

# FARMAKOLOGISK SMERTEBEHANDLING TIL BØRN MED CANCER

*Udarbejdet af: Steen Rosthøj, Susanne Molin Friis, Gitte Bruun Aagaard,  
Catherine Rechnitzer, Eckhard Schomerus, Torben Mikkelsen*

**Gennemarbejdet på DAPHO-symposiet april 2015 og godkendt 3. maj 2015**

---

Smerter forekommer periodevis hos de fleste børn med cancer betinget af sygdom, komplikationer til behandling eller nødvendige procedurer, både under aktiv behandling og i palliativ fase. Smerterne behandles som regel medikamentelt, men håndtering af faktorer som påvirker smerteintensiteten er afgørende for at opnå tilfredsstillende lindring. Der findes en række non-farmakologiske tiltag som kan hjælpe til bedre mestring af smerter: opmærksomhed på psykologiske og sociale faktorer, håndtering af angst, afslapning, fantasirejser, tryghedsskabende afledning. Den her foreliggende vejledning vedrører kun den farmakologiske behandling, og den berører ikke behandling af procedurerelaterede eller postoperative smerter.

Vejledningen beskriver grundlæggende principper for smertebehandling og en praktisk strategi for gennemførelse af effektiv behandling (beskrevet af Drake & Hain), i overensstemmelse med WHO guidelines. Strategien kan anvendes både til børn i kurativ og palliativ behandling (og kan også anvendes til børn med andre smertefulde tilstande). Vejledningen er ikke en detaljeret instruks eller en håndbog, hvor alle relevante oplysninger kan findes. Principperne er fælles for alle fire børneonkologiske afsnit, men praksis vedrørende forskellige aspekter kan variere. Ved ordination af morfika og adjuverende behandling skal lokale instrukser og nationale retningslinjer for anvendelse følges (medicin.dk).

Den skitserede strategi tager udgangspunkt i længerevarende peroral behandling og må tilpasses og ændres til det enkelte barn, så målet opnås: at barnet har et acceptabelt smerteniveau uden væsentlige bivirkninger. Det er sjældent muligt at opnå total smertefrihed helt uden bivirkninger.

## **Vejledningens indeholder seks sektioner:**

1. Valg af behandlingsstrategi ud fra smerteanamnesen og ifølge WHO principperne.
2. Initiering, titrering, vedligeholdelse og aftrapning af fast opioidbehandling.
3. Behandling af neuropatiske smerter.
4. Behandling af knoglesmerter.
5. Udvalgte nøglereferencer.
6. Dosistabeller med udvalgte oplysninger om omtalte medikamenter.

---

## SMERTEANAMNESEN

Anamnesen skal kortlægge hvor det gør ondt (distinkt eller diffus lokalisation), hvordan det gør ondt (overfladisk eller dyb, borende eller brændende, dump eller skarp), hvordan smerterne startede (gradvist eller pludseligt), hvornår det gør ondt (hele tiden eller episodisk, hyppighed, udløsende faktorer), og hvor meget det gør ondt (intensitet, gerne målt på VAS-skala). Endvidere i hvilken grad søvn og aktiviteter påvirkes, og hvad der hjælper (lindring, effekt af given smertebehandling). Ved den objektive undersøgelse kan der søges efter distinkt ømsøthed eller sensibiliseringsændringer i huden.

Årsagen til smerterne er ofte åbenlys, hvad enten de skyldes sygdommen eller behandlingskomplikationer. På grundlag af årsag, anamnese og fund er det hensigtsmæssigt at klassificere smerterne som nociceptive, dvs. enten somatiske (knogler, led, muskler) eller viscerale (organrelaterede), eller neurogene, dvs. betinget af involvering af medulla, nerverødder eller perifere nerver. Klassifikationen har betydning for valg af analgetika.

Dernæst giver anamnesen grundlag for at beslutte, om der er behov for p.n. behandling eller for fast behandling i en kortere eller længere periode, og om smertebehandling skal indledes med non-opioide analgetika alene eller der fra starten skal gives stærke opioider. Endvidere skal administrationsvej vælges; oral behandling er altid at foretrække, men alternative ruter kan være nødvendige.

### WHO VEJLEDNINGEN

World Health Organization angav retningslinjer for analgetisk behandling af cancersmerter hos voksne og børn for at sikre sufficient behandling og undgå unødvendig tilbageholdenhed med anvendelse af opioider. Retningslinjerne beskriver en trinvis optrapning af smertebehandlingen, som kan følges efterhånden som smerterne tager til:

- Trin 1 simple non-opioide analgetika (paracetamol, ibuprofen)
- Trin 2: svage opioider tilføjes (codein, tramadol)
- Trin 3: skift til stærke opioider (morfin, oxycodon, methadon).

