

PUBLICERAD I NUMMER 4/2015
TEMAN

Vad är nytt inom smärtvården?

Katri Hamunen, Vesa Kontinen



@iStock/tuned_in

Nya administreringsätt för gamla läkemedel och helt nya läkemedel ger nya möjligheter till smärtvård. I framtiden kommer vi att ha tillgång till smärtstillande läkemedel som har fullständigt nya verkningsmekanismer och läkemedelsbehandlingen skräddarsys genom att utnyttja patientspecifika riskutvärderingar och farmakogenetik.

Patientspecifikt skräddarsydd medicinering ger ännu bättre möjligheter till effektiv och säker smärtlindring. Inom fältet för postoperativ smärta letar man efter sätt att identifiera de patienter som har en hög risk att uppleva stark, akut smärta eller vars postoperativa smärta kan bli kronisk. När riskpatienterna identifieras är det möjligt att undersöka inriktade behandlingar med hjälp av vilka lindringen av akut smärta kan göras effektivare och risken för att smärtan blir kronisk minskas.

Inom behandlingen av neuropatisk smärta undersöks som bäst möjligheterna att välja medicineringen patientspecifikt utifrån typen av smärta (t.ex. spontan eller kontinuerlig smärta) och känselstörningarnas natur (t.ex. irritable nociceptors fenotyp vid postherpetisk neuralgi). I framtiden kommer vi förhoppningsvis att ha tillgång till algoritmer som grundar sig på smärtans och känsel förändringarnas natur och som stöder planeringen av läkemedelsbehandlingen.

När farmakogenetiska tester börjar användas kliniskt är det möjligt att prognostisera de smärtstillande läkemedlens effekt och säkerhet för enskilda patienter. Exempelvis polymorfism av enzymet CYP2D6 påverkar metabolismhastigheten hos amitriptylin och metabolismen till morfin hos kodein som är prodrug. CYP2D6-genotypen kan redan fastställas till exempel via HUSLAB.

Missbruk av opioider förhindras genom nya kombinationspreparat

Vid behandling av långvarig smärta som inte har samband med cancer är opioidernas effekt oklar.

Opioider har redan i hundratals år varit den viktigaste läkemedelsgruppen för behandling av akut smärta och cancerrelaterad smärta. Vid behandling av långvarig smärta som inte har samband med cancer är deras effekt oklar och de potentiella biverkningarna avsevärda. Trots detta ökar såväl användningen av opioider som

rapporterna om allvarliga problem i anslutning till användningen hela tiden. I USA talar man redan om en opioidepidemi: Missbruket av starka opioider som skaffats som ett läkemedelspreparat har ökat explosionsartat. Samtidigt har behovet av vård på grund av missbruk ökat och antalet dödsfall på grund av förgiftning vuxit.

I syfte att minska på missbruket har preparatformer utvecklats vars syfte är att förhindra parenteral användning av orala läkemedelspreparat. I Finland säljs en kombinationstablett med oxikodon och naloxon samt en kombinationstablett med buprenorfin och naloxon som används vid opioidsubstitutionsbehandling. Vid oralt intag sönderdelas naloxon i kombinationspreparat i första passage-metabolismen och hindrar därigenom inte den smärtlindring som opioidagonisten åstadkommer. Om läkemedelskombinationen administreras intravenöst åstadkommer den inte den eufori som missbrukare eftersträvar.

I USA har man konstaterat att kombinationspreparaten har minskat antalet opioidöverdoser. De löser dock inte de innersta frågorna inom långvarig opioidmedicinering: vilka patientgrupper har verklig nytta av långvarig opioidbehandling, hur utvärderas förhållandet mellan nytta och biverkningar skilt för varje patient och hur ska problem som uppkommer under behandlingen lösas.

De vanliga biverkningarna av opioider har varit länge kända. Till dessa hör bland annat illamående, förstoppning, klåda, beroende, tolerans och risk för andningsförlamning. Mindre kända biverkningar som dock är avsevärda vid långvarig behandling är hormonella förändringar och opioidutlöst hyperalgesi, en paradoxal överkänslighet för smärta med anknytning till opioiddoseringsen. Opioider kan även försvaga immunförsvaret vars kliniska betydelse är ännu oklar.

Förstoppning orsakad av opioider kan avhjälpas med opioidantagonister vars effekt begränsas till opioidreceptorerna i tarmväggen. När oralt doserat naloxon (kombination av oxikodon och naloxon) har verkat i tarmen avlägsnas det effektivt i första passage-metabolismen och den lilla mängd som kommer in i systemblodcirkulationen och genom blod-hjärnbarriären häver inte analgesin. Metylnaltrexon som doseras subkutant och oralt naloxegol tränger inte alls genom blod-hjärnvätskan.

Nya administrationssätt och läkemedelsmolekyler utökar utbudet av opioider

Det är ibland möjligt att göra nya preparat av gamla läkemedel genom att byta deras administreringsätt. Som exempel kan nämnas för behandling av långvarig smärta avsett buprenorfin som doseras genom huden samt fentanylpreparat som doseras via slemhinnorna i munnen och näsan och som används för behandling av genombrottssmärta hos cancerpatienter.

En annan nyhet på opioidfronten kan även vara tapentadol som tills vidare inte används i Finland. Tapentadol är en stark μ -opioidagonist och en svag förhindrare av återtagning av noradrenalin som används i Mellaneuropa. Dess huvudsakliga metabolismväg är glukuronidering och det saknar samverkningar som uppstår via CYP-systemet. Tapentadol har undersökts inom behandling av postoperativ smärta, akut ryggsmärta, och smärtsam diabetisk polyneuropati. Ytterligare undersökningar och klinisk erfarenhet kommer att utvisa dess plats i opioidpaletten i framtiden.

