge patienten en adekvat smärtlindring utan oacceptabla biverkningar. I denna process finns det ofta anledning att konsultera andra specialister. Man bör ta ställning till additiv farmakologisk behandling samt om man bör göra ett opioidbyte. I palliativ vård bör möjligheten av intratekal läkemedelsadministration prövas. Icke farmakologiskt alternativ i smärtlindrande syfte bör också prövas. Exempel på detta är strålbehandling vid skelettrelaterad smärta orsakad av cancer eller inläggning av stent vid smärta relaterad till obstruktion av hålorgan i buken. Ryggmärgsstimulering (Spinal Cord Stimulation – SCS) vid terapiresistent perifer neuropatisk smärta i tidig palliativ fas bör också övervägas.

I den sista fasen av palliativ vård är den terapeutiska bredden för vanliga analgetika ibland snäv. Till exempel kan den dos morfin som ger acceptabel analgesi vara mycket nära den dos som ger vakenhetspåverkan. Detta förhållande påkallar noggrann och upprepad dositering.

OIH diagnostiseras genom upprepad smärtanalys av givna doser och dosökningar och behandlas genom sänkning av opioiddosen, opioidbyte till metadon och tillägg av anti-hyperalgetisk behandling som till exempel gabapentin eller parenteral administration av ketamin. En förnyad smärtanalys kan påvisa till exempel en nytillkommen njurfunktionsnedsättning, en neuropatisk smärtkomponent eller en inflammation och kan ligga till grund för kompletterande analgetisk behandling.

Toleransutveckling och opioidinducerad hyperalgesi kan vara svåra att särskilja hos den svårt sjuka patienten och kräver skilda behandlingsstrategier. Vid toleransutveckling bör högre grunddos och extradoser ges vid behov för förbättrad smärtlindring. Opioidinducerad hyperalgesi innebär tvärtom att en större opioiddos ger ökad smärtekänslighet och generaliserad smärta.

Behandlingsstrategier

All behandling ska vara individualiserad. Val av opioid styrs av aktuell smärtemekanism, njurfunktion, biverkningar och tänkt administrationsätt. Dosökningar med 30–50 % är vanliga i behandlingens titreringsfas. Opioider har ingen maxdos utan doseringen styrs av den smärtstillande effekten

och biverkningarna. I det fortsatta förloppet kräver sjukdomsprogress ofta successivt ökade doser. Behovet av extradoser styr eventuell ökning av underhållsdos. Vid cancerrelaterad smärta rekommenderas i första hand peroral behandling. Vid otillfredsställande smärtlindring trots ökad dos kan subkutan eller intravenös behandling prövas förutsatt att smärtan bedöms vara opioidkänslig. Vid stabil smärtsituation där fortsatt oral administrering inte är möjlig kan byte till transdermalt fentanyl eller subkutan pump övervägas.

Ofta förekommer flera olika typer av smärta vilket medför att en kombinationsbehandling av flera läkemedel kan behövas. För en översikt, se Tabell I.

Byte av opioid

Byte från en opioid till en annan kan bli aktuellt om patienten är väl smärtlindrad men har besvärande biverkningar. Om bytet görs hos en väl smärtlindrad patient ska startdosen av den nya opioiden reduceras. Detta beror på inkomplett kors-tolerans mellan de olika preparaten. Vid otillfredsställande smärtlindring görs ny smärtanalys.

I praktiken kan ett byte mellan två opioider hos en väl smärtlindrad patient se ut på följande sätt:

- Välj ny opioid utifrån smärtemekanism, biverkningsmönster och njurfunktion.
- Beräkna den ekvivalengetiska dosen.
- Reducera dosen av den nya opioiden till 50–75 % av ekvivalengetisk dos.
- Gör bytet abrupt utan nedtrappning av den föregående opioiden.
- Utvärdera och justera utifrån effekt och biverkningar.

Grundprinciper för behandling med starka opioider kan sammanfattas enligt nedan:

- Smärtbehandling kan inledas antingen med kortverkande eller långverkande preparat.
- Patienten ska alltid ha tillgång till extradoser.
- Fortsatt dositering sker med hjälp av mängden extradoser.
- Laxantia och antiemetika ordineras.
- Vid övergång från peroral till subkutan eller intravenös behandling ges hälften till en tredjedel av den peroral dos. Därefter utvärdering och justering.
- Vid opioidbyte ska den nya opioiddosen reduceras.

