

# Anbefalinger vedrørende neuraxial smertebehandling til cancerpatienter

## Introduktion

Smerte er et hyppigt og frygtet symptom hos cancerpatienter. Det anslås, at omkring 80 % af alle cancerpatienter kan behandles tilfredsstillende med konventionel smertebehandling med analgetika administreret enten peroralt, transdermalt eller subkutant ved anvendelse af principperne i WHO's analgetiske trappe (1) Der resterer dog en gruppe patienter, der ikke kan opnå tilfredsstillende smertelindring ud fra disse behandlingsprincipper. For nogle af disse patienter kan neuraxial smertebehandling overvejes som en mulighed (2,3).

Cancersmerter er ofte komplekse blandingssmerter med nociceptive og neuropatiske komponenter, og de responderer til tider dårligt på opioider alene, eller opioiderne medfører uacceptable systemiske bivirkninger. Neuraxial smertebehandling er behandling med analgetika indgivet i tæt relation til centralnervesystemet via et kateter, der anlægges enten i epiduralrummet eller intratekalt, og som tilkobles en medicinpumpe, der indgiver medicinen kontinuerligt med samtidig mulighed for patient administreret bolus. Ved denne metode indgives de analgetiske lægemidler i tæt relation til medulla spinalis, hvor en del af smertetransmissionen finder sted, og derved kan der opnås en mere tilfredsstillende smertebehandling med samtidig mindre systemisk absorption af lægemidlerne.

Siden slutningen af 70'erne, hvor de første undersøgelser af morfin indgivet intratekalt hos cancerpatienter blev udført, er der gennemført mange studier. Der er dog kun publiceret ganske få kliniske randomiserede studier, som sammenligner neuraxial med konventionel smertebehandling, og det betyder, at evidensen for neuraxial smertebehandling fremfor konventionel smertebehandling af cancerpatienter fortsat er usikker (2,3,4).

På baggrund af de foreliggende undersøgelser, er det dog en metode, der såfremt den rette ekspertise og organisering er tilgængelig, kan give en god analgesi hos udvalgte patienter, hvor smerterne ikke kan behandles tilfredsstillende ved konventionel behandling (4,5).

## Formål

At udforme anbefalinger for anvendelse af neuraxial smertebehandling, for at sikre en sufficient, optimal og ensartet behandling af cancerpatienter med svære smerter, hvor konventionel smertebehandling har vist sig utilstrækkelig.

Anbefalingerne skal give et overblik over "state of the art" og efterfølgende danne basis for en procedurebeskrivelse.

Anbefalingerne her vil omfatte, hvornår og hvordan neuraxial smertebehandling kan anvendes og vil fokusere på at besvare følgende spørgsmål:

- 1) Hvordan selekteres patienterne til proceduren?
- 2) Hvad er den mest optimale procedure - epidural eller intratekal analgesi?
- 3) Hvilke lægemidler kan anvendes, i hvilken kombination og i hvilke doseringer?

## Metode

Anbefalingerne er udarbejdet på baggrund af eksisterende guidelines og reviews, som er identificeret ved en søgning i PubMed i januar 2019 med følgende søgetermer:

Cancer pain AND (epidural OR intrathecal OR spinal OR intraspinal OR neuraxial)

Der er foretaget følgende afgrænsninger:

Publikationstype: guideline, review, systematic review.

Sprog: engelsk, dansk, norsk og svensk.

Publikations dato: 10 år tilbage.

Full text.

Humans.

Herudover er der søgt på DMCG-pal (Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe – for Palliativ Indsats), ESMO guidelines (European Society for Medical Oncology), EAPC guidelines (European Association for Palliative Care) og på Google.

