
Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

– Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken *Bakgrundsdocumentation* är författarnas manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen.

Opioider och långvarig smärta – perspektiv på mekanismorienterad klassifikation och behandlingsstrategi

STAFFAN ARNÉR

Introduktion

Det finns idag en tilltagande kunskap om opioidernas effekter vid olika långvariga smärttillstånd. Nya opioider blir ökande tillgängliga för kliniskt bruk men det har under en alldeles för lång tidsperiod förelegat en missuppfattning om att smärtans patofysiologi inte är kopplad till analgetikas effektivitet. Detta är en av anledningarna till att vi måste ompröva WHO:s gamla analgetikastege och ifrågasätta den som en lämplig guide för behandlingsvalet eftersom den endast relaterar till smärtans styrka. Analgetikasteget är dessutom relevant huvudsakligen för nociceptiva smärttillstånd, medan neuropatisk smärta kräver en helt annan strategi. Vi har först nu sett en efterfrågan på en mera mekanismorienterad klassifikation av smärta (1), varför vi också måste ifrågasätta den gamla syndromorienterade klassifikationen av smärta (2). Detta för att kunna förstå doseffektförhållandet för opioider gentemot olika smärtmekanismer.

Alla försök att skapa en evidensbaserad smärtvård är naturligtvis välkomna. Dock, i mötet mellan erfarenhet och vetenskap måste vi förstå att också tvivel måste bevisas. Klinisk erfarenhet har alltid ett värde oavsett om placebomekanismer är närvarande eller inte (3), eller om statistiska data stödjer det kliniska värdet av en behandling till en acceptabel nivå (4). I stället för smärtlindring i termer av reduktion av smärtintensitet mätt med en visuell analogskala, så är patientens funktion i termer av livskvalitet eller andra mått på patienttillfredsställelse förmodligen en kliniskt sett mer relevant faktor, vilket dock tyvärr sällan mäts i kliniska opioidstudier.

Vad är analgesi

Vår erfarenhet är tills nu att den mest relevanta delen av resultatet av ett opioidsvar kliniskt är huruvida patienten upplever en ren smärtlindring eller inte, oavsett smärtmekanismerna. Detta har dessvärre studerats bara i ett begränsat antal studier (5-6). I en psykofysisk analys av morfinanalgesi är det till exempel visat att effekten på affektiv och sensorisk smärtintensitet relaterar till dosen (7). Detta resultat stödjer att det föreligger relativa effekter av morfin på sensoriska och affektiva dimensioner av smärt-

upplevelsen hos människor. I kliniken är detta förmodligen en ännu mer komplicerad fråga. Så är analgesi medierad genom avslappande eller sedativa effekter av opioider oftast inte en ren analgesi i ordets rätta bemärkelse. En sådan analgesi ur en klinisk synvinkel är däremot mycket tydlig när en smärtreduktion sker utan att patienten förlorar funktionellt, det vill säga kan genomföra aktiviteter med full intellektuell kapacitet. Just därför, är ett minimum av kognitiva sidoeffekter av opioider ett mycket viktigt mål om långtidsbehandling av opioider skall utnyttjas, det vill säga, funktion har alltid prioritet över reduktion av smärta för att behandlingen skall bli meningsfull i ett långsiktigt perspektiv och beroendeutveckling undvikas. I en studie har man konstaterat att mönstret av smärtlindring och inte smärtintensiteten var den kritiska determinanten för tillfredsställelsen (8). Vi har idag patienter som har haft kontinuerlig tillfredsställelse av opioidbehandling längre än 20 år utan annan ogynnsam biverkan än obstipation och dess konsekvenser. Utveckling av tolerans synes endast relevant när progression av underliggande patologi är uppenbar såsom hos patienter med progressiv sjukdom såsom till exempel vid cancer. Då måste problemet mötas genom ökad dosering men det finns faktiskt exempel från farmakologisk grundforskning där det hävdas att tolerans inte är ett relevant problem alls (9).

Efter vår senaste review om opioider och neuropatisk smärta (10) har icke opioida smärtreducerande medel såsom lokalanestetika och andra farmaka med neurotrofa effekter föreslagits som en bättre rutinbehandling än opioider för neuropatisk smärta. Det är också rimligt att stimulusevokerade smärtkomponenter i ett neuropatiskt smärtkomplex kan vara mer eller mindre känsliga för opioider eftersom mekanismerna då ofta är icke nociceptiva såsom vid smärta för lätt beröring, allodyni. Också genombrottsmärta av olika typ är kända för att motstå opioidbehandling (11-13). Man måste därför välkomna tidigare nämnda rekommendationer att gå över till en mer mekanismbaserad klassifikation av smärta. I ett sådant perspektiv behöver vi kunna mer om farmakologisk testmetodik kring tentativt smärtmodulerande läkemedel, som en självklar förutsättning för valet av farmakologisk smärtbehandling (14). Efter vår första studie om opioidresistens 1988 (5) har flera studier gjorts med syfte att trots allt hävda att

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

opioider ger analgesi vid neuropatisk smärta (15-18). Tyvärr saknar de flesta av dem data både avseende specifik smärtmekanism och relevant klinisk effekt i ett långsiktigt perspektiv med differentiering mellan tidigare nämnda sensoriska och affektiva analgesi. Det är också viktigt att få sagt att studier som hävdar signifikanta effekter av opioider mätt med en visuell analogskala som enda effektparameter alltid måste diskuteras. Hur kliniskt relevant är till exempel en smärtreduktion från fyra till två på tiogradig skala? Det är fullt möjligt att en patient med en smärtintensitet på två fortfarande lider. Detta är bara ett av flera skäl varför vi måste utmana aktuella indikationer som egentligen idag bara relaterar till smärtintensitet och inte till mekanism. Så är nuvarande indikation för starka opioider endast, ”svår smärta”, vilket kan vara följden av en mångfald helt opioidresistenta mekanismer inkluderande både neurobiologiskt definierbara komponenter men också psykosocialt relaterade. Detta är huvudskälet till varför vi måste överge den gamla analgetikastegen som introducerades av WHO under en period när den behövdes av utbildningsskäl för att ge kvalitet i cancersmärtvården när denna var så anmärkningsvärt negligerad i hela världen. En mer mekanismorienterad klassifikation av smärta kommer förhoppningsfullt att ge oss bättre riktlinjer i framtiden också för denna typ av vård men då mera baserad på den enskilde patientens smärtmekanismer. Självklart är det logiskt att nociceptiva smärtor kan vara känsliga för antinociceptiva farmaka i upptrappning från NSAIDs till opioider men också att icke nociceptiva smärtkomponenter, enligt ovan, vid många neuropatiska smärttillstånd då bör vara mindre känsliga. Vi behöver också en specifik standard för analys av neuropatisk smärta varför en relativt viktig del till exempel är att differentiera mellan neuropatisk och nociceptiv nervsmärta (19-20). För att avgöra skillnad mellan sensorisk och affektiv analgesi är också samtalet med patienten med ett kvalitativt innehåll avgörande. Patienten bör således koncentrera sig på huruvida effekten på smärtan är ren och då bortse från biverkningar som sedering som en meningsfull hjälp. Patienten kan också uttrycka affektiva svar såsom till exempel ”smärtan har flyttat ur ifrån kroppen” eller ”jag har en ökande mycket behaglig känsla av välbefinnande men smärtan är fortfarande där”. Det har visats att små låga doser av morfin kan resulterat i en statistisk signifikant reduktion i affektiva men inte sensoriska effekter på VAS (21). Sådana dubbla effekter av opioider kan förklara odefinierade positiva svar i studier som hävdar succé utan att man har differentierat mellan sensorisk och affektiv analgesi.

Man bör påminna om att neuropatisk smärta av smärtforskningsorganisationen IASP definieras som

relativt irreversibelt problem utifrån kausalsambanden. Vi har ju ännu ingen möjlighet att reparera ett skadat nervsystem. Därför bör enligt min mening många neuropatiska smärttillstånd betraktas på samma sätt som palliativmedicinska problem av annat slag där kurativ terapi saknas. Därmed bör vårt kliniska förhållningssätt till denna typ av smärta allmänt förändras. Vid klinisk smärtanalys är olika karaktäristika viktiga att fånga som leder tanken till vilken typ av vävnad som signalerar och vilket temporalt mönster smärtan har.

Vad avser stimulusaktiverad smärta och andra genombrottssmärter är till exempel studier av differentiella effekter av epiduralt morfin relevant (11). Vi analyserade till exempel genombrottssmärter vid tumörsjukdom beroende kliniskt på om smärtan kom från somatisk, visceral eller nervös vävnad. Med uttrycket intermittent smärta avsågs då genombrotts-smärta som en alternativ term. I studien kunde den relativa okänsligheten rankas från djup kontinuerlig somatisk smärta som mest känslig och sedan i fallande grad för visceral kontinuerlig smärta, somatisk och visceral intermittent smärta, neurogen kontinuerlig och intermittent smärta samt hudsmärta. Eftersom många av patienterna hade samexisterande smärtyper i samma segment som morfinbehandlingen var riktad mot och erhöll eskalerande doser så kunde känsligheten för varje smärtyyp sedan jämföras mot en annan hos samma patient, och doserna jämföras med de doser som krävdes för att blockera den mest känsliga smärtan. På så vis är denna studie kontrollerad med patienten som sin egen kontroll. Idag är genombrottssmärta ett påträngande problem inom fler områden än cancer och möjligheten att snabbt administrera opioider vid sådan smärta större (22-23). Det är för övrigt redan känt djurexperimentellt att det finns en differentiell association för my-, delta- och kappareceptorer och viscerala, kemiska och termala kutana skadliga stimuli vilken klinisk relevans detta nu än har för kliniken (24). Kliniskt finns den intermittenta viscerala smärtan i form av förlossningssmärta studerad med resultatet att opioider inte är till glädje på grund av för djup sederande effekt (25).

Självklart har det varit en viktig uppgift för oss att försöka applicera data från preklinisk smärtforskning till kliniken och flera studier ger oss fortlöpande information om interaktörer i ett opioidsvar. Morfin-känslighetsinteraktörer såsom cholecystokinin (26), NMDA (27-28), men också smärta medierad via a-fibrer spelar säkert roll. Reducering av excitabilitet med lokalanestetika i närvaro av opioider har också konstaterats som viktig för potentiering av analgesi. Utöver det, föreligger mycken evidens som indikerar att samverkande droger såsom till exempel Alfa-2-agonister kan ge både supraadditiva och synergistis-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

ka effekter (29). Genetiska skillnader har också visat sig ha betydelse och måste därför få betydelse både inom basal och klinisk smärtforskning (30).

Den klassificering som finns idag avseende smärtsyndrom som inte kopplar till smärtmekanismer skapar nödvändigheten för differentiering åtminstone mellan nociceptiv och neurogen smärta. Enligt en svensk enkät gör knappt 50% av den svenska läkarkåren detta (31). Postherpetisk neuralgi är ett utmärkt exempel på detta. Ett syndrom där patienter kan beskriva många olika typer av smärta av både nociceptiv och neuropatisk (icke nociceptiv typ). Dessutom förekommer fenomen som klåda och dysestesi som hos enskilda patienter kan vara mer besvärande än smärtan i sig själv. En viktig betraktelse kring att den postherpetiska neuralgin inte är någon entitet publicerades nyligen (32). I vår kliniska rutinanalys skiljer vi också sedan decennier mellan följande olika karaktäristika: Först, smärtans temporala mönster som kan inkludera kontinuerlig och intermittent smärta med olika modaliteter såsom paroxysmala eller lancinerande. Vidare olika känselstörningar som varierar mellan dysestesi, allodyni, (a-betafibrer) hyperpati och anaesthesia dolorosa. Således är ibland komplett bortfall av känsel men trots detta smärta, en form som vanligen är helt resistent mot opioider. Det är också viktigt att fånga olika modulerande faktorer som aktivitetsrelation, triggerpunkter, sympatikusunderhållna eller sympatikusoberoende komponenter och olika relationer mellan smärta och emotionella stimuli. Allt detta tillsammans med smärtsam klåda kan således medverka till lidandet. Den hos vissa författare kvarstående tron på att opioider kan vara gynnsamt för alla smärtor och att detta bara är en fråga om en kontinuitet i relation till dosen fram till svår sedering, måste idag betraktas som helt irrelevant enligt min uppfattning (33).

Kontroverser avseende evidensbaserad smärtbehandling

En viktig studie har påpekat att stora mängder data behövs för att reducera slumpartad påverkan på uppskattning av riktning och magnitud av behandlingseffekter inom smärtvård (4). Författarna konkluderar att ett stort antal patienter behövs i varje studiegrupp och det finns säkert goda statistiska argument för detta men författarna glömmer helt att diskutera relevansen av det faktum att smärta inte är någon entitet. Därför anser vi att ett sätt att komma runt detta problem är att just adoptera och applicera en mekanismbaserad klassifikation av smärta (34-35). Negligerandet av att definiera smärtmekanismer i klinisk smärtforskning är sannolikt den viktigaste orsaken till varför många studier saknar klinisk signifikans och då inte bara beroende ett inadekvat antal patienter inkluderade. Man måste idag inse att

uttrycket "kronisk smärta" inte längre kan accepteras över huvudtaget som ett inklusionskriterium bara baserat på smärtans duration. Det är därför som vi i Sverige har valt uttrycket långvarig smärta i Socialstyrelsens utredning (36) just för att understryka att åtminstone delar av smärtan eller smärtorna kan vara känsliga för olika behandlingar från en neurobiologisk synpunkt. Inte heller "cancersmärta" kan längre accepteras som en entitet. Det enkla faktum att patienter med cancer dessutom ofta upplever flera olika och samexisterande smärtyper ibland men också ofta utan relation till den underliggande tumörpatologin är en viktig orsak till detta. En associerad smärta från herpes zoster är just ett bra exempel på detta. Vi måste därför mer uppmärksamma budskapet att det är en klinisk nödvändighet att sträva efter en mekanismbaserad klassifikation av smärta som det mest relevanta kriteriet för kliniskt validerbar smärtforskning. Man kan därför rekommendera smärtkliniker att rutinmässigt för alla patienter som passerar för smärtanalys att summera olika komponenter av ett sammansatt långvarigt smärtekomplex. Gärna i turordning för nociceptiva, perifert neuropatiska, centralt neuropatiska, dysautonoma (SMP, SIP), idiopatiska och psykogena komponenter samt att för varje patient behandlingsmässigt fokusera på den komponent i smärtmekanismerna som är mest relevant för patientens lidande (37). Ett farmakologiskt test med opioider eller andra farmaka kan därför bli en del än smärtanalys med syftet att identifiera olika mekanismer i ett smärtekomplex. Idag sker inte sådana tester bara med opioider utan också med medel såsom ketamin (38), fentolamin (39), lidokain (40) och adenosin (41), vilket i en multidisciplinär samverkan framför allt utvecklas inom anesthesiologin och den kliniska farmakologin (42). Om opioidterapi diskuteras finns i Sverige möjlighet att erhålla en "second opinion" från multidisciplinära smärtkliniker vid tveksamma situationer inte bara för test om huruvida smärtan är opioidkänslig eller inte, vilket både kan tillstyrka eller avråda från opioidbehandling men också för att ta reda på om alla andra möjliga försök att åstadkomma smärtlindring verkligen har försökts. Vi måste också anstränga oss mer för att skapa standardiserade mått på utgången såsom livskvalitetsundersökningar med mera. Program för avgiftning hos beroendespecialist är ofta framgångsrik avgiftning, måste också finnas tillgängliga i den multidisciplinära smärtkliniken kontaktkanaler.

Diskussion och sammanfattning

Distinktionen mellan smärtor under närvaro eller frånvaro av pågående skadlig nociceptiv aktivitet har en kritisk betydelse för behandlingsvalet och måste skraddarsys efter smärtans diagnos och inte efter

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

sjukdomens. En analys med målsättning att identifiera smärtpatyp eller smärtekomponenter är en förutsättning för adekvat smärtebehandling, som borde ersätta det rutinlika sättet på vilket behandlingsprogram vanligen appliceras såsom till exempel WHO:s så kallade analgetikastege. Detta illustrerar att en differentiell smärtdiagnos är viktig för behandlingsresultatet och pekar ut vanföreställningen om kronisk smärta som något slags entitet. Innehållet i en smärtanalys bör därför fokuseras på smärtans neurobiologi, det vill säga patofysiologiska mekanismer för överföring av skadliga stimuli till hjärnan och konditionen i dess endogena kontrollsystem med nettoeffekter avseende upplevelsen av smärta som också relaterar till psykosociala interaktioner, en vanligt orsak till opioidresistens.

Vi måste sluta att tala om kronisk smärta som en entitet och i stället tala om långvariga smärtor med smärtekomponenter av olika ursprung och relevans för patientens lidande. Idag vet smärtspecialisten att det föreligger olika doseffektförhållanden för opioider i förhållande till smärtdiagnosen men kunskapen måste spridas. Om både nociceptiva och neuropatiska smärtekomponenter föreligger, vilket är mycket vanligt hos en och samma patient, är det mycket vanligt att olika känslighet för opioider blir uppenbar; en nociceptiv komponent, som ofta kan bli komplett lindrad med ökande dos och en neuropatisk som bara är partiellt känslig. I det senare fallet kan man tänka sig att situationen kopplar till en reduktion av presynaptiska opioidreceptorer. Många typer av neuropatisk smärta kan sällan behandlas till acceptabel lindring med opioider utan bieffekter och ett viktigt inslag av relativ opioid okänslighet föreligger således vid neuropatisk smärta, även i avsaknad av irreversibel skada av nervvävnad. Argumentet att biverkningar hindrar utnyttjandet av tillräckligt höga doser gör vidare diskussion meningslös mot bakgrund av det ovedersägliga faktum att obegränsad dosökning kommer att göra patienten medvetslös och kanske andningsinsufficient. I vissa studier har man därför framhållit centralstimulerande droger såsom amfetamin som ett sätt att komma runt detta men det bör understrykas att det faktiskt finns andra metoder vid sidan av opioider för hantering av smärta.

En farmakologisk test kan vara en viktig del av en smärtanalys med det primära målet att identifiera olika smärtekomponenter. I framtiden kommer härvidlag även andra medel såsom NMDA-receptorantagonister som till exempel ketamin att få betydelse som testsubstans. Jag vill också understryka att den farmakologiska testmetoden kliniskt också kan komma att bli en användbar prediktor för en viss behandling. Den kan vidare också få betydelse för att man ibland behöver avråda från till exempel opioid-

der. Därför blir det i framtiden viktigt att komma fram till en samsyn om hur farmakologisk testning bör ske med största möjliga vetenskapliga stringens.

Utvecklingen av en mekanismbaserad klassifikation av smärtor kommer förhoppningsfullt också att vara viktig i en ny era av klinisk smärtforskning. Vi kommer därmed att kunna ge våra patienter en bättre smärtlindring med större respekt och kunskap om kontextuella faktorer. Från neurobiologisk synvinkel är detta inte en kritik mot alla försök som gjorts inom smärtlindringen genom psykosociala analyser och metoder baserade på sådana interaktioner. Specifikt vid neuropatiska smärttillstånd är det viktigt att utforska i detalj den somatosensoriska dysfunktionen, som är vanligen förekommande i dessa sammanhang. En metodologi för psykofysisk identifiering av abnormaliteter som känselförändringar har etablerats efter att pionjären Ulf Lindblom utvecklade metodologin både i Sverige och internationellt (43-44). Det finns fortfarande alltför många studier till exempel om opioidkänslighet vid neuropatisk smärta som endast utgörs av stora anekdoter med brist på adekvata inklusionskriterier avseende smärtemekanismer. Det är rimligt att en identifiering av ett stort antal patientparametrar kan bli en bas för prediktion av behandlingsutgång. Sådan prediktiv analys har egentligen endast använts för psykosociala faktorer. I en review av 109 studier kunde man emellertid endast konstatera att psykosocial orienterad smärtlindring endast reducerar faktorer som rädsla och depression men dessvärre inte påverkar smärtan i sig (45). Alltså är det ett stort behov för nya analytiska metoder om man vill åstadkomma en modulering av smärtan i sig själv.

CCK och glutamat med påverkan på NMDA-receptorer kanske har en viktigare roll än vi tror för medieringen av magnituden och opioidsvaret och utvecklingen av den tolerans och opioidkänslighet som har observerats vid vissa smärttillstånd. Därför kanske en blockad av CCK och NMDA-receptorer kommer att få en potentiellt klinisk betydelse vid smärtlindring i framtiden, måhända även med förebyggande effekter. Sådana effekter kan reducera analgetikabehovet avseende opioider med vinsten att färre och svagare biverkningar uppstår. Det kan också framskjuta utvecklingen av tolerans på grund av en lägre nivå av stimulation vid opioidreceptorerna. Dessutom kommer kanske antagonisterna av både CCK och NMDA-receptorer kunna medföra att en opioidkänslig smärta åter blir högst känslig. Klinisk erfarenhet talar starkt för detta. Detta koncept bör därför bli föremål för noggranna test i kliniska studier, i första hand då med kliniskt tillgängliga läkemedel med NMDA-receptorblockerande egenskaper.