Farmakodynamiska och farmakokinetiska synpunkter

Individualiserad behandling utgör en förutsättning för god smärtlindring. Stora inter- och intraindividuell skillnader avseende opioiders farmakokinetik och farmakodynamik föreligger. För att effektivt behandla smärta med opioider i livets slutskede krävs god kännedom om olika opioiders administrationsätt och farmakologi.

Unga, gamla och/eller opioidtoleranta patienter kräver ytterligare omsorg och kunskaper för att smärtbehandling med opioider ska fungera optimalt. Äldre personers och barns smärta underdiagnostiseras ofta, eller underbehandlas med mindre potenta opioider som tramadol och kodein. Svår opioidkänslig smärta hos äldre och barn ska behandlas med mer potenta opioider.

Tabell I. Guide för farmakologisk behandling av nociceptiv smärta i livets slutskede.

Smärtyyp	Njurfunktion	Biverkningar	Preparatval
Visceral kontinuerlig smärta			
Molande buksmärta, t.ex. vid peritoneal karcinos	Normal		Morfin, ev. NSAID och paracetamol.
	Normal	Illamående/ kräkningar	Parenteralt morfin, senare eventuell övergång till transdermalt fentanyl. Övergång till hydromorfon vid höga doser morfin parenteralt.
	Nedsatt		Oxikodon, vid höga doser parenteralt görs övergång till hydromorfon.
Smärta från leverkapseln			Betametason, sedan NSAID, ev. morfin.
Visceral intermittent smärta			
Krampsmärta i buken eller urogenital-regionen, t.ex. ileus/subileus	Normal		Buscopan subkutant, NSAID – om molande grundsmärta finns ges morfin. Vid utbredda metastaser ges betametason mot visceralt ödem med sekundär smärta.
	Nedsatt		Som ovan men uteslut NSAID och byt morfin mot oxikodon.
Djup somatisk kontinuerlig smärta			
Molande värk i skelett, mjukdelar	Normal		NSAID, paracetamol, morfin, ev. betametason, bisfosfonat.
	Normal	Illamående/ kräkningar	NSAID parenteralt. Parenteralt morfin, senare övergång till transdermalt fentanyl. Övergång till hydromorfon vid höga doser morfin parenteralt. Eventuellt betametason.
	Nedsatt		Paracetamol, oxikodon, vid höga doser parenteralt görs övergång till hydromorfon. Eventuellt betametason.
Ytlig somatisk kontinuerlig smärta			
Molande värk i cancersår	Normal		Paracetamol, NSAID. Lokal morfinbehandling om inflammation. Ofta dålig effekt av systemisk opioid.
Somatisk intermittent smärta			
Kramper i perifer muskulatur	Normal		Låg dos bensodiazepin.
Aktivitetsutlöst skelettsmärta	Normal		Paracetamol, NSAID, ev. betametason. Morfin om molande grundsmärta. Transmukosalt/sublinguall/intranasalt fentanyl vid smärtgenombrott. Strålbehandling. Eventuellt bisfosfonat.

Farmakodynamiska och farmakokinetiska synpunkter, forts.

Nedsatt njurfunktion och/eller leverpatologi utgör ingen kontraindikation mot behandling med opioidanalgetika. Nedsatt njur- och/eller leverfunktion innebär däremot att opioidbehandling får anpassas ytterligare efter individens förutsättningar. Upprepad dosering av morfin vid njursvikt är förenat med hög risk för överdosering på grund av ackumulation av aktiva vattenlösliga metaboliter. Vid låga värden avseende kreatininclearance, till exempel < 30 mL/min är den renala eliminationen av vattenlösliga aktiva metaboliter avsevärt försämrade. Tilltagande biverkningar såsom sedering och förvirring hos morfinbehandlad patient kan orsakas av nedsatt njurfunktion eller vätskebrist. Vätskeersättning, byte till opioid som är mindre beroende av renal elimination än morfin (buprenorfin, fentanyl, ketobemidon, metadon eller

oxikodon) och dosanpassning kan förbättra situationen för den svårt sjuka patienten.

Spädbarn i neonatalperioden (0–30 dagar efter födsel) och mycket gamla är särskilt känsliga för opioider och dessas biverkningar. Utvärdering av opioiders effekt och biverkningar är problematisk i dessa åldersgrupper och vid nedsatt kognitiv funktion.

