

BUDSKABER

Perorale opioider – undgå de hurtigtvirkende til kroniske non-maligne smerter

- Anvend som udgangspunkt ikke opioider ved kroniske, non-maligne smerter
- Ved behov for opioid er **1. valg depotmorfin** i lavest mulige dosis
- Brug **kun ét opioid** – der er ikke synergistisk effekt ved kombination af forskellige opioider
- **Hurtigtvirkende opioider bør som udgangspunkt ikke anvendes** (hverken i fast dosering eller ved behov)
 - de giver større risiko for afhængighed og misbrug
- Indled behandlingen med opioid med lavdosis depotmorfin
- Under en længerevarende behandling bør effekt, bivirkninger og compliance vurderes hyppigt, fx. hver 3. måned
- Giv altid laksantia under behandling med opioider
- Tramadol og kodein giver, som de øvrige opioider, risiko for udvikling af afhængighed og tolerance
- Samtidig brug af tramadol og andre serotonerge lægemidler (fx SSRI, SNRI, TCA) øger risikoen for serotonerge bivirkninger
- Bilkørsel må ikke finde sted under behandling med hurtigtvirkende opioid. Desuden anbefales kørselspause under optitrering af depotopioid (indtil dosis har været stabil i ca. 2 uger)
- Depotpræparatet Oxycontin® indeholder ca. 1/3 hurtigtvirkende opioid

Rent praktisk

Skift fra hurtigtvirkende til depotopioid:

Ved skift til samme indholdsstof (fx hurtigtvirkende morfin til depotmorfin) kan døgndosis hurtigtvirkende direkte skiftes til depot fordelt på to doser. Der er dog risiko for, at patienten reagerer anderledes på en depotformulering, hvorfor dosisreduktion kan være relevant.

Ved skift til andet indholdstof udregnes ækvivalenstdoser, og den beregnede døgndosis reduceres herefter med 25 %.

Seponering:

Seponering af behandlingen bør overvejes, hvis individuelt behandlingsmål ikke nås (overvej om der er tale om neuropatiske smerter), ved uacceptable bivirkninger eller ved misbrug.

Selv korttidsbehandling kan medføre fysisk afhængighed og abstinenssymptomer ved pludselig seponering.

Gradvis, individualiseret aftrapning vil minimere symptomerne (ved langvarig behandling maksimalt 20 % reduktion i døgndosis hver 2. uge).



UDDYBENDE INFORMATION

Opioider bør som hovedregel undgås til behandling af kroniske, non-maligne smerter, og indikationen skal altid overvejes nøje [6,7,10,14]. Opioider bør kun anvendes, såfremt anden behandling ikke er sufficient, smerterne påvirker funktionsevne eller livskvalitet, og de potentielle fordele overstiger risikoen for bivirkninger [6,8,10,14]. En tværfaglig indsats er ofte nødvendig [7,10,16,17].

Præparater

- Hurtigt virkende (fx.): Morfin, kodein (inkl. kombinationer med paracetamol og acetylsalicylsyre), fentanyl, oxycodon, buprenorfin, tramadol og tapentadol.
- Depotpræparater (fx.): Morfin, oxycodon, tramadol, metadon og tapentadol [1].

Virkningsmekanisme

De rene opioidagonister (morfin, kodein, fentanyl, metadon, oxycodon) virker overvejende på μ -opioidreceptorerne i CNS. Tramadol har desuden en noradrenerg og serotonerg effekt, og tapentadol har også en noradrenerg effekt [1,2]. Buprenorfin er en partiel opioidreceptor agonist, hvilket medfører en mindre risiko for udvikling af afhængighed [1,2].

Indikationer

Moderate til stærke smerter.

Dosering

Doseres individuelt afhængig af effekt og bivirkninger. Dosis skal generelt nedsættes hos ældre og ved nedsat nyre- eller leverfunktion [3].

Eksempler på ækvianalgetiske doser ved peroral behandling:

Morfin/tramadol $\approx$ 10 mg/50 mg

Morfin/kodein $\approx$ 5 mg/50 mg

Morfin/oxycodon $\approx$ 15 mg/10 mg [7,8]

Effekt

Den analgetiske effekt af opioider er uforudsigelig og varierer fra person til person.

For tramadol opnås der ikke yderligere effekt ved doser over 400 mg/døgn (ceiling effekt), hvorimod risikoen for serotonerge bivirkninger stiger [7].

Der er ikke fundet relevante forskelle i effekt mellem forskellige opioider [9,15].

Der mangler evidens for effekten af langtidsbehandling med opioider til kroniske, non-maligne smerter [6,10].

Data tyder på, at patienter med kroniske non-maligne smerter, der ikke har effekt efter 1 månedes behandling, ej heller har effekt efter 6 måneder [6,10].

Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger ved alle opioider er obstipation, kvalme og sedation [3]. Obstipation ses hos alle patienter (selv ved små doser), og der er ingen toleransudvikling. Profylaktisk behandling med laksantia er derfor obligatorisk [3,7,15,17]. Kvalme og opkastning ses hos ca. 30 %, men aftager ofte efter 1-2 ugers behandling [3,6,7,9]. Sedation og konfusion aftager ofte efter få dage [3]. Af øvrige bivirkninger kan nævnes hallucinationer, svimmelhed, hovedpine, mundtørhed, urin-retention, øget svedtendens, respirationsdepression og hudkløe [6,9].

