

BUDSKABER

Smerteplastre – skift dine patienter til peroral depotmorfin

Ca. 5000 patienter i Region Midtjylland brugte i 2018 smertepaster med fentanyl eller buprenorfin. Smertepaster er den administrationsform, hvor der indrapporteres flest utilsigtede hændelser; forveksling af styrker, plaster glemmes eller skiftes på et forkert tidspunkt osv. Plaster giver en mere svingende smertedækning (medicinen afgives mere ujævnt) end en depottablet. Derfor bør tabletbehandling foretrækkes frem for smertepaster.

- Ved behov for opioid er 1. valg peroral depotmorfin i lavest mulige dosis
- Brug kun ét opioid ad gangen – der er ikke synergistisk effekt ved kombination af forskellige opioider
- Opioidplaster bør kun anvendes til de få patienter, hvor peroral indtagelse ikke er mulig
- Opioidplaster har ikke bedre smertestillende effekt end peroral depotmorfin, og ved opstart opnås maksimal effekt først efter 1-3 døgn
- Absorptionen fra huden varierer betydeligt og er mere usikker end ved peroral administration. Stigning i hudtemperatur (fx feber) giver risiko for overdosering
- Administration af opioidplaster er kompliceret og giver ofte utilsigtede hændelser under håndteringen i ældreplejen
- I ækvianalgetiske doser er buprenorfinplaster næsten 4 gange så dyrt som depottablet morfin
- Ved svært nedsat nyrefunktion kan fentanyl- eller buprenorfin-plaster være rationelt
- Giv altid laksantia under behandling med opioider

Rent praktisk

Efter fjernelse af smertepaster opretholdes den analgetiske virkning i en vis periode. Plasmakoncentrationen er halveret efter ca. 24 timer for fentanyl og ca. 30 timer for buprenorfin. Skift fra plaster til tablet medfører risiko for henholdsvis over- og underdosering og kræver tæt opfølgning på udvikling af bivirkninger eller smerter. Ved skift fra plaster til peroral behandling kan tabeller med ækvipotente doser give et estimat af døgndosis efter optitrering. Den ækvipotente dosis skal altid reduceres med 25 % ved skift til andet opioid. **Der bør som hovedregel ikke gives opioid inden for ca. 18 timer efter fjernelse af fentanyl-plaster og 24 timer ved buprenorfin-plaster**

- Efter ca. 18 timer opstartes peroral behandling
Dag 1-3 ved fx at give halv dosis af den estimerede slutdosis (estimeret døgndosis fratrukket 25 %, se tabel) og gradvist titrere op til estimeret slutdosis
- Under optitrering kan der suppleres med tablet morfin som pn, svarende til 1/6 af estimeret døgndosis
- Vær opmærksom på, at buprenorfin 5µg/time svarer til en meget lav dosis peroral morfin



UDDYBENDE INFORMATION

Opioider bør som hovedregel undgås til behandling af kroniske, non-maligne smerter, og indikationen skal altid overvejes nøje [1,2,3,4].

Præparater [9]

Fentanyl-plaster (Fentanyl, Durogesic, Lafene, Matrifen, (12, 25, 50, 75, 100 mikrogr./time))

Buprenorfin-plaster (Buprenorphine, Buprefarm, Bupremyl, Norspan, Transtec, Reletrans (5, 10, 15, 20, 35, 52,5, 70 mikrogr./time))

Virkningsmekanisme

Fentanyl er en ren opioidagonist med overvejende virkning på μ -receptorerne i CNS.

Buprenorfin er en partiel μ -opioidreceptor-agonist med en antagonistisk virkning på κ -opioidreceptoren. Den antagonistiske effekt medfører, at der er mindre risiko for udvikling af afhængighed og en vis begrænsning i effekt i forhold til

de rene agonister [10]. I normalt anvendte doser opfører buprenorfin sig dog som en ren agonist [17].

Indikationer

Indikationen for plasterbehandling er stærke, kroniske smerter, hvor anden opioidbehandling ikke kan gennemføres.

Dosering

Doseringen er individuel og afhænger af den enkelte patients tidligere forbrug af opioider [5].

Vejledende ækvivalgetiske doser ses i nedenstående tabeller [2,11].