Nyinsättning av läkemedel som hämmar leverenzym (cytokrom P450) som till exempel flukonazol och SSRI kan leda till ökad effekt hos patienter som behandlas med metadon, oxikodon eller fentanyl. Allvarlig sedering och andningsdepression finns beskriven efter flukonazol hos fentanyl- och metadonbehandlade patienter. Enzyminducerare, som till exempel karbamazepin eller antivirala medel kan utlösa abstinens och smärtgenombrott hos metadonbehandlade patienter.

Smärtbehandling med icke-opioider i livets slutskede

Den farmakologiska grundarsenalen för nociceptiv smärta finns formulerad i WHO:s klassiska smärtrappa från 1986, uppdaterad 1996. Smärtrappan baseras dock på förutsättningen att smärta är en homogen entitet och tilldelar så kallade svaga opioider en alltför stor roll. Dess relevans har därför på senare år ifrågasatts.

Med ett sådant synsätt finns i den konventionella arsenalen för nociceptiv smärta tre preparatgrupper med relativt distinkta analgetiska mekanismer: paracetamol, NSAID och opioider. Utöver dessa finns ett flertal preparat med andra verkningsmekanismer, med varierande dokumentation och klinisk erfarenhetsbas. Hormonterapi, kemoterapi och radionukleoider kommer inte att beröras.

Farmakologisk grundarsenal

- Paracetamol
- NSAID
- Steroider
- Läkemedel mot neuropatisk smärta (antidepressiva, antipileptika, tramadol)
- Spasmolytika

Paracetamol

Paracetamol har en etablerad plats i terapiarsenalen även vid svår smärta. Frånsett levertoxicitet har det få kontraindikationer och där finns även en intravenös beredning, som fått en omfattande användning exempelvis i intensivvårdssituationer. Paracetamols bidrag till smärtlindringen vid samtidig behandling med potenta opioider i palliativmedicinska sammanhang har dock ifrågasatts. Vid klinisk god smärtkontroll bör utsättningsförsök genomföras, då man ur ett mekanism-baserat perspektiv endast skall använda de preparat som adderar till smärtlindringen. Har patienten smärtlindring av paracetamol bör tillförseln säkras även i livets slutskede, även om intravenös beredning måste användas.

NSAID

Dessa läkemedel verkar genom att hämma cyklooxygenasenzymerna och kallas också COX-hämmare. De tillhör våra mest potenta analgetika och har en given plats vid smärttillstånd i livets slutskede. Deras användbarhet i den palliativa vården begränsas dock av välkända och ibland svåra biverkningar såsom vätskeretention, blödningsrubbingar, kardiovaskulära och gastrointestinala störningar, njurfunktionsrubbingar och kognitiva effekter. Biverkningarna är ofta dosberoende och riskerna ökar med behandlingstidens längd. I situationer där patienten inte kan inta läkemedel peroralt kan COX-hämmare ges intravenöst. Detta avser såväl selektiva COX2-hämmare (parecoxib) som oselektiva (ketorolak och diklofenak). Ketorolak kan även ges subkutant.

Kortikosteroider

Vid inflammatoriska tillstånd, vid skelettsmärta, perineuralt ödem, ryggmärgskompression, gastrointestinal kompression och engagemang av kapseln till solida organ kan kortikosteroider vara värdefulla. Biverkningar i form av svampinfektioner, hyperglykemi och störd dygnsrytm med uppvarvning kan komma snabbt och risken för gastrointestinala komplikationer är kraftigt ökad vid kombination med NSAID. Risken för biverkningar vid längre behandlingstider, till exempel proximal muskelsvaghet och osteoporos, behöver nödvändigtvis inte beaktas om den förväntade överlevnadstiden är kort.

Medel mot neuropatisk smärta

Rekommendationer för behandling av neuropatisk smärta är väletablerade i flera nationella och internationella guidelines. Det finns inga skäl att frångå dessa riktlinjer för smärta i livets slutskede. För mer information hänvisas till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer om neuropatisk smärta från 2007, nummer 6.

Spasmolytika

Vid obstruktion av njurvägar, gallvägar eller tarmar kan en spasm eller koliksmärta uppstå som är mycket smärtsam. Biverkningar gör emellertid att kombinationspreparat av opioider och antikolinergika bör undvikas såsom morfin-skopolamin och hydromorfon-atropin. Däremot kan butylskopolamin eller glykopyrron ha god smärtlindrande effekt.

