

## **Smertebehandling til patienter med osteoporotiske frakturer.**

v/Ole Rintek Madsen

Smertebehandling af perifere frakturer volder som regel ikke problemer, men patienter med osteoporotiske kompressionsfrakturer i columna (sammenfald) kan være vanskelige at behandle og underbehandles ofte. Hos kvinder, der har pådraget sig en eller flere symptomgivende sammenfald indenfor de sidste få år, er forekomsten af rygsmarter øget med en faktor 2-3. Patienter med ældre sammenfald rapporterer også betydeligt højere grad af smerter og rygbesvær og brug af analgetika end patienter uden sammenfald (1-4).

### *Smertemekanisme*

Den specifikke smertemekanisme ved frakturer er ikke endeligt klarlagt. Ved vævsbeskadigelse sker lokal frigørelse af en lang række algogene substanser fra vævsceller, kredsløb og nerveterminaler. Disse substanser aktiverer sensoriske smertereceptorer (nociceptorer), hvorved der føres smerteimpulser til rygmarvens baghorn, hvor de ved synapser aktiverer anden ordens neuroner. Andet neuron krydser over til kontralaterale side og løber bl.a. via spinoretikulære baner til thalamus, hvorfra 3. neuron fører smertebanen til cortex. Systemer til sensibilisering, aktivering og inhibering af transmissionen findes på alle niveauer i smertesystemet. Afhængigt af vævspåvirkningens karakter kan smerterne opleves som f.eks. skarpe, skærende, borende eller dumpe. Ved langvarig skade sker der forandringer i det kemiske miljø, som øger nociceptorerne følsomhed (5). Ved osteoporotiske sammenfald kan nociceptorer påvirkes i den knuste og instabile spongiosa, i den omgivende normale knogle, i periost, i ledkapsler og i de paraspinale bløddele. Der findes til gengæld ikke nociceptorer i kompakt knoglevæv og i nucleus pulposus. Smerte ved sammenfald er typisk lokaliseret til frakturniveauet og har næsten aldrig radikulære kvaliteter, idet medulla og nerverødder sjældent påvirkes.

### *Medicinsk smertebehandling*

Der foreligger hverken ukontrollerede eller kontrollerede studier af medicinsk smertebehandling til patienter med osteoporotiske frakturer, herfra dog undtaget enkelte ukontrollerede studier af f.eks. transdermal fentanyl og buprenorfin (6,7). Som basis-

behandling anvendes traditionelt paracetamol og NSAID, ofte suppleret med tramadol eller kodein. Ved sværere smerter anvendes stærke opioider (typisk peroral morfin). Heller ikke for andre typer af ikke-maligne frakturer synes der at foreligge nogen sikker dokumentation. Det er i flere kontrollerede randomiserede undersøgelser vist, at opioider reducerer smerter hos patienter med knoglemetastaser (8,9). Epidural eller intrathekal infusion af opioider samt epidurale steroid blokader (10-12) har ingen dokumenteret effekt ved osteoporotiske sammenfald, og disse metoder anvendes da også kun sjældent i Danmark til patienter med osteoporose.

Det er muligt, at nogle patienter med osteoporotiske sammenfald udvikler sekundære myoser. Intramuskulære injektioner med glukokortikoid og/eller lokalanalgetika (blokader) kan virke lindrende, men effekten af blokader er generelt ringe dokumenteret, og der findes ingen undersøgelser af effekten hos patienter med sammenfald. Blokadebehandling er sjældent indiceret og bør kun foretages af erfaren læge. Der skal udvises stor forsigtighed, når der injiceres thoracalt på grund af risiko for iatrogen pneumothorax.

Bisfosfonater har ingen kendt virkning på CNS, men er vist at kunne reducere smerter ved knoglemetastaser (13), og der er også beskrevet effekt ved osteoporotiske sammenfald (14,15). Et større randomiseret, kontrolleret studie viste, at daglig behandling i 3 år med bisfosfonatet alendronat medførte signifikant færre sengedage og dage med reduceret aktivitet p.g.a. rygmerter end i en kontrolgruppe. Dette kunne delvis forklares ved færre nye frakturer i interventionsgruppen (14). Kontrollerede studier, herunder randomiserede studier, har vist, at calcitonin administreret såvel intranasalt som parenteralt og rektalt har analgetisk effekt ved akutte smerter p.g.a. osteoporotiske sammenfald (16-18), men behandlingen har ikke vundet indpas i Danmark. Mekanismen bag den analgetiske effekt er ikke klarlagt. Der er aldrig påvist nogen analgetisk effekt af PTH, men meta-analyser viser, at behandling med teriparatid er associeret med færre rygmerter som følge af en reduceret risiko for nye sammenfald (19-20). I et nyligt kontrolleret randomiseret studie sås fortsat aftagende rygmerter under behandling med teriparatid (21). I et andet nyligt kontrolleret randomiseret studie, rapporteredes strontium ranelat at reducere forekomsten af rygmerter i forhold til placebo (22).

### *Fysioterapi*

Træning eller ”mobilisering” anvendes hyppigt til patienter med smerter som følge af nyopståede eller ældre sammenfald, men der findes ingen standardiserede træningsprogrammer og effekten er kun beskrevet i få studier (23). Værdien af træning i bassin, herunder varmtvandsbassin, hos patienter med osteoporotiske eller maligne sammenfald er aldrig undersøgt, men kan erfaringsmæssigt virke smertelindrende.