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Sammanfattningsvis har en aktuell efterfrågan från den prekliniska smärtforskningen utfallit i ett behov att lämna den syndromorienterade smärtklassifikationen av idag för övergång till en mer mekanismbaserad sådan. I ett sådant perspektiv blir också uttryck som cancersmärta och kronisk smärta inte längre acceptabla som entiteter för kliniska smärtforskningsprotokoll utan vidare specifikation. Det finns också ett stort behov för standardiserande analytiska test såsom känseltest, farmakologiska test och annat som en absolut förutsättning för behandlingsvalet för vilken smärtbehandlingsmodell som helst. Detta specifikt om modulering av smärtan i sig själv är målet. Avseende opioida substanser bör alltid en differentiering ske mellan sensorisk (äkta) och affektiv (dövande) analgesi (46-48). En aktuell review belyser hela området kring opioider och de mekanismorienterade behandlingsstrategier som efterlyses inom modern både preklinisk och klinisk smärtforskning (49).

Referenser

1. Woolf C, Bennett G, Doherty M et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998;77:227-9.
2. Merskey H, Bogduk N eds. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, second edition. Seattle: IASP Press 1994:222 pp.
3. Staats P, Hekmat H, Staats A. Suggestion/placebo effects on pain: Negative as well as positive. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:235-43.
4. Moore A, Gavaghan D, Tramer M, Collins S, McQuay H. Size is everything – large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998;78:209-16.
5. Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic form of pain. *Pain* 1988;33:11-23.
6. Kupers RC, Konings H, Adriaensen H, Gybels JM. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic, idiopathic and nociceptive forms of pain. *Pain* 1991;47:5-12.
7. Price DD, Vondergruen A, Miller J, Rafii A, Price C. Psychophysical analyses of morphine analgesia. *Pain* 1985;22:261-9.
8. Ward S, Gordon D. Patients satisfaction and pain severity as outcomes in pain management: A longitudinal view of one setting's experience. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:242-51.
9. Colpaert F. System theory of pain and opiate analgesia: No tolerance to opiates. *Pharmacological reviews* 1996;48:355-401.
10. Arnér S, Meyerson BA. Opioids in neuropathic pain. *Pain Digest* 1993;3:15-22.
11. Arnér S, Arnér B. Differential effects of epidural morphine in the treatment of cancer related pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:32-6.
12. Arnér S, Arnér B. Reply to S. And A. Ischia (letter to the editor). *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:414-6.
13. Samuelsson H, Hedner T. Pain characterisation in cancer patients and the analgetic response to epidural morphine. *Pain* 1991;46:3-8.
14. Arnér S. Pain analysis in prediction of treatment outcome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42: Supplementum 113, 24-8.
15. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: Double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. *Lancet* 1992;339:1367-71.
16. McQuay HJ, Jadad AR, Carroll D, Faura C, Glynn CJ et al. Opioid sensitivity of chronic pain: A patient controlled analgesia method. *Anaesthesia* 1992;47:757-6.
17. Moulin DE, Ieszi A, Amireh R, Sharpe WK. J, Boid D, Merskeyh: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143-7.
18. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-8.
19. Vecht C. Nociceptive nerve-pain and neuropathic pain. Letter to the editor. *Pain* 1989;39:243-4.
20. Arnér S, Meyerson BA. Nociceptive nerve-pain and neuropathic pain. Reply to Dr Vecht's comments. *Pain* 1989;39:245-6.
21. Gracely RH, Dubner R, McGrath PA. Narcotic analgesia. Phentanyl reduces the intensity but not the unpleasantness of painful tooth pulp sensations. *Science* 1979;203:1261-3.
22. Portenoy R, Payne R, Coluzzi P et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of break-through pain in cancer patients: Controlled dose titration study. *Pain* 1999;79:301-12.
23. Giovambattista Zeppetella. An Assessment of the Safety, Efficacy, and Acceptability of Intranasal Fentanyl Citrate in the Management of Cancer-Related Breakthrough Pain: A Pilot Study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:253-8.
24. Schmauss C, Yaksh T. In vivo-studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

- receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228:1-12.
25. Olofsson CH, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Hjelm A, Irestedt L. Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidin on labour pain. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:968-72.
 26. Xu X-J, Puke M, Wiesenfeldt-Hallin Z, Hökfelt T et al. Up-regulation of cholecystokinin in primary sensory neurones is associated with morphine insensitivity in experimental neuropathic pain in the rat. *Neurosci Lett* 1993;152:129-32.
 27. Persson J, Axelsson G, Hallin R, Gustafsson LL. Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to central sensitisation. *Pain* 1995;60:217-22.
 28. Persson J, Hasselström B, Wiklund K, Heller A, Svensson J-O et al. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity anterior sclerosis obliterans. *Acta Anaesth Scand* 1998;42:750-8.
 29. Dickenson A, Sullivan A. Combination therapy in analgesia; Seeking synergy. *Curr Opin Anaesthesiol* 1993;6:861-5.
 30. Plesan A. Genetic factors and the role of the NMDA receptor in pain modulation and the effect of opioids. Academic dissertation, Karolinska Institutet, Stockholm 2000.
 31. Hylander J, Rawal N, Arnér S. Cancersmärta i livets slutskede. *Läkartidningen* 1993;90:3755-61.
 32. Rowbotham MC, Lottrup Petersen K, Fields HL. Is Postherpetic Neuralgia More Than One Disorder? *IASP Newsletter*, Fall 1999:3-7.
 33. Portenoy KP, Foley KM, Enturrisi CH. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: New hypothesis derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-86.
 34. Arnér S, Meyerson BA. Comments on Moore et al. Letter to the editor. *Pain* 2000;84:444-5.
 35. Woolf C. The bigger the better or small but perfectly formed? Letter to the editor. *Pain* 2000; 84:445-6.
 36. Behandling av långvarig smärta. SoS-rapport 1994:4.
 37. Arnér S. Pain analysis in prediction of treatment outcome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42: Supplementum 113:24-8.
 38. Sörensen J, Bengtsson A, Bäckman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. *Scand J of Rheumatol* 1995;24:360-5.
 39. Arnér S. Intravenous phentolamine test: Diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991;6:17-22.
 40. Arnér S, Lindblom U, Meyerson BA, Molander C. Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for further experimental and systemic clinical studies. *Pain* 43:287-9.
 41. Sjölund, K-F, Belfrage M, Segerdahl M, Arnér S, Karlsten R et al. Systemic Adenosine Infusion Reduces the Area of Neuropathic Tactile Allodynia: A Multi-Center, Placebo-Controlled Study. Proceedings of the 9th World Congress on Pain. In: Devor M, Rowbotham M, Wiesenfeld-Hallin Z eds. *Progress in Pain Research and Management*. IASP Press, Seattle, 2000:907-13.
 42. Arnér S, Gustafsson L, Hansson P, Kinnman E, Sollevi A et al. Farmakologisk smärtanalys hjälp vid diagnostik och terapival. *Läkartidningen* 1998;95:2824-8.
 43. Lindblom U. Assessment of Abnormal Evoked Pain in Neurological Pain Patients and Its Relation to Spontaneous Pain: A Descriptive and Conceptual Model with Some Analytical Results. *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 9, edited by H. L. Fields et al. Raven Press, New York 1985.
 44. Lindblom U, Verillo RT. Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:422-35.
 45. Malone MD, Strube MJ. Meta-analysis of non-medical treatments for chronic pain. *Pain* 1988; 34:231-4.
 46. Kalso E. Opioids in chronic non-cancer pain. Situation and guidelines in Nordic countries. National Agency for Medicines. Tampere, Finland 1999.
 47. Arnér S. Smärta: Klinisk smärtanalys och behandling med starka opioider vid svår icke-cancerrelaterad smärta. *Svensk Rehabilitering* 2000, nr 2;26-30.
 48. Nisell R, Arnér S, Ekblom A, Hansson P, Lundeberg T, Németh G et al. Smärtanalys vital vid reumatiska sjukdomar. *Läkartidningen* 1998; 95:1130-9.
 49. Arnér S. Opioids and long lasting pain conditions; 25 years perspective on mechanism oriented treatment strategies.

Mekanismbaserad klassifikation av långvarig smärta – neurogena smärttillstånd

BENGT SJÖLUND

Etiologi

Det finns nu ett initiativ att klassificera smärttillstånd efter bakomliggande mekanismer (23), snarare än efter lokalisering eller efter det organsystem dit smärtan föreläggs (rörelseorganen, buken, huvudet etc). Detta gäller särskilt de neurogena eller neuropatiska smärttillstånden, där vi vet eller förmodar att smärtan har sin grund i skada på eller dysfunktion i de perifera eller centrala delarna av nervsystemet. Neuropatisk smärta tycks uppkomma i cirka 5% av fallen med nervskada, hos cirka 10% av patienter efter stroke och hos cirka hälften av de som drabbas av traumatisk ryggmärgsskada. Den är som regel långvarig, ofta livslång, även om föreliggande uppföljningsdata ej är tillräckliga för säkra slutsatser.

Bland de karakteristika som brukar nämnas för de neuropatiska smärttillstånden är deras utbredning, huruvida smärtan är stimulusberoende eller stimulusoberoende, dess temporala karaktär (ständig eller intermittent), vilka sensibilitetsbortfall som kan iakttas i området och, givetvis, vilken typ av skadligt agens som åstadkommit störningen i de sensoriska systemens funktion och, om möjligt, var denna skada är belägen. Däremot tycks inte smärtans allmänna karaktär (exempelvis molande, brännande, stickande, ytlig eller djup) vara utslagsgivande för vilken smärtmekanism som är aktuell. En särskild undergrupp utgörs av de sympatiskt medierade smärttillstånden, där tecken på sympatisk dysfunktion (temperatur- eller färgförändringar, förändrad hudkonsistens, behåring, nagelväxt, ökad/minskad svettning) är för handen.

Ett viktigt fenomen, som länge varit känt vid neuropatiska smärttillstånd, är att områden med ökad känslighet för stimuli kan uppträda i eller intill området med smärta, så att exempelvis beröring eller kyla upplevs obehagligt eller till och med smärtsamt. Sådana områden kan utsträcka sig ovan eller nedan det anatomiska underlaget för nervskadan och uppfattas därför ibland felaktigt av den oinvidde som tecken på psykogen smärta. Förklaringen är istället, att en central retbarhetsökning engagerar intilliggande delar av det centrala nervsystemet och att omgivande innervations centrala projektion därmed påverkas.

Intressant är att man på senare tid också funnit hållpunkter för en ökad central retbarhet eller sensibilisering till följd av pågående afferent aktivitet, varför även nociceptiva smärttillstånd ibland kan inne-

hålla en komponent av sensorisk dysfunktion. En viktig fråga är huruvida sådan central sensibilisering är reversibel eller ej, det vill säga om minnesliknande mekanismer åstadkommer en permanent förändring av den centrala transmissionen ("centralisering") och därmed minskar möjligheterna till smärtlindring.

Det finns nu också data som talar för att en minskning av den centrala inhibitionen i sensoriska system kan ligga bakom vissa former av utbredda smärttillstånd som vid fibromyalgi. Detta är i så fall ytterligare exempel på sensorisk dysfunktion och skulle innebära att många former av långvarig smärta har en del av sin patofysiologi i det centrala nervsystemet utan att därför kunna täckas av begreppet neuropatisk smärta i egentlig mening. Jag har tidigare föreslagit beteckningen dysfunktionell smärta som samlingsbegrepp för sådana tillstånd (19).

Även utvecklingen beträffande förståelsen av centrala smärttillstånd har gått vidare. Från att ursprungligen endast ha omfattat begreppet thalamussyndrom (det vill säga hemismärta efter cerebrovaskulär lesion i somatosensoriska thalamus; (5)), förstår vi nu att en skada på centrala nociceptiva system var som helst från ryggmärgens dorsalhörn via ryggmärgens och hjärnstammens banor upp till parietala cortex kan utlösa stimulusberoende långvarig smärta, vare sig orsaken är stroke (9), trauma (22) eller degenerativ nervsjukdom såsom MS (14).

Diagnostik

Utmärkande för de neuropatiska smärttillstånden är tre förhållanden:

1. Anamnestiska uppgifter om genomgången manifesterad (eller sannolik) skada på nervsystemet. Denna kan ligga långt tillbaka i tiden. Det fria intervallet är ibland betydande.
2. Smärta projicerad till innervationsområdet för en nerv(nervrot-/ban-)struktur (patienten ska rita en smärtteckning!)
3. Sensibilitetsstörning, åtminstone för smärta (nål) och/eller temperatur (varmt/kallt föremål) i det smärtande området. Detta kan dock vara omöjligt att undersöka vid skada på nerver med liten eller ingen hudinnervation.

Diagnostiken är således utpräglat "bedside" och väl lämpad för envar kliniskt verksam läkare med kunskap om neurologisk undersökningsteknik. Endast i undantagsfall behöver kliniskt neurofysiologiska eller neuroradiologiska metoder komplettera den kliniska bedömningen.

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Klinik

Många personer med neuropatisk smärta får sin diagnos efter lång fördröjning, då sjukvårdens kunskaper om dessa tillstånd fortfarande är begränsade. En del patienter har till och med ifrågasatts av läkare, av annan sjukvårdspersonal eller av försäkringskassans tjänstemän, då traditionell diagnostik ofta är negativ och lång tid förflutit från en till synes utläkt kroppsskada. En känsla av brist på förståelse eller till och med av misstro eller av kränkning är därför inte ovanlig hos de drabbade.

Som vid handläggning av alla långvariga smärttillstånd är en multidisciplinär handläggning att föredra (se SoS 1994:4), där man i smärtanalysen förutom den sannolika smärtmekanismen också bedömer inverkan av psykosociala faktorer och hur smärttillståndet påverkar livsföringen, det vill säga om så kallade smärtbeteende eller somatofornt smärtsyndrom (pain disorder, DSM-IV) föreligger. Här har individen hanteringsförmåga (coping) stor betydelse och den beror bland annat av individuella kognitiva faktorer.

Efter avslutad undersökning skall tydlig information om det neuropatiska smärttillståndets natur alltid ges. Man kan då anknyta till den moderna smärtforskningen och beskriva förekomsten av "läckande nervtrådar" (med ökat antal jonkanaler och förutsättningar för spontan signalaktivitet i mikroskopiskt små smärtnervestrukturer). Detta kan resultera i upplevd smärta i innervationsområdet, ibland förstärkt i centrala nervsystemet på grund av bristande smärthämning eller till följd av nybildade minnespåringar.

Behandling

Av de patienter som remitteras till en smärtmottagning kan cirka 30% antas ha ett långvarigt neuropatiskt smärttillstånd medan cirka 100 000 personer i befolkningen har sådana smärtor. Detta innebär att man i primärvården måste ha goda kunskaper om dessa tillstånd.

Redan upptäckarna av thalamussyndromet (5) konstaterade att dessa smärtor svarade dåligt på opiat. De allmänna kliniska erfarenheterna av morfinbehandling i traditionella doser vid svår neuropatisk smärta har också varit nedslående och ledde så småningom fram till att man gav dem beteckningen morfinresistenta (1). Denna inställning kritiserades dock och gav upphov till en långvarig vetenskaplig debatt (2,6,8,15) och har senare modifierats, då man i ett antal studier funnit att ickemalign neuropatisk smärta kan lindras av opiat, ofta i högre dos än vid nociceptiva tillstånd (7,13,16) eller av sådana med annan verkansprofil än morfin (21). Särskilt NMDA-receptorpåverkande egenskaper har ansetts

viktiga, då denna glutamatreceptor anses stå för en del av den tidigare beskrivna centrala sensitiseringen ("wind-up").

I värderingen av opiaternas effekter skiljer man vanligen på deras sensoriska respektive affektiva effekter, vilket ur studiesynpunkt kan vara vanskligt. Allmänt anses att affektiv påverkan förenas med dosstegring, missbruksrisk och sedation medan sensorisk påverkan är genuint smärtlindrande och i stort saknar dessa risker. Ett annat problem utgörs av studiernas design, där risken för bristande känslighet eller slumpmässiga effekter vid "små" material har betonats av företrädare för EBM (10) medan svårigheten att identifiera tillräckligt många och homogena långvariga smärttillstånd av en viss typ gör en sådan approach svår genomförbar (13).

Vissa forskare har funnit att administrationsättet har betydelse för opiaternas effekter. Således har samverkan mellan spinala och supraspinala opiateffekter ansetts betydelsefull, medan vissa ickekontrollerade studier finner spinal intratekal administration överlägsen, särskilt vid kombinationsbehandling med lidokain (11).

En rad andra behandlingsformer vid neuropatiska smärttillstånd har utvecklats. Baserat på fysiologiska data över smärthämmande system, aktiverbara genom sensorisk eller central stimulering, har såväl transkutan nervstimulering som ryggmärgsstimulering kommit till betydande klinisk användning. Bristen på kontrollerade studier är ännu besvärande men på senare tid har data från en RCT av ryggmärgsstimulering vid nervrotsmärta presenterats, som indikerar bättre effekt av ryggmärgsstimulering än av reoperation (12). Några RCTs visar effekt av amitriptylin vid perifer och central neuropatisk smärta (18) och nyligen har gabapentin visats ge partiell smärtlindring vid såväl posthepetisk neuralgi som vid diabetespolyneuropati (4,17). Fortfarande finns dock ett stort antal personer som erhåller otillräcklig lindring av sin svåra neuropatiska smärta, även om försök med lidokainanaloger såsom mexiletin eller modernaste antiepileptika påverkande NMDA-komplexet (lamotrigin, topiramid) anekdotiskt beskrivits ha haft effekt i enskilda fall.

Sammanfattningsvis får konstateras att vi ännu i stor utsträckning saknar effektiv farmakologisk behandling vid svår långvarig neuropatisk smärta.

Referenser

1. Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988;33:11-23.
2. Arnér S, Meyerson BA. Opioids in neuropathic pain. *Pain Digest* 1993;3:15-22.
3. Arnér S, Meyerson BA. Comments on Moore et

*Användning av opioider vid
långvarig icke-cancerrelaterad smärta*

- al. Letter to the Editor. *Pain* 2000;84:445-6.
4. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:1831-6.
5. Dejerine J, Roussy G. La syndrome thalamique. *Revue Neurologique (Paris)* 1906;14:521-32.
6. DelleMijn PL. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1998;80:453-62.
7. DelleMijn PL, Vaneste JA. Randomized double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997;349:753-8.
8. Dubner RA. A call for more science, not rhetoric, regarding opioids and neuropathic pain. *Pain* 1991;47:1-2.
9. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain-neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 1989;36:13-25.
10. Moore RA, Gavaghan D, Tramer MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything – large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998;78:209-16.
11. Nitescu P, Dahm P, Appelgren L, Curelaru I. Continuous infusion of opioid and bupivacaine by externalized intrathecal catheters in long-term treatment of “refractory” non-malignant pain. *Clin J Pain* 1998;14:17-28.
12. North RB, Kidd DH, Lee MS, Piantodosi S. A prospective, randomized study of spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: initial results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:267-72.
13. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-86.
14. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999;5:179-83.
15. Rowbotham MC, The Debate over Opioids and Neuropathic Pain. Opioid Sensitivity of Chronic Noncancer Pain. *Prog. in Pain Res. & Mgmt*, ed by Kalso E, McQuay HJ, Wiesenfeld-Hallin Z, IASP Press, Seattle 1999;14:307-31
16. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-8.
17. Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of post-herpetic neuralgia. *JAMA* 1998;280:1837-42.
18. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.
19. Sjölund BH. Chronic pain in society – a case for chronic pain as a dysfunctional state? *Quality of Life Research* 1994;3:s5-s9.
20. Socialstyrelsen: Behandling av långvarig smärta, SoS, Stockholm, 1994:4.
21. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomised trial in post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
22. Westgren N, Levi R. Quality of life and traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1433-9.
23. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998;77:227-9.

Centralt verkande analgetika – en farmakologisk översikt

THOMAS HEDNER

Inledning och bakgrund

Centralt verkande analgetika av opiattyp omfattar smärtlindrande läkemedel som har sin huvudsakliga angreppspunkt i hjärta och/eller ryggmärg. Opiatagonisterna omfattar en grupp naturligt förekommande, semisyntetiska eller syntetiska läkemedel som stimulerar opiat eller opioidreceptorer och därmed minskar smärttransmission. Begreppet ”opiat” används i den medicinska litteraturen för att beskriva läkemedel som är derivat av opium. Begreppet ”opioid” har blivit ett samlingsbegrepp för att beskriva opiumderivat, liksom läkemedel som inte tillhör denna grupp, men som i viss utsträckning är opium- eller morfinlika i sin effekt och dessutom för att beskriva de endogena peptiderna (till exempel enkafaliner, endorfiner och dynorfiner) som har morfinlik aktivitet. Emellertid har begreppen ”opiat” och ”opioid” kommit att användas ganska fritt med växlande betydelse för att dels beskriva receptorerna, och dels agonist- och antagonisteffekter av olika läkemedel, t ex morfin och andra mediatorer som verkar på dessa receptorer. Kemiskt kan opiatagonister klassificeras och grupperas som phenanthrenederivat, phenylpiperidinerivat eller diphenylheptanederivat (1).