Specialistpreparat

Om grundarsenalen inte räcker behöver läkare med speciell kunskap och intresse för problematiken kontaktas. Ytterligare ett antal preparat kan då bli aktuella att använda såsom ketamin, bisfosfonater, lokalanestetika systemiskt, alfa-2-adrenoreceptortagonister, spinal behandling, och neurolytiska blockader.

Ketamin

Ketamin har funnits på marknaden i snart femtio år. Initialt introducerat och använt som ett narkosmedel har det, i lägre doser, även funnit användning som analgetikum. Dess unika verkningsmekanism, ringa påverkan på andning och cirkulation samt bibehållen luftväg har gett ketamin en plats även inom palliativmedicinen. Ketamin kan ha en positiv effekt vid opioidinducerad hyperalgesi (OIH), central sensitisering, postoperativt delirium samt vid rörelsekorrelerad smärta. Även om de kliniska erfarenheterna är goda och enstaka rapporter finns om goda effekter är det strikt vetenskapliga stödet för ketamin inom palliativ vård klen. Några etablerade riktlinjer för palliativmedicinsk användning finns därför inte.

Bisfosfonater

Bisfosfonater har visats kunna minska smärtan från skelettmetastaser. I vissa fall har dramatiska effekter uppnåtts. Användningen inom den palliativa vården begränsas dock av att det tar lång tid innan full effekt uppnås.

Lokalanestetika systemiskt

Systemiska lokalanestetika har använts inom smärtmedicinen sedan länge, både intravenöst och oralt. Det vetenskapliga stödet har dock varit klen. Inom palliativmedicinen finns fallrapporter om goda effekter av intravenöst lidokain vid opioidrefraktär smärta.

Alfa-2-adrenoreceptoragonister

Alfa-2-adrenoreceptoragonister kan ge analgetiska effekter av klinisk betydelse spinalt, oralt, intravenöst och subkutant. De kan även intensifiera och förlänga blockadeffekten av lokalanestetika.

Spinal smärtbehandling

Spinal smärtbehandling kan ge opioida effekter med högre koncentrationer vid receptorerna i ryggmärgen och möjligen i hjärnan än vid systemisk behandling. En värdefull behandlingsmetod är även möjligheten att ge lokalanestetika, som kan slå ut den nociceptiva afferensen, något som andra behandlingar svårigen kan erbjuda. Intratekal tillförsel av lokalanestetika, till exempel bupivakain med eller utan kombination med morfin är en värdefull behandlingsmetod när systemiskt tillförda opioider ger otillräcklig smärtlindring. Doseringen sker med fördel via en patientkontrollerad pump. Morfin sprider sig lätt i likvorrummet och når receptorer i såväl ryggmärg som hjärna. Lokalanestetika kan tänkas blockera nervtransduktionen i olika strukturer av betydelse för smärttransmissionen, såsom dorsalrötter, uppåtgående smärtbanor eller nedåtgående exciterande banor.

Neurolytiska blockader

Neurolytiska blockader används nu mindre ofta än tidigare, sannolikt på grund av att mer konservativa smärtlindringsmodaliteter blivit effektivare. Dock finns ännu en plats för dessa tekniker, inte minst vid pankreascancer.

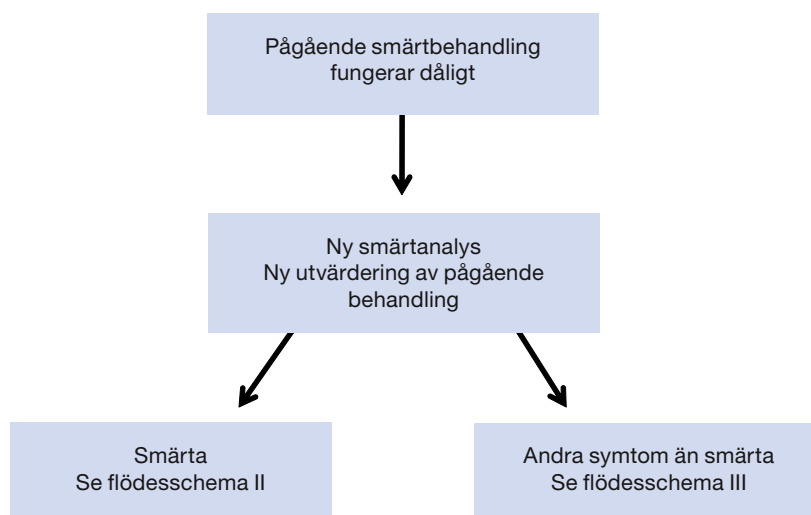
Akut smärtekris – rådgör med specialist!