Ytterligare undersökningar av neuropatisk smärta är nödvändiga

Gällande behandlingen av neuropatisk smärta, det vill säga smärta som orsakas av en nervskada, pågår flera undersökningar av läkemedelskombinationer. Genom kombinationer av läkemedel som verkar via olika mekanismer vill man uppnå bättre effekt och mindre biverkningar. Undersökningar har publicerats om gabapentin i kombination med morfin, nortriptylin, oxikodon eller duloxetin. Utmaningen består i att finna läkemedelsdoser som är optimala med tanke på effekten och biverkningarna. Resultaten har hittills varit motstridiga.

Smärta i samband med en nervskada orsakad av cancer förekommer hos en betydande del av cancersmärtpatienterna. Inom behandlingen av neuropatisk cancersmärta är man för närvarande tvungen att tillämpa forskningsbevis om effekten av epilepsiläkemedel och antidepressanter i

behandlingen av övrig neuropatisk smärta eftersom undersökningar inte har utförts på cancerpatienter. Neuropatisk smärta i samband med cancer skiljer sig dock från övrig nervsmärta och därför är det nödvändigt att ytterligare undersöka behandlingen av den.

Hos en liten del av cancerpatienterna är det svårt att behandla smärtan effektivt. Det är i många fall fråga om smärta som orsakas av utbredd metastasering i skelettet eller svår neuropatisk smärta. Ett behandlingsalternativ i detta fall är inkräktande tekniker, exempelvis spinal dosering av läkemedel eller neurokirurgiska destruktiva ingrepp.

För drygt tio år sedan introducerades på marknaden omega-conotoxin peptiden zikonotid som är en N-typ kalciumkanalblockerare. De preliminära rapporterna om effekten av zikonotid var lovande men i praktiken har läkemedlet inte inlöst sin plats inom behandling av svår cancersmärta. Orsakerna torde vara intratekal dosering, långsam dostitrering, höga behandlingskostnader och biverkningar i samband med användningen, bland annat trötthet, förvirring, svindel och illamående.

Liposomal bupivakain och kontroversiell cannabis

Bedövning av de perifera nerverna är ett enkelt och användbart sätt att lindra smärta efter olika typer av små operationer, men effekten av en engångsbedövning håller även i bästa fall inte längre än några timmar. Man har försökt förbättra detta genom att förpacka bedövningsmolekylerna i liposomer varifrån bedövningsmedlet frigörs långsamt vilket förlänger effekten. Liposomal bupivakain har bevisats minska behovet av en opioid under det första dygnet efter en operation av hallux valgus eller av hemorrojder. I övriga operationer är betydelsen av preparatet ännu oklar.

De aktuella bevisen stöder endast svagt användningen av cannabispreparat vid behandling av kronisk smärta.

Det är i och för sig inte någon nyhet att använda cannabinoider för behandling av smärta, men diskussionen har på sistone varit mycket aktiv och tidvis även känslöfylld. De aktuella bevisen stöder endast svagt användningen av cannabispreparat vid behandling av kronisk smärta.

Cannabinoiderna har en anspråkslös och kortvarig smärtlindrande effekt medan biverkningar förekommer allmänt. Nyttan och säkerheten vid långvarig användning är oklara. Dessutom behövs ordentliga verktyg för valet av patienter och utvärderingen av behandlingsresponsen. Flera undersökningar pågår om användningen av cannabisprodukter för smärtbehandling som förhoppningsvis kommer att bringa mer ljus över saken.

Längre in i framtiden öppnar sig fler möjligheter

Det centrala nervsystemets stödceller, det vill säga glia, verkar spela en viktig roll när smärtan förvandlas till kronisk. Gliacellerna aktiveras till följd av en inflammation, en perifer skada, pro-inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Aktiveringen av glia kan ha såväl skyddande som skadliga effekter.

I djurmodeller har läkemedel som minskar aktiveringen av glia-celler varit effektiva i flera olika slags långvariga smärttillstånd. Modulatorer för glia-aktivering som testats i kliniska prövningar har dock inte ännu visat sig vara effektiva.

De nya aspekterna på glia-aktiveringens roll inom regleringen av smärta som är föremål för undersökning kan eventuellt erbjuda nya terapeutiska möjligheter. De kan visserligen även påträffas till exempel i angiotensinreceptorntors antagonister, antikroppar till nervens tillväxtfaktorer eller TRPA1-jonkanalens funktionsbearbetare. När informationsmängden ökar är det möjligt att en patientspecifikt skräddarsydd smärtmedicinering i framtiden blir ännu lättare, effektivare och bättre tolererad.



Katri Hamunen

Med. dr, docent, specialist i anesthesiologi HUCS
Operationssalar, intensivvård och smärtvård, Smärtkliniken



Vesa Kontinen

Med. dr, docent, specialist i anesthesiologi och intensivvård
HUCS Operationssalar, intensivvård och smärtvård, Jorv sjukhus

MER OM ÄMNET

Läkemedelsbehandling av akut, svår smärta hos barn

(http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/4_2015/smarta/lakemedelsbehandling-av-akut-svar-smarta-hos-barn)

Vad är nytt inom smärtvården?

(http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/4_2015/smarta/vad-ar-nytt-inom-smartvarden-)

Kontroll över smärtan med hjälp av fysiatri

(http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/4_2015/smarta/kontroll-over-smartan-med-hjalp-av-fysiatri)

LITTERATUR

Baron R, et al. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 2012; 11: 999–1005.

Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.

Nevantaus J, et al. Opioidit pitkäaikaisen kivun hoidossa. *Suom Lääkäril* 2013; 68: 3329–35.