TABEL OVER ÆKVIVALGETISKE DOSER

Tabellerne må ikke anvendes direkte ved skift fra plaster til peroral behandling. Disse kan give et estimat af døgndosis efter endt optitrering. Den ækvivalgetiske dosis skal altid reduceres med 25 % ved skift til andet opioid.

Morfin peroralt (mg/døgn)	30	60	100-120	150-180	200-240
Fentanyl depotplastre (μ g/time)	12	25	50	75	100

Morfin peroralt (mg/døgn)	5-7,5	10-15	15-22,5	20-30	40-45	60-75	80-105
Buprenorfin depotplastre (μ g/time)	5	10	15	20	35	52,5	70

Effekt

Den analgetiske effekt af opioider er uforudsigelig og varierer fra person til person. Generelt har opioider en lineær dosis-respons-kurve [1].

Bivirkninger

Bivirkninger til opioidplastre adskiller sig generelt ikke fra perorale opioider [5].

De hyppigste bivirkninger er obstipation, kvalme og sedation [5]. Der er ingen toleransudvikling overfor obstipation. Kvalme og opkastning aftager ofte efter 1-2 ugers behandling [1,2,5,8]. Sedation og konfusion aftager ofte efter få dage [5]. Af øvrige bivirkninger kan nævnes hallucinationer, svimmelhed, hovedpine, mundtørhed, urinretention, øget

svedtendens, hudkløe og respirationsdepression [1,8].

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 [8].

For buprenorfin synes risikoen for afhængighed mindre end for de rene agonister fx morfin [5,9,10].

Erfaringsmæssigt oplever nogle læger, at buprenorfinplaster i lav dosis giver mindre konfusion hos ældre end peroralt depotmorfin. Den hyppigst anvendte dosis på 5 mikrogr./time svarer til kun 5-7,5 mg morfin/døgn, hvilket formodentlig er forklaringen på dette [17].

Ældre er særligt følsomme for GI og CNS bivirkninger [5].



Farmakokinetik og interaktioner

Det aktive stof frigives kontinuerligt fra plastrer og optages gennem huden [5].

Absorptions hastigheden afhænger af hudtemperaturen, og plasmakoncentrationen kan øges ved feber og brug af eksterne varmekilder (fx varmeguder, intensiv solbadning, sauna og varme bade) [5]. Absorptionen afhænger desuden af applikationssted på kroppen [9].

Tid til analgetisk effekt er 12-24 timer afhængigt af præparat [16]. Maksimal effekt opnås først efter henholdsvis 18-24 timer (fentanyl) og 60-72 timer (buprenorfin) [2,11]. Fentanyl har en variabel halveringstid på 20-27 timer (hos voksne), og plastrer skal skiftes hver 3. døgn [5].

Buprenorfin har en variabel halveringstid på 10-24 timer. Norspan plastrer (buprenorfin i dosis 5, 10, 15, 20 mikrogr./time) skal skiftes hver 7. dag. Transtec plastrer (buprenorfin i dosis 35, 52,5, 70 mikrogr./time) skal skiftes hver 4. dag (eller 2 gange om ugen).

Begge lægemidler metaboliseres primært i leveren til inaktive metabolitter ved CYP3A4 (buprenorfin desuden til en mindre aktiv metabolit). Kun en lille del udskilles uomdannet i urinen [1,5,15]. Fentanyl og buprenorfin akkumuleres ikke ved kronisk nyreinsufficiens [1].

Samtidig brug af kraftige CYP3A4 hæmmere anbefales ikke, da kombinationen kan øge plasmakoncentrationen af fentanyl/buprenorfin [5,15].

Buprenorfin opfører sig som en ren agonist i normalt anvendte doser, hvorfor kombination med morfin normalt ikke er noget problem, i forhold til interaktioner [12,17].

Patientsikkerhed

Korrekt håndtering af plastrerbehandling kan være vanskelig, og dette øger risikoen for fejl. I 2015 modtog Styrelsen for Patientsikkerhed 2000 indberetninger om utilsigtede hændelser ved brug af medicinske plastrer (primært smerteplastre). Hovedparten af hændelserne skete i forbindelse med ældreplejen og omhandlede oftest fejl i håndtering af plastrer. Det drejede sig hyppigst om forkert dosisinterval og glemte plastrer, forveksling af styrker og udeladt dosis, hvilket kan føre til både under- og overdosering [20,21]. Tilsvarende mønster for indrapportering er beskrevet i Sverige [18].