Det händer att smärtsituationen blir så akut att den får karaktären av en medicinsk akutsituation. Det är då viktigt att snabbt bryta smärtan med farmaka med så kort effektlatens som möjligt. Det är också en fördel om effektdurationen är kort, tillfällig överdosering blir då ett mindre bekymmer. Exempel på substanser som kan ges i.v. i detta sammanhang är ketorolak, parecoxib eller ketamin (för dosering se bakgrundsmaterialet).

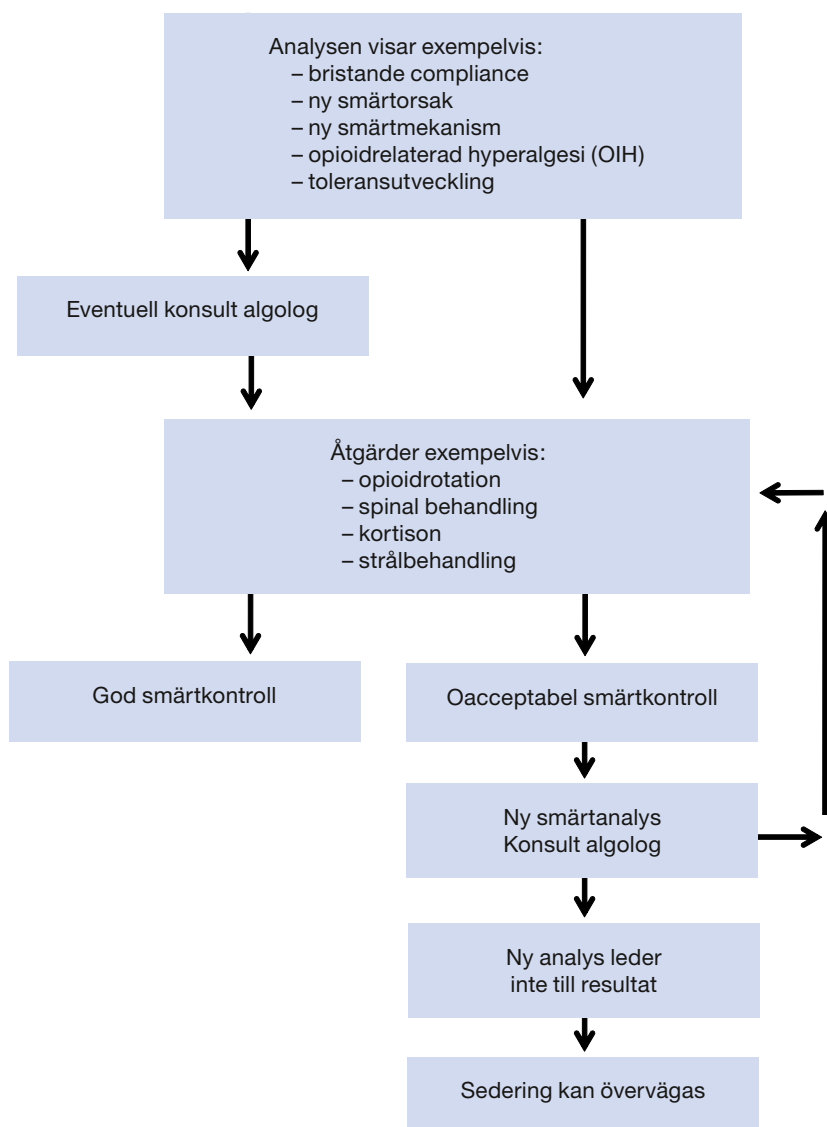
Klinisk beslutsprocess

Följande flödesschema avser ge en struktur till stöd i den kliniska beslutsprocessen. I de fall smärtbehandlingen ter sig otillräcklig föreligger ofta en komplex symtombild, där smärta och andra svåra symtom (t.ex. illamående, dyspné, ångest m.m.) överlappar. Därför innehåller flödesschemat symtomproblematik i ett vidare perspektiv.

Flödesschema I. Klinisk beslutsprocess – översikt.



Flödesschema II. Klinisk beslutsprocess – behandlingssvikt avseende smärta.