## **Resultater**

Søgningen på PubMed resulterede i 355 resultater. 44 abstracts blev på baggrund af deres relevans i forhold til at kunne belyse de 3 emner/spørgsmål udvalgt til gennemlæsning. Sammen med en søgning på DMCGpal.dk, ESMO.org, EAPCnet.eu og google.com blev følgende valgt som referencer til at udarbejde anbefalingerne:

4 guidelines (1,5,6,8)

9 review artikler (2,3,4,9,11,12,14,15,17)

1 editorial (7)

1 bog (10)

2 hjemmesider (13,16)

### **1) Hvordan selekteres patienterne til proceduren?:**

Neuraxial smertebehandling er en invasiv procedure, der kræver erfaring og ekspertise både ved initiering og ved opfølgning, og der er særlige risici, komplikationer og bivirkninger relateret til proceduren, som er anderledes i forhold til konventionel smertebehandling. Det er derfor vigtigt i selektionen af patienterne, at følgende parametre er opfyldt:

#### *Refraktære smerter:*

Patienten skal have refraktære smerter. En smerte er refraktær, når det ønskede mål for smertebehandlingen ikke er opnået ved hjælp af de konventionelle evidensbaserede medicinske behandlingsmetoder, og når psykiatiske og psykosociale faktorer som kan påvirke smerteoplevelsen er vurderet og adresseret (7).

Konventionel smertebehandling til cancerpatienter følger WHO's principper og de gældende evidensbaserede anbefalinger om behandling med opioider (5). Dette indebærer forsøg på optitrering, skift imellem administrationsformer, opioidrotation og ved neuropatiske smerter tillæg af adjuverende analgetika som antiepileptika, antidepressiva og eventuelt ketamin (6).

Dertil skal mulighederne for onkologisk behandling som lokaliseret stråleterapi og systemisk antineoplastisk behandling være overvejet og/eller afprøvet.

En smerte kan ligeledes være refraktær, hvis der er uønskede eller uacceptable bivirkninger til den systemiske opioid behandling, som dermed kan begrænse muligheden for optitrering til tilfredsstillende analgesi (8).

Patientens smerteoplevelse skal samtidig være vurderet ud fra et tværfagligt helhedsbillede, og der skal være taget hånd om de eventuelle psykologiske, sociale og eksistentielle aspekter af smerten, som kan forstærke oplevelsen (6,8,9).

#### *Smertens og sygdommens lokalisering:*

Analgetika indgivet epiduralt eller intratekalt kan give analgesi i et område, som strækker sig over få dermatomer, og proceduren egner sig derfor bedst i en situation, hvor smerten er forholdsvis lokaliseret (10).

Samtidig vil proceduren være bedst egnet ved smertelokalisation, som kan dækkes ved kateterplacering nedre thorakalt eller lumbalt, da både kateterplacering og medicinering i dette område giver færrest bivirkninger/risici (10). Epiduralkateteret kan dog placeres højere thorakalt end intrathekal kateteret (se senere).

#### *Anatomiske forhold:*

Epidurale eller intraspinal metastaser kan påvirke de anatomiske forhold og forårsage spinal eller foraminal stenose. Dette kan kompromittere og komplicere kateteranlæggelsen, og det kan også have indflydelse på flowet af cerebrospinalvæsken og dermed have en indvirkning på lægemidlernes distribution og deres farmakokinetiske egenskaber (8,11).

#### *Organisatoriske forhold:*

Neuraxial smertebehandling kræver tæt opfølgning, pleje og kontrol, som skal varetages af fagpersoner med ekspertise og erfaring indenfor området. Anlæggelse af kateter og efterfølgende medicinering kræver et veletableret samarbejde mellem anæstesiologisk afdeling og en specialiseret palliativ enhed. Plejen af kateteret og skift af medicinkassetterne skal varetages af sygeplejersker med erfaring heri, og det er vigtigt at sikre sig, at der er den nødvendige ekspertise hos sygeplejerskerne i hjemsteds kommunen, og at der bliver etableret relevant oplæring i proceduren. Alternativt skal patienten have mulighed for at være på hospice eller en specialiseret palliativ afdeling, så længe behandlingen foregår.

#### *Kontraindikationer:*

Absolutte kontraindikationer mod anlæggelse af epidural/intrathekal kateter er (5):

- Forhøjet intrakranielt tryk.
- Lokaliseret infektion i eller omkring indstik stedet.