Opioidplastrer er derfor kategoriseret som risikosituationslægemidler [20].

Administrationen er kompliceret. Der skal anvendes et nyt hudområde ved hvert skift, og der skal gå fra få dage til 4 uger, inden et nyt plaster sættes på samme hudområde [5,15]. Det kan være nødvendigt at anvende flere plastrer samtidigt [5]. Plastrer har forskellige doseringsintervaller, og dosis i mikrogram/time besværliggør udregning af ækvivalenteriske doser.

Absorptionen fra huden er kompleks, og plasmakoncentrationen stiger gradvist med store individuelle forskelle, hvilket vanskeliggør optitreringsfasen [3,14,17]. Ved øget hudtemperatur (fx feber) kan øget absorption gennem huden forekomme med risiko for overdosering [1,5].

Praktisk omkring behandlingen

Hvis behandling med opioid er nødvendig, er peroral depotmorfin i lavest mulige dosis 1. valg, da effekt og bivirkninger er veldokumenterede [2,6,11,14]. Der er ingen dokumentation for synergistisk effekt ved at kombinere flere opioider - brug derfor kun ét opioid [2].

Opioidplastrer bør kun anvendes til de få patienter, der ikke kan indtage tableletter [2,11,13,14].

Plastrer er ikke velegnede til patienter med akutte smerter, da de har lang halveringstid og effekt og bivirkninger kan være vanskelige at styre [6,7].

Opioidbehandling af opioid-naive patienter må aldrig indledes med plastrer [6].

Fentanyl- og formentlig også buprenorfin-plastrer kan være indiceret ved opioidkrævende, kroniske smerter hos patienter med kronisk nyreinsufficiens [2,12].

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) middel [2,11].

Skift fra plaster til peroral depotpræparat

Efter fjernelse af smertepastre falder plasmakoncentrationen af opioid gradvist, og den analgetiske virkning opretholdes derfor i en vis periode. For fentanyl gælder, at plasmakoncentrationen er halveret efter ca. 20-27 timer, og er helt ude af kroppen efter ca. 4-5,5 døgn. For buprenorfin gælder, at plasmakoncentrationen er halveret efter ca. 22-36 timer, og helt ude af kroppen efter ca. 4,5-7,5 døgn [5]. Skift fra plaster til peroral depottablet medfører risiko for henholdsvis over- og underdosering og kræver derfor tæt opfølgning på udvikling af bivirkninger eller smerter.

Der bør som hovedregel ikke gives opioid inden for ca. 18 timer efter fjernelse af fentanyl-plaster og 24 timer ved buprenorfin-plaster. Der er begrænset information angående startdosis af peroral depotmorfin efter fjernelse af plaster. Der skal indledes med en lav dosis peroral depotmorfin, som langsomt kan øges.

Supplér med tablett morfin pn. de første 2-3 døgn. Tabeller med ækvianalgetiske doser må ikke anvendes ved skift fra plaster til peroral behandling. Disse kan give et estimat af døgndosis efter endt optitrering. Husk at den ækvianalgetiske dosis altid skal reduceres med 25 % ved skift til andet opioid [5].

PRISER OG TILSKUDSSTATUS PR. 5. november 2019 [19]

Indholdsstof	Styrke	Pris pr. dag	Tilskudsstatus
Fentanyl	12 mikrogr./time	2,0	Tilskud
Fentanyl	25 mikrogr./time	2,5	Tilskud
Fentanyl	50 mikrogr./time	2,3	Tilskud
Fentanyl	75 mikrogr./time	7,1	Tilskud
Fentanyl	100 mikrogr./time	5,1	Tilskud
Buprenorfin	5 mikrogr./time	2,4	Klausuleret tilskud*
Buprenorfin	10 mikrogr./time	1,9	Klausuleret tilskud*
Buprenorfin	15 mikrogr./time	12,6	Klausuleret tilskud*
Buprenorfin	20 mikrogr./time	3,3	Kræver ansøgning om enkelttilskud
Buprenorfin	35 mikrogr./time	10,1**	Kræver ansøgning om enkelttilskud
Buprenorfin	52,5 mikrogr./time	24,8**	Kræver ansøgning om enkelttilskud
Buprenorfin	70 mikrogr./time	30,8**	Kræver ansøgning om enkelttilskud

*klausul »opioidkrævende kroniske smerter, hvor behandling med orale smertestillende lægemidler med generelt tilskud ikke er mulig«.