Støttekorset anvendes kun sjældent og kan være til mere besvær end gavn. Effekten er aldrig undersøgt hos patienter med osteoporotiske eller maligne sammenfald. Varme og kolde pakninger samt massage anvendes på nogle hospitalsafdelinger i den akutte fase, medens akupunktur, laserterapi og Transcutan Nerve Stimulation (TNS) formentlig anvendes af nogle behandlere i primærsektoren. Effekten af disse metoder er imidlertid ikke undersøgt hos patienter med osteoporotiske sammenfald. Kasuistisk er der rapporteret effekt af akupunktur og TNS ved cancersmerter.

### *Perkutan vertebroplastik og kyfoplastik*

Omtales andetsteds i rapporten.

### *Praktiske retningslinjer for smertebehandling*

I den daglige håndtering af patienter med osteoporotiske sammenfald bør tilstræbes smertefrihed i hvile og acceptable funktionssmerter. Det er sjældent muligt at sikre smertefrihed, når patienten ikke er i hvile, navnlig ikke i de første dage til uger efter frakturen. I denne periode anbefales hyppige hvil på fladt leje. Fast sengeleje medfører hurtigt tab af både knogle- og muskelmasse og bør derfor undgås. Følgende behandlingsregime kan anbefales: T. paracetamol 1 g x 4 i kombination med t. tramadol 50 mg x 4 + p.n. max x 4. I tilfælde af akut sammenfald kan evt. tillægges behandling med NSAID, f.eks. t. ibuprofen 400 mg x 3 dagligt, men man skal være opmærksom på den øgede risiko for gastrointestinale bivirkninger hos ældre. Det er tilrådeligt at supplere NSAID-behandling med en syrepumpehæmmer, f.eks. t. pantoloc 40 mg x 1 dagligt. Behandlingsvarigheden for NSAID bør højst være én uge. Hvis målet for smertebehandlingen ikke er nået efter 24-48 timer øges tramadoldosis til 100 mg x 4 dagligt, og der suppleres med t. morfin 5-10 mg p.n. maksimalt x 4 dagligt. Tramadol kan efter nogle dage med fordel gives som depotpræparat, der doseres 1-2 gange dagligt. Hvis behandlingen med opioider skønnes at blive langvarig kan man efter et par uger overgå fra tramadol og morfin til contalgin i ækvivalente doser. Ved brug af

opioider, skal man være opmærksom på bivirkninger, som optræder særligt hyppigt hos ældre, og på afhængighed og abstinenser ved for hurtig udtrapning. Behandling med både svage og stærke opioider suppleres altid med laksantia, initialt f.eks. med mixt. lactulose 15 ml x 2 dagligt.

I yderst sjældne tilfælde kan der være tale om neurogene smerter (overfladiske sviende, brændende, evt. jagende smerter, oftest med udbredelse sv. t. specifikke dermatomer). Disse smerter er som regel aktivitetsudløste og kan skyldes instabil fraktur med deraf følgende rodtryk eller tværsnitssyndrom. Ved mistanke herom skal der foretages supplerende billeddiagnostik mhp. evt. neurokirurgisk intervention. Neurogene smerter behandles med tricycliske antidepressiva (TCA), som dog har dog mange bivirkninger, specielt hos ældre. Såfremt TCA ikke tåles eller er kontraindiceret, kan forsøges med gabapentin.

Fysioterapi i form af mobiliserende øvelser, evt. i bassin, anvendes som supplement til medicinsk smertebehandling, specielt i den akutte fase.

I enkelte tilfælde kan det blive nødvendigt at henvise patienten til en smerteklinik. Her vil man udover medicinjustering ofte kunne tilbyde kognitiv smerteterapi. Smerteklinikkerne kan have meget lange ventetider.

## Litteratur

1. Cooper C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7: 459-77.
2. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 793-800.
3. Hall SE, Criddle RA, Comito TL et al. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1999; 9: 508-15.
4. Hansen SE, Christensen TH, Kryger P. Osteoporotisk fraktur i columna hos ældre kvinder. Risikofaktorer, udløsende faktorer og forløb. *Ugeskr Laeger* 1992; 154: 563-7.
5. Bishop B. Pain: its physiology and rationale for management. Part I. Neuroanatomical substrate of pain. *Phys Ther* 1980; 60: 13-20.
6. Radbruch L. Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 19-22.
7. Ringe JD, Faber H, Bock O et al. Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 2002; 22: 199-203.
8. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-12.
9. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003868.

10. Smith TJ, Staats PS, Deer T et al. Randomised clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4040-9.
11. Thimineur MA, Kravitz E, Vodapally MS. Intrathecal opioid treatment for chronic non-malignant pain: a 3-year prospective study. *Pain* 2004, 109: 242-9.
12. Stanczak J, Blankenbaker DG, De Smet AA et al. Efficacy of epidural injections of Kenalog and Celestone in the treatment of lower back pain. *Am J Roentgenol* 2003 181: 1255-8.
13. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002068.
14. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 77-85.
15. Dursun N, Dursun E, Yalçın S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 505-9.
16. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 564-70. 18.
17. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 1999; 15: 284-9.
18. Knopp JA, Diner BM, Blitz M et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systemic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis Int* 2005; 16:

19. Nevitt MC, Chen P, Dore RK et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: A meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 273-80.
20. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP et al. Reduction in the risk of developing back pain persists least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1630-7.
21. Lindsay R, Miller P, Pohl G et al. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 943-8.
22. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1663–73.
23. Malmros B, Mortensen L, Jensen MB et al. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 215-21.