

Opioidebehandling af langvarige/ kroniske non-cancer-smertetilstande

Anvendelsen af opioider i behandling af langvarige/kroniske non-cancer-smertetilstande er kontroversiel, og kontrollerede randomiserede studier til vurdering af langtidseffektivitet og -konsekvenser er fortsat ikke tilgængelige.

Gruppen af langvarige kroniske smertepatienter omfatter ikke blot smertetilstande af overvejende biologisk ætiologi, men også tilstande, hvor forhold af psykologisk/psykiatrisk og/eller social karakter har betydelig indflydelse på klagemønster og smerteadfærd.

Entydige indikationer for opioidebehandling af disse patienter kan ikke opstilles, men smertetilstanden skal være af moderat til svær intensitet, være utilgængelig for andre behandlinger og indeholde et væsentligt biologisk substrat af nociceptiv, visceral og/eller neuropatisk karakter.

Der er international enighed om, at behandlingsmålet for disse tilstande ikke kun er smertelindring, men også forbedret funktionsevne og livskvalitet.

Forbruget af opioider i Danmark

Prævalensen af opioidebrugere i Danmark (ekskl. cancerpatienter) var i år 2000 3 % sv.t. ca. 135.000 daglige brugere. Tolv procent af patienter med langvarige/kroniske smerter (over seks måneder) anvender opioider. Forbruget er øget med ca. 800 % gennem de sidste 20 år, selv om det i de sidste tre år viser affladende tendens. De såkaldt svage opioider (tramadol, kodein, dextropropoxyfen) er ikke inklude-

ret pga. usikre ækvipotensforhold. En del, men langt fra hele forbrugsoptionen kan relateres til cancerpopulationen.

Opioider – virkningsmekanisme og anvendelse i langtids-sammenhæng

Opioider virker ved binding til og specifik interaktion med en eller flere af de væsentligste opioide-receptorer μ , κ og δ . Hovedparten af klinisk relevante opioider er relativt μ -receptorselektive og for praktiske forhold identiske med morphin med hensyn til virknings- og bivirkningsspektrum. Opioider adskiller sig derfor overvejende på farmakokinetiske parametre. For patienter i langtidsbehandling er den væsentligste forskel virkningsvarigheden. Bedre analgesi og færre bivirkninger kan dog til tider ses ved skift fra en type μ -agonist til en anden. Der er næppe nogen klinisk relevans i at anvende flere opioider samtidig. Man må imidlertid være opmærksom på, at meget høje doseringer eventuelt kan medføre interaktion med en eller flere receptorundertyper og dermed ændringer i præparatets farmakologiske profil.

Forudsætningen for et behandlingsforløb med minimale (centrale) bivirkninger er en korrekt indikation og en individuel, kontinuerlig titrering til optimalt niveau, dvs. bedst smertelindring og færrest bivirkninger (Fig. 1).

Smertetilstandes opioidefølsomhed kan defineres som den smertelindring, der opnås ved en grad-

Maj 2005

**Opioidebehandling af langvarige/
kroniske non-cancer smertetil-
stande side 1**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Fig. 1. Anbefalede retningslinjer for opioidbehandling af langvarige/kroniske non-cancer-smertepatienter.

- Smertetilstanden skal være af moderat til svær intensitet og indeholde et væsentligt biologisk element af opioidfølsomhed
- Ingen andre relevante behandlinger er effektive
- Vær opmærksom på relative kontraindikationer
- Anvend (kun et) langtidsvirkende opioid i en profylaktisk behandling, der dækker hele døgnet
- Anvend identiske doser og intervaller
- Start med lave doser og titrer gradvist til den dosis, der giver den bedste smertelindring med de færreste bivirkninger. Total smertefrihed vil kun yderst sjældent kunne opnås
- Hvis en adækvat dosisøgning ikke giver en bedre smertelindring, reducer da dosis til tidligere niveau
- P.n.-administration af kortvarigt virkende opioid er kun *meget sjældent*/ikke indiceret
- Ved mangelfuld/ikke tilstrækkelig effekt eller væsentlige bivirkninger, genovervej indikationsstillingen og forsøg evt. rotation til andet opioid
- Kun én læge må være behandlings- og ordinationsansvarlig

vis dosisøgning til et niveau bestemt af enten smertefrihed eller uacceptable bivirkninger. Opioidfølsomhed er et relativt begreb, hvor individuelle patient-, smertemekanisme- og præparatkaraktistika er bestemmende for smertelindringen.