Den smärtlindrande effekten av opiater eller opioider är kopplad till aktivering av specifika opioidreceptorer, vilka vid aktivering hämmar smärtimpulstrafiken. Dessa receptorsystem påverkas av de endogena kroppsegna opioida peptiderna, det vill säga signalsubstanserna enefaliner, endorfiner respektive dynorfiner. Centralt verkande medel av opiattyp verkar huvudsakligen genom att aktivera kroppens egna smärthämmande system i hjärna och ryggmärg.

Gemensamt för opiatgruppens läkemedel är således att de stimulerar opioidreceptorer, vanligen av ” μ ” opioidtyp. När dessa receptorer aktiveras av läkemedel hämmas smärtimpulstransmission huvudsakligen på central nivå. Opiaterna uppvisar ett spektrum av agonistiska (morfinlika) och antagonistiska (naloxonlika) effekter, huvudsakligen med avseende på μ -opioidreceptorn. Således är till exempel morfin, oxykodon och ketobemidon rena agonister medan till exempel pentazocin och buprenorfin är blandade agonister/antagonister. För dessa senare medel dominerar den agonistiska effekten i lägre doser medan i högre dosområden kan den antagonistiska effekten bli alltmer framträdande. Naloxon är

en ren opiatantagonist som saknar agonistiska och följaktligen också analgetiska effekter medan naloxon huvudsakligen uppträder som en partiell antagonist (1).

Morfin är prototypen för opiatagonister av *feantrenederivattyp*. Denna grupp omfattar även kodein, hydrokodon, hydromorfon, levorphanol, oxykodon och oxymorfon. En estrifiering av 3-hydroxylgruppen i morfin som ger till exempel kodein, minskar den analgetiska aktiviteten. Oxidation av 6-hydroxylgruppen (t ex hydromorfon, oxymorfon) ökar den analgetiska aktiviteten. De flesta analgetika av phenantrenederivattyp har analgetisk effekt, men vissa substanser som naloxon och naltrexon uppvisar bilden av mer eller mindre kompletta opiatantagonister, vilka har liten eller ingen analgetisk effekt (1).

Petidin (eller i engelskt språkbruk meperidine) är prototypen för *fenylpiperidinerivat* bland opiatagonisterna. Denna grupp omfattar även fentanyl, sufentanyl och fentanylseriens övriga opiatagonister. Även här är struktur-aktivitetsförhållanden väl kända. Exempelvis innebär en ersättning av N-metylgruppen i petidinmolekylen med en större rigid aralkylgrupp att den analgetiska effekten ökar påtagligt.

Metadon är prototypen för *difenylheptanederivat* opiatagonisterna. Denna grupp omfattar även dextropropoxifen, som är nära strukturellt relaterad till metadon, men har en mer begränsad agonistisk och analgetisk aktivitet.

I praktiska medicinska och terapeutiska sammanhang brukar man indela opiaterna i ”svaga” och ”starka” analgetika. Denna indelning bygger på olika användning till patienter med olika intensitet av huvudsakligen nociceptiv smärta. Enligt denna indelning brukar man ange kodein, dextropropoxifen och tramadol som ”svaga” opiater medan morfin, oxykodon, hydromorfon, ketabemidon, metadon, petidin och fentanyl räknas till gruppen ”starka” opiater. Denna indelning är inte alltid adekvat eftersom en ”stark” opiat som morfin kan ha en obetydlig eller ingen analgetisk effekt vid vissa neuropatiska smärttillstånd där till exempel en ”svag” opiat som tramadol ibland kan ha betydligt bättre effekt.

”Svaga opiater”

Kodein

Kodein eller metylmorfin är en naturligt uppträdande opiumalkaloid. Kodein har traditionellt använts vid milda till medelmåttliga smärtor av varierande etiologi. Trots kodeinets långa användning som anal-

*Användning av opioider vid
långvarig icke-cancerrelaterad smärta*

getikum, vanligen i kombination med NASID och andra perifert verkande analgetiska läkemedel, är det förvånande hur lite information som har varit tillgänglig om dess effekter och biverkningar. Under senare år har dokumentationen och kunskapen och kodeinets effekter och biverkningar dock ökat påtagligt (2). Kodeinet är en opiat som har mycket lägre potens jämfört med morfin. Kodeinet utövar sin analgetiska effekt genom att binda sig till my-opioidreceptorer. Kodeinet självt har också en svag bindning till kappa-opioidreceptorer. En avsevärd del av kodeinets smärtstillande effekt kan sannolikt förklaras genom att kodeinet genomgår en biotransformation via leverenzymet CYP 2D6 till morfin. I förlängning kan därmed kodeinet via morfin också omvandlas till morfin-6-glucuronid i kroppen (3). Kodeinets analgetiska effekt anses därför vara huvudsakligen en morfineffekt. Normalt anges cirka 5-15% av kodeindosen omvandlas av detta enzym via O-demetylering. Kodeinets omvandling via denna väg lyder under samma polymorfa genetiska reglering som 4-hydroxylering för debrisoquin. Detta innebär att cirka 5-10% av en skandinavisk befolkning uppvisar en långsam omvandling av kodein vilket också antyder att dessa personer kan ha en sämre analgetisk effekt av preparatet (3). Även vissa läkemedel som hämmar kodeinets metaboliseringsväg via CYP 2D6, till exempel neuroleptika och vissa antidepressiva anses också kunna påverka den analgetiska effekten.

En betydande metabolismväg för kodein är således via O-demetylering till morfin. Alternativa metaboliska vägar omfattar N-demetylering vilket bildar norkodein och även konjugeringsreaktioner, vilka bildar glukuronider och sulfater av både kodein och dess demetylerade metaboliter (2).

Indikationerna för kodein är således mild till moderat smärta. Kodein har vid monoterapi till akuta smärttillstånd en svag analgetisk effekt med så kallad NNT-värden (Numbers Needed to Treat) på 10-15 (4). En rationell användning av kodein innebär ofta i flertalet fall en kombination med ett perifert verkande läkemedel såsom till exempel paracetamol, acetylsalicylsyra eller ibuprofen. Detta ger en betydligt förbättrad analgetisk effekt med NNT-värden på cirka 3-4 (4) Den lägsta dos av kodein som har analgetisk effekt anses vara 30 mg peroralt. Vid jämförelse av engångsdoser har 30 mg kodein bedömts vara ungefär ekvivalent med 500 mg acetylsalicylsyra. Lägre doser av kodein bör ges till äldre personer (över 60 år) eftersom de generellt anses mer känsliga för opiater. Då kodein tillhör morfingruppens analgetika finns en potential för beroende och missbruk. Relativt få fall av kodeinberoende rapporteras officiellt, men sannolikt finns en betydande underrapportering av missbruket och därmed även en underskattning av missbrukspotentialen. Dödliga kodeinförgiftningar är dock sällsynta. Biverkningarna för kodein är de som ses för opiater i allmänhet, det vill säga trötthet, illamående, yrsel, sedation, gallvägsdyskinesi och nedsatt reaktionsförmåga. Frekvensen av dessa biverkningar anses uppgå till cirka 1-2% vid kortvarigt bruk. Vid långvarig användning av läkemedlet kan man se ett beroende av samma typ som ses för till exempel morfin. Abstinensbesvär anses utvecklas mera långsamt jämfört med morfin (1).

Dextropropoxifen

Dextropropoxifen är en syntetisk opiat av diphenylheptanetyptyp som kemiskt är besläktad med metadon. Dess effekter är liksom kodeinet svagt morfinlika. I jämförelse med kodein anses dextropropoxifen i engångsdos troligen ha något svagare analgetisk effekt (1).

Efter peroral tillförelse absorberas dextropropoxifen väl och halveringstid i plasma är cirka sex till tolv timmar. Dextropropoxifen genomgår metabolism i levern till bland annat nordextropropoxifen, som har en betydligt längre halveringstid, cirka 30 timmar. Dextropropoxifen har en liknande och jämförbar smärtlindrande effekt som kodein och brukar också kombineras med perifert verkande medel. Den analgetiska effekten vid akuta smärttillstånd uppvisar NNT-värden vid monoterapi på runt åtta och i kombination med till exempel paracetamol på cirka fyra till fem (5). Trötthet, yrsel, huvudvärk, illamående och buksmärter är några av de vanligaste biverkningarna. I övrigt överensstämmer biverkningspektrum med det som ses för kodein, men dextropropoxifen ger troligen något mindre förstoppning och komplikationer från gallvägarna. Dock förekommer dödliga förgiftningar med dextropropoxifen efter intag av lägst 650-1300 mg dextropropoxifenklorid (10-20 tabletter), vanligen tillsammans med alkohol. Preparatet har således en betydligt sämre terapeutisk bredd än övriga svaga opioider med risk för allvarligare hjärt- och CNS-toxicitet även vid lättare överdosering. Då sådan överdosering inträffar leder den CNS-deprimerande effekten ofta till att andningen hämmas och speciellt har detta observerats vid kombination av dextropropoxifen tillsammans med anxiolytika eller alkohol. Varje år inträffar i Sverige tio till tolv dödsfall på grund av överdosering eller annan felaktig användning av dextropropoxifen.

Dextropropoxifen finns som dextropropoxifen-napsylat eller som dextropropoxifenklorid. Vanligen anges 100 mg dextropropoxifen-napsylat som ekvivalent med 65 mg dextropropoxifenklorid.

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Tramadol

Tramadol är ett syntetiskt, centralt verkande analgetiskt läkemedel, som inte är ett opiumderivat eller semisyntetiskt derivat av morfin eller thebaine. I allmänhet anses dock tramadol ha en opiatlik aktivitet via opioidgruppens receptorer. Läkemedlet och dess huvudmetabolit (M1) utövar en agonisteffekt via my-opioidreceptorn. Verkningsmekanismen för tramadol hos människa är dock inte fullt klarlagd men tillgängliga data talar för att tramadol möjligen även kan verka via andra opioidreceptorer, såsom delta- och kappa-receptorer. Därutöver anses även tramadols analgetiska effekt vara relaterad till en monoamin modulerande effekt, det vill säga återupptagshämmande effekt i descenderande noradrenalin- och serotoninbanor. Tramadol är dock en svag my-receptoragonist och har bara cirka 1/10 av kodeinets affinitet för denna receptor (1).

Biotillgängligheten av tramadol efter peroral tillförsel är 70-90% och halveringstiden liksom effekt-durationen anges till fem till sex timmar. Metabolism sker huvudsakligen i levern bland annat genom inverkan av CYP 2D6. Förlängd elimination av moderssubstansen ses såväl vid lever- som njurin-sufficiens.

I kliniskt bruk vid akut smärta anges NNT-värden till 3-5 (6). I kontrollerade studier har man även påvisat effekt av tramadol mot polyneuropatismärta med NNT-värden runt 4 (7).

Läkemedlet har ett likartat biverkningsspektrum som kodein och dextropropoxifen, det vill säga illamående, trötthet och yrsel. Vid ekvianalgetisk dosering anges dessa biverkningar som något mer frekventa jämfört med kodein och dextropropoxifen (6). Missbrukspotentialen för tramadol anges vanligen som lägre än för kodein och den terapeutiska bredden större jämfört med dextropropoxifen. Toleransutveckling och abstinensbesvär kan uppträda vid utsättande i likhet med övriga "svaga" opiater.

"Starka opiater"

Morfin

Morfin är en centralt verkande opiat av phenanthrenetyp som har en mycket lång historia som läkemedel. Morfin utgör den huvudsakliga alkaloiden i opium och morfinet har länge ansetts vara prototypen för opiatagonisterna.

Morfin medierar sina huvudsakliga effekter via my-opioidreceptorer. Morfinet är en potent agonist på dessa receptorer och används framförallt vid svår vävnadsmärta av nociceptiv typ. Morfinet har också förutom sina smärtlindrande effekter även ångestdämpande och lugnande effekter. Det kan även i likhet med övriga starka opioider påverka endokrina mekanismer. Morfinet anses förändra smärtupple-

velsen och höja smärtröskeln, vilket innebär att även om personen kan registrera smärta upplevs den inte som lika obehaglig eller hotande (1).

Morfin kan ges peroralt i form av mixtur, korttidsverkande tablett, långtidsverkande depåkapslar, samt i olika parenterala beredningar för injektion. Biotillgänglighet efter peroral tillförsel är i genomsnitt 35% med en ganska uttalad interindividuell variabilitet. Efter rektal tillförsel anges biotillgängligheten uppgå till i medeltal 50%. Även här föreligger stora interindividuela variationer. Således anges 30 mg morfin i peroral dos vara ekvianalgetiskt med 20 mg morfin rektalt eller 10 mg morfin givet parenteralt (1).

Morfinets distributionsvolym är förhållandevis låg och varierar mellan cirka 1-5 liter per kg. Endast en mindre fraktion eller någon procent av peroralt eller intravenöst givet morfin når centrala nervsystemet (8) och kan mätas i CSF. Av en epiduralt given dos distribueras cirka 4% till CSF (9). Distributionsvolymen för morfin i det intratekala rummet är omkring 22 ml och cirka 4%. Passagen över dura är förhållandevis långsam och maximala CSF-koncentrationer uppträder cirka 60-90 minuter efter epidural injektion. Systemiskt och peroralt tillfört morfin metaboliseras huvudsakligen i levern genom konjugering med glukuronsyra. Det dominerande konjugatet utgörs av morfin-3-glukuronid, men även morfin-6-glukuronid bildas i substantiella mängder genom konjugering på 6-hydroxylgruppen, (10). Emedan morfin-3-glukuronid väsentligen är farmakologiskt inaktiv utövar morfin-6-glukuronid en potent effekt via my-opioidreceptorn (11). Den farmakologiska effekten av peroralt och parenteralt givet morfin kan troligen i ganska stor utsträckning även tillskrivas bildningen av morfin-6-glukuronid. De båda glukuroniderna elimineras huvudsakligen renalt, vilket innebär man får en ackumulering av såväl morfin-6-glukuronid som morfin-3-glukuronid vid nedsatt njurfunktion (12). Vid behandling av sådana patienter har man tillskrivit morfin-3-glukuronid neuroexcitatoriska egenskaper som kan uttryckas som en generaliserad hyperalgesi, allodyni, myoklonier och kramper (13). Även en uttalad andningsdepression kan uppträda efter kontinuerlig morfintillförsel till patienter med nedsatt njurfunktion (12). För dessa patienter rekommenderas i allmänhet byte till en alternativ opioid såsom till exempel ketobemidon eller fentanyl.

Morfinets analgetiska effekt vid postoperativa smärttillstånd är väldokumenterat i kliniska studier med NNT-värden på cirka 3 (14). Morfin har i dessa studier huvudsakligen dokumenterats vid djupare somatisk smärta och visceral smärta. Morfinbehandling anses betydligt mindre effektivt vid ytri-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

ga somatiska smärttillstånd såsom sårsmärta och smärta från slemhinnor. Vidare föreligger data som talar för att morfin har en bättre effekt vid C-fiber-medierad smärta jämfört med A-delta-medierad smärta (15).

För en vuxen person är den optimala morfindosen för akut smärtlindring 10-15 mg, givet intramuskulärt eller subkutant. Vid peroral behandling med morfin behöver man öka dosen men hänsyn taget till morfins perorala biotillgänglighet, vilken i genomsnitt är 35%. Vanliga perorala morfindoser ligger därför på 30-50 mg sex gånger/dag om morfin ges som korttidsverkande peroral beredning. Effektdurationen för morfin i konventionell tablettberedning är således inte mer än cirka fyra timmar. Morfin i depåberedningar har däremot en avsevärt lägre effektduration, vanligen åtta till tolv timmar, vilket ofta medför en tillfredsställande analgesi även nattetid. Dygnsdosen för depåtabletter är i stort sett densamma som för vanliga tabletter. Äldre patienter är känsligare för morfins effekter och fordrar därför en lägre dos (1).

Morfins och opiaternas roll vid behandling av neuropatiska smärttillstånd har diskuterats ingående under senare decennier (16,17). Neuropatiska smärttillstånd förefaller vara relativt morfinresistenta vilket innebär att effektiva opioiddoser därmed blir höga (18,19). Kliniskt kontrollerade studier med till exempel oxykodon vid långvarig postherpetisk neuralgi har dock visat god effekt med peroral behandling som motsvarar en morfinsdos på cirka 30-90 mg (20). Även administration av fentanyl har visat sig ge smärtlindring vid en rad ickemaligna neuropatiska smärttillstånd (21).

De biverkningar som morfin kan ge är bland annat trötthet, illamående, kräkningar, gallväggsmärtor, andningspåverkan och förstoppning. Under långvarig morfinbehandling ges alltid laxermedel för att motverka förstoppning. Andra potentiellt besvärande bieffekter av morfin är andningsdepression och vagusstimulering. En tolerans utvecklas för andningsdepression då opioider ges under längre tid. Andningsdepressionen i sig anses bero på en minskad känslighet för CO₂-stimulering i andningscentrum i centrala nervsystemet. Efter morfinadministration ses en måttlig förhöjning av CO₂ i blodet vilken vid normala doser anses vara utan klinisk betydelse för flertalet patienter. Vid höga doser till morfinnaiva patienter eller vid överdosering kan andningsdepressionen få svåra följder och även dödsfall finns rapporterade (1). Morfins parasympatiskt stimulerande effekt kan ge upphov till bland annat mios.

Behandling med morfin medför alltid risk för tillvänjning, men om läkemedlet används korrekt för

smärtlindring under begränsad tid ses sällan beroende. Tillvänjning till analgetika av morfintyp kan dock uppkomma redan efter någon vecka vid upprepade injektioner inom det terapeutiska dosområdet. På många håll har rädslan bland annat för tillvänjning lett till underbehandling med opiatgruppens analgetika. Överdoser av morfin kan akut hävas med antidoten naloxon (1).

Buprenorfin

Buprenorfin är en partiell opiatantagonist som strukturellt räknas till pheanthrenederivaten. Buprenorfin anses vara en partiell agonist på myopiatreceptorn och har även föreslagits vara en antagonist på kappa-opiatreceptorn. Buprenorfin uppvisar en så kallad klockformad dosresponsekurva där de maximala antinociceptiva opiateffekterna uppträder i en dosnivå på cirka 0,5 mg/kg (subkutan tillförsel) och därefter gradvis minskar i dosområdet därutöver, det vill säga mellan 0,5-10 mg/kg. Buprenorfin anses således i högre doser kunna motverka morfins analgetiska effekt. Dessa effekter skulle vara överensstämmande med dess partiella agonistegenskaper på my-opioidreceptorn (1). Buprenorfin uppvisar också en långsam dissociation från opiatreceptorn vilket associerats med en utsträckt effektduration.

I klinisk praxis ger 0,3 mg buprenorfin i parenteral administration ungefär samma analgetiska effekt som 10 mg morfin. Vid sublingual tillförsel ger 0,4 mg buprenorfin en jämförbar analgetisk effekt som 0,3 mg givet parenteralt. Durationen av den analgetiska effekten anges till cirka åtta timmar. Vid enkel-doser uppvisar buprenorfin en halveringstid på mellan fyra till sex timmar. Biotillgängligheten efter peroral administration är låg, cirka 16% medan tillgängligheten efter sublingual administration är cirka 55% (variabilitet 16-94%) med anledning av dess relativt höga lipofilitet. Buprenorfin genomgår 3-O-glukuronidering och N-dealkylering i levern. Även konjugerade metaboliter uppträder men en stor del av buprenorfin utsöndras oförändrat via faeces. Det finns även vissa evidens för en enterohepatisk återcirkulation (1).

Biverkningar för buprenorfin är de som typiskt ses för en opioidagonist, det vill säga dåsigheit, yrsel och illamående. Andningsdepression som utlösts av buprenorfin finns beskriven och den har även ansetts vara svår att reversera med naloxon. Indikationsområdet för buprenorfin är postoperativ smärta. Benägenheten att framkalla fysiskt beroende torde vara jämförbar med potenta opiater i övrigt (1).

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Hydromorfon

Hydromorfon är en semisyntetisk opioidagonist av phenanthrenederivattyp som är nära besläktad med morfin. Hydromorfon absorberas väl efter oral, rektal eller parenteral administration. Jämfört med morfin har hydromorfon en snabbare anslagstid och en något kortare effektduration. Analgetisk effekt uppnås vanligen efter 15-30 minuter och analgesi ses under fyra till fem timmar efter hydromorfontillförel. Hydromorfon metaboliseras huvudsakligen i levern där den genomgår bland annat konjugering med glukuronsyra som sedan utsöndras genom urinen (1).

Till vuxna är den orala dosen hydromorfonhydroklorid vanligen 2 mg var fjärde till sjätte timme. För patienter med svår smärta kan perorala doser på 4 mg eller mer ges var tredje till sjätte timme om indicerat och tolererat. Hydromorfon är således tre till fem gånger mera potent än morfin (22). Hydromorfon har ett användningsområde framförallt vid smärttillstånd som kräver tillförel av höga parenterala doser av opiater i syfte att minska injektionsvolymen.

Då hydromorfon huvudsakligen verkar genom my-opioidreceptorn är biverkningar och toleransutveckling jämförbara med morfin.