Relative kontraindikation er (8):

- De fleste former for koagulopati. Vanlig AK behandling pauseres i henhold den gældende nationale vejledning.
- Systemisk infektion eller sepsis.

## **2) Hvad er den mest optimale procedure – epidural eller intrathekal analgesi?**

Ved epidural analgesi placeres et kateter i epiduralrummet, som indeholder fedtvæv, blodkar og nervevæv. Her injiceres medicinen, hvorefter den diffunderer over meninges, ind i cerebrospinalvæske og optages videre i medulla spinalis og nerverødder.

Ved intrathekal analgesi anlægges kateteret på den anden side af meninges, og medicinen gives derfor direkte i cerebrospinalvæsken og dermed i tæt relation til centralnervesystemet, hvori det optages.

Ved begge procedurer optages en lille del af lægemidlerne i det systemiske kredsløb, og clears primært via dura, som er en velvaskulariseret struktur.

Der er aldrig lavet store kliniske randomiserede studier, hvor de to metoder sammenlignes direkte med hinanden, men mange undersøgelser belyser deres fordele og ulemper hver især (11).

#### *Intrathekal analgesi:*

Generelt anbefales et intrathekalkateter ved behandlingsvarighed længere end nogle uger, da det erfaringsmæssigt bevarer den analgetisk effekt i længere tid (10,12,13).

Intrathekal analgesi er også at foretrække, hvis smerteudbredningen er sværere præcis at lokalisere og i stedet breder sig over flere dermatomer. Medicin givet intrathekalt blander sig med cerebrospinalvæsken, og er derfor virksom over et større område i forhold til epiduralt, hvor den virker mere segmentært (13)

Den ækvianalgetiske dosis af morfin givet intratekalt er cirka er 10 gange mindre, end når den gives epiduralt. Det betyder, at der er behov for langt mindre døgn doser ved intratekal behandling. Udover at det har en økonomisk betydning, har det også den fordel, at medicinkassetten skal skiftes sjældnere, og dermed bliver det sterile system ikke brudt så hyppigt, og risikoen for infektion mindskes (12).

Intratekal analgesi kan have sine ulemper og begrænsninger ved smertelokalisation thorakalt og cervikalt. Dels kan det være teknisk vanskeligt og indebære risici og komplikationer at anlægge et kateter med høj placering (for eksempel læsion af medulla), og dels kan der være større risiko for respirationsdepression ved indgift af opioider mere rostralt (10).

Langtidsbehandling med intratekal analgesi kan øge risikoen for dannelse af et granulom.

Granulomet er en ansamling af inflammatoriske celler, der samles ved kateterspidsen, og som udøver masseeffekt på medulla, og som dermed kan forårsage varig neurologisk skade. Høj koncentration af hydrofile opioider over en længere periode øger risikoen granulomdannelse (11). Det er en sjælden komplikation og er hyppigst beskrevet hos kroniske smertepatienter på grund af deres længere levetid og længere eksponering for opioider intratekalt (11).

#### *Epidural analgesi:*

Epidural smertebehandling virker mere segmentært og kan være effektiv ved helt lokaliserede smerter, hvor man præcist kan pinpointe udspringet ud fra udbredningen af et ganske bestemt dermatom, fx fra en ribbensfraktur. I denne situation vil man eventuelt kunne nøjes med lokalanæstesi i medicinpumpen og dermed begrænse de systemiske bivirkninger til opioiderne (13).

Epidural analgesi er oftest førstevalg ved smertelokalisation thorakalt eller højere. Teknisk set er det en mindre vanskelig procedure med færre risici og komplikationer, og risikoen for respirationsdepression ved høj kateterplacering er noget mindre end intratekalt (10).

Epidural analgesi har sin begrænsning ved behandlingsvarighed længere end nogle uger. Der i litteraturen beskrevet hyppigere kataterdisplacering og kateterdysfunktion ved epiduralkatetre, formentlig på grund af fibrosedannelse af dura, som dermed kompromitterer diffusionen af medicinen fra epiduralrummet og ind mod medulla og dermed en reduktion af den analgetiske effekt (8,11,12,13).