En stor del af de centrale bivirkninger skyldes overdosering i forhold til opioidfølsomhed. Man skal specielt være opmærksom på behandlingsproblemer ved aktivitets- og belastningsudløste smerter samt neuropatiske smertetilstande.

Der vil ofte være en hurtig toleransudvikling over for centrale bivirkninger som respirationsdepression og sedation, medmindre der overdoseres massivt. Toleransudviklingen over for obstipation og mundtørhed er langsom eller næppe forekommende. En korrekt gennemført opioidbehandling bør næsten altid ledsages af en effektiv profylaktisk lakserende behandling.

For ækvipotensoversigt mellem de hyppigst anvendte opioider, se Fig. 2.

Morphin

Morphin er det mest anvendte og bedst undersøgte opioid og bør altid være den gyldne standard, når

virkning og bivirkninger af andre opioider diskuteres. Morphin er en μ -receptoragonist, og bindingen til receptor udløser såvel ønskede (analgesi) som uønskede virkninger (sedation, kvalme, obstipation etc.). Vævstilgængeligheden efter peroral indtagelse er ca. 25 %. Morphin metaboliseres overvejende i leveren. Ca. 10 % af den indtagne dosis metaboliseres til morphin-6-glukuronid (M-6-G), der er analgetisk aktiv, udskilles langsomt, og som sandsynligvis er ansvarlig for en betydelig del af analgesien ved længerevarende brug. Morphin bør ikke bruges ved svær nyreinsufficiens.

Oxycodon

Oxycodon er en μ -receptoragonist. Den perorale vævstilgængelighed

af oxycodon er omkring 60 %.

Præparatet metaboliseres til hovedsageligt inaktive metabolitter i leveren. Eliminationen er forlænget ved nyreinsufficiens og svær leverinsufficiens. Oxycodon er i sammenlignende undersøgelser med andre opioider ikke fundet signifikant bedre end morphin. Oxycodons effekt ved neuropatiske smerter er baseret på placebokontrollerede undersøgelser. Der foreligger ingen undersøgelse, der viser, om oxycodon anvendt på denne indikation er bedre end andre opioider.

Fentanyl

Fentanyl er en kortvarigt virkende μ -receptoragonist. Metaboliseringen sker i leveren til inaktive metabolitter. Lipidopløseligheden er stor, og præparatet kan absorberes via huden, hvilket udnyttes i et transdermalt terapeutisk system (TTS). Vævstilgængeligheden efter TTS-fentanyl angives at være omkring 90 %, men store individuelle forskelle er rapporteret med usikre ækvianalgetiske forhold over for morphin. Yderligere usikkerhed må forventes hos afmagrede individer.

Fordele ved plastret anføres at være øget compliance, langtidsvirkende og stabil analgesi, samt (måske) mindre obstipationstendens. Ulemper er vanskelig fintitrering til optimalt niveau på grund af usikre

Fig. 2. Ækvipotensoversigt.

Opioid	Ækvipotent døgndosis	Dosering	Pris per døgndosis
Depotmorphin	60 mg peroralt	30 mg $\times$ 2	14,00 kr.
Alm. morphin	60 mg peroralt	10 mg $\times$ 6	7,79 kr.
Methadon*	15-20 mg peroralt	5-7,5 mg $\times$ 3	1,83 kr.
Oxycodon (depot)	40 mg peroralt	20 mg $\times$ 2	22,12 kr.
Hydromorfon	10 mg peroralt	4 mg $\times$ 2	14,97 kr.
Fentanylplaster	25 μ g/h transdermalt		25,40 kr.
Buprenorphin	0,8 mg sublingualt	0,2 (-0,4) mg $\times$ 3	8,80 kr.
Buprenorphinplaster	35 μ g/h transdermalt		25,42 kr.
Tramadol	usikre perorale omregningsforhold – se tekst		
Codein	usikre perorale omregningsforhold – se tekst		

* I langtidsammenhæng

absorptionsforhold og langsomt indsættende effekt. Gennembrudssmerter og p.n.-supplering med andet opioid er hyppigere end ved anvendelse af perorale depotpræparater. De resulterende gentagne gennembrudsabstinenser forklarer måske den mindre obstipations-tendens. Ved højere doseringer er »end-of-dose failure« almindelig, og hyppigt plasterskift kan være nødvendigt. Samlet set frembyder præparatet næppe fordele frem for morfin, og anvendelsen bør begrænses til patienter, der vanskeligt kan indtage peroral medicin.