Oxykodon

Oxykodon är en semisyntetisk opiatantagonist från phenanthrenfamiljen och den kemiska strukturen påminner således om morfin. Jämfört med morfin är dock biotillgängligheten efter peroral tillförel, som anges till 60-80%, betydligt högre för oxykodon. Även halveringstiden i eliminationsfas för oxykodon är lägre men i övrigt är likheterna ur farmakokinetisk synvinkel i stort sett jämförbara med morfin respektive hydromorfon. Vid tillförel av oxykodon till patienter med mild till moderat smärta ses i allmänhet en effektduration på cirka sex till åtta timmar (23,24). Oxykodon metaboliseras i levern till inaktiva metaboliter varefter utsöndring sker via urin. Liksom för morfin ses vid njurinsufficiens en ackumulering av oxykodon som kan leda till biverkningar (25). Oxykodon finns tillgängligt i en peroral depåberedning vars effekt och biverkningsprofil i stort sett är jämförbar med morfin i jämförbara depåberedningar (26). Toleransutveckling och beroendepotential för oxykodon anses vara jämförbar med morfin.

Fentanyl

Fentanyl är en syntetisk opiatagonist av phenylpiperidinderivattyp. Jämfört med morfin och klassiska morfinanaloger är fentanyl avsevärt mera lipofil och passerar därför lättare igenom såväl hud som slemhinnor. Fentanyl finns kommersiellt tillgängligt i ett

flertal olika beredningar, dels för parenteral användning, dels beredningar såsom till exempel en klubba för intrabuckal (transmukosal) tillförel samt även för transdermal användning i plåsterberedning (1). Fentanyl är avsevärt mera potent än morfin. Vid buckal tillförel i form av en klubba ges mellan 200-400 mikrogram fentanyl. De transdermala systemen består av en plåsterberedning innehållande fentanyl med ett poröst membran mot huden. Mängden fentanyl som frisätts från detta system per tidsenhet är proportionell mot ytan och i tillgängliga system föreligger frisättningshastigheter mellan 25 mikrogram per timme till 100 mikrogram per timme. Givet transdermalt till patienter med till exempel kronisk cancersmärta är fentanyl ett alternativ till övriga läkemedel i opioidgruppen, framförallt patienter med sväljningssvårigheter (27).

Fentanyl är huvudsakligen agonist på my-opioidreceptorn och de farmakologiska effekterna överensstämmer i stort med övriga myopiater. Fentanyl är ett kraftigt verkande analgetikum vid användning preoperativt, under kirurgi eller i den omedelbara postoperativa perioden. När fentanyl ges parenteralt eller intrabuckalt erhålles också en preoperativ anxiolys och sedation som är ett värdefullt komplement till anestesi. Den intrabuckala fentanylberedningen eller klubba har använts som premedicinering men även postoperativt på sjukhus eller intensivvårdsavdelning.

Biverkningsspektrum för fentanyl överensstämmer i stort med opiatgruppens övriga läkemedel. Vid användning av transdermala system kan även lokala reaktioner såsom erytem och klåda uppträda på applikationsstället. För det buckala tillförelssystemet av fentanyl har det även rapporterats flush och ansiktsklåda. Andningsdepression som resulterar i påtaglig hypoventilation är en biverkan som har observerats även efter buckal och transdermal tillförel men incidens och svårighetsgrad är relaterad till ett antal bakgrundsfaktorer såsom patientens ålder, tillförd dos och även andra kliniska bakgrundsfaktorer och associerade sjukdomar (28). Fencylcitrat förefaller dock i olika beredningar ge upphov till en lägre incidens av illamående och kräkningar jämfört med andra opiatagonister såsom till exempel morfin.

Vid parenteral administration av fentanyl uppträder den analgetiska effekten snabbare jämfört med t ex morfin eller petidin. Efter intravenös injektion erhålles en snabbt insättande analgesi vanligen inom ett par minuter. Analgesidurationen av en enkeldos upp till 100 mikrogram uppgår till cirka 30-60 minuter och är således kortare jämfört med flera andra potenta opiatanalgetika. Hos opiatnaiva (icke toleranta) patienter varierar den effektiva analgetiska serumkoncentrationen mellan 0,2-2 nanogram per ml. Andningsdepression eller hypoventilation kan

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

uppträda inom detta område men risken ökar avsevärt hos opiatnaiva patienter om plasmakoncentrationerna överskrider 2 nanogram per ml (1).

I den transdermala beredningsformen tillförs fentanyl långsamt för att nå en plåtå mellan 12-24 timmar efter den initiala topicala applikationen av systemet varefter koncentrationerna är relativt konstanta i plasma. Efter avlägsnandet av det transdermala systemet faller koncentrationerna relativt långsamt med en halveringstid i eliminationsfas runt 17 timmar dock med en interindividuell variation på mellan 13-22 timmar. Hos enskilda patienter har längre eliminationshalveringstider kunnat noteras (27,28).

Vid användandet av det buckala administrations-systemet i form av en klubba ses en snabb absorption av fentanyl framförallt ifrån munslemhinna men även en mera långsam absorption från gastrointestinalkanalen av fentanyl i nedsvald saliv. Absorptionen efter intrabuckal tillförsel karaktäriseras således av en initial snabb koncentrationstopp och därefter en mera långsam absorption ifrån gastrointestinalkanalen. I allmänhet anges att omkring 25% av fentanyldosen absorberas snabbt via buccan och den resterande delen sväljs ner och absorberas mera långsamt från gastrointestinalkanalen. Dock föreligger en påtaglig interindividuell variabilitet. Efter intrabuckal administration av fentanylcitrat genom klubban erhålls en sedativ, anxiolytisk och analgetisk effekt vanligen inom fem till femton minuter med en maximal effekt efter cirka 20-50 minuter (1).

Toleransutveckling för fentanyl är jämförbar med den som ses för övriga opiatagonister av morfintyp.

Ketobemidon

Ketobemidon är en my-opiodagonist av phenylpiperidinderivat. Ketobemidon har traditionellt haft en stor användning i Norden medan användningen globalt varit avsevärt mindre jämfört med till exempel morfin. Ketobemidon har ansetts vara ett alternativ till morfin för vissa patienter där till exempel morfinbehandling fått avbrytas på grund av biverkningar eller vid otillräcklig effekt. Här har så kallad opioidrotation till ketobemidon visat sig vara av värde. Förutom effekt via my-opioidreceptorn anses ketobemidon liksom metadon och dextropropoxifen ha en svagt blockerande effekt på den så kallade NMDA-receptorn (29). NMDA-receptorn anses vara kopplad till neuropatisk smärta, hyperalgesi, alodyn och hyperpati. Dock finns inga hållbara kliniska bevis för att ketobemidon skulle ha en speciell effekt på neuropatiska smärttillstånd.

Farmakokinetiken för ketobemidon påminner i stor utsträckning om morfins. Biotillgängligheten efter peroralt intag är omkring 35% och halveringstid i eliminationsfas är cirka tre till fyra timmar med en effektduration som i allmänhet angivits till fyra

till sex timmar för konventionella beredningsformer (30,31,32). Ketobemidon elimineras huvudsakligen genom hepatisk metabolism och metaboliternas eventuella farmakologiska effekter är för närvarande ofullständigt studerade. I klinisk praxis förefaller dock ketobemidon kunna användas till patienter med nedsatt njurinsufficiens utan större risk för ackumulation och andningsdepression. Ketobemidon finns idag även i en depåberedning för peroralt bruk. För denna beredningsform är biotillgängligheten något lägre, cirka 25% och effektdurationen uppgår till cirka åtta till tolv timmar (33). Vid övergång från konventionella tabletter av ketobemidon till depåberedningen behövs således dosen ökas med cirka 20% för att uppnå ekvianalgetisk effekt.

Ketobemidon har traditionellt använts vid behandling av postoperativ smärta i Norden sedan 1950-talet. Initialt använda perorala beredningar innehöll även en spasmolytisk komponent. Nyare depåberedningar och även injektionsberedningen saknar idag denna komponent. Således är ketobemidon i depåberedning användbar även vid cancerrelaterad smärta och även om indicerat för långvarig smärta av ickemalign typ. Jämfört med morfin är dock den kliniska dokumentationen för ketobemidon av avsevärt mindre omfattning.

Petidin (meperidin)

Petidin är ett syntetiskt phenylpiperidinderivat som kemiskt uppvisar släktskap med fentanylgruppens analgetika och ketobemidon. Petidinet är en opiatagonist av my-opiodtyp. Petidin introducerades initialt för mer än 50 år sedan i förhoppningen att kunna erbjuda en kraftig opiatagonist med mindre andningsdeprimerande effekt. Vid ekvianalgetiska doser uppvisar dock petidin och morfin samma grad av andningsdepression. Petidin har även antikolinerga effekter vilket i klinisk användning visar sig i form av en påtaglig ökning av hjärtfrekvensen (1). Petidin anses också kunna relaxera glatt muskulatur i gallvägar och urinvägar. Petidin kan också interagera med MAO-hämmare och då utlösa så kallad serotonin-syndrom vilket visar sig i form av excitation, feber, kramper, cirkulationskollaps och medvetslöshet. Petidin har efter peroral tillförsel en biotillgänglighet på 50-60%. Halveringstiden i eliminationsfas uppgår till tre till fyra timmar och den smärtlindrande effekten är snabbt insättande och har en duration som motsvarar halveringstiden. Petidin metaboliseras i levern huvudsakligen till petidinsyra, norpetidin och norpetidinsyra. Norpetidin är en metabolit som uppvisar CNS-exciterande egenskaper vilket kan visa sig som generaliserade kramper efter petidintillförsel (1). Norpetidinet har en avsevärt längre halveringstid än petidin själv, upp till 15-20 timmar och således ses en ackumulering vid kontinuerlig tillför-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

sel av petidin som överstiger 250 mg per dygn men även i lägre doser hos patienter med njurinsufficiens eller leverpåverkan. Petidin har idag fortfarande en användning inom obstetrisk smärtlindring. Denna har dock minskat påtagligt de senaste åren. Med tanke på ackumulering av potentiellt CNS-toxiska metaboliter vid upprepad tillförsel anser man i dag att den terapeutiska bredden för petidin är för begränsad och att preparatet inte har någon plats vid behandling av långvarig smärta (1).

Metadon

Metadon är ett diphenylheptanederivat av syntetisk typ som verkar via my-opioidreceptorer. Kemiskt uppvisar metadon släktskap med dextropropoxifen. Vid peroral tillförsel har metadon en biotillgänglighet på cirka 70% och proteinbindningen uppgår till cirka 70%. Vid enstaka doser är effektdurationen relaterad till halveringstiden i distributionsfas, det vill säga cirka två till tre timmar medan vid upprepad dosering kommer effektdurationen att vara mera relaterad till den långa halveringstiden i eliminationsfas som för metadon uppgår till 15-60 timmar (1). Detta gör att metadonbehandling är svår att styra för enskilda patienter. Metabolismen av metadon sker huvudsakligen i levern där substansen undergår en N-demetylering. Det förefaller inte som metadon konjugeras utan att utsöndring sker direkt genom glomerulär filtration i njuren. En reabsorption av metadon föreligger också som är pH-beroende och minskar vid låga pH (1).

Vid perorala engångsdoser är 7,5 mg metadon ungefär ekvivalenter med 10 mg morfin (15). Efter upprepad dosering eller vid steady state efter ett par dygns medicinering, är cirka 2 mg metadon ekvivalenter med 10 mg morfin vilket antyder ett analgesiförhållande på 1:5 (34). Detta gör metadon svårstyrbart och vid användning som analgetikum påbörjas vanligen terapin med låg dos till exempel med 2,5 mg tre gånger dagligen kompletterat med en mer kortverkande opioid såsom morfin eller ketobemidon vid behov. Dosökning sker därefter långsamt med intervall på cirka fyra dygn och när effektiv analgesi har uppnåtts kan metadondosering lämpligen fördelas på två olika doseringstillfällen (35).

Som analgetikum har metadon varit förbehållet behandling av patienter med svår smärta. Metadon har också haft en användning hos patienter med fysiskt opiatberoende med anledning av den långa duration som metadon uppvisar vid kroniskt bruk. För patienter beroende av heroin eller andra potenta opiater kan metadon undertrycka fysiska abstinensbesvär hos dessa individer. Användning av metadon på dessa indikationer har dock varit föremål för en omfattande debatt (35,36).

Konklusion

Morfingruppens läkemedel utgörs av en grupp substanser där den kliniska erfarenheten idag är omfattande för flertalet substanser. Få nya substanser har introducerats i kliniskt bruk under senare år men trots detta har påtagliga förbättringar erhållits genom optimerad användning och förbättrade beredningsformer för olika typer av svåra smärttillstånd. De "svaga opiater" ger analgesi dock till priset av risk för biverkningar och beroende. Referensläkemedlet inom gruppen "starka opiater" är fortfarande morfin med anledning av dess omfattande dokumentation. Flertalet övriga "starka opiater" uppvisar kvalitativt likartade egenskaper som morfinet.

Referenser

1. AHFS Drug Information. Opiate agonists. 1998;pp 1671-720.
2. Hasselström J. On the kinetics, metabolism and effects of morphine, codeine and their metabolites. Thesis 1992, pp1-63.
3. Yue Q-Y, Hasselström J, Svensson J O, Säwe J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Caucasian healthy volunteers: comparisons between extensive and poor hydroxylators of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:635-42.
4. Moore A, McQuay H. Numbers needed to treat derived from meta analysis. NNT is a tool, to be used appropriately. *MJ* 1999 Oct 30;319:1200.
5. Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose dextropropoxyphene in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:107-12. Review.
6. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69:287-94.
7. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
8. Nordberg G, Borg L, Hedner T, Mellstrand T. CSF and plasma pharmacokinetics of intramuscular morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;27:677-81.
9. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlström B. Pharmacokinetic aspects of epidural morphine analgesia. *Anesthesiology* 1983;58:545-51.
10. Faura CC, Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. *Pain* 1998;74:43-53.
11. Gong QL, Hedner T, Hedner J, Björkman R,

*Användning av opioider vid
långvarig icke-cancerrelaterad smärta*

- Nordberg G. Antinociceptive and ventilatory effects of the morphine metabolites – morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide. *Eur J Pharmacol* 1991;193:47-56.
12. Hasselström J, Berg U, Löfgren A and Säwe J. Long lasting respiratory depression induced by morphine-6-glucuronide? *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:515-8.
 13. Sjögren P, Thunedberg LP, Christrup L, Hansen SH, Franks J. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration? Six case histories. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:1070-5.
 14. Mc Quay HJ, Carroll D, Moore RA. Injected morphine in postoperative pain: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999 17;164-74. Review.
 15. Twycross R. Symptom management algorithms in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 1999; 16:701-4.
 16. Arner S, Arner B. – Differential effects of epidural morphine in the treatment of cancer-related pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:32-6
 17. Portenoy RK, Foley, KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*. 1990; 43:273-86.
 18. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology*. 1994;44:857-61.
 19. DelleMijn PL. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999;80:453-62.
 20. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
 21. DelleMijn PL, Vanneste JA. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997;349:753-8.
 22. Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain* 1996;68:265-70.
 23. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33: 617-21.
 24. Poyhia R, Olkkola KT, Seppala T, Kalso E. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:516-8.
 25. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:166-74.
 26. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z et al. Randomized double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16:3222-9.
 27. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53: 109-38.
 28. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:59-8.
 29. Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S. Ketobemidone plus (RS)-3-dimethylamino-1, 1-diphenylbut-1-ene (A29) is more potent at NMDA receptors than ketobemidone alone: evidence for A29 as a non-competitive NMDA receptor antagonist. *Pharmacol Toxicol* 1998; 82:157-60.
 30. Bondesson U, Arner S, Andersson P, Boreus LO, Hartvig P. Clinical pharmacokinetics and oral bioavailability of ketobemidone. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;17:45-50.
 31. Andersson P, Arner S, Bondesson U, Boreus LO, Hartvig P. Single-dose kinetics and bioavailability of ketobemidone. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1982;74:59-62.
 32. Kjaer M, Nielsen H. Analgesic effect and bioavailability of oral ketogan given as tablets or mixture to patients with chronic pain of malignant origin. *Acta Oncol* 1988;27:583-9.
 33. Kjaer M, Nielsen H, Olsen FE, Andersen LS, Philipsen J, Velander G. Bioavailability and analgesic effect of sustained release cetobemidone capsules in cancer patients with chronic pain of malignant origin. *Acta Oncol* 1992;31:577-83.
 34. Kamp-Jensen M, Clausen T, Eriksen J. Methadone as an analgesic. *Ugeskr Laeger* 2000; 162:163-6. Review. Danish.
 35. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9:73-8.
 36. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. *Med J Aust*. 2000 173:536-40. Review.

Opioidanalgetika vid långvarig smärta

Effekt/riskbedömning i klinisk praxis

JAN PERSSON

Bakgrund

Morfin är en arketypisk smärtlindrare både för lek-män och läkare men, även en arketypisk missbruks-substans. Det är i detta spänningsfält beslutet om opioidbehandling eller ej måste fattas för varje enskild patient. Som underlag för beslutet krävs ofta en gedigen bedömning av både önskade och oönskade effekter på kort och lång sikt. Av många skäl är denna avvägning enklare att göra för korttidsbruk och vid cancerrelaterad smärta. På de indikationerna finns också relativt rikliga evidensbaserade data att bygga kliniska beslut på. När det gäller långvarig icke-cancerrelaterad smärta är den kliniska situationen ofta mer komplex. Speciell hänsyn måste här tas till den smärtgenererande mekanismen och hur den utvecklas med tiden. Av avgörande betydelse är hur denna mekanism påverkas av opioider, det vill säga är smärtan opioidkänslig? För en långtidsbehandling är det också viktigt att patientens totala situation, eller livskvalitet, förbättras eller åtminstone inte försämras med behandlingen. Problem som missbruksrisk och påverkan på funktionsförmågan måste då beaktas. Även alternativa behandlingsmetoder, farmakologiska och icke-farmakologiska, måste övervägas. Avvägningen mellan olika hänsyn kan bli både grannläga och svår. Tyvärr finns det inom detta område, där det så väl skulle behövas, mindre evidens för nyttan av olika farmakologiska behandlingar. Flera problemkomplex behöver bättre vetenskaplig klargöring. Det gäller exempelvis skillnaderna mellan olika patienter; finns betydelsefulla skillnader i receptorfördelning och vad betyder det för känsligheten för olika opioider? Även effekterna av långtidsbruk, på både analgesi och funktionsförmåga måste klargöras. Trots intensiva forskningsinsatser kommer det sannolikt att dröja decennier innan en gedigen evidensbaserad kunskapsbas föreligger på detta område. Det kliniska behovet av riktlinjer är dock påträngande och motiverar den aktuella genomgången (1).

I det följande skall först allmänt redogöras för viktiga aspekter när det gäller opioidernas effekter. Därefter diskuteras risker vid långtidsbehandling. Slutligen vägs effekter och risker samman för att kunna formulera en skiss för ett flödesschema avseende beslutet om långvarig opioidbehandling. Ett mer detaljerat schema kan med fördel utarbetas lokalt, utgående från publicerade riktlinjer, se nedan.

Effektvärdering

Ett sine qua non för en långvarig analgetisk opioidbehandling borde givetvis vara att opioider lindrar smärtan. Smärta som lindras av opioider har kallats "opioidkänslig". Detta till synes självklara begrepp har dock visat sig vara mångfasetterat och svårdefinerat. Smärtupplevelsen kan rymma både en sinnes- och affektiv modalitet, vilka kan svara mer eller mindre selektivt på opioidbehandling (2). Olika smärtmekanismer medför också skillnader i opioidkänslighet (3). Känsligheten kan vidare vara relativ och dosberoende (4).

Känsligheten för opioider hos en enskild smärtkomponent kan också förändras under behandlingen på grund av toleransutveckling (5). Slutligen kan olika opioider sannolikt ha varierande effekter beroende på vilka receptortyper (6), eller subtyper av μ -receptorn (7-8) som aktiveras. Opioidkänslighet på receptornivå förefaller således skilja sig åt för olika opioider och man borde kanske klassificera exempelvis efter morfin (moderssubstans) känslighet, M6G (aktiv morfin metabolit) känslighet etc. Detta gör förstås själva begreppet "opioidkänslig", som en homogen entitet, tveksamt.

Den nebulösa karaktären hos termen "opioidkänslig" till trots svarar den i grova drag ändå mot en kliniskt viktig aspekt av smärtan. Termen kommer därför att utnyttjas i det följande, i denna något otydliga mening.

Smärtkarakteristika

I klinisk praxis utgör smärttillståndets art ofta det dominerande underlaget för bedömningen av huruvida smärtan kan anses vara opioidkänslig. En viktig distinktion är exempelvis den mellan nociceptiv och neuropatisk smärta (neurogen smärta används ibland i samma betydelse som det mer internationellt använda begreppet neuropatisk smärta). Även om det funnits en tidvis het internationell kontrovers i frågan råder numer consensus om att neuropatisk smärta ofta svarar sämre på opioider (9). Ett smärttillstånd med dominerande neuropatiska komponenter kan därför a priori förväntas ha en dålig opioidkänslighet även om så inte alltid behöver vara fallet. Klassiska neuropatiska smärttillstånd är postherpetisk neuralgi, diabetespolyneuropati, trigeminusneuralgi, "post-stroke"-smärta och smärta som kvarstår efter trauma med uppenbar nervskada. Smärttillstånd utlösta av en pågående vävnadsskada är å andra sidan sannolikt nociceptiva och bör svara på opioider. Sensibilitetsrubbingar i det smärtande

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

området talar för, och är mer eller mindre ett krav för, diagnosen neuropatisk smärta i ytlig somatisk vävnad (det vill säga huden). Sensibilitetsrubbningsar kan dock även uppkomma som så kallad överförd smärta (referred pain) primärt utlöst av nociceptiva mekanismer (10). Nervskada eller störd nervfunktion drabbande djup somatisk eller visceral vävnad kan sannolikt också generera, i egentlig mening, neuropatiska smärtor. Diagnostik av sådan smärta blir av naturliga skäl svår och området är dåligt studerat.