På alle trin kan adjuvante medikamina tilføjes.

I de reviderede retningslinjer for børn fra 2012 er trin 2 slettet: codein har uforudsigelig effekt og tramadol har usikker effekt. NSAID præparater bør generelt undgås hos børn med trombocytopeni. Når smerter ikke kan kontrolleres med fast paracetamol-behandling er der derfor indikation for anvendelse af stærke opioider.

Derudover kan de grundlæggende praktiske principper samles i fire administrationsregler:

- By the ladder – behandling på det passende trin i smertetrappen
- By the clock – regelmæssig administration for at komme smerterne i forkøbet
- By the appropriate route – oralt når muligt, ellers via anden passende rute
- By the child – tilpasset barnet individuelt.

---

## FAST SMERTEBEHANDLING MED STÆRKE OPIOIDER

### INITIERING AF OPIOIDBEHANDLING

Behandling indledes med korttidsvirkende morfika. **Morfin** givet per os er førstevalg. Startdosis beregnes ud fra legemsvægt:

- Morfin 0,2-0,3 mg/kg hver 4.-6. time (døgndosis 1-2 mg/kg) som fast dosering
- p.n. doser af samme størrelse så tit som nødvendigt (også kort efter indgift af en fast dosis)
- afvent effekt af en given dosis i en time.

Dosis kan tilpasses efter respons (effekt, bivirkninger) på tidligere givne doser. Ved nedsat nyrefunktion skal dosis reduceres eller intervaller forlænges:

- døgndosis 75% ved GFR <50 ml/1.73 m<sup>2</sup>/minut, 50% ved GFR <10 ml/1.73 m<sup>2</sup>/minut.

Målet er at holde barnet næsten smertefrit, dvs. med acceptable baggrundssmerter og få gennembrudssmerter.

Ved svære akutte smerter, der skal kontrolleres hurtigt, er **intravenøs** behandling nødvendig. En dosis på 0,05-0,1 mg/kg er ofte passende, men den nødvendige dosis kan bestemmes mere nøjagtigt:

- giv 0,03 mg/kg med ca. 10 minutters mellemrum til den effektive dosis er fundet
- derefter gives den fundne dosis hver 4. time og som p.n. doser.

Hvis der er nyrefunktionsnedsættelse kan **oxycodon** foretrækkes frem for morfin. Oxycodon er lidt mere potent end morfin, og biotilgængeligheden er lidt større (50% mod 35%), så efter legemsvægt bliver de passende doseringer:

- Oxycodon 0,15-0,2 mg/kg per os hver 4.-6. time
- Oxycodon 0,04-0,08 mg/kg i.v. hver 4.-6. time.

Obstipation må forventes: start altid profylaktisk behandling med kombination af stimulerende og lakserende middel.

Seponering: Efter få dages behandling med moderate doser kan morfika som regel seponeres brat uden abstinensproblemer. Hvis der er givet høje doser i flere dage bør udtrækning ske gradvist over nogle dage.

### TITRERING VED LÆNGEREVARENDE BEHANDLING

Hvis det kan forudses at langvarig smertebehandling bliver nødvendig er målet at finde den døgndosis, som giver smertedækning uden behov for mere end et par ekstradoser og uden generende bivirkninger. Der skal forsat anvendes korttidsvirkende præparater (langtidsvirkende former besværliggør bestemmelse af steady state).

- De faste doser givet hver 4. timer øges hver dag, så døgndoseringen bliver den tidligere grunddosering plus de givne ekstradoser.
- p.n. doserne for gennembrudssmerter skal også øges, så de svarer til de faste doser
- den ny dosering fastholdes i næste døgn, så steady state nås før der tages stilling til revision
- slutdosis er fundet når der kun har været brug for én eller to ekstradoser.

Nogle børn har behov for meget store doser. Der er ingen maksimaldosis: dosisloftet er uacceptable bivirkninger. Husk at der ikke er risiko for respirationsdepression hos børn med fortsatte smerter.

Hvis tilfredsstillende effekt ikke opnås må det overvejes at tilføje adjuvant behandling (nortriptylin, gabapentin). Fast paracetamol-behandling genoptages, hvis den skulle være stoppet.