### **3) Hvilke lægemidler kan anvendes, i hvilken kombination og i hvilke doseringer?**

Der er lavet undersøgelser med forskellige lægemidler indgivet intratekalt. De mest anvendte er opioider, lokalanæstetika, ziconotid og clonidin.

#### *Opioider:*

Opioider binder sig til opioidreceptorerne i hjernen og i medulla, hvorved de hæmmer smertesignalerne. Forskellige opioider som morfin, hydromorfon, fentanyl og sufentanil kan indgives i neuroaksen. De har forskellige egenskaber som bl.a. afhænger af deres fedtopløselighed.

#### Hydrofile opioider:

Hydrofile opioider er bl.a. morfin og hydromorfon. De har en høj opløselighed i cerebrospinalvæsken, og når de indgives intratekalt, har de derfor en hurtig indsættende effekt og er virksomme over et større område pga. diffusionen i cerebrospinalvæsken. De er derfor velegnede ved mere diffuse smerter for eksempel svarende til en ekstremitet, ryg eller mave.

Hydrofile opioider er meget mere potente intratekalt i forhold til ved systemisk administration.

Der er i litteraturen beskrevet at de ækvianalgetiske doser af morfin intratekalt er 10 gange mindre end doser gives epiduralt, som igen er 10 gange mindre end subkutant (9,11). Dosis af morfin intratekalt kan derfor reduceres ganske betragteligt, og dermed mindskes den systemiske absorption.

### Lipofile opioider:

De lipofile opioider er bl.a. Fentanyl og Sufentanil. Intratekalt spredt de sig langsomt og sparsomt i cerebrospinalvæsken, men de diffunderer hurtigt over i fedtholdigt nervevæv. Det medfører en hurtigt indsættende effekt, men også en effekt, der er mere segmental på spinalt niveau sammenlignet med de hydrofile opioider. De er derfor velegnede til mere lokaliserede, fokale smerter (for eksempel svarende til et dermatom), men mindre velegnede ved mere diffuse smerter. Forskelle imellem ækvivalenteriske doser for lipofile opioider givet intratekalt og systemisk er mindre end de ovenfor beskrevne forskelle for hydrofile opioider, men de ækvivalenteriske doseringsforhold er ikke særlig godt belyst.

### Bivirkninger:

Respirationsdepression er den vigtigste alvorlige bivirkning til neuraxial opioidbehandling. Da cancerpatienter sjældent er opioid naive, er risikoen for respirationsdepression hos dem lille. Generelt anbefales dog opstart i lav dosis, og risikoen vil herved være minimal (17).

Risikoen for respirationsdepression er større ved anvendelse af de hydrofile opioider fremfor de lipofile, da de hydrofile lettere kan diffundere rostralt via cerebrospinalvæsken og derved nå frem til opioidreceptorerne i hjernestammen. Risikoen kan forværres ved samtidig indgift af andre CNS deprimerende lægemidler såsom benzodiazepiner. Derfor anbefales det at minimere anvendelsen af disse præparater ved samtidig intratekal opioidbehandling (17).

Ved svigt af kateter eller medicinpumpe som indeholder opioider er der risiko for udvikling af abstinenser.

De generelle bivirkninger til opioider såsom kvalme, opkastning, kløe, obstipation og urinretention forekommer også ved intratekal indgift (17).

Dannelsen af et granulom er en sjælden bivirkning knyttet til intratekal indgift af hydrofile opioider. Den er aldrig beskrevet ved indgift af lipofile opioider. Risikoen for granulomdannelse er knyttet til høj koncentration af hydrofile opioider over en længere periode, og der anbefales derfor så lav koncentration som muligt. Der er desuden beskrevet større risiko for granulomdannelse, hvis medicinen kun gives kontinuerligt uden mulighed for bolusadministration (17).

### *Ziconotid*

Ziconotid er en calcium-kanal blokker, som hæmmer frigørelsen af neurotransmittere i cerebrum og i medulla spinalis.