Vid en närmare granskning blir således gränsen mellan nociceptiva och neurogena smärtmekanismer otydlig. Icke desto mindre kan identifieringen av en smärtkomponent som nociceptiv eller neurogen ofta ge kliniskt viktig vägledning vid behandlingsvalet. Även erfarenhet och kunskap om den relativa förekomsten av neuropatiska respektive nociceptiva smärtkomponenter vid olika åkommor underlättar givetvis bedömningen i det enskilda fallet.

Intravenös farmakologisk testning

Då smärtekaraktäristika, som ovan framhållits, kan ge osäker vägledning när det gäller opioidkänslighet har ett antal intravenösa farmakologiska testmodeller prövats (11-15). Grundtanken är att med en kortvarig tillförsel av någon opioid försöka avgöra opioidkänsligheten hos olika smärtkomponenter. Ofta har morfin använts (11-14). Fördelarna med morfin som testsubstans är att morfin ofta används vid långtidsbehandling. Det prediktiva värdet borde därmed vara större än om överensstämmelse inte finns mellan test- och behandlingssubstans. Nackdelarna med morfin är bland annat preparatets långsamma kinetik, som medför ett utdraget, ofta dagslångt testförfarande. Ett mer komprimerat test kan utformas med moderna μ -agonister såsom alfentanil med snabb kinetik (15). Flera placebokontroller kan då också infogas i en begränsad tidsram på cirka en halvtimme. Nackdelen med exempelvis alfentanil som testsubstans är att det preparatet inte används för långtidsbehandling. Det prediktiva värdet när det gäller långtidsbehandling med andra opioider blir därmed sannolikt sämre. Även när samma preparat används som testsubstans intravenöst och sen oralt för långtidsbehandling finns emellertid farmakologiska begränsningar av det prediktiva värdet av testet. Bland annat är koncentrationerna av morfinmetaboliter, exempelvis M6G, högre vid oral morfinbehandling än vid en korttidsinfusion. Eftersom det finns indikationer att morfin och M6G har olika interaktionsprofiler vid olika subtyper av μ -receptorn (7), är kanske utfallet av en intravenös testinfusion med morfin inte särskilt prediktivt för utfallet av en långtids oral morfinbehandling heller, ens farmakologiskt.

I många testmodeller ingår en opioidantagonist, naloxon, som förutsätts motverka effekten av agonisten. Även här visar sig emellertid den biologiska verkligheten mer komplicerad än de modeller vi skapar av den. Naloxon har visats ha analgetiska effekter under vissa betingelser. En minskad smärtskattning efter naloxontillförsel, som vi skulle tolka som en placeboeffekt, kan därmed möjligen representera en sann farmakologisk, analgetisk effekt (16).

Inte heller ett intravenöst opioidtest kan således ge oss säker vägledning om huruvida smärtorna är opioidkänsliga. Bland dem som använder dylika tester kliniskt finns dock viss konsensus om att det prediktiva värdet av ett negativt utfall (liten analgetisk effekt) är relativt stort. Ett positivt utfall anses ha ett sämre prediktivt värde.

Oral testbehandling

Ett alternativ till intravenös testning kan vara ett test under en begränsad tid och standardiserade villkor med påtänkt behandlingsopioid. Detta förfarande har förespråkats (17) men någon mer omfattande erfarenhet har inte publicerats. Några randomiserade studier av denna testmodell står heller inte att finna i litteraturen. I många riktlinjer för långvarig opioidbehandling ingår en pröveperiod under stram kontroll. Det mer på opioidkänsligheten per se inriktade testet övergår då i ett mer pragmatiskt testande av hur behandlingen i praktiken kan tänkas fungera.

PK/PD

Vid all effektutvärdering krävs att hänsyn tas till farmakokinetiska och farmakodynamiska aspekter av det specifika läkemedlet. Det är viktigt att adekvata plasma/CNS-koncentrationer av opioiden finns när effekten registreras, antingen detta sker under någon form av testförfarande eller genom patientrapporter. Det är i klinisk praxis exempelvis inte ovanligt att patienter, som behandlas med "slow-release" morfinpreparat i tvådos, har behandlingssvikt i slutet av doseringsperioden. Detta kan sägas vara förväntat om man beaktar den stora interindividuella variationen i plasmakinetiken (18). Behandlingssvikten är då inte ett uttryck för opioidkänsliga smärtor utan patienten bör kanske behandlas med tre dygnsdoser i stället för två.

När det gäller farmakodynamiken, opioidernas effekter, har det länge varit känt och väl visat i kliniska studier vid olika smärttillstånd, att den interindividuella variationen är mycket stor (4). Det är därför av avgörande betydelse att opioiddosen titreras till dess att analgesi eller biverkningar erhålls (4). Toleransutvecklingen måste i detta sammanhang också uppmärksammas. Toleransen kommer att kräva dosökning utan att smärttillståndet i sig förvärras, men anses i allmänhet inte försvåra långvarig

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

opioidbehandling. I vilken mån en snabb toleransutveckling är kopplad till ett beroende är oklart, men toleransutveckling i sig är inte liktydigt med missbruk (19).

Riskvärdering

Missbruksrisk

Risken för missbruk är sannolikt den mest betydelsefulla faktorn som får förskrivaren att vara tveksam till opioider för patienten med långvarig smärta (20-22). Att missbruksproblemet existerar är välkänt för alla smärtkliniker. Det är emellertid mycket oklart vad som utgör ett missbruk hos en opioidbehandlad patient med långvarig smärta. Missbruksfenomenologin har studerats och beskrivits huvudsakligen hos narkomaner utan långvariga smärttillstånd (23-25). Därmed blir också de magra prevalensdata som finns angående missbruksfrekvensen hos långvariga smärtpatienter relativt ointressanta. Här finns naturligtvis ett stort behov av samarbete mellan narkomanvårdsläkare och smärtkliniker för att utveckla kunskap och diagnostiska verktyg på detta område (21).

Kognitiva effekter

Givet att en långvarig opioidbehandling fungerar tillfredställande och leder till minskad smärtskattning hos patienten finns anledning att fundera över hur funktionsförmågan påverkats (9). Det finns en del data på detta område, men uppföljningstiderna är korta (26-29). Att en betydelsefull påverkan på kognitiva funktioner kan förekomma och vara svårupptäckt står klart (30). Dock finns data talande för att även så komplicerade beteenden som bilkörning kan vara i stort sett intakta trots långvarig opioidbehandling (31).

Sammanfattningsvis talar de publicerade data som finns för att kognitiv påverkan förekommer och måste vägas in i den totala behandlingsutvärderingen.

Organtoxicitet

Effekter av opioider på olika organsystem finns väl belagda (5,9). De mest välkända är illamående, sedering och förstoppning. Cirkulatoriska effekter kan vara framträdande hos opioidnaiva patienter eller vid höga doser. I högre doser kan även neurotoxiska effekter uppkomma (32,33). Hypotalamiska och neuroendokrina effekter finns beskrivna framför allt hos patienter med långtids spinal opioidbehandling. Även om dessa effekter kan vara viktiga att beakta, finns inga belagda fall av permanent organskada orsakad av långtids opioidbehandling (19).

Metabolism, metaboliter

Vissa opioider (framför allt morfin, petidin) har me-

taboliter som är aktiva och/eller neuroexcitativa. Detta kräver speciell hänsyn vid behandling framför allt av patienter med njur/leversvikt (5).

Det bör också påpekas att cirka 7-10% av en svensk befolkning av farmakogenetiska skäl kan sakna analgetisk effekt av kodein (34).

Speciella situationer

En majoritet av patienterna med långvariga smärttillstånd där en längre tids behandling med opioider kan bli aktuell har inga komplicerande faktorer. Sådana faktorer kan exempelvis vara en missbruksanamnes eller ett pågående missbruk, en malign sjukdom eller oförmåga att äta och dricka. Även den perioperativa smärtbehandlingen av patienter som står på långtidsterapi med opioidanalgetika kan vara en komplicerande faktor som kräver speciell handläggning. Systemisk/spinal opioidtillförsel med mera kan bli aktuella. Denna typ av problematik kommer dock inte att närmare penetreras här.

Effekt/riskbedömning

Som ovan påtalats är det vetenskapliga underlaget för en avvägning av vinster och risker med en långvarig opioidbehandling klen. Detta till trots har behovet av riktlinjer upplevts som så stort att sådana har formulerats på flera håll i världen (9,19,35-37). Kliniska beslut måste ofta fattas om huruvida opioider skall användas eller ej för den enskilde smärtpatienten, trots bristen på evidens. När det gäller så kallade låtta opioider som kodein och dextropropoxifen fattas detta beslut i klinisk praxis sannolikt ofta med mindre övervägande än när det gäller övriga opioider. I många fall upplever nog inte förskrivaren att han/hon fattat beslut att förskriva en opioid. Ändå är det inte givet att en svag opioid medför mindre risker (38). Exempelvis förefaller missbrukspotentialen hos kodein vara relativt hög (39).

Opioidförskrivningsprocessen

Är en opioid analgesimekanism önskvärd? Denna fråga är den första i processen. Om farmakologisk analgesi överhuvudtaget är nödvändigt så klarar sig kanske patienten utmärkt på paracetamol och/eller NSAID-preparat. Det förtjänar dock att påpekas att NSAID-behandling under en längre tid sannolikt är behäftad med allvarligare biverkningar än även en potent opioid (40). Om patienten klarar sig antingen med NSAID eller opioid (i tillägg till paracetamol) är det inte givet att NSAID skall väljas före en potent opioid.

Är smärtan opioidkänslig? Som ovan diskuterats är denna fråga komplex. I vanlig klinisk praxis kan man dock utgå från att ett smärttillstånd som genereras av en pågående vävnadsskada (nociceptiv smärta) bör svara på opioider. Ofta har patienten också provat

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

dextropropoxifen eller kodein. Att noggrant fråga ut honom/henne om effekten av de preparaten kan också ge vägledning. Dock måste påpekas att potensen hos dextropropoxifen eller kodein kan vara otillräcklig för att i standarddoser ge märkbar analgesi. Om det är viktigt att denna fråga klargörs ytterligare kan kompletterande information till exempel QST (kvantitativ sensorisk testning), farmakologisk testning, med mera ibland vara av värde.

Finns relativa kontraindikationer mot opioider? Mest grannlaga här är sannolikt risken för missbruk. I de flesta fall räcker en god kännedom om patienten till för att med rimlig säkerhet bedöma missbruksrisken. Om det finns tveksamhet kan enkla screeningsförfaranden utnyttjas (19). Om risken bedöms stor och en opioidbehandling viktig, bör strama förskrivningsvillkor, behandlingskontrakt med mera övervägas (19,25). Detta gäller även om tecken till manifest missbruk finns. Eventuell psykiatrisk komorbiditet måste också utvärderas och behandlas. Är problematiken komplicerad är också multidisciplinär samverkan obligatorisk. Vid långtidsbehandling måste även risken för kognitiva och andra långtidseffekter vägas in.

Vilken opioid bör väljas? Om patienten tidigare haft god effekt av dextropropoxifen eller kodein kan något av de preparaten väljas. Om så inte är fallet kan man överväga om inte en mer potent opioid bör väljas i första hand, i synnerhet om det gäller en kortare tids behandling (38). Ibland kan enbart en nattlig dos av en långverkande opioid vara tillräcklig. Som allmän regel gäller att ett oralt, långverkande preparat bör väljas och att injektionsbehandlingar skall undvikas (21).

Hur skall behandlingen följas upp? Ju större tveksamhet när det gäller opioidkänsligheten och missbruksrisken ovan desto stramare bör uppföljningen vara. Detta gäller i synnerhet utvärderingen av analgetisk effekt och funktion. Om situationen är komplicerad, med exempelvis en personlighetsstörd patient med missbrukstendens och ett svårt opioidkänsligt smärttillstånd måste behandlingsmålen vara pragmatiska (25,41). Ofta måste en behandlingslösning sökas som på lång sikt på bästa sätt tillgodoser alla parter, patienten, anhöriga, akutmottagningens personal, primärvårdsläkaren, organspecialisten och algologen. Förhoppningsvis kommer vi också framöver att lära oss använda "Gods own medicine", som McGill universitetets store son William Osler kallat opioiderna, på ett optimalt sätt.

Referenser

1. Portenoy RK, Dole V, Joseph H for the Pain Management and Chemical Dependency Working Group. Pain management and chemical dependency, evolving perspectives. JAMA 1998;278:592-3. Plus discussion JAMA 1998;279:17-8.
2. Kupers RC, Konings H, Adriaensen H, Gybels JM. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic, idiopathic and nociceptive forms of pain. Pain 1991;47:5-12.
3. Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic form of pain. Pain 1988;33:11-23.
4. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 1990;43:273-86.
5. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics, Goodman Gilman A, ed. Montreal McGraw-Hill 1996:557-7.
6. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be k-opioid receptor mediated. Pain 1997;73:151-7.
7. Pan Y-X, Xu J, Bolan E, Abbadie C, Chang A et al. Identification and Characterization of Three New Alternatively Spliced μ -Opioid Receptor Isoforms. Molecular Pharmacology 1999;56:396-403.
8. Bowdle TA. Adverse Effects of Opioid Agonists and Agonist-Antagonists in Anaesthesia. Drug Safety 1998;19:173-89.
9. Moulin DE. Opioids in Chronic Nonmalignant Pain. In: Stein C, ed. Opioids in Pain Control: Basic and Clinical Aspects. Cambridge University Press 1999:295-308.
10. Hansson P. Possibilities and Potential Pitfalls of Combined Bedside and Quantitative Somatosensory Analysis in Pain Patients. In: Touch, Temperature, and Pain in Health and Disease: Mechanisms and Assessments, Progress in Pain Research and Management, Vol. 3. Boive J, Hansson P, and Lindblom U, eds. IASP Press, Seattle 1994.
11. Arnér S, Gustafsson L, Hansson P, Kinnman, E, Sollevi A et al. Farmakologisk smärtanalys hjälp vid diagnostik och terapival. Läkartidningen 1998;95:2824-8.
12. Sörensen J, Bengtsson A, Bäckman E, Henriksen KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. Scand J of Rheumatol 1995;24:360-5.
13. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: Double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. Lancet 1992;339:1367-71.
14. Dertwinkel R, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Bading B, Tryba M et al. Intravenous testing of opioid sensibility in patients with chronic non-cancer pain and consecutive oral adjust-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

- ment of pain medication. *Br J Anaesth* 1998; 80(Suppl 1):170.
15. Persson J. The Alfentanil Test: a Quick-test for Opioid Responsiveness. Abstract 158 8th World Congress on Pain 1996.
 16. Crain SM, Shen K-F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000;84:121-3.
 17. Graziotti PJ, Goucke CR. The use of oral opioids in patients with chronic non-cancer pain. *The Medical Journal of Australia* 1997; 167:30-4.
 18. Hasselstrom J, Alexander N, Bringel C, Svensson JO, Sawe J. Single-dose and steady-state kinetics of morphine and its metabolites in cancer patients – a comparison of two oral formulations. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1991;40(6):585-91.
 19. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain – A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Research & Management* 1998;3(4):197-208.
 20. Larue F, Colleau SM, Fontaine A, Brasseur L. Oncologists and primary care physicians attitudes toward pain control and morphine prescribing in France. *Cancer* 1995;76:2375-82.
 21. Savage SR. Opioid therapy of chronic pain: Assessment of consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:909-17.
 22. Compton P, Charuvastra C, Kintaudi K, Ling W. Pain Responses in Methadone-Maintained Opioid Abusers. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:237-45.
 23. Newman RG. The need to redefine "addiction". *NEJM* 1983;308(18):1096-8.
 24. Passik SD, Portenoy RK, Ricketts PL. Substance Abuse Issues in cancer Patients, Part 1: Prevalence and Diagnosis. *Oncology* 1998;12:517-21.
 25. Passik SD, Portenoy RK, Ricketts PL. Substance Abuse Issues in cancer Patients, Part 2: Evaluation and Treatment. *Oncology* 1998;12:729-34.
 26. Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z et al. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62:169-78.
 27. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
 28. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *The Journal of Rheumatology* 1999;26:862-9.
 29. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release Codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *The journal of Rheumatology* 2000;27:764-71.
 30. Vesilis RA, Reinsel RA, Feschenko VA, Wronski M, Dnistriant A et al. Impaired Memory and Behavioral Performance with Fentanyl at Low Plasma Concentrations. *Anest Analg* 1994;79: 952-60.
 31. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995;346:667-70.
 32. Sjøgren P, Jonsson T, Jensen N-H, Drenck N-E, Jensen TS. Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain* 1993;55:93-7.
 33. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin J-P, Larcher A et al. Long-lasting Hyperalgesia Induced by Fentanyl in Rats, Preventive effect of Ketamine. *Anesthesiology* 2000;92:465-72.
 34. Eckhardt K, Li S, Ammono S, Schanzle G, Mikus G et al. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain*;76:27-33.
 35. American Society of Addiction Medicine. Public Policy Statement on Definitions Related to the Use of Opioids in Pain Treatment, 1997.
 36. Kalso E. Guidelines for the use of opioids in chronic non-cancer pain states. In: *Opioids in chronic non-cancer pain, situation and guidelines in Nordic countries*, National Agency for Medicines, Finland, 1999.
 37. American academy of pain medicine, Consent for Chronic Opioid Therapy 2001, The use of opioids for the treatment of chronic pain 2001.
 38. Gourlay GK. Different Opioids-Same actions? In: *Progress in Pain Research and Management*, Vol. 14. Kalso E, McQuay HJ, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. IASP Press, Seattle 1999.
 39. Romach MK, Sproule BA, Seller EM, Somer G, Busto UE. Long-term codeine use is associated with depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:373-6.
 40. Portenoy RK. Current Pharmacotherapy of Chronic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:S16-S20.
 41. Fishman SM, Wilsey B, Yang J, Reisfield GM, Bandman TB et al. Adherence Monitoring and Drug Surveillance in Chronic Opioid Therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:293-307.

Bruk av opioider ved langvarige ikke-maligne smertetilstander – problem og utfordringer

HARALD BREVIK

Det finnes bare en mager evidens-base i form av kontrollerte, randomiserte, dobbelblind kliniske forsøk for langtids virkningene av opioide analgetika for vedvarende smertetilstander som ikke er relatert til alvorlig cancer-sykdom. Spesielt mangler slike studier som varer lenge nok til å gi gode svar på de mange uløste problem og utfordringer omkring opioid-behandling av pasienter med vedvarende smerter. Men det er ingen tvil om at mange erfarne smerteklinikere har pasienter som vellykket er behandlet med potente opioide analgetika gjennom lange perioder (1). De samme smerteklinikere vil også ha opplevet at noen smertepasienter blir vanskelige å hjelpe med langtids opioid-behandling (2). Den analgetiske effekten avtar, noen pasienter får økende problem med gjennombrudd-smerter. Disse kan føre til at opioid-dosen øker og opioid-styrken eskaleres. Pasientene får flere bivirkninger, de fungerer dårligere på alle plan. Tilliten mellom legen og pasienten blir tynnslitt. Noen få pasienter oppleves av smertelegen som svært vanskelige kontrollere (3). Andre pasienter kommer til smerteklinikkene med et allerede etablert vanskelig opioid-problem i form av et stigende behov for codein, dextropropoxyfen, tramadol, eller sterkere opioid, med både ukontrollerte smerter og plagsomme opioid bivirkninger. De henvises fra en primærlege som ikke lenger mestrer situasjonen (4).

Noen problemer

- Seleksjon av pasienter som virkelig har en positiv og vedvarende gunstig virkning av opioid på smerteopplevelsen og livssituasjon kan være tidkrevende og ressurskrevende. Det er ikke mulig å sette en pasient på opioide analgetika "for å se hvordan det går", uten å risikere problemer.
- Evaluering av virkninger og bivirkninger gjøres komplisert ved at tilgjengelige opioide analgetika ikke er identiske i sin farmakodynamikk. Pasienter reagerer ulikt på ulike opioide analgetika: Det er ikke alltid nok å teste ut ett enkelt opioid.
- Helhetsvirkningen kan være vanskelig å vurdere både initialt og spesielt under pågående, langvarig behandling. En initialt gunstig effekt kan fortape seg og overgå til en negativ helhetsvirkning

når bivirkninger blir mer fremtredende etter måneder og år.