Buprenorphin

Buprenorphin metaboliseres i leveren og udskilles for $\frac{2}{3}$ dels vedkommende via fæces og resten renal. Buprenorphin er en partiel μ -receptoragonist. Sammenlignet med morfin vil der således kun kunne opnås submaksimal effekt, et forhold der dog næppe har væsentlig klinisk betydning bortset fra meget stærke smertetilstande og/eller kraftig toleransudvikling. Behandlingsskift til andet opioid kan vanskeliggøres af buprenorphins meget kraftige μ -receptoraffinitet. Abstinenssymptomer efter seponering eller dosisreduktion ses i løbet af 1-2 dage eller mere og vil ofte kun være moderate.

Buprenorphin findes i en sublingual og en transdermal administrationsform, der med hensyn til virkings- og bivirkningsforhold er ens. Fordele og ulemper ved transdermal administration er som for fentanyl.

Methadon

Vævstilgængeligheden af methadon efter peroral anvendelse er omkring 80 %. Methadon har en hurtig fordelingsfase og et stort fordelingsrum. Metaboliseringen sker i leveren. Eliminationsfasen er langsom og individuelt varierende med en halveringstid på 15-60 timer,

hvilket er angivet som årsag til akkumulation hos enkelte patienter. Den analgetiske virkningsvarighed er initialt ca. 4 timer, men øges inden for de næste døgn til 10-15 timer.

Adskillige kliniske undersøgelser har dokumenteret, at methadon er et effektivt, langtidsvirkende og billigt opioid med bivirkninger og risici som de øvrige opioider. Ved rotation fra andre opioider skal man være opmærksom på, at ækvipotensforholdene er varierende. Methadon bliver relativt mere potent med stigende doseringer – op til ti gange ved daglige morphindoser over 500 mg i forhold til morphindoser under 100 mg.

Tramadol

Tramadol er et opioid med agonisteffekt ved μ -receptor. Præparatet har desuden non-opioide egenskaber i form af hæmning af noradrenalin- og serotonin reuptake-mekanismen. Tramadol metaboliseres i leveren. Ækvianalgetisk (oralt) tramadol: morfin-ratio angives at være 10:1, det vil sige, at 50 mg tramadol svarer til 5 mg morfin, men forholdet er usikkert. Tramadol er et opioid med de deraf følgende såvel positive som negative egenskaber, herunder også afhængigheds- og toleransforhold. Den udbredte anvendelse skyldes næppe særlige præparategenskaber, og på baggrund af den nu eksisterende viden kunne man overveje, om tramadol (samt buprenor-

phin og codein) burde være kopi-pligtige.

Codein

Kodein biotransformerer i leveren til en lang række metabolitter heriblandt morfin i en størrelsesorden på ca. 10 %. Ved anvendelse af kombinationspræparater kan udvikles tolerans over for codein (morfin). Dette kan medføre en samtidig overdosering med acetylsalicylsyre og paracetamol.

Opioidrotation

Ved opioidrotation forstås behandlingsskift fra et opioid til et andet. Formålet er at opnå en bedre analgesi med uændrede eller færre bivirkninger eller at reducere en toleransudvikling. Opnåede kliniske fordele antages primært at skyldes inkomplet krydstolerans mellem de forskellige opioider, eventuelt ændrede metaboliske forhold og/eller ændrede N-methyl-D-aspartat (NMDA)-antagonismeforhold. Der er ingen dokumentation for, at visse opioider skulle være bedre at rotere til end andre.

Langtidsrisici ved opioidbehandling

Væsentlige langtidsrisici ved opioidbehandling er fysisk afhængighed, toleransudvikling, abnorm smertesensitivitet, narkomani (addiction) og misbrug (Fig. 3). Desuden er der risiko for kognitive forstyrrelser. Den kliniske betydning af en negativ indflydelse på immunsystemet og på det reproduktive system er endnu uafklaret.

Fig. 3. Risikoforhold i langtidssammenhæng ved daglig anvendelse af opioider.

	P.n.-administration af kortvarigt virkende opioider	Profylaktisk behandling med langvarigt virkende opioider
Fysisk afhængighed (abstinenssymptomer)	Altid	Altid
Genembrudsabstinenser	Maksimal risiko	Minimal risiko
Toleransudvikling	Hyppigt forekommende	Hyppigt forekommende
Smertesensibilisering	Mulig	Mulig
Smerteforstærkning	Maksimal risiko	Minimal risiko
Addiction-stimulering	Maksimal risiko	Minimal risiko

Adressemærkaten er udskrevet
fra Lægeforeningens edb-register.
Adresseændringer m.v. bedes
meddelt til DADL,
Registreringsafdelingen,
Esplanaden 8C,
1263 København K.
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen
i Ugeskrift for Læger).