Effekten af ziconotid intratekalt er dokumenteret både ved maligne og non-maligne smerter (17). I modsætning til opioider er der ved behandling med ziconotid ingen risiko for respirationsdepression eller abstinenser (17).

De hyppigste bivirkninger til ziconotid er svimmelhed, kvalme og ataxi, men mere alvorlige kognitive og neuropsykiatriske bivirkninger såsom konfusion, delirium, paranoia, psykose, mani og depression er også beskrevet. Bivirkningerne vil oftest revertere 1-4 uger efter ophør, men i enkelte tilfælde kan de persistere (16).

Høj dosis og især hastig dosistitrering øger risikoen for bivirkninger, og derfor anbefales lav start dosis og ganske langsom og forsigtig dosistitrering. Det terapeutiske vindue af ziconotid er således smalt, og lægemidlet kan derfor være mindre egnet til cancersmerter, som kan være ustabile og progredierende, med behov for hyppigere dosistitrering og bolusadministration (14)

Der er undersøgelser der tyder på, at ziconotid er mest effektiv og med mindst risiko for uønskede bivirkninger, hvis det introduceres til en start i forhold til hvis det tilsættes som adjuvans til anden medicin (17)

### *Bupivacain:*

Bupivacain er et lokalanæstetikum, som blokerer natrium kanalerne i nervefibrene (de sensoriske, motoriske og sympatiske), og som derved hindrer impulsledningen reversibelt. Det er et lipofilt

lægemiddel, så spredningen i cerebrospinal væsken er begrænset. Både den analgetiske og anæstetiske effekt er dosisafhængig. I lav dosis påvirkes de sensoriske fibre, som er involveret i smertetransmissionen; ved højere doser påvirkes berøringssansen, og ved endnu højere doser blokeres de motoriske fibre (17). Den motoriske påvirkning optræder oftest først ved doser > 15 mg/døgn.

Øvrige bivirkninger kan være urinretention og autonom dysfunktion såsom hypotension og bradykardi (11).

#### *Clonidin:*

Clonidin er en alfa-2-agonist, som virker både centralt og i medulla spinalis, og som derved hæmmer neurotransmissionen. Effekten er bedst dokumenteret, når clonidin gives i kombination med opioid og bupivacain ved neuropatiske smerter, hvor tillægget af clonidin potenserer den analgetiske effekt af opioider og lokalanæstetika (17).

Der er risiko for hypotension, svimmelhed og bradykardi. Ved pludselig ophør fx ved svigt af medicinpumpen er der risiko for rebound hypertension og hypertensiv krise, og det er i dette tilfælde vigtigt at peroral eller subkutan substitution iværksættes (17)

#### *Anbefalede doseringer og kombinationsbehandling:*

I 2017 udgav The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) anbefalinger vedrørende valg af lægemidler, startdoser, maksimaldoser og -koncentration i forbindelse med neuraxial smertebehandling. PACC er et ekspertpanel, hvis formål er at publicere anbefalinger vedrørende neuraxial behandling til maligne og non-maligne smerter på baggrund af en gennemgang af den eksisterende litteratur og ved en konsensusbeslutning imellem panel medlemmerne.

Generelt anbefales, at valg af lægemidler, blanding og dosering beror på et klinisk skøn og overvejelser af faktorer vedrørende smertetype, alder, komorbiditet, den skønnede restlevetid, erfaring med proceduren og fordelene og ulemperne ved de enkelte præparater (15).

Neuropatiske smerter responderer generelt på ziconotid, opioid + lokalanæstesi, lokalanæstesi alene, clonidin + opioid og på clonidin alene (15).

Nociceptive smerter responderer på opioid, ziconotid, opioid + lokalanæstesi, og lokalanæstesi alene (15).

Cancersmerter er dog ofte komplekse blandingsmerter, hvor smerteintensiteten ofte vil progrediere med tiden, og der er evidens, der peger på, at kombinationsbehandling er mere effektiv end monoterapi (15). Lægemidlerne vil potensere hinandens effekt, og præparaterne kan i kombination derved reduceres og bivirkningerne begrænses.