- Pasientene blir alltid fysisk avhengige p.g.a. de "motreaksjoner" eksogent tilført opioid forårsaker i de endogene antiopioid systemer i sentralnervesystemet og andre organer eksitatoriske aminosyrer, spesielt glutamat-synapser, neuropeptide FF, cholecystokinin, β -arrestin-2 (5-6). Dette fører til fysiske abstinens-ubehag ved forsøk på å redusere eller utsette opioid-behandlingen. Disse kan variere fra lite plagsomme til svært ubehagelige opplevelser. I utprøvningsfasen, etter dager til få uker med opioid-behandling, kan abstinenssymptom gi seg uttrykk i bl.a. øket smerte-opplevelse.
- Pasientene risikerer å komme i en vanskelig "pseudo-addiction" situasjon (7) eller å bli psykologisk avhengige og utvikle misbruks-oppførsel. Differentialdiagnosen mellom disse to krever erfaring og kunnskap.
- Behandleren(e) opplever at noen av disse pasientene blir svært krevende og disse øker risikoen for at leger i smerteklinisk praksis uten tilstrekkelig ressurser rett og slett sliter seg ut ("burn-out").

Disse og andre problemer omkring langvarig opioid-behandling av vedvarende smerte hos pasienter med normal livsprognose er slik at verken leger eller helsemyndigheter kan unngå å ta stilling til disse. Oppfatningen av opioid-behandlingens rolle i lindring av vedvarende smerter har pendlet mellom alt for liberal og alt for restriktiv holdning det siste 150 år. For 50 år siden ble en særdeles restriktiv holdning utbredt, også til morfin-behandling av smerter ved langtkommen kreftsykdom (8). En rekke myter oppstod om obligat negative virkninger av morfin som gjorde at det oppstod veritabel opiofobi og dramatisk nedgang i bruk og tilgjengelighet av sterke opioide analgetika selv for sterke smerter ved langtkommen cancer-sykdom (9). Ikke minst takket være WHO og IASP (International Ass for the Study of Pain) sine retningslinjer for farmakologisk behandling av smerte hos kreftpasienter (10) har mange av de gamle negative mytene omkring morfin blitt avlivet og morfin-gruppens opioide analgetika brukes nå optimalt for cancer-relaterte smerter i store deler av den vestlige medisinske verden. Den farmasøytiske industri har bidratt vesentlig til denne positive utvikling ved å utvikle langt bedre opioide

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

medikamenter med lengevirkende "controlled release" tabletter og transdermale applikasjonsformer. Hensiktsmessige administrasjonsformer for hurtig behandling av gjennombrudd smerter er også utviklet i tablettform, for transmucosal administrering og "smerte-penner". Industrien har også bidratt vesentlig til å spre kunnskap om riktig bruk av opioide analgetika.

For tiden er pendelen i rask bevegelse også mot mer liberal holdning til bruk av opioide analgetika ved kronisk smerte som ikke er relatert til alvorlig livsforkortende grunnsykdom. Holdninger og praksis blir påvirket av den suksess som opioid-behandling av smerte relatert til alvorlig syke cancer-pasienter har hatt de siste to decennier, godt hjulpet av den farmasøytiske industri, og "opinion-makers" og eksperter som illustrerer sine budskap med forglansede kasuistikker. Nye "myter" om opioide analgetika bygges opp, nå omkring deres fortrefelighet, for eksempel: "All smerte lindres av opioide analgetika, bare dose og medikament er riktig"; "Toleranseutvikling er ikke et problem"; "Avhengighet oppstår sjelden eller aldri ved riktig bruk av opioide analgetika for kroniske smerter". Disse er like uheldige som tidligere tiders negative myter om morfin.

For pasientene er det et problem at mange leger og (i noen land) helsemyndigheter velger en av *to enkle løsninger på dette*: 1) En kan velge å være svært restriktiv slik at nesten ingen får tilbud om opioidbehandling, andre enn pasienter som åpenbart har kort tid igjen å leve. 2) En kan velge å være liberal og la mange pasienter få en forsøksperiode med opioide analgetika når tradisjonelle behandlingstiltak (e.g. ikke-opioide medikamenter, fysioterapi, akupunktur, elektro-modulasjon (TNS, ryggmargs-stimulering), kongnitiv adferdsterapi og psykososial rehabilitering) ikke gir ønsket effekt. Begge holdningene er problematiske.

Noen utfordringer

De store utfordringene er å finne den gyldne og optimale middlevei mellom for streng og for liberal opioidbruk. Dette består først og fremst i å selektere de pasienter som virkelig vil ha nytte av opioidbehandling og gjennomføre denne på en ryddig og velkontrollert måte slik at risiko for pasient og behandler blir minst mulig: Vi må unngå at en for opiofob og restriktiv holdning forhindrer at pasienter som har opioidbehandling som eneste mulighet til et akseptabelt liv blir avskåret fra dette. Samtidig må vi forhindre at en for liberal holdning og galt eller slurvete gjennomført opioidbehandling fører til øket lidelse og belastninger for pasienter så vel som behandlere.

1. *Hvilke pasienter skal vurderes for opioidbehandling?* Skal det forbeholdes pasienter som har prøvet "alt"? Skal pasientene alltid være evaluert ved en tverrfaglig smerteklinikk? Eller kan en primærlege gjøre dette hos pasienter som har hatt liten nytte av ikke-opioide analgetika og andre medikamenter, fysioterapi, akupunktur? Når slike pasienter har vedvarende redusert funksjonsnivå og livskvalitet på grunn av smerter, da er det rimelig å henvise pasienten til en smerteklinikk for en "second opinion" av om "alt rimelig er prøvet" før en eventuell evaluering av effekten av opioide analgetika i morfin-gruppen. Disse pasientene vil ofte allerede ha forsøkt mindre potente opioide analgetika som codein, dextropropoxyfen, pentazocin, tramadol eller buprenorfin sublingale tabletter. Den typiske situasjonen er da at disse medikamentene har tapt sin virkning og pasienten er kommet opp i et større, "uryddig" bruk med mye bivirkninger, liten smertelindring og betydelig redusert almene funksjoner og livskvalitet. En slik tilstand er ikke kontraindikasjon mot å gjennomføre en vurdering av pasienten for behandling med lengerevarende og mer potent opioid. Men det er nå klart en oppgave for en tverrfaglig smerteklinikk. Jørgen Eriksen's gruppe (4) i København har dokumentert at ressursene ved en tverrfaglig smerteklinikk må settes inn for å optimalisere opioidbehandling og gi pasienten en positiv helhetsvirkning ved samtidig innsats fra det tverrfaglige team ved smerteklinikken. Fortsatt behandling hos primærlege, selv med råd fra smertespesialist, ga ingen bedring (4). Samme gruppe har nå også dokumentert store helseøkonomiske gevinster for samfunnet ved en slik tverrfaglig smerteklinisk innsats for disse kroniske smertepasienter (11).

- Et særdeles viktig tema, som er beslektet med det som her diskuteres, er retningslinjer for oppstart og gjennomføring av lang tids behandling med "svake" opioide analgetika av codein-typen. Det er behov for en grundig gjennomgang også av dette problemfylte kompleks, men det er ikke mulig å gå i dybde på det i dette manuskriptet.
2. *Er tidligere alkohol eller medikament overforbruk eller misbruk en absolutt kontraindikasjon til evalueringsperiode med opioid?* Når omkring 10% av befolkningen er disponert for problem når de utsettes for vanedannende medikament eller substanser (12), vil dette være en svært streng regel. Den kan ikke være absolutt i det erfaring tilsier at også tidligere misbrukere kan hjelpes (13). Men en for uryddig psykososial situasjon er et varsko om at en skal være ytterst forsiktig med å

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

- sette i gang en prøveperiode med opioid-behandling. Erfaringsmessig blir det ekstra vanskelig å gjennomføre slik behandling hos slike pasienter.
3. *Hvordan skal en kunne fastslå om pasientens smerter lindres meningsfylt av opioide analgetika? Hvordan teste pasientens smerteopplevelse, funksjonsnivå og livskvalitet under en opioid test-periode?*
 - Det bør brukes visuell analogskala for smerteintensitet, spørreskjema med helse relaterte livskvalitetsmål (e.g. SF-36), og en global-evaluering fra pasienten av positive og negative virkninger (4,11).
 - En intravenøs, blindet, test-infusjon kan være første skritt, eventuelt med og uten naloxon (14), men en positiv i.v. test må i alle fall følges opp av en test-periode med oralt administrert opioid.
 - Når en i.v. test er negativ (ingen smertelindring før uttalte bivirkninger), skal testen gjentas med et annet opioid? Med et tredje opioid? (15).
 - Om pasienten angir å ha tilfredsstillende smertelindring av en intravenøs infusjon, hvordan skal en da gå videre (parenteral opioid-behandling med injeksjon eller infusjon er notorisk vanskelig å gjennomføre gjennom lengere tid)?
 - En test periode med titrering av lengevarende controlled release opioid i tablett eller kapsel form må følge en positiv intravenøs infusjonstest.
 - Men denne kan godt være negativ selv om pasienten har reagert gunstig på en intravenøs opioid infusjonstest. Hva gjør en da? Prøve et annet opioid? Et tredje? Et fjerde? Et femte – slik DoQuang-Cantagrel et al. (15) gjorde før alle pasientene som oppnådde vellykket oral langtids opioid-behandling fant rette medikament.
 4. *Hvor lenge skal en oral testperiode vare? Hvor lenge må en holde på for å få rimelig sikkert svar på om pasientens situasjon bedres tilstrekkelig til å forsvare igangsetting av langvarig opioid-behandling? To uker? Fire uker? Igjen vil svaret avhenge av pasientens reaksjon: Doseringen må hos noen pasienter økes langsam mens toleranse utvikles for de uønskede bivirkningene (som kvalme, sedering). Ved indisier på at pasientens smerter reagerer gunstig, men bivirkningene umuliggjør opptrapping av dosen, da er det aktuelt å forsøke et alternativt opioid. Dette tar tid. Og muligheten øker for å indusere abstinensforsterkning av pasientens smerteplager når en endelig må oppgi opioid-forsøket.*
 5. *Når blir forverring av pasientens smerte ved opphør av testperioden et problem? Allerede etter et par ukers regelmessig opioid tilførsel, vil de endogene antiopioidsystemene i centralnervesystemet ha blitt aktivert (eksitatoriske aminosyrer, neuropeptid FF, cholecystokinin, β -arrestin-2, og andre?) og almene agonistreseptor fenomen som reseptor-desensibilisering kan ha påvirket opioidreseptorenes reaksjon på endogene opioider (5). Dette kan føre til akutt toleranse og reboundforsterkning av pasientens smerteopplevelse ved seponering av opioid medikasjon (16). Vil nå "bordet fange" slik at en abstinens-indusert forsterkning av pasientens smerteopplevelse ved avslutningen av en 3-4 ukers oral opioid testperiode blir tolket slik at pasienten tross alt hadde en gunstig effekt mens opioid behandlingen pågikk?*
 6. *Informasjon til pasienten, nære pårørende, primærlegen: Hvor mye? Hva kan utelates? (Se vedlagte forslag til skriftlig pasientinformasjon før oppstart av prøveperiode med oralt tilført sterktvirkende opioid).*
 7. *Avtale mellom pasient og behandler-team. I gjennomføringen av opioid-behandling, hvor detaljert skal behandlingen "avtale-styres"? En lege? En legegruppe? Ett apotek? I vedlagte forslag til skriftlig informasjon til pasienten om opioiders virkning og bivirkninger og om hvordan behandlingen er tenkt gjennomført, er hensikten først å fremst å forsikre seg at pasienten og andre som er involvert har forstått dette og hvordan behandling vil kunne forløpe. Uten pasientens og hans nærmestes fulle forståelse og tillitsfulle samarbeid, er denne behandlingen vanskelig å gjennomføre med godt resultat.*
 8. *Utfordringene under gjennomføring av lang tids opioid-behandling*
 - *Toleranse-utvikling*, med øket dose-behov for samme analgetisk effekt, fysiske *abstinenssymptom* ved reduksjon i opioid-dosen, inkludert forsterket smerte, og *psykologisk avhengighet av ikke-analgetiske effekter* – alt dette er overkommelige problem under opioid-behandling av pasienter med smerte relatert til progredierende alvorlig grunnsykdom (som cancer-sykdom) og begrenset livsprognose. Men hos yngre pasienter med vedvarende smerter og normal livsprognose, som ender opp med opioid-behandling som eneste mulighet til å få smertelindring og noe bedre livskvalitet, vil disse virkninger av lang tids opioidbehandling, før eller siden, dukke opp som utfordringer av ulike vanskelighetsgrad. Mest uttalt blir dette hos yngre pasienter. Er smertelegen, primærle-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

gen og pasienten virkelig godt nok forberedt på dette? Mange er blitt overrasket over hvor "utfordrende" disse virkningene kan bli med tiden (12).

- Hvordan skille mellom økende hyppighet av "gjennombrudd smerter" med reelt større dose-behov for å dempe smertene og en eskalering av dosen p.g.a. psykologisk avhengighet av emosjonelle virkninger ("rus-virkninger")? Hvordan skille mellom en iatrogen påført "pseudo-addiction"-oppførsel med et reelt behov for en sterkere smertelindring (og korrekt eskalering av døgn-dosen til ett nytt nivå og/eller økt behov for hurtig og kortvirkende opioid for kontroll av gjennombrudd smerter), og en pasient som er blitt "opioid-krevende" p.g.a. psykologisk avhengighet av "rus-virkning" eller p.g.a. angst og sjelelig uro i forventning om abstinensubehag? (7). Det kan være nødvendig å legge pasienten inn for å få kontroll over og avklare en slik vanskelig differential-diagnostisk utfordring. Uansett krever det innsats fra et team av erfarne tverrfaglige smertespesialister.
- Opioid-indusert "nevrotoksisitet": Ved lang tids eller høy-dosert opioid-behandling kan symptom oppstå som av noen tolkes som opioid indusert nevrotoksisitet (17):
 - Hyperalgesi og allodyn (oppfattes lett som sviktende effekt av opioid på pasientens smerter),
 - myoklone rykninger og epileptiske kramper,
 - kognitiv dysfunksjon og svikt, hallusinasjoner og delir.

Den eksikatoriske morfin-3-glucuronid metabolitten av morfin kan tenkes å gi slike bivirkninger, men de forekommer også med fentanyl og hydromorfon (17). Dette er derfor fenomen som kan forklares som en generell reaksjon på eksogent tilført opioid-agonist ved aktivering av antiopioid-systemer i CNS, spesielt via glutamat-eksitotoksisitet. Dette kan for eksempel tenkes indusert ved at en opioid-agonist hemme internevrone som normalt hemmer glutamatfrigjøring i andre celler med neuro-eksikatoriske fenomen som følger. Øket glutamat-eksitasjon kan også føre til intracellulære reaksjoner som via øket intracellulær Ca^{++} -konsentrasjon kan gi celledød. Selv om slike alvorlige bivirkninger har vært observert mest ved høydose behandling av cancer-pasienter (18), kan de oppstå i mindre uttalte former ved langtids opioidbehandling av smerter ik-

ke relatert til cancer. Igjen er yngre pasienter antagelig mer utsatt for at slike fenomen skal oppstå fordi tiden de blir utsatt for opioide analgetika kan bli årelang.

- Langtids opioidbehandling kan virke *hemmende på immunforsvaret* (19-20). Er dette praktisk viktig?
 - *Overvåking av symptom og tegn på mulig begynnende psykologisk avhengighet*: Se vedlagte tabell over symptom som er mer sikre tegn på alvorlige kontroll-problem og hvilke som er mer typiske for "pseudo-addiction" adferd (12,20).
 - Hvordan håndtere pasienter som åpenbart ikke lenger har gunstig virkning på sin livskvalitet av opioid-behandlingen? *Bytte til et alternativt opioid?* Alle opioide analgetika er ikke like. Det kan være verdt et forsøk å prøve ett annet opioid (15,21). Eller er det nå best å *avslutte opioid-behandlingen?* I så fall hvordan håndtere de forverringer i pasientens smerteopplevelse og livskvalitet som kommer ved seponering av lang tids opioid-behandling? Det bør finnes mulighet til konsultasjon og hjelp hos misbruks-spesialist og mulighet for innleggelse i spesialavdeling for "detoksifisering".
9. *Hvordan gjøre langtids opioid-behandling "evidence-basert"?*

Det finnes bare en meget mager "evidence-base" for langtids opioid-behandling (22). Klinisk erfaring tilsier at det er nødvendig å ha opioid-behandling som en legal og medisinskfaglig akseptert mulighet for enkelte pasienter. Publikasjoner med serier av kasus bekrefter at dette er mulig å gjennomføre trygt og kontrollert hos vel selekterte pasienter. Men selv i de beste hender blir det noen av disse selekterte pasientene som blir vanskelig å håndtere og som krever betydelig ressursinnsats for at behandlingen skal kunne vedlikeholdes eller avvikles. Disse pasientene blir en betydelig belastning på primærlegene og smerteklinikkene som ikke har en tverrfaglig nok og stor nok personell-ressurs.

Ideelt skulle prospektive, placebo-kontrollerte studier med tilstrekkelig stor styrke avgjøre disse mange spørsmålene med uklare og usikre svar. Industribaserte studier er på gang med noen av de nye opioide medikamentene, men uten kontrollgrupper og/eller med begrenset tidsperspektiv. Selv ett års behandling med opioid kan gå bra, for så å bli vanskelig når det har gått ytterligere måneder eller år.

Dette er en oppgave for våre helsemyndigheter: Vi kan ha retningslinjer og regler for trygg

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

praksis på dette område basert på klinisk erfaring og ekspertråd. Vi kan finne en middelvei som synes fornuftig. Men vi vil ikke bli sikrere på de riktige svarene før en stor nok studie med langt nok tidsperspektiv (minst 5 år?) blir gjennomført. Dette krever deltagelse fra et tilstrekkelig antall tverrfaglige smerteklinikker med ekstra ressurser til å gjennomføre dette. Intet farmasøytisk firma er interessert i å bruke nok ressurser på dette. Dette er en oppgave for våre legemiddelkontroll- og helsemyndigheter slik at vi kan få slutt på pendlingen mellom for liberal og for restriktiv opioid-behandling av kronisk lidende smertepasienter.

10. *Kan opioid-analgesi forsterkes og bivirkninger reduseres ved co-administrasjon av medikamenter som demper de anti-opioide systemer?* Kan hende ligger det et visst håp i å utforske disse mulighetene ved optimal kombinasjon av en hemmer/antagonist til glutamat-reseptorer (ketamin, dextromorfan), adrenerge agonister (α 2-agonister som clonidin, dexdetomidin), GABA-agonister/synergister (gabapentin?), og anatgonister til cholecystokinin. Også Na-kanal-blokkere (som lokalanestetika og andre) og cholinergika kan ha synergistiske effekter med opioide agonister i det sentral nervesystem.

Sammendrag

Hovedproblemet ved langtids opioid-behandling av pasienter med vedvarende smerter som ikke har en livs-begrensende alvorlig grunnsykdom er å finne en gylden middelvei mellom en for restriktiv og en for liberal praksis slik at de få pasienter som vil ha nytte av opioid-behandling får dette under kontrollerte og trygge forhold. Dette krever gode og romslige råd og retningslinjer om hvordan en kan selekttere pasienter med mulig indikasjon for slik behandling, om gjennomføring, og om håndtering av vanlige utfordringer som oppstår under gjennomføringen av slik behandling. Adekvat informasjon må gis skriftlig og muntlig til pasienter, primærlege, og nære slektninger om virkninger og bivirkninger av lang tids opioid behandling. Behandlerteamet må også være inforstått med hvor ressurskrevende slik behandling kan være. Skriftlig informasjon og en klar avtale mellom pasient og behandlersteam er å anbefale før slik behandling settes i gang – det vil sikre at alle parter har forstått behandlingsopplegget og at alle har medansvar for at dette skal gå bra.

Det må være et klart ansvar for våre helsemyndigheter og nasjonale legemiddelverk å gjøre noe med disse viktige og vanskelige medisinsk-faglige og medisinsk-etiske utfordringer. Foruten klare retningslinjer, vil en langtidsplan for ressurser til gjennomfø-

ring og evaluering av opioid-behandling kunne etablere et bedre erfaringsgrunnlag og bevis-base for opioid-behandlingens effekt på livskvalitet og risiko for alvorlige bivirkninger.

Litteratur

- Breivik H. Sterke opiatanalgetika for kroniske smerter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1983;103: 1491-3.
- Gramstad L, Haugtomt H, Breivik H. Use of opioids in chronic non-cancer pain – current status in Norway. In Kalso E, Paakkari P, Stenberg I (eds). *Opioids in chronic non-cancer pain. Situation and guidelines in Nordic countries*. National Agency for Medicines, Helsinki 1999, 31-7.
- Breivik H. Addiction or pseudoaddiction: a common dilemma for chronic pain patients and pain clinicians during longterm treatment of noncancer pain with strong opioids. *Severalgia*, June 1999.
- Becker N, Sjøgren P, Bech P, Olsen AK, Eriksen J. Treatment outcome of chronic non-malignant pain patients managed in a Danish multidisciplinary pain center compared to general practice: a randomised controlled trial. *Pain* 2000;84:203-11.
- Mayer DJ, Mao J. Mechanisms of opioid tolerance. A current view of cellular mechanisms. *Pain forum* 1999;8:14-8.
- Bohn LM, Gainetdinow RR, Lin F-T, Lefkowitz RJ, Caron MG. μ -opioid receptor desensitization by β -arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature* 2000;408: 720-3.
- Weissman DE, Haddox D. Opioid pseudoaddiction – an iatrogenic syndrome. *Pain* 1986;36: 363-6.
- JAMA* 1941;116:216.
- Zenz M, Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. *Lancet* 1993;341: 1075-6.
- Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd ed. WHO, Geneva, 1996.
- Thomsen AB, Gundgaard J, Sørensen J, Sjøgren P, Eriksen J. Cost-effectiveness of multidisciplinary treatment of patients with chronic non-malignant pain. 2001 (submitted).
- Savage SR. Long-term opioid therapy: Assessment of consequences and risks. *J Pain Sympt Manage* 1996;11:274-86.
- Dunbar SA, Katz NP. Chronic opioid therapy for non-malignant pain in patients with a history of substance abuse: Report of 20 cases. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:163-71.