Palliativ sedering

Med palliativ sedering menas vanligen att en behandling som medför vakenhetssänkning ges för att lindra patientens plågsamma symtom, i situationer när andra åtgärder visat sig ineffektiva. Det finns ingen internationellt vedertagen definition, och palliativ sedering är inte en specificerad evidensbaserad medicinsk behandling. Frågan om man skall använda palliativ sedering i livets slutskede, och vid vilka tillfällen, är i grunden en värderingsfråga, där diskussionen inom läkaretiken, juridiken och politiken måste fortgå innan klara riktlinjer kan ges. I avvaktan på detta, vill vi formulera en möjlig klinisk beslutsprocess.

Intermittent behandling med läkemedel som ger påtaglig sedation kan med fördel användas vid plågsamma symtom redan i det skede som föregår livets slutskede. Fördelen med detta är att patienten vet att lindring finns tillgänglig, samt för läkaren vilka läkemedel respektive doser som kan vara aktuella.

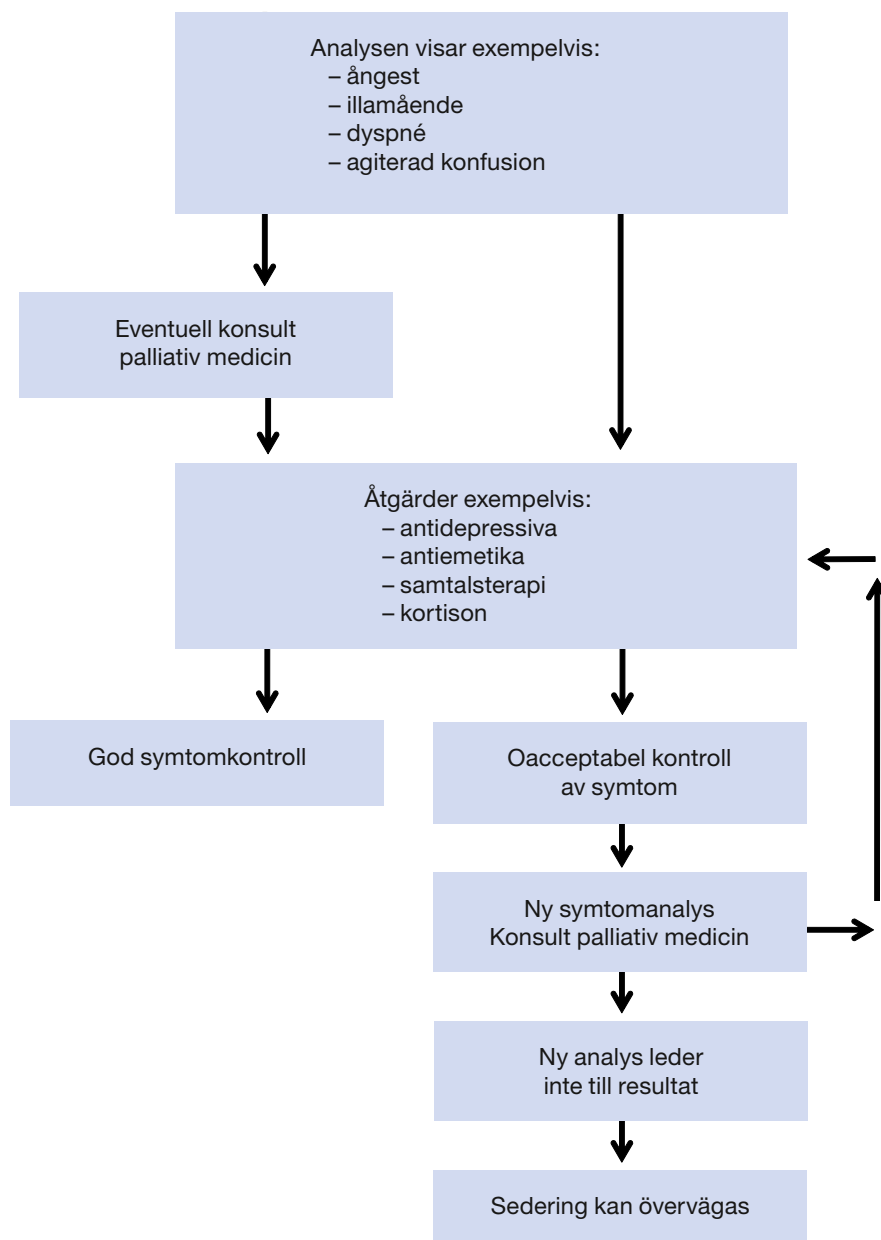
Det är sällsynt att en patient själv kräver 24 timmars sedering. Däremot är det inte ovanligt med frågor avseende intermittent sedering. Beslut om kontinuerlig sedering kan enbart bli aktuellt om patienten bedöms vara i sent terminalt skede med kort tid kvar att leva – oftast timmar till dagar. Beslutet skall bygga på vetenskapen att andra möjligheter till symptomlindring är uttömda. Sådan bedömning kräver stor kunskap och erfarenhet. Säkerheten ökar om två specialistkompetenta läkare med god insikt i patientens sjukhistoria tillsammans fattar besluten. Det är också viktigt att det team som vårdar patienten känner sig delaktiga i och informerade om beslutet. Journalföringen skall vara komplett och klargöra bakgrund till beslutet med redovisning om vilka åtgärder som vidtagits inklusive hur samråd med patienten eller anhöriga, om patienten inte är beslutskompetent, har genomförts. När det gäller existentiell och psykisk smärta/lidande krävs speciella överväganden, eftersom det är mycket svårt att fastställa när lidandet är refraktärt.