Der er dog også konsensus for effekt og sikkerhed ved behandling af cancersmerter med ziconotid alene, og valget af monoterapi eller kombinationsbehandling vil afhænge af ovennævnte fordele og ulemper ved de enkelte præparater og deres kombination (15).

Ved neuropatiske smerter hos cancerpatienter er der konsensus for, at der kan tillægges clonidin til bupivacain + opioid (15).

Generelt anbefales at starte i lav dosering og gradvis optitrere dosis til tilfredsstillende effekt. Man bør derfor vælge koncentrationer og blandinger, som giver fleksibilitet i forhold til at kunne dosisjustere uden at skulle ændre blanding hver gang. Desuden bør man lave en blanding, så man kan nøjes med en relativt lav dosishastighed, således at behovet for kassetteskift og dermed brud på det sterile system mindskes.

Ved opstart af neuraxial smertebehandling kan man påbegynde reduktion af patientens vanlige systemiske opioider/adjuvante analgetika i takt med at patienten bliver bedre smertelindret. Der findes ingen dokumentation for præcis hvordan det skal gøres, men der skal findes en balance imellem tilfredsstillende analgesi/risiko for overdosering/risiko for abstinenser.

Der er begrænset dokumentation for, hvad der er det optimale forhold imellem opioider, lokalanæstetika og andre lægemidler til intrathekal behandling. PACC har ved konsensusbeslutning i 2017 anbefalet følgende startdoser, maksimale døgndoser og maksimal koncentration af de enkelte lægemidler til intrathekal behandling (15). Valget vil dog bero på en individuel vurdering af den enkelte patient, og især i tilfælde af kort restlevetid vil målet om en god analgesi måske nødvendiggøre en afvigelse fra de anbefalede dosisintervaller.

<b>Lægemidler, doser og koncentrationer til intrathekal analgesi anbefalet af PACC (15)</b>			
lægemiddel	Start dosis	Maximal døgndosis	Maximal koncentration
Morfin	0,1 – 0,5 mg/døgn	15 mg	20 mg/ml
Hydromorfon	0,01 – 0,15 mg/døgn	10 mg	15 mg/ml
Fentanyl	25 – 75 µg/døgn	1000 µg	10 mg/ml
Sufentanil	10 – 20 µg/døgn	500 µg	5 mg/ml
Bupivacain	0,01 – 4 mg/døgn	15 - 20 mg	30 mg/ml
Clonidin	20 – 100 µg/døgn	600 µg	1000 µg/ml
Ziconotid	0,5 – 1,2 µg/døgn	19,2 µg	100 µg/ml

## **Anbefalinger:**

### **Hvordan selekteres patienterne?:**

Neuraxial smertebehandling skal overvejes til patienter, hvor følgende kriterier er opfyldt:

- Smerterne er refraktære i forhold til konventionel smertebehandling og/eller der er uønskede og uacceptable bivirkninger, som forhindrer mulighed for optitrering til tilfredsstillende analgesi.
- Sygdommens og smertens lokalisation skal være forholdsvis lokaliseret til et område, der strækker sig over få dermatomer.
- Smertelokalisationen skal helst kunne dækkes ved kateterplacering lavt thorakalt eller lumbalt.
- De anatomiske forhold skal muliggøre neuraxial smertebehandling, idet epidurale og intraspinal metastaser kan vanskeliggøre proceduren.
- Ekspertise i nærmiljøet skal være tilgængelig. Dette gælder tæt samarbejde mellem anæstesiologisk afdeling og specialiseret palliativ enhed på sygehus, samt erfaring i eller uddannelse til sygeplejerskerne i hjemsteds kommunen, og eventuelt skal der være adgang til hospice.
- Der må ikke være kontraindikationer for kateter anlæggelse såsom forhøjet intrakranielt tryk, systemisk infektion, infektion omkring indstikstedet eller koagulopatis.