Parallelt med den farmakologiske smertebehandling er det vigtigt at tage sig af sociale og psykiske faktorer, som kan påvirke smerteintensiteten. Støtteindsats skal rettes direkte mod barnet, men også mod forældrene (som ofte er bestemmende for barnets reaktionsmønstre).

## VEDLIGEHOJDELSE AF LANGTIDSBEHANDLING

Når en passende døgndosis er fundet kan der skiftes til **langtidsvirkende** præparat. Den fundne døgnmængde gives som slow-release morfin (Contalgin) eller oxycodon (Oxycontin) delt på to eller tre doser. Alternativt kan grunddosis gives i form af methadon eller fentanylplaster. Der skal stadig gives p.n. doser for gennembrudssmerter; det kan være hensigtsmæssigt at anvende et alternativt opioidpræparat med effekt på andre receptorer.

Dosisstigning i vedligeholdelsesfasen kan være nødvendig hvis smerterne progredierer eller hvis der udvikles tolerans (mindre smerteeffekt på givne doser pga. receptorinduktion). Dosisøgning resulterer meget sjældent i respirationsdepression eller narkomani.

Dosisreduktion kan være relevant hvis smerterne aftager eller der tilstøder bivirkninger. Man bør være opmærksom på "narkotisering", dvs. overdosering som kan skyldes fald i smerteintensitet (barnet bliver smertefrit og har bivirkninger), nedsat nyrefunktion (ophobning af M6G) eller interaktion med andre farmaka.

## Bivirkninger

Mange bivirkninger kan afhjælpes med ledsagebehandling:

- Kvalme og opkastning: ondansetron kan være nyttig, eller levopromazin (nozinan) kan forsøges.
- Forstoppelse: Stimulerende (Actilax/Picolon) og blødgørende afføringsmiddel; undgå osmotiske midler (laktulose). Magnesia kan anvendes til større børn. I svære tilfælde kan peroral naloxone forsøges.
- Kløe (som ofte viser sig ved at barnet gnubber næse): Ondansetron kan have effekt. Antihistaminer er ikke effektive.
- Myoklonier: kontrolleres med Midazolam, derefter dosisreduktion.
- Urinretention: forsøg en lille dosis Naloxon (0.25-1 µg/kg).
- Respirationsdepression: Naloxone i.v. initialt 5 µg/kg, titreret til effekt. Undgå overdosering, som fører til smertegennembrud.
- Sedering: Ved hurtigt udviklet døsigthed Naloxon 2-4 µg/kg. Ved moderat llængerevarende sedering kan forsøgsbehandling med Ritalin overvejes.

Aletrnativt kan bivirkninger reduceres ved skift til andet morfikum (**rotation**), f.eks. fra morfin til oxycodon eller fra morfin til methadon. Ved skift bør den morfinækvivalente døgndosis reduceres med 25% for at undgå overskudsvirkning. **Methadon** har virkning på NMDA-receptorer, desensitiserer d-receptorer og hæmmer toleransudvikling. Anvendelse af methadon kræver forsigtighed og erfaring:

- Beregning af en passende methadondosis er svær pga. variabel og uforudsigelig metabolisme. Konverteringsfaktor er afhængig af morfinbehov: ved døgndoser under 100 mg 30%, 100-300 mg 20%, 300-600 mg 10%.
- Anvendelse af ekstreme doser er beskrevet (se ref.).
- Cave interaktioner: amitriptylin nedsætter metabolismen, carbamazepin øger metabolismen.
- Kontroller EKG ved start og efter 14 dages behandling (obs QT-forlængelse).

## Administrationsvej

Den enterale rute (oralt, sonde eller gastrostomi) er at foretrække. Contalgin granula kan gives i sonde (kornene må ikke knuses). Hvis der er synkebesvær eller opkastning må en alternativ rute anvendes.

- Intravenøs: Morfinpumpe til børn med CVK, med kontinuerlig infusion af den relevante døgndosis suppleret med mulighed for p.n. bolusdoser. F.eks. vil en oral døgndosis af morfin på 2 mg/kg svare til kontinuerlig i.v. infusion af ca. 0,03 mg/kg/time; bolusdosernes størrelse afhænger af det valgte tidsinterval. Fremstil kassetter med morfinmængde til 2 eller 3 døgn. Der kan ved behov tilsættes andre medikamenter (antiemetika, benzodiazepin, steroid).
- Subkutan: Morfinpumpe. Infusionshastighed er maksimalt 3 ml/time. Insuflon kan ligge i adskillige dage, før der kommer lokal reaktion.
- Rektal: Oxycontin og Contalgin kan gives rektalt. Cave rifter, blødning, infektion.
- Transdermal: Fentanyl-plaster eller buprenorfin-plaster. Husk at absorptionen øges ved feber (eller ved varmt karbad!).
- Transmukosal: Fentanyl kan gives som sublinguale resoribletter eller som nasal spray.