Fysisk afhængighed

Fysisk afhængighed er defineret ved abstinenser under dosisreduktion/seponering af en opioidbehandling. Fysisk afhængighed er en konsekvens af og ikke en komplikation til opioidbehandling og vil i varierende grad opstå hos alle efter 2-4 ugers behandling. Abstinenser viser sig ved såvel psykiske som fysiske symptomer: stemningslabilitet, muskelspændinger, kuldefornemmelse, influenzalignende symptomer og smerteforværring.

Gennembrudsabstinenser eller on-off-symptomer ses ved behandling med kortvarigt virkende opioider på p.n.-basis alene eller oven i en behandling med langvarigt virkende opioider herunder fentanyl- og buprenorfinplaster.

Toleransudvikling

og abnorm smertesensitivitet

Tolerans er defineret ved en aftagende virkning eller øget dosisbehov for opretholdelse af uændret effekt. Toleransudvikling forekommer ikke altid.

Såvel eksperimentelt som klinisk er det vist, at en længereva-

rende opioidbehandling kan medføre en abnorm smertesensitivitet. Udviklingen af opioidinduceret sensitivitet er tæt forbundet med toleransudvikling, der tilsyneladende involverer to modsatrettede forhold: en desensibiliseringsproces (farmakologisk tolerans) og en sensibiliseringsproces (opioidinduceret sensitivitet). Den kliniske betydning af disse forhold er usikker. Opioidinduceret sensitivitet bør mistænkes, hvis en dosisøgning ikke resulterer i forbedret analgesi, eller hvis en uforklarlig forværring af smertetilstanden forekommer i en ellers effektiv opioidbehandlingsperiode.

Narkomani (addiction) og misbrug

Den i DSM IV angivne definition af stofafhængighed inkluderer fysisk afhængighed og tolerans som definitions-kriterier og kan ikke anvendes, hvor disse forhold er forventede behandlingskonsekvenser. Narkomani i forbindelse med smertebehandling omfatter en række maladaptive adfærdsforhold, hvoraf de hyppigst forekommende er angivet i Fig. 4. Baggrunden for narkomani (addiction) er ikke fuldt forstået, selvom det er velkendt, at personer med en familieanamnese (omfattende alkoholisme eller medicinmisbrug eller personer med et tidligere misbrug) er i øget risiko. Desuden er dosisforhold og administrationsforhold af betydning. Selvom ingen studier foreligger, er det accepteret, at inadækvat dosering, dosering ved behov og unødvendig parenteral administration øger addictionsrisikoen (Fig. 3). Disse forhold undgås ved peroral regelmæssig døgndækkende behandling efter principper angivet i Fig. 1.

Misbrug/narkomani antages at

være et problem hos 3-19 % af kroniske smertepatienter, hvilket svarer til livstidsprævalensen af adiktive tilstande i den normale befolkning. En højere forekomst skal forventes hos den mere komplekse del af smertepatientpopulationen.

Konklusion

Gruppen af langvarige kroniske smertepatienter er inhomogen, og klagemønstret omfatter en bred vifte af biologiske, psykologiske/psykiatriske og sociale symptomer. I modsætning til smerter ved cancer kan en biologisk ætiologi ofte ikke påvises, ligesom de psykologiske og sociale ledsagekomplikationer samt tidsaspektet er anderledes. Hos mange kroniske smertepatienter bliver opioidbehandling en komplicerende faktor i stedet for en løsning. Manglende erkendelse af forskellen mellem smerter i forbindelse med cancer og kroniske non-cancer-smertetilstande kan resultere i behandlingsmisforståelser. Opioid-behandlingsstrategier relevante i cancersammenhænge kan ikke kritisk overføres til andre kroniske smertepatienter.

Jørgen Eriksen, Tværfagligt Smertecenter,
H:S Rigshospitalet

Se referencer på www.irf.dk

Fig. 4. Advarselssignaler (misbrug) ved opioidbehandling af langvarige/kroniske non-cancer-smertepatienter.

- Ønsker ikke andre behandlingstyper
- Anfører, at kun opioider har effekt
- Foretrækker kortvarigt virkende opioider
- Ønsker at fortsætte opioidbehandling trods reduceret funktionsniveau, sedation, eufori etc.
- Tager ikke sin medicin som ordineret
- Hyppigt overforbrug
- Hyppige »tab« af medicin
- Hyppige aftalebrud
- Får recepter fra flere forskellige læger
- Køber på gaden

Dine patienter kan læse om
opioidbehandling af langvarige/kroniske non-cancer-smertetilstande på
www.medicinmedfornuft.dk