Palliativ sedering, forts.

Såväl intermittent som kontinuerlig sedering kan i kliniken vanligen genomföras med midazolam. Preparatet är väl beprövat, men den vetenskapliga evidensen för sedering inom palliativ vård är bristfällig. Man eftersträvar ett sedationsdjup där god symtomlindring uppnås samtidigt som en onödigt djup medvetandesänkning undviks. All annan väsentlig pågående symtomlindrande behandling ska behållas, särskilt den smärtlindrande behandlingen.

Vid kontinuerlig sedering krävs god tillsyn avseende den symtomlindrande effekten och andningen. Utvärdering görs av läkare varje dygn. Utvärderingen måste inte nödvändigtvis innebära att patienten är helt vaken. Det kan vara icke etiskt försvarbart att väcka en patient som uppenbarligen har outhärdliga plågor ”bara för protokollet”.

Flödesschema III. Klinisk beslutsprocess – behandlingssvikt avseende andra symtom än smärta.



Flödesschema IV. Palliativ sedering.

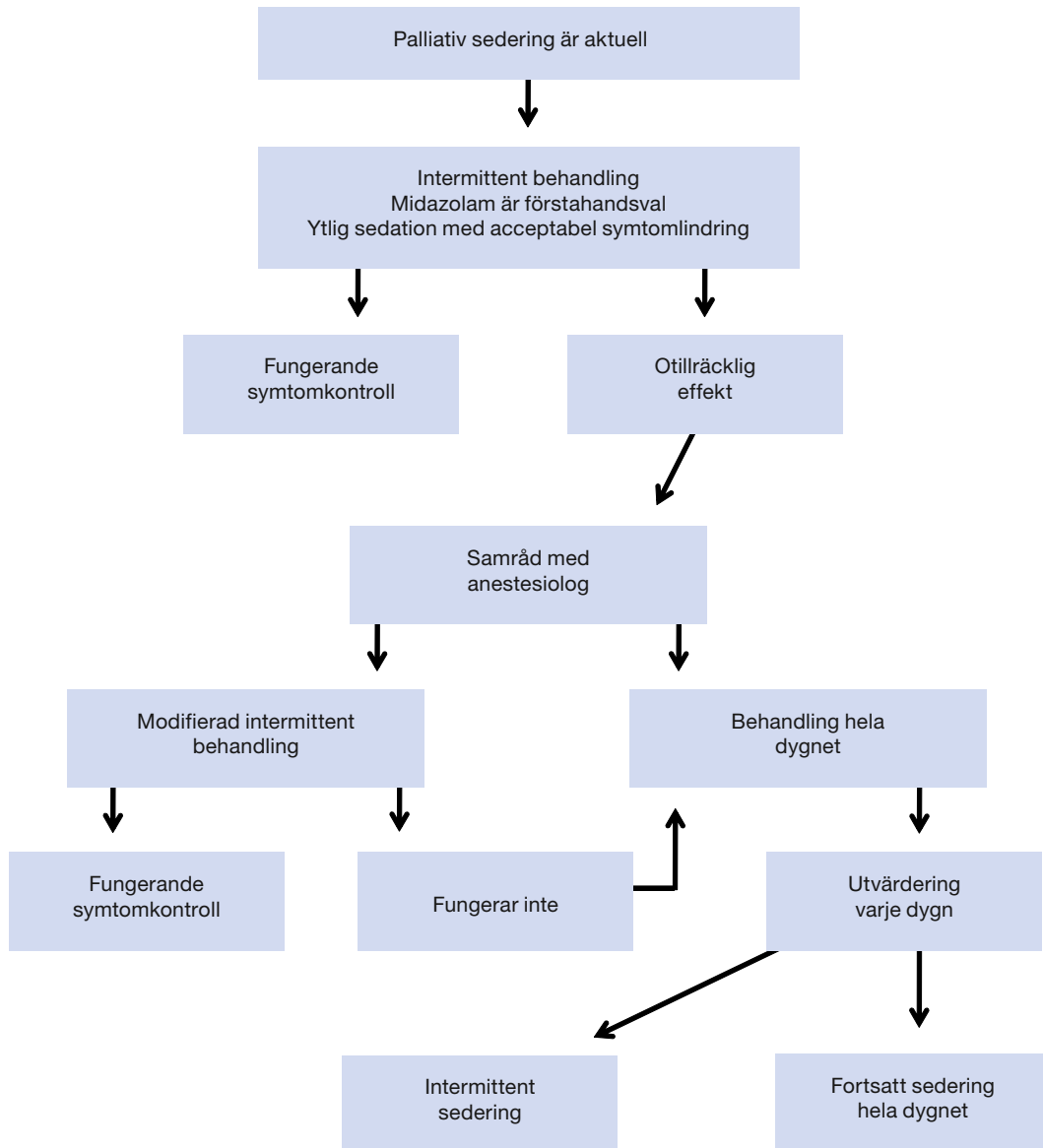




Foto: Helena Moblin.

Översta raden från vänster: Jan Persson, Niels Lynöe, Karl Fredrik Sjölund, Gunnar Eckerdal, Bertil Axelsson, Carl-Magnus Edenbrandt, Håkan Samuelsson, Carl-Johan Fürst, Tommy Söderman, Hans Sjögren.

Mellersta raden från vänster: Carl Olav Stiller, Staffan Lundström, Karin Klintberg, Clas Mannheimer, Bo Bergman, Malika Hadrati.

Nedersta raden från vänster: Sylvia Augustini, Tora Campbell Chiru, Ulla Molander, Dagmar Westerling, Anna Gärdenfors, Stefan Lundeberg.

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Överläkare Sylvia Augustini
Hospice
Geriatriska kliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Bertil Axelsson
Östersunds sjukhus
831 83 Östersund

Docent Bo Bergman
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Tora Campbell Chiru
Blekingesjukhuset
Palliativmedicinska enheten
374 80 Karlshamn

Överläkare Gunnar Eckerdal
Palliativa Teamet i Kungsbacka
Kungsbacka Närsjukhus