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

14. Price DD. Assessing placebo effects without placebo groups: an untapped possibility? *Pain* 2000;90:201-3.
15. DoQuang-Cantagrel N, Wallace MS, Magnuson SK. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: A chart review. *Anesth Analg* 2000;90:933-7.
16. Kissin et al. Opioid-induced acute tolerance and rebound hyperalgesia can be prevented by small dose of ketamine. *Anesth Analg* 2000;91:1483-8.
17. Daeninck PJ, Bruera E. Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:918-23.
18. Sjøgren P, Jonsoson T, Jensen H-N et al. Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain* 1993;55:93-7.
19. Palm S, Maignat C, Steinmann J, Leimenstoll G, Maier C. Does prolonged oral treatment with sustained-release morphine tablets influence immune function? *Anesth Analg* 1998;86:166-72.
20. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. *Acta anaesthesiol Scand* 1999;43:918-23.
21. Savage SR. Opioid therapy of chronic pain: Assessment of consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:909-17.
22. Samuelsson H. Evidens för användningen av opioider vid långvariga ickemaligna smärttillstånd. Läkemedelsverket og Statens legemiddelverks terapiverksted 27-28 mars 2001.

Drug-related behaviours that may raise concern about potential for true addiction developing in medical patients prescribed opioids for chronic pain (12)

Behaviours probably more predictive of true addiction are

- Selling of prescription drugs
- Prescription forgery
- Stealing or "borrowing" drugs from others
- Injecting oral formulations

- Obtaining prescription drugs from non-medical sources
- Concurrent abuse of alcohol or illicit drugs
- Multiple dose escalations or other non-compliance with therapy despite warnings
- Multiple episodes of prescription "loss"
- Repeatedly seeking prescriptions from other clinicians or from emergency rooms without informing the physician responsible for medical treatment of the patient
- Evidence of deterioration in the ability to function at work, in the family, or socially that appear to be related to drug use
- Repeated resistance to changes in therapy despite clear evidence of adverse physical or psychological effects from the drug

Behaviours probably less predictive of addiction

- Aggressive complaining about the need for more drug
- Drug hoarding during periods of reduced symptoms
- Requesting specific drugs
- Openly acquiring similar drugs from other medical sources
- Unsanctioned dose escalation or other non-compliance with therapy on one or two occasions
- Reporting psychic effects not intended by the clinician
- Resistance to a change in therapy associated with "tolerable" adverse effects with expressions of anxiety related to the return of severe symptoms

Informasjon til pasienter som skal behandles med opioid analgetika (Morfinlignende smertestillende medikamenter for kroniske smertetilstander som ikke skyldes cancersykdom med spredning)

Prøvebehandlingsperiode for eventuell lengre tids vedlikeholdsbehandling med morfinlignende medikamenter.

Kjære pasient.

Du er nå blitt grundig undersøkt og vurdert for dine smerteplager ved Smerteseksjonen/Smerteklinikken ved ...XXavdelingen, ...YYsykehus. Som vi har diskutert med deg, er en av behandlingsmåtene som kan være til nytte for deg bruk av morfinlignende smertestillende medikamenter over lengre tid. De legene som er involvert i behandling av din smertetilstand vurderer nå å la deg gjennomgå en prøveperiode med slike smertelindrende medikamenter for å finne ut om dette vil kunne lindre dine smerteplager bedre og forbedre din sosiale situasjon og dine evner til å fungere i arbeid og fritid.

Den langsiktige virkning slike smertestillende medikamenter har i smertetilstander av den type du har er fortsatt usikker. De vitenskapelige undersøkelser som er gjort til nå gir ikke alltid helt sikre svar på spørsmålet om slike smertestillende medikamenter kan brukes med positivt utbytte gjennom lengre tid. Det er derfor helt nødvendig med en prøveperiode med slike medikamenter for å avgjøre hvor effektive disse medikamentene er, hvilke dose som trengs og hvilke bivirkninger som eventuelt oppstår hos deg. Bare dersom du får vedvarende forbedring i din smertetilstand og din livskvalitet og funksjonsdyktighet vil denne prøveperioden bli etterfulgt av en langtidsmedisinering med morfinlignende smertelindrende medisin. Denne prøveperioden skal være avsluttet på mindre enn 4 uker.

Dette er en alvorlig avgjørelse fordi denne type behandling både gir usikre resultater når det gjelder langtids gunstig effekt, og helt sikkert kan gi risiko for komplikasjoner både for deg, for dine nærmeste. De følgende bivirkninger kan oppstå:

1. Forvirring og andre forandringer i din mentale tilstand og din evne til å tenke klart.
2. Problemer med koordinering av bevegelser og balanse i kroppen. Dette kan gjøre det utrygt for deg å bruke mekanisk utstyr og å kjøre bil eller andre motoriserte kjøretøy.
3. Du kan bli trett, søvnig, særlig når smertestillende medisiner kombineres med andre medikamenter som beroligende medikamenter, og spesielt når alkohol inntas samtidig.
4. Du kan få langsomt åndedrett, særlig når du også tar beroligende eller søvndyssende medikamenter og/eller alkohol. Dette kan føre til alvorlig svekket åndedrettsfunksjon, i verste fall til at åndedrettet opphører helt.
5. Obstipasjon (uttalt treg avføring).
6. Nedsatt appetitt.
7. Fysisk avhengighet, hvilket betyr at om du stopper brått med den smertelindrende medisinen, vil du oppleve abstinensstilstand som gir et eller flere av de følgende symptom: Rennende nese, diare, krampeaktige bukmerter, "gåsehud", angst, urolig søvn, mareritt..
8. Psykologisk avhengighet eller narkomani, hvilket betyr at du blir avhengig av de psykiske effektene (oppstemthet, avslappethet, psykisk velbefinnende) som disse medikamentene kan gi. Psykologisk avhengighet fører til en intens og ukontrollerbar trang til å ta morfinlignende smertestillende medikamenter uavhengig av den smertelindrende virkningen.
9. Toleranseutvikling, hvilket betyr at du trenger mer og mer smertestillende medikamenter for å få samme smertelindrende virkning.
10. Barn som fødes av mødre som bruker morfinlignende medikamenter vil være fysisk avhengige når de fødes.
11. Kroniske smertepasienter som bruker morfinlignende medikamenter kan være utsatt for press fra kriminelle narkomane personer om det blir kjent at pasienten bruker/har morfinpreparat.
12. Det kan bli problemer med internasjonale reiser. Disse kan imidlertid ofte løses ved god planlegging.

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Noen av bivirkningene (og problemene) er avhengig av dosen av morfinlignende smertemedisin, andre opptrer til å begynne med og avtar etterhvert. Bivirkninger som obstipasjon kan forebygges med bløtgjørende og avførende medikamenter.

Det er viktig at nedtrapping og avslutning av behandling med morfinlignende medisiner blir gjort under nøye medisinsk tilsyn slik at abstinsproblemer blir redusert til et minimum.

Før behandlingen begynner, ber vi deg om å samtykke i følgende punkter. Hensikten med disse er å redusere risikoen ved behandlingen:

1. Dersom du har vært avhengig av medikamenter (smertestillende, søvndyssende, angstdempende) eller alkohol, er det særdeles viktig å opplyse om dette til Smerteseksjonens leger. Dette vil gjøre det nødvendig med spesielle tiltak før slik behandling eventuelt startes.
2. Du samtykker i at all medikamentforskrivning for smertelindrende medikamenter skal skje fra en lege (med en vikar i tilfelle din lege er på ferie eller lignende). Denne legen skal til å begynne med være en lege ved Smerteseksjonen, XXavdelingen, YYsykehus, men vil siden være din primærlege. For å unngå misforståelser og andre komplikasjoner skal du ta ut alle resepter på smertemedisin fra ett apotek. Dette apoteket skal for ditt vedkommende være:.....
3. Du samtykker i å ta smertemedisin bare slik som den er foreskrevet for smertelindring av lege ved Smerteseksjonen/Smerteklinikken, YYsykehuset, eller din primærlege.
4. Du samtykker i å følge råd fra legene som er involvert i din behandling om eventuelt å stoppe morfinlignende medikamentell behandling når de vurderer at det er til beste for deg.
5. Kvinner i fertil alder må unngå å bli gravide mens slik behandling med morfinlignende medikamenter pågår. De som ønsker å bli gravide må diskutere dette med Smerteseksjonens leger pga. de virkninger disse medikamentene har på fostre og nyfødte barn.
6. Du samtykker i å holde avtaler om kontroll ved Smerteseksjonen eller din primærlege. Dersom du må reise bort, må du gi beskjed til Smerteseksjonen eller din primærlege som er ansvarlig for å foreskrive disse medikamentene til deg.
7. Du samtykker i at du *ikke* vil få erstattet tapte resepter eller tapte medikamenter med nye resepter fra Smerteseksjonen eller din primærlege.
8. Du samtykker i at denne type behandling vil kunne bli stoppet (ved gradvis redusering av dosen for å unngå abstinenssymptomer) dersom en eller flere av følgende hender:
 - a) Dersom du utvikler bivirkninger som er vurdert alvorlige av de legene som har ansvaret for behandlingen.
 - b) Du utvikler raskt toleranse og taper virkning av behandlingen.
 - c) Dine evner til å fungere i dagligliv, sosialt/ eller på arbeidsplassen reduseres.
 - d) Legene ved Smerteseksjonen eller din primærlege finner at du ikke holder din del av denne avtalen.
 - e) Du får tak i morfinlignende medikamenter fra andre enn Smerteseksjonens leger, eventuelt din primærlege når dette er avtalt.
 - f) Du forsyner andre med eller selger morfinlignende medikamenter til andre, eller du selv misbruker den morfinlignende smertestillende medisinen.

Jeg har lest og forstått denne informasjonen og avtalen. Alle tilleggsspørsmål har jeg fått tilfredsstillende svar på. Jeg er enig i å bruke morfinlignende smertelindrende medisin slik som det er beskrevet i dette dokumentet og i denne avtale.

Navn/signert _____ Dato _____

Ansvarlig lege ved
Smerteseksjonen/Smerteklinikken,
XXavdelingen, YYsykehus _____ Dato _____

Evt også pasientens primærlege: _____ Dato _____

Evidens för användningen av opioider vid långvariga icke-cancerrelaterade smärttillstånd

HÅKAN SAMUELSSON

Användningen av starka opioider vid behandling av långvariga icke-cancerrelaterade smärttillstånd har varit starkt ifrågasatt på grund av preparatens potentiellt vanebildande och psykotropa egenskaper och dess tendens till toleransutveckling med ökande dosbehov som följd. Långtidseffekterna har tidigare heller inte visats vetenskapligt för denna stora och etiologiskt disparata diagnosgrupp. Under 80-talet förekom ett antal retrospektiva översikter av selekterade patientmaterial där starka opioider använts. En sammanställning av sju publikationer under åren 1982-1990 ger vid handen att totalt 542 patienter med varierande långvariga smärttillstånd behandlats med i huvudsak starka opioider från sex månader upp till flera år med övervägande gynnsamma långtidseffekter (1). 1986 rapporterade Portenoy och Foley 38 patienter med smärta från rygg, eller av okänt ursprung, där merparten behandlats med metadon eller oxykodon från nio månader till över tio år utan okontrollerbara doshöjningar och med "adekvat smärtlindring" hos 16 patienter och kvarstående svåra smärtepisoder enbart i sju fall (2). Sex år senare presenterade Zenz en uppföljning av 100 patienter med långvarig ryggsmärta eller neuropatisk smärta vilka rapporterades uppleva god lindring i 51% och partiell lindring i 28% av morfin, buprenorfin eller dihydrocodein (1). Sedan dess har förespråkarna för medicineringsmedel med starka opioider blivit allt fler och nyare preparat och beredningar har medfört säkrare administrering samtidigt som vi vunnit nya kunskaper i och med de studier som introduktionen av dessa preparat inneburit. De starka opioiderna morfin, oxykodon och fentanyl har dessutom nyligen fått ändrad indikation så att de nu kan marknadsföras även vid kronisk, icke-cancersmärta. Det är därför väl motiverat att kartlägga hur väl underbyggd denna behandlingsprincip är och vad vi kan vänta oss för resultat, baserat på informationen av befintliga långtidsstudier.

Studiers vetenskapliga bevisvärde

Studiers vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka ligger i faktorer som storlek, utformning med randomiserat, kontrollerat och blindat testförfarande (RCT) samt med på förhand uppställda kriterier avseende effektevaluering, patienturval och definition av smärtans etiologi samt måttliga bortfall (3-4). Öppna studier, stora bortfall och litet patientun-

derlag skapar ett svagare vetenskapligt underlag. Okontrollerade studier får bedömas efter hur de är upplagda och genomförda. De kan ange behandlingsmöjligheter men kan som ensam företeelse inte utgöra vetenskapligt behandlingsunderlag. Studiens längd måste också beaktas. Studier kortare än två veckor tas inte upp i denna översikt. I det följande kommer befintliga blindade RCT-studier att refereras först, följt av öppna kontrollerade studier och slutligen övriga öppna studier som inte omnämnts ovan. Merparten av de refererade arbetena är industrifinansierade och avsedda att ge underlag för kontrollmyndigheternas bedömning av nya indikationsområden.

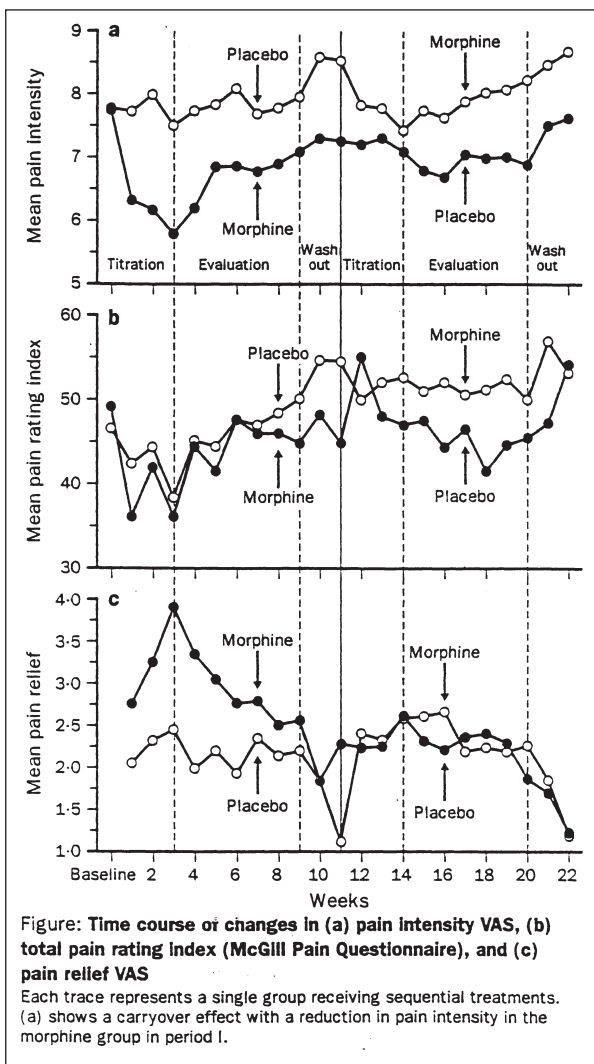
Blinda RCT-studier

Smärta i rörelseapparaten

En vetenskapligt tung studie publicerades 1996 i *Lancet* där 61 av de 103 patienter som uppfyllde inklusionskriterierna accepterade att delta (5). Bortfallet under studien var 25% och kvarvarande 46 patienter med smärta från rörelseapparaten (myofasciell, muskuloskeletal eller reumatisk smärta) fick i genomsnitt 83,5 mg oralt immediate release (IR) morfin dagligen (maxdos 120 mg/d) eller aktiv placebo i ett cross-over förfarande med sex veckors evaluering i vardera perioden under totalt 22 veckor inklusive titrerings- och wash-out perioder. Under studiens första sexveckorsperiod var smärtintensiteten, mätt med visuell analogskala (VAS), signifikant lägre ($p=0,01$) i morfingruppen (Figur 1). Efter dessa sex behandlingsveckor var dock skillnaden i genomsnittlig VAS-skattning mindre än en enhet på en tiogradig skala. Under period två gav placebo lägre VAS-värden än morfin. Någon signifikansberäkning av denna period gjordes ej av metodologiska skäl. Inga skillnader förelåg vid bedömning av smärtlindring respektive smärtindex. Funktionsanamnesen förbättrades inte. Frekvensen biverkningar var signifikant högre för morfin avseende kräkningar, yrsel, förstoppning sänkt aptit och buksmärter. Morfinbehandlingen kunde avslutas utan tecken på tillväxning.

Två studier avseende oxykodon och artrosassocierad smärta (eng; osteoarthritis) har nyligen publicerats. Roth jämförde oxykodon i slow-release (SR) beredning i doserna 10 mg x 2 och 20 mg x 2 med placebo i två veckor hos patienter med huvudsakligen rygg- eller knäbesvär (6). Av 133 patienter genomförde 63 studien. Bortfallet på 53% berodde huvud-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta



sakligen på dålig effekt i placebogrupper och på biverkningar i testgruppen. Man kunde i den högre doseringen påvisa förbättrad livskvalitet (eng; enjoyment of life), stämningsläge och sömn ($p=0,05$) men ingen förbättrad funktionsanamnes (gångförmåga, arbetsförmåga, allmän aktivitet). Smärtintensiteten på fyrgradig kategoriskala (0=smärtfri och 3=svår smärta) minskade i genomsnitt med $\frac{1}{2}$ steg jämfört med placebo ($p=0,05$). Studien kompletterades sedan med en öppen, okontrollerad, långtidsuppföljning.

I den andra studien avseende artros enrullerades 167 patienter med besvär från rygg, nacke eller knä varav 60% redan medicinerade med opioid (7). Studien var utformad för att jämföra IR oxykodon + paracetamol med SR oxykodon. Under fyra veckors öppen dositering med oxykodon till i genomsnitt 40 mg/d föll 60 patienter bort (36%) på grund av biverkningar eller dålig effekt. Den kvarvarande selekterade gruppen randomiserades därefter i en fyra

veckors studie i två grupper enligt ovan samt i en placebogrupper där opioidmedicineringsen sattes ut. Ytterligare 36 patienter utgick under denna tid på grund av bristande effekt eller biverkningar. Grupperna som behöll oxykodon visade lägre smärtintensitet och bättre sömn än den grupp där opioid byttes till placebo ($p\leq 0,05$).

Av dessa tre RCT-studier framgår att de smärtlindrande effekterna av 80 mg/d morfin eller 40 mg/d oxykodon under två till sex veckor vid smärtor i rörelseapparaten är statistiskt signifikanta men relativt måttliga, under förutsättning att man accepterar selektionsförfarandet och det höga bortfallet i de statistiska beräkningarna. Tydligast framgår effekten av Lancet-studien som har den mest invändningsfria utformningen och det minsta bortfallet.

Moran jämförde SR morfin med placebo hos 20 patienter med reumatoid artrit där enbart fyra patienter (20%) genomförde cross-overstudien omfattande fem veckor i vardera behandlingsbenet (8). Bortfallet fördelade sig lika i grupperna avseende otillräcklig effekt men biverkningarna övervägde i morfingruppen. Efter fyra veckor återstod 15 patienter och en analys visade då på förbättrad smärtlindring men ingen förändring avseende sjukdomskänsla, ledstatus och greppstyrka. Maxdos var 120 mg/d. Förstoppning var dominerande biverkan.

Neuropatismärta

En randomiserad 4+4 veckors placebokontrollerad cross-overstudie med SR oxykodon föreligger avseende neuropatismärta (9). Femtio patienter med postherpetisk neuralgi (PHN) valdes ut. 55% angavs vara opioidnaiva. Resterande 45% av patienterna hade tagit kodein eller oxykodon vilket sattes ut senast en vecka före studiens start. Patienter med känd överkänslighet mot opioider eller intolerans mot oxykodon exkluderades. 14 patienter utgick (28%), huvudsakligen på grund av biverkningar. Smärtintensitet och smärtlindring visade signifikanta förbättringar ($p=0,0001$), evaluerade under den sista (fjärde) behandlingsveckan. En differentiell smärtanalys avseende kontinuerlig värk, paroxysmala smärtattacker och beröringsöverkänslighet (allodyni) visade alla signifikanta förbättringar. Studien visar att man med dositeringar upp till 60 mg oxykodon/dygn under fyra veckor kan erhålla viss smärtlindring. Uttryckt som "number needed to treat" (NNT) innebär det att 2,5 patienter behöver behandlas för att en patient skall få 50%-ig smärtlindring (10).