Lokal smertebehandling er undertiden en mulighed:

- Lidocain 4% creme på smertefuldt område dækket med Dermalon.
- Morfin mundskyl til stomatit, opløsning med 2 mg/ml med acceptabel smag fås fra Skanderborg apotek, dosis 50 µg/kg.

## AFTRAPNING EFTER SMERTEOPHØR

Opioidbehandling skal udtrappes langsomt for at undgå abstinenser (uro, sveden, søvnbesvær, gaben, nysen, tåreflaad, store pupiller). Efter en relativt kort behandlingsperiode kan dosis nedtrappes med 25% hver anden dag. Efter længere behandlingsperioder må udtrapning ske langsommere.

Hvis der er betydelige abstinenser trods langsom reduktion kan de kuperes medikamentelt med:

- Catapresan 1-3 µg/kg x 2-3
  - Andre medikamina kan være nyttige (phenergan, fenemal, levopromazin).
-

---

## NEUROPATISKE SMERTER

Neuropatiske smerter er hyppigere hos børn med cancer end tidligere antaget, og ofte bliver de ikke diagnosticeret og behandlet. De kan skyldes:

- Tumor komprimerer eller invaderer medulla, nerverødder eller perifere nerver,
- Toksisk påvirkning af det perifere nervesystem (Vincristin, Cisplatin); Vincristinsmerter kan persistere i mange måneder eller endog år efter endt behandling.
- Amputation (fantomsmerter)

Smerterne har andre karakteristika end ossøse eller viscerale smerter:

- Dysæstesi: Brændende, sviende, stikkende smerter
- Paræstesier: Snurrende, prikkende, stikkende, sovende fornemmelse.
- Neuralgiforme smerter: Skarpe, hurtige smertejag (via myeliniserede A-delta fibre) fulgt af en dump, brændende, dårligt lokaliseret smerte (via umyeliniserede C-fibre).
- Ved neurologisk undersøgelse ofte sensoriske ændringer i et område eller i eet eller flere dermatomer: ændret sensibilitet for berøring (hypoæstesi, hyperæstesi, allodyni) og smertestimuli (hypoalgesi, hyperalgesi, hyperpati).

Behandlingen (som ikke er evidensbaseret!) baseres på opioider suppleret med adjuverende analgetika samt non-farmakologiske tiltag (vigtige!). Oxycodon (kappa-receptor-agonist) og methadon (effekt på NMDA) har været betragtet som særligt velegnede, men der er ikke evidens for, at de er bedre end andre morfika. De adjuverende farmaka er:

- Antikonvulsiva som gabapentin eller karbamazepin. Blokerer den "hurtige" smerte. OBS karbamazepin øger methadon-metabolisme (reducerer virkning).
- Antidepressiva som nortriptylin 2 gange i dagens løb samt amitriptylin ved sengetid (for at udnytte sedative effekt). Dæmper den "langsomme" smerte. Start med lav dosis, ca 10% af antidepressiv dosis, øg til effekt. Maksimale dosering er nortriptylin 25 mg x 2 og amitriptylin 25 mg nocte. OBS Amitriptylin reducerer metadon-metabolisme (forstærker effekt).
- Ketamin-infusion, som blokerer NMDA-receptorer, kan være indiceret i svære tilfælde.

Ved seponering kan antidepressiva nedtrappes gradvist over en kort periode; antiepileptika kan udtrappes over 1-2 uger.

Ved smerter betinget af tumortryk har **dexamethason** ofte eklatant effekt (anti-inflammatorisk, ødemreduktion). Ligeledes kan strålebehandling til tumorreduktion have effekt.

---

## KNOGLESMERTER

Præcist lokaliseret borende smerte som skyldes knoglemetastaser eller marvinfiltration.

Opiod-behandling er mest effektiv. Adjungeret analgetisk behandling kan anvendes med fordel:

- NSAID præparater, som hæmmer COX enzymer (produktion af prostaglandin og tromboxan). Cave trombocytfunktion, gastrit, væskeretention, bronkospasme.
  - Bisfosfonater som pamidronat, givet per os eller intravenøst. Cave influenza-lignende reaktioner, hypocalcæmi, knoglesmerter.
  - Fokal palliativ strålebehandling. Ofte er en enkelt strålefraktion effektiv.
-

---

## UDVALGTE REFERENCER

WHO, 1998. Revision 2012.