**ved skift 2 gange om ugen.

PRISEKSEMPEL PÅ ÆKVIANALGETISKE DOSER

Indholdsstof	Styrke	Pris pr. dag	Tilskudsstatus
Morfin	Depottablet 30 mg x 2	2,6	Tilskud
Fentanyl	25 mikrogr./time	2,5	Tilskud
Buprenorfin	35 mikrogr./time	10,1	Kræver ansøgning om enkelttilskud

REFERENCER

- [1] Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain. Management of chronic pain in chronic kidney disease, uptodate. uptodate.com Citeret 13.12.2016
- [2] Smerteguide 2019, udarbejdet af regionernes lægemiddelenheder og Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF)
- [3] CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain —United States, 2016. Deborah Dowell, Tamara M. Haegerich et al. MMWR Recomm Rep. 2016 Mar 18;65(1):1-49.
- [4] Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Pr. 19/06 2019. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=209474>
- [5] Transtec, Norspan, Fentanyl, Durogesic. Produktresumé.dk. Citeret 13.12.2016
- [6] Smertebehandling, Lægehåndbogen 2016. Sundhed.dk. Citeret 19.12.2016
- [7] 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
- [8] Opioider (analgetika). Pro.medicin.dk. Citeret 13.12.2016
- [9] Pro.medicin.dk. Citeret 13.12.2016
- [10] Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S (eds). Basal og klinisk farmakologi 5. udg. FADL's Forlag; 2014: 248-9
- [11] Rene agonister. Pro.medicin.dk. Citeret 13.12.2016
- [12] National rekommandationsliste. Kronisk Nociceptive Smerter 2018
- [13] Irrationelt brug af stærke opioider. IRF 2011. http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2011/irrationelt_brug_af_staerke_opioider.htm
- [14] Kortlægning af opioidforbruget i Danmark. Sundhedsstyrelsen 2016 <https://www.sst.dk/da/Feeds/—/media/69913B827BAA4850A9A70E0CF76CB305.ashx>
- [15] Skaer TL. Dosing considerations with transdermal formulations of fentanyl and buprenorphine for the treatment of cancer pain. Journal of Pain Research 2014;7 495-503
- [16] Micromedex. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2>. Citeret 19.12.2016
- [17] Pas på med smerteplastrene. IRF. 2010. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2010/M%C3%A5nedsbld-Rationel-farmakoterapi/M%C3%A5nedsbldet-rationel-Farmakoterapi-5-2010.ashx?la=da&hash=7603CFCCDA29D394716D7F5FFD4FCF1DED776DBF>
- [18] Lovborg H, Holmlund M et al. Medication errors related to transdermal opioid patches: lessons from a regional incident reporting system. BMC Pharmacology and Toxicology 2014, 15:31.
- [19] www.medicinpriser.dk. Citeret 5.11.2019
- [20] Styrelsen for patientsikkerhed. Dansk patientsikkerhedsdatabase. Årsberetning 2015 <https://stps.dk/da/nyheder/2016/—/media/3E68AD018AB34FED943A5104864B6273.ashx>
- [21] Styrelsen for patientsikkerhed. Det går galt, når det medicinske plaster skal skiftes. Marts 2016. <https://stps.dk/da/udgivelser/2016/det-gaar-galt,-naar-det-medicinske-plaster-skal-skiftes>

i

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 Lægemiddelkomité.



Smerteplastre – skift dine patienter til peroral depotmorfin

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

- Hvem har startet behandlingen og hvornår?
- Vurder effekt og fortsat indikation
- Vurder evt. bivirkninger
- Læg plan for eventuel fortsat behandling og opfølgning, herunder seponering eller medicinoplægning

Ved gennemførte konsultationer afregnes efter gældende regler.