Alle opioider er afhængighedsskabende [7]. Fysisk afhængighed er almindelig efter nogle ugers indtagelse og viser sig ved abstinenssymptomer ved pludselig seponering. Der er risiko for udvikling af psykisk afhængighed og misbrug [9].

De hurtigtvirkende opioider giver størst risiko for udvikling af afhængighed og misbrug [18].

Ældre er særligt følsomme for gastrointestinale og CNS bivirkninger [3].

Tramadol har desuden serotonerge bivirkninger (hovedpine, kvalme, svedtendens, agitation, søvnforstyrrelser, seksuel dysfunktion) der kan udvikle sig til serotonergt syndrom (temperaturstigning, bevidsthedspåvirkning og muskeltrækninger) [1,3,4].

Metadon i høje doser kan medføre forlænget QTc interval og give anledning til alvorlige kardielle arytmier [9]. Morfin mindre euforiserende end oxycodon i ækvianalgetiske doser [7].



Bilkørsel

Påbegyndelse af behandling med opioider vil som hovedregel medføre en påvirkning af de kognitive funktioner svarende til en alkoholpromille på 0,6 – 1,2, og der anbefales generelt en kørselspause på ca. to uger [14].

Er patienten i stabil behandling med opioid i depotformulering og vurderes i stand til at køre bil herpå, må der køres bil, såfremt nedenstående maksimaldoser overholdes [7,14].

Generisk navn	Absolut maksimal døgndosis (mg) for anbefaling af kørekort
Hydromorphon depotpræparat	32
Fentanylplaster	100 mikrogram/time
Metadon	120
Morfin depotpræparat	360
Oxycodon depotpræparat*	110
Tramadol depotpræparat	400
Buprenorfin plaster	Ingen maksimal dosis såfremt patienten vurderes egnet til bilkørsel

Der må ikke køres bil under behandling med hurtigtvirkende opioid (fraset tabletter indeholdende max. 10 mg kodein pr. tablet anvendt i maksimalt anbefalede doser) [7].

Dette gælder også, selvom disse tages som fast dosering [14]. Tages midlerne kun som en enkelt dosis, undtagelsesvist og i særlige situationer, anbefales det, at der ikke køres bil i tiden efter indtagelsen, under hensyntagen til halveringstiden for det pågældende præparat og den individuelle påvirkning [14].

Farmakokinetik og interaktioner

Både morfin og oxycodon metaboliseres i leveren og har aktive metabolitter, der elimineres renalt [7,12,13].

Aktive metabolitter akkumuleres hurtigt ved GFR < 30 ml/min [11].

Kodein og tramadol er prodrugs, der metaboliseres til aktive metabolitter via CYP2D6. 10 % af befolkningen mangler CYP2D6 og har derfor ingen analgetisk effekt af tramadol og kodein. Disse personer har dog, som alle andre, risiko for serotonerge og noradrenerge bivirkninger ved tramadol [2]. Ved samtidig brug af tramadol/kodein og CYP2D6 hæmmere (fx SSRI, SNRI, mirabegron og visse antipsykotika) er der risiko for nedsat analgetisk effekt af tramadol og kodein. For tramadol er der desuden øget risiko for serotonerge symptomer og serotonergt syndrom ved kombination med andre lægemidler med serotonerg virkning [1,3,4,5].

Additiv sederende effekt ses ved kombination med fx alkohol, benzodiazepiner, hypnotika, tricykliske antidepressiva og visse antipsykotika.

Praktisk omkring behandlingen af kroniske, non-maligne smerter

Langtidsbehandling med opioider er en vedligeholdelsesbehandling.

For at nedsætte risikoen for abstinensproblemer, toleransudvikling og misbrug skal behandlingen være døgndækkende med fast dosis og doseringsinterval af perorale depotpræparater [14,17].

Der er yderst sjældent indikation for behandling med hurtigtvirkende opioider. Ved langtidsbehandling vil anvendelse af hurtigtvirkende præparater medføre en svingende plasma-koncentration med risiko for henholdsvis eufori og abstinenssymptomer, der kan resultere i et gradvist øget forbrug [14]. CNS bivirkninger, fx sedation eller eufori, bør ikke forekomme i en langtidsbehandling [14].

Depotmorfin i lavest mulige dosis er 1. valg, da effekt og bivirkninger er veldokumenterede [7,8,15]. Brug kun ét opioid. Der er ingen dokumentation for synergistisk effekt ved at kombinere flere opioider [7]. Behandling med hurtigtvirkende opioid til gennembrudssmerter skal så vidt muligt undgås ved non-maligne smerter [6].



Initiering af behandling:

Start behandlingsforsøg med lavdosis peroralt depotmorfin, som langsomt optitreres [7,17]. Indled altid behandling med laksantia samtidig med opioid. Der skal anvendes en kombination af peristaltikfremmende (fx Laxoberal eller Perilax) og blødgørende (fx Movicol eller Lactulose) midler [7,15]. Afprøvning af opioider kan sædvanligvis foretages indenfor 3-6 måneder [19].