Cancer pain relief and palliative care in children.

Drake R & Hain R. Pain – pharmacological management.

Oxford textbook of palliative care for children, eds. Goldman, Hain, Liben.

Oxford University Press, 2007.

Strassels SA. Opioids in clinical practice.

Oxford Textbook of Paediatric Pain, eds. McGrath et al.

Oxford University Press 2014.

Hickman J, Varadajaran J, Weisman SJ. Paediatric Cancer pain.

Oxford Textbook of Paediatric Pain, eds. McGrath et al.

Oxford University Press 2014.

Sjøgren P & Pedersen L. Cancersmertetilstande – epidemiologi, ætiologi og behandling.

I Smerter: baggrund, evidens og behandling, red. TS Jensen, JB Dahl, L Arendt-Nielsen.

FADLs Forlag, 2009.

Jensen T & Sindrup S. Neuropatiske smerter

I Smerter: baggrund, evidens og behandling, red. TS Jensen, JB Dahl, L Arendt-Nielsen.

FADLs Forlag, 2009.

Friedrichsdorf S, Nugent AP.

Management of neuropathic pain in children with cancer

Current Opinion in Supportive & Palliative Care 2013;7:131-38.

Zernikow et al. Use of opioids for the management of pain.

Pediatr Drugs 2009;11:129-51.

Rasmussen VF, Lundberg V, Jespersen TW, Hasle H.

Extreme doses of intravenous methadone for severe pain in two children with cancer.

Pediatr Blood Cancer 2015;62:1087-90.

---

## VEJLEDEnde DOSER

De angivne startdoser er vejledende. Tabellen angiver vejledende startdoser. Der skal tages hensyn til alder, nyre- og leverfunktion, interaktioner og individuelle faktorer. Doser skal optrappes og justeres afhængigt af effekt og bivirkninger. Se pro.medicin.dk.

	Enkeldosis p.o.	Hypighed	Døgndosis	Dosis i.v.	NB
<b>Non-opioider</b>					
Paracetamol	10-15 mg/kg	x 3-4	50 mg/kg	= p.o.	
Ibuprofen	4-10 mg/kg	x 3-4	20-40 mg/kg		
Naproxen	5 mg/kg	x 2	10 mg/kg		
<b>Svage opioider</b>					
Tramadol*	1-2 mg/kg	x 3-4		1-2 mg/kg	
<b>Opioider</b>					
Morfin	0,3 mg/kg	x 4-6	1-2 mg/kg	0,05-0,1 mg/kg	M6G nyreelimineret
Oxycodon	0,15-0,2 mg/kg	x 4-6		0,04-0,08 mg/kg	Levermetaboliseret
Methadon	0,1-0,3 mg/kg	x 2 (init x 3)		0,1 mg/kg	Variabel metabolisme
Fentanyl					
<b>Antidepressiva</b>					
Nortriptylen	0,3-0,5 mg/kg	x 2			
Amitriptylin	0,3-0,5 mg/kg	x 1 nocte			Sederende
<b>Antiepileptika</b>					
Gabapentin	5 mg/kg	x 3	15-30 mg/kg		Optrappes
Karbamazepin	5 mg/kg	x 2	10-20 mg/kg		Optrappes
<b>Antidoter</b>					
Catapresan	1-3 µg/kg	x 2-3			α-2 agonist
Ketamin	0,5 mg/kg	x 4		0,1 mg/kg/h	NMDA antagonist
Naloxon				5 µg/kg	Gentag til effekt

\*Upålidelig effekt: Hos ca 10% af befolkningen har tramadol ringe effekt (langsom omdannelse til aktiv metabolit).

## ORAL MORFIN ÆKVIVALENTE DOSER (OME)

De angivne doser er nogenlunde ækvivalente med 10 mg morfin oralt.

	IV	Oralt	Biotilgængelighed	Effektvarighed	Klasse
Morfin	4 mg	<b>10 mg</b>	35-50%	3-6 timer	µ agonist
Oxycodon	2 mg	4 mg	50-60%	4-6 timer	µ, kappa
Metadon*	3 mg	3 mg	80-90%	4-24 timer	µ, anti-NMDA, anti-d
Fentanyl	60 µg	-	-		µ
Buprenorfin	150 µg	-	-		µ
Tramadol	40 mg	50 mg	70-90%	4-6 timer	µ

\*Methadons farmakokinetik er kompliceret og ækvivalensdosis svær at forudsige