434 80 Kungsbacka

Docent, överläkare, sektionschef Carl-Magnus Edenbrandt
Sektionen för palliativ vård
Skånes onkologiska klinik
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Överläkare Carl-Johan Fürst
Stiftelsen Stockholms sjukhem
Palliativt centrum
Mariebergsgatan 22
112 35 Stockholm

Specialistläkare Anna Gärdenfors
Smärtenheten
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Receptarie Karin Klintberg
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Stefan Lundeberg
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
AN/BIVA
171 76 Stockholm

Överläkare Staffan Lundström
Stiftelsen Stockholms sjukhem
Palliativa enheten
Mariebergsgatan 22
112 35 Stockholm

Professor Niels Lynöe
Karolinska Institutet
LIME/Centrum för hälso- och sjukvårdsetik
171 77 Stockholm

Professor Clas Mannheimer
Multidisciplinärt Smärtcentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Östra
Medicinkliniken
416 85 Göteborg
och
Smärtenheten
Kungälv sjukhus
442 83 Kungälv

Docent, överläkare Ulla Molander
Palliativa enheten
Geriatriska kliniken
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Sahlgrenska
413 45 Göteborg

Överläkare Jan Persson
Smärtavdelningen
Anestesikliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Håkan Samuelsson
Smärtenheten
Södra Älvsborgs Sjukhus
501 82 Borås

Överläkare Hans Sjögren
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Karl Fredrik Sjölund
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
ANOPIVA
171 76 Stockholm

Docent, överläkare Carl Olav Stiller
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Klinisk farmakologi, L7:05
171 76 Stockholm

Sjuksköterska Tommy Söderman
Smärtcentrum
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Docent, överläkare Dagmar Westerling
Smärtmottagningen
Anestesikliniken
Centralsjukhuset i Kristianstad
291 85 Kristianstad

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på
www.lakemedelsverket.se