Skift fra hurtigtvirkende til depotopioid:

Ved skift til samme indholdsstof (fx hurtigtvirkende morfin til depotmorfin) kan døgndosis af hurtigtvirkende direkte skiftes til depot fordelt på to doser. Fx morfin 30 mg/døgn skiftes til morfin depot 15 mg x 2. Der er dog risiko for, at patienten reagerer anderledes på en depotformulering, hvorfor dosisreduktion kan være relevant [10]. Ved skift til andet indholdstof udregnes ækvivalenteriske doser, og den beregnede døgndosis reduceres herefter med 25 % [6,7].

Monitorering:

Patienter i længerevarende behandling med opioid bør vurderes hyppigt, fx. hver 3. måned med overvejelse af fortsat indikation, effekt, bivirkninger og compliance [6,10]. Dosis skal holdes så lav som mulig. Ca. 25 % af patienterne vil have effekt af behandlingen i op til 6 måneder. Herefter bør dosisreduktion forsøges [17].

Seponering:

Seponering af behandlingen bør overvejes, hvis individuelt behandlingsmål ikke nås, ved uacceptable bivirkninger eller ved misbrug [17]. Selv korttidsbehandling (uger, dosisafhængigt) kan medføre fysisk afhængighed og abstinenssymptomer ved pludselig seponering. Gradvis og individualiseret aftrapning vil minimere symptomerne. Efter langvarig behandling aftrappes med 5-20 % hver 2. uge [7]. Ved høje doser kan aftrapningen i starten foregå hurtigere [6,7,9].

REFERENCER

- [1] Pro.medicin.dk. Citeret 13.12.2016
- [2] Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S (eds). Basal og klinisk farmakologi 5. udg. FADL's Forlag; 2014: 248-9
- [3] Produktresumé.dk. Citeret 13.12.2016
- [4] <http://www.micromedexsolutions.com>. Citeret 13.12.2016
- [5] Interaktionsdatabasen.dk. Citeret 13.12.2016
- [6] Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain. UpToDate.com. Citeret 13.12.2016
- [7] Smerteguide 2019 Udarbejdet i samarbejde mellem de 5 regioner og Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF).
- [8] Rene agonister. Pro.medicin.dk. Citeret 13.12.2016
- [9] Opioider (analgetika). Pro.medicin.dk. Citeret 13.12.2016
- [10] CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. Deborah Dowell, Tamara M. Haege-rich et al. MMWR Recomm Rep. 2016 Mar 18;65(1):1-49.
- [11] Management of chronic pain in chronic kidney disease. Uptodate.com. Citeret 19.12.2016
- [12] Lægemedeldosering ved nedsat nyrefunktion og anvendelse af eGFR. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2012/M%C3%A5nedsblad-Rationel-farmakoterapi/M%C3%A5nedsbladet-rationel-Farmakoterapi-5-2012.ashx?la=da&hash=07E4D8363DB4EA728BBC0ACEB27E394A53FAE3E>
- [13] Micromedex. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2>. Citeret 19.12.2016
- [14] Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Pr. 19/06 2019. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=209474>
- [15] Smertebehandling, Lægehåndbogen 2016. Sundhed.dk. Citeret 19.12.2016
- [16] Smertebehandling af langvarige eller vedvarende ikke-cancer smerter, en vejledning til medicinsk beh. Lægehåndbogen 2015. Sundhed.dk. Citeret 19.12.2016
- [17] European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. T. O'Brien, L.L. Christrup et al. Eur J Pain 21 (2017) 3—19
- [18] Kortlægning af opioidforbruget i Danmark. Sundhedsstyrelsen 2016. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/—/media/69913B827BAA4850A9A70E0CF76CB305.ashx>
- [19] National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter – Sundhedsstyrelsen 2018



Dokumentet er udarbejdet af repræsentanter fra Klinisk Farmakologisk Afdeling, AUH, farmaceuter fra Medicinteamet og praktiserende læger.

Det faglige indhold er godkendt i de relevante specialist-grupper og Den Regionale Lægemeddelkomité.



Perorale opioider – undgå de hurtigtvirkende til kroniske non-maligne smerter

Du kan få overblik over dine patienter i din praksis via journalsystemets statistikprogram (se vejledning).

Når du har overblik over dine patienter i denne gruppe, kan du ved at gennemgå disse finde de patienter, hvor behandlingen skal revurderes.

Mulige ideer til indkaldelse af patienter

- Via brev
- Via telefon
- I forbindelse med receptfornyelse
- I forbindelse med anden kontakt med patienten

Overvejelser i forbindelse med konsultation

- Hvor længe har behandlingen varet?
- Er der fast daglig brug af hurtigtvirkende opioid?
- Revurdering af den smertestillende behandling
- Bilkørsel er ikke tilladt ved hurtigtvirkende opioid
- Læg plan for eventuel omlægning til peroral depotmorfin eller eventuel seponering

Ved gennemførte konsultationer afregnes efter gældende regler.