### **Hvad er den mest optimale procedure – epidural eller intrathekal analgesi?:**

- Intrathekal analgesi foretrækkes ved forventet behandlingstid mere end nogle få uger.
- Intrathekal analgesi foretrækkes ved mere udbredt smertelokalisation over flere dermatomer.
- Epidural analgesi kan anvendes ved helt lokaliseret smerteudbredning.
- Epidural analgesi foretrækkes fremfor intrathekal ved smertelokalisation højt thorakalt, hvis der samtidig er forventet kort restlevetid.

### Hvilke lægemidler kan anvendes, i hvilken kombination og i hvilke doseringer?:

- Valget af lægemidler i pumpen beror på et klinisk skøn, hvori der indgår overvejelser omkring alder, smertetype, smertelokalisation, tidligere opioid eksponering, kateter placering, forventet restlevetid, bivirkninger og risici.
- Ziconotid eller opioid + bupivacain er hos cancerpatienter ligeværdige med hensyn til effekt.
- Ziconotid har et smalt terapeutisk vindue, og er derfor mest velegnet til patienter med stabile eller forventeligt langsomt progredierende smerter.
- Kombinationsbehandling med opioid + bupivacain er mere effektiv end monoterapi, da lægemidlerne har en synergistisk effekt på hinanden.
- Ved neuropatiske smerter kan der tillægges clonidin til opioid + bupivacain. Ved tillæg af clonidin skal der laves en plan for substitutionsbehandling i tilfælde af svigt af kateter eller medicinpumpen.
- Hydrofile opioider foretrækkes ved mere diffuse smerter, da de er virksomme på et større område.
- Hydrofile opioider er meget potente intrathekalt, og dosis kan minimeres.
- Lipofile opioider kan med fordel anvendes ved helt lokaliserede smerter, da de virker mere segmentalt.
- Risikoen for granulomdannelse øges ved langvarig behandling med hydrofile opioider, og i tilfælde af forventet lang behandlingsperiode bør man i stedet overveje at anvende lipofile opioider.
- Startdosis, maksimal døgndosis og maksimal koncentration af de enkelte lægemidler er individuel, men man kan lade sig vejlede af anbefalingerne fra PACC 2017.
- Generelt anbefales at opstarte i lav dosis og titrere langsomt til tilfredsstillende analgesi.
- Blandingen i medicinpumpen skal laves, så den giver fleksibilitet i forhold til at kunne dosistitreres uden behov for at ændre blanding hver gang.
- S sammensætningen af blandingen bør være hensigtsmæssig, således at man undgår hyppige skift af medicinkassette og dermed brud på det sterile system.
- Ved opstart af behandling skal patientens vanlige smertestillende lægemidler reduceres og eventuelt helt seponeres.

### Referencer

1. [http://www.dmcgpal.dk/files/arkiv\\_2017/smerteretningslinje\\_hoveddokument.pdf](http://www.dmcgpal.dk/files/arkiv_2017/smerteretningslinje_hoveddokument.pdf)
2. Kurita et al: Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRO) Opioid Guidelines Project. Palliative Medicine, 2010
3. Kurita et al: The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2015, 1103-1115
4. Myers et al: Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. Supportive Care in Cancer, 2010
5. Caraceni et al: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet of Oncology, 2012, 58-68
6. Ripamonti et al: Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. Annals of Oncology, 2012
7. Deer et al: A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation. Neuromodulation, 2014
8. Deer et al: Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. Pain Physician Journal, 2011



9. Smyth et al: Brief review: Neuraxial analgesia in refractory malignant pain, Canadian Journal of Anesthesia, 2014
10. Stein Kaasa og Jon Håvard Loge: Palliasjon. Nordisk lærebog. 3. udg. 440-450
11. Farquhar-Smith et al: Neuraxial (epidural and intrathecal) opioids for intractable pain. British Journal of Pain, 2012
12. Christo et al: Interventional pain treatments for cancer pain. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008, 299-328
13. [www.palliativesdrugs.com](http://www.palliativesdrugs.com)
14. Bruel et al: Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. Pain Medicine 2016
15. Deer et al: The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. Neuromodulation, 2017
16. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006072811795/anx\\_11795\\_da.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006072811795/anx_11795_da.pdf)
17. Deer et al: The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks. Neuromodulation, 2017