Studien är begränsad till fyra veckor. Design och statistisk utvärdering av cross-over förfarandet är relativt svåröverskådlig. Ingen wash-out period förekom vid byte från opioid till placebo.

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Öppna kontrollerade studier

I en kontrollerad, multicenterbaserad cross-overstudie avsedd att jämföra fentanylplåster med SR morfin under 4+4 veckor ingick 256 patienter varav 196 fullföljde (11). Inklusionskriterierna var opioidkänslig kronisk icke-cancersmärta som krävt behandling med stark opioid i minst sex veckor. I fentanylgruppen angav 35% effekten som god eller mycket god jämfört med 23% i morfingruppen. Ingen skillnad förelåg i effekt avseende somatisk och neurogen smärta. Selektionskriterier för dessa etiologiska subgrupper angavs ej. Genomsnittlig fentanyl-dos ökade från 40 till 57 mg/tim jämfört med 123 till 133 mg/d för morfin. Bland biverkningarna dominerade illamående med 26% i fentanylgruppen. Förstoppning var vanligare i morfingruppen. 41% fick hudpåverkan av fentanylplåster. Som kommentar kan sägas att skillnaden avseende smärtlindring kan ha sin förklaring i den högre ekvipotenta fentanyl-dosen.

Jamison har i en öppen långtidsstudie jämfört två olika opioidregimer med naproxen i dos upp till 1 gram dagligen (12). Diagnosen var ryggsmärtor med varierande bakgrund under mer än sex månader. 36 av 48 intervjuade patienter inkluderades i studien. I tre randomiserade grupper jämfördes naproxen under 16 veckor med en från början maximerad dos om högst 20 mg IR oxykodon dagligen eller med individuellt titrerad dos SR morfin plus IR oxykodon i doser mellan 2 och 200 mg morfinekvivalenter dagligen med en genomsnittlig dos om 62 mg. Opioidgrupperna visade bättre smärtlindring och sinnesstämning än naproxengruppen men resultatet är svåröverskådligt och patientmaterialet litet. Ingen säker skillnad förelåg för fysisk aktivitet eller sömnmönster. Bortfallet är ofullständigt redovisat men tycks vara litet. Tre patienter avbröt på grund av opioidbiverkningar och två utgick av annan anledning. Ett observandum är att patienterna föredrog kortverkande opioid före SR-beredning. En patient uppvisade missbruksbeteende och avslutades. En efteruppföljning visade att patienterna skattade sina besvär lika efter utsatt behandling som före studiens start och författarna bedömer behandlingen som palliativ och inte som kurativ.

Ickekontrollerade prospektiva studier

Den ovan refererade RCT-studien av Roth följdes upp med en öppen långtidsstudie där 106 patienter med artrossmärta gavs slow-release oxykodon under sex till 18 månader (6). Den genomsnittliga dosen hölls efter en titreringsfas stabil kring 40 mg/d. Då studien avbröts hade behandlingen pågått under olika lång tid för olika patienter. Efter sex månader återstod 58 patienter och efter tolv månader 41.

Femton av 106 patienter genomförde hela studien. Sextio patienter (57%) avbröt studien, huvudsakligen på grund av biverkningar eller dålig effekt. Hos de kvarvarande skattades smärtintensiteten relativt stabilt under studiens gång och låg i genomsnitt 1/2 enhet, eller mindre, under utgångsvärdet på en fyra-gradig skala. Således en relativt blygsam sänkning av smärtintensiteten på mindre än 20% i det redan selekterade material som de kvarvarande patienterna utgör. Trots detta angav 80% av patienterna som fullföljde studien oacceptabel smärta när oxykodon sattes ut. Vissa biverkningar såsom sedering och illamående avtog i styrka med tiden medan förstoppning och klåda kvarstod i stort sett oförändrade under hela studieperioden. Tre patienter bedömdes som "non-compliers" på grund av för högt medicinintag och avslutades.

I en öppen Fas III-studie med fentanylplåster fullföljde 301 av 532 patienter (bortfall 47%) som svarat positivt (moderat eller bättre smärtlindring) på annan stark opioid med konstant dos under minst en vecka i anslutning till inklusion (13). Smärtgenesen var blandad. Genomsnittlig startdos var 48 µg/tim som ökade till 90 µg/tim under tolv månader (vilket är ekvipotent med 350 mg morfin/d). I denna selekterade grupp rapporterade 67% moderat eller bättre smärtkontroll och 42% angav god eller mycket god global tillfredsställelse. Illamående rapporterades i 31% och hudreaktion av plåstret i 10%. Abstinensreaktion vid utsättande av fentanyl rapporterades i 3%.

Simpson har i en studie testat fentanylplåster under en månad på 68 patienter med svår ländryggsmärta under behandling med kortverkande opioid (typ och dos anges ej) och därvid fått signifikant sänkning av smärtintensitet medan förändringar avseende funktion (disability) var små. Femtio patienter fullföljde studien. Man sammanfattar att fentanylplåster är ett effektivt alternativ till kortverkande opioid (14).

På en privat ryggklinik behandlades 33 patienter med långvarig ryggsmärta med starka opioider av olika typ inklusive metadon (15). Fem patienter avbröt på grund av biverkningar och sju bedömdes som non-responders. Övriga 21 patienter långtidsbehandlades i genomsnitt 32 månader och uppgav bättre smärtlindring och funktionsanamnes än de som avbrutit behandlingen. Doserna uppgavs som stabila utan närmare angivelse och missbruk neigerades.

Neuropatismärta

Fyrtioåtta patienter med neuropatisk smärta av varierande genes behandlades med fentanylplåster i 12 veckor och följdes upp i en öppen prospektiv studie (16). Arton patienter (35%) föll bort på grund av

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

otillräcklig effekt, biverkningar eller en kombination av båda. Fentanyl dosen varierade från 25 till 75 µg/tim under sista veckan. Av resterande 30 patienter angav 13 betydande smärtlindring och fem måttlig dito. Livskvalitén förbättrades signifikant. Patienterna hade tidigare genomgått ett intravenöst fentanyltest och korrelation sågs mellan effekten i detta test och effekten av fentanylplåster vilket antyder att ett sådant test kan ha prognostiskt värde. Av 12 patienter med deafferenteringsmärta angav fem betydande lindring vilket är anmärkningsvärt eftersom neuropatimärta i allmänhet och deafferenteringsmärta i synnerhet anses svara dåligt på opioidbehandling. Biverkningarna var de av opioider förväntade och i hög frekvens. Illamående beskrevs av över 90% av patienterna vid något tillfälle följt av svettning, huvudvärk, trötthet, kräkningar och yrsel. Biverkningarna avtog efter hand och hade till stora delar försvunnit efter tre till fyra veckors behandling. Beroendeutveckling sågs inte. Tolerans uppstod i ett fall. Efter tolv veckor trappades opioiddosen ner. Tretton patienter valde att fortsätta behandlingen och efter två år angav sex av dessa fortfarande betydande eller måttlig lindring.

Sammanfattning

Denna litteraturgenomgång visar att långtidsmedicinering av icke cancerrelaterad smärta med starka opioider vilar på en relativt svag vetenskaplig grund. Dokumentationen i form av RCT-studier är sparsam jämfört med andra folksjukdomar såsom hjärt-kärlsjukdomar och cancer. Befintliga studier visar också på förvånansvärt måttliga effekter med tanke på den väldokumenterade effekt som föreligger vid akut och cancerrelaterad smärta. Sammanfattningsvis kan man förvänta sig att var annan till var fjärde patient kommer att avbryta behandlingen tidigt på grund av biverkningar eller otillräcklig effekt och i den återstående populationen visar de blindade studierna med doser upp till 120 mg/d morfin eller motsvarande att man som bäst kan förvänta sig en genomsnittlig minskning av smärtupplevelsen från rörelseapparaten med cirka 20%, en effekt som kommer att avtaga över tid. Öppna studier med högre doser antyder bättre resultat. Förbättring av funktionsförmågan har inte kunnat påvisas. Trots det generellt sett måttliga resultatet är det uppenbart att en selekterad grupp av patienter upplever en gynnsam effekt av behandlingen även under lång tid utan att okontrollerbara dosökningar uppstår. Detta tycks gälla även vissa typer av neurogen smärta. Experimentella studier och omfattande erfarenheter från cancerpatienter har visat att det föreligger en differentiell smärthämmande effekt av opioider, vilken i sin tur kan relateras till en mekanismbaserad smärtklassificering, men ovan refererade långtidsstudier ger ringa väg-

ledning i hur presumtiva opioid-responders skall kunna selekteras. Såväl ryggsmärta som neuropatimärta är samlingsbegrepp som i sig rymmer ett flertal olika smärtgenerer. Det saknas också studier på flera angelägna områden såsom visceral smärttillstånd och inom geriatriken där smärta vid kotkompressioner, bensår och ischemiska tillstånd kan nämnas. Likaledes saknas nyare studier med metadon vars farmakologiska profil borde vara gynnsam för långtidsbehandling, vilket de i inledningen nämnda patientsammanställningarna talar för. Datasökning av ketobemidon har inte givit något resultat avseende långvarig icke-malign smärta. Ett antal opioidbiverkningar är förutsägbara. Vissa avtar efter hand medan andra, såsom förstoppning och klåda, kvarstår under hela behandlingstiden.

Referenser

1. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:69-77.
2. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain* 1986;25:171-86.
3. Britton M. Så graderas en studies vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka. *Läkartidningen* 2000;97:4414-5.
4. Kalso E, Moore RA. Five easy pieces on evidence-based medicine (2). *Eur J Pain* 2000;4:321-4.
5. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WKJ, Boyd D et al. Randomised trial of morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143-7.
6. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. *Arch Intern Med* 2000;160:853-60.
7. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A double blind, randomized, multicenter, placebo trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-9.
8. Moran C. MST continus tablets and pain control in severe rheumatoid arthritis. *Br J Clin Res* 1991;2:1-12.
9. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
10. Sindrup S, Jensen T. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;43:389-400.

*Användning av opioider vid
långvarig icke-cancerrelaterad smärta*

11. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain de Waroux B, Bolt M et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and oral morphine in chronic non-cancer pain. Accepted for publication in BMJ.
12. Jamison R, Raymond S, Slawsby E, Nedeljkovic S, Katz N. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. *Spine* 1998;23:2591-600.
13. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress H-G et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic non-cancer pain. Accepted for publication in *J Pain Symptom Manage*.
14. Simpson R, Edmondson E, Constant C, Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:218-24.
15. Schofferman J. Long-term analgesic therapy for severe refractory lumbar spine pain. *Clinical J Pain* 1999;15:136-40.
16. DelleMijn P, van Duijn H, Vanneste J. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropatic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:220-9.

Långvarig opioidbehandling ur ett rehabiliterings- medicinskt perspektiv

BENGT SJÖLUND

Bakgrund

Den rehabiliteringsmedicinska uppgiften vid långvarig ickemalign smärta är att arbeta med smärttillståndets följder för en individ med unika förutsättningar i en viss miljö. När smärttillståndet påverkar livsföringen, det vill säga då en aktivitetsbegränsning inträder, talar man om smärtrelaterade beteenden (8), oavsett smärtdiagnos. Efter hand har man inom rehabiliteringsområdet även insett betydelsen av smärtrelaterade tankemönster och sambandet mellan individens tolkning av smärttillståndet, hans/hennes tankemönster och handlingar (10,19).

Nyare forskning har visat att begrepp som kinesiofobi (rädsla att röra sig; Crombez et al, 1999) och katastrofisering (benägenhet att tolka in svår sjukdom/dålig prognos i smärttillståndet; Tan et al, 2001) är relevanta för att förstå den kliniska bilden. Om personens hela repertoar präglas av smärttillståndet, anses ett somatoformt smärtsyndrom föreligga. I senaste versionen av DSM (DSM-IV) har uttrycket somatoformt utgått, och man talar således om smärtsyndrom (pain disorder), där somatiska, psykologiska eller en kombination av dessa faktorer utgör grunden för tillståndet.

Den smärtherehabilitering som befunnits framgångsrik i en rad RCTs (se metaanalyser av Flor et al, 1992 och av Morley et al, 1999) bygger på kognitiv beteendeterapi med ett multidisciplinärt arbetssätt, där utgångspunkten är att den medicinska diagnosen är avslutad och att ett tydligt besked givits om sannolik smärtemekanism och om smärttillståndets ickehotande karaktär. Läkarens roll är att före programmet säkerställa att den etiologiska utredningen är avslutad, att i programmet undervisa om mekanismer och ofarlig symtomlindring vid långvarig smärta, att legitimeras kravet på ökad aktivitet och deltagande i gruppaktiviteter i programmet och att stödja övriga teammedlemmar i att bortse från smärtrelaterade beteenden.

Smärta kan i ett beteendemedicinskt perspektiv ses som en negativ inlärningssignal. Det kunde då tyckas vara naturligt att lindra den, när så erfordras, även med opiater, för att undvika ytterligare förstärkning av smärtrelaterade beteenden. Istället har man i de beteendeterapeutiska strategierna framhållit att inte i något avseende skall smärtan (smärtintensiteten) tas till intäkt för ett beteende, inte heller för analgetikaintag (8). Patienterna får därför dygns-

dosen fördelad på bestämda tider, f ö i analogi med farmakokinetiskt grundad praxis vid behandling av tumörrelaterade smärttillstånd. I de beteendeterapeutiskt grundade programmen minskar så personalen systematiskt dosen till 0 över cirka tio dagar, vilket patienten informeras om i förväg men inte tar aktiv del i, då mängden vehikel är identisk under hela nedtrappningen.

Vid kognitiv beteendeterapi av långvarig smärta ingår också en strukturerad minskning av doserna till utsättning, men här får patienten själv ta ansvar för denna (18). Eftersom rehabiliteringen sker i gruppform, når man härigenom även resultatet att önskemål från patienterna rörande omfattande eller ökad medicinering undviks i gruppen.

Opioider, aktivitetsförmåga och livskvalitet vid långvarig icke-malign smärta

I en översikt från 65 studier om drygt 3 000 patienter fann Flor et al (1992) att mer än hälften av smärtpatienterna tog opioidpreparat före intagning i ett multidisciplinärt smärtrehabiliteringsprogram och att en minskning av dosintaget efter programmet var stabil sex till tolv månader senare, medan obehandlade kontroller fortsatte intaget. Upp till 65% av patienterna har rapporterats vara medicin-fria ett år efter programmet (17). Dessa minskningar av opioidintaget skedde samtidigt med dramatiska öknningar av aktivitetsnivån (65-75%).

Det finns dock också rapporter om att en mindre del ökar sitt intag efter programmet (16%; Parris et al, 1987) eller under det första året (23%; Malec et al, 1981).

I en klassisk studie av 144 konsekutiva patienter med långvarig smärta, remitterade för smärtherehabilitering till Mayokliniken, fann Maruta och medarbetare (1979) att 2/3 var drogberoende eller drogmisbrukande, samt att detta samvarierade med sämre behandlingsresultat. Från samma grupp (6) rapporterades om 50 patienter med kronisk smärta och beroendeproblem, där de flesta mätte bättre efter utsättning av medikationen men att någon förändring i skattning av smärtintensiteten inte skedde. De som fortsatt var medicin-fria vid ett- och treårsuppföljningen fungerade bättre än de som återupptagit medicinering. I en nyligen publicerad retrospektiv studie av 243 patienter med ickemalign långvarig smärta från USA kunde man emellertid inte finna någon korrelation mellan sjukrolls-beteende och opioidan-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

vändning (4), även om opioidanvändarna oftare hade fysiskt funktionshinder, var nedstämda och rapporterade högre smärtintensitet.

Danmark har blivit känt för sin höga legala opioidkonsumtion per capita (1,45 miljon doser per miljon invånare 1993), något som tagits till intäkt för att patienter med tumörrelaterad smärta skulle behandlas särskilt adekvat i detta land. En närmare analys av 1 854 recept visade emellertid att mindre än 10% av dem avsåg tumörrelaterad smärta (9). I en analys av 150 patienter med ickemalign långvarig smärta, konsekutivt remitterade till ett danskt multidisciplinärt smärtcentrum, fann Becker et al (1997) att inte mindre än 73% av patienterna var behandlade med opioider vid ankomsten (i genomsnitt 64 mg/dag p.o.; upp till 280 mg) men att flera olika mått på livskvalitet var allvarligt reducerade och att fler än hälften hade nedstämdhets- eller ångestreaktioner. Patienterna hade också använt sjukvården fem gånger mer än normalbefolkningen året före intagningen. Samma forskare fann senare i en kontrollerad studie, där väntelistekontroller jämfördes med en grupp behandlad av allmänläkare enligt plan av multidisciplinärt specialistteam och en grupp behandlad av sådant specialistteam, att endast den senare förbättrades, både avseende smärtintensitet och livskvalitet och dessutom minskade sin opioidkonsumtion signifikant (3).

Det finns också direkta fysiska risker med långvarig opioidterapi: i en nyligen genomförd endokrinologisk screening av 73 patienter med långvarig intrathecal opioidterapi för ickemalign smärta befanns flertalet män och alla kvinnor ha utvecklat hypogonadotrop hypogonadism med impotens eller nedsatt libido, 15% central hypokortisism och 15% tillväxthormonbrist (1).

I en neuropsykologisk undersökning av uppmärksamhet, psykomotorisk hastighet och arbetsminne fann man nyligen att 40 patienter med peroral opioidbehandling (mediandos 60 mg/dygn, omr. 15-300 mg) fungerade sämre än 40 friska kontroller (15). Det kan dock inte uteslutas att smärtan som sådan påverkade de psykologiska variablerna.

Sammanfattning

Vilka slutsatser kan man då dra av föreliggande studier, av den teoribildning som utgör basen för moderna smärtrehabiliteringsprogram och av praktisk klinisk erfarenhet av dessa program? Normalt utgör bruk av tunga opioider ett exklusionskriterium för deltagande i ett multidisciplinärt smärtrehabiliteringsprogram. Det förekommer dock ganska ofta att patienter använder amitriptylin eller paracetamol under rehabiliteringen, liksom självadministrerad smärtlindring med TENS.

Teoretiskt kan man dessutom med hänvisning till ovan nämnd inlärningsmodell hävda att det kan finnas kliniska situationer, där smärtintensiteten är så hög, att man inte ens med optimal kontroll över och utnyttjande av sin maximalt uppövade hanteringsförmåga (coping) skulle kunna ta kontroll över sin livssituation. Här kan man överväga en strikt reglerad och tidsbestämd regelbunden administration av opioider som när steady state nåtts, inte skulle utesluta närvaro i ett smärtrehabiliteringsprogram. Individuella bedömningar måste här vara utslagsgivande.

Det skall framhållas att en sådan reglerad opioidtillförsel just sker till patienter med långvarig icke-malign smärta som går in i det så kallade metadonprogrammet, ursprungligen avsett för avvänjning av svåra heroinmissbrukare.

Ytterligare en rehabiliteringsmedicinsk synpunkt är relevant. Historiskt har kliniska studier av analgetika vid långvarig smärta som resultatmått använt skattning av smärtintensitet, som regel kompletterat med uppföljning av biverkningar och ibland sömnkvalitet. För att i verklig mening kunna bedöma relevansen av långvarig analgetikabehandling måste resultatmått avseende funktion/aktivitet och upplevd delaktighet tillkomma, där skattning av livskvalitet utgör en viktig del.

Referenser

1. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer E, Adriaensen H et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2215-22.
2. Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK, Sjogren P, Bech P et al. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997;73:393-400.
3. Becker N, Sjogren P, Bech P, Olsen AK, Eriksen J. Treatment outcome of chronic non-malignant pain patients managed in a danish multidisciplinary pain centre compared to general practice: a randomised controlled trial hypothesis. *Pain* 2000;84:203-11.
4. Ciccone DS, Just N, Bandilla EB, Reimer E, Ilbeigi MS, Wu W. Psychological correlates of opioid use in patients with chronic nonmalignant pain: a preliminary test of the downhill spiral. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:180-92.
5. Crombez G, Vlaeyen JW, Heuts PH, Lysens R. Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain* 1999;80:329-33.

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

6. Finlayson RE, Maruta T, Morse RM, Martin MA. Substance dependence and chronic pain: experience with treatment and follow-up results. *Pain* 1986;26:175-80.
7. Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain* 1992;49:221-30.
8. Fordyce WE. Behavioural methods for chronic pain and illness. CV Mosby, St Louis 1976.
9. Groth Clausen T, Eriksen J, Borgbjerg FM. Legal opioid consumption in Denmark 1981-1993. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:321-5.
10. Jensen MP, Romano JM, Turner JA, Good AB, Wald LH. Patients beliefs predict patient functioning: further support for a cognitive-behavioural model of chronic pain. *Pain* 1999;81:95-104.
11. Malec J, Cayner JJ, Harvey RF, Timming RC. Pain Management: long term follow-up of an inpatient program. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:369-72.
12. Maruta T, Swanson DW, Finlayson RE. Drug abuse and dependency in patients with chronic pain *Mayo Clin Proc* 1979;54:241-4.
13. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1-13.
14. Parris WCV, Jamison RN, Vasterling JJ. Follow-up study of a multidisciplinary pain center. *J Pain Symptom Manage* 1987;2:145-51.
15. Sjögren P, Thomsen AB, Olsen AK. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:100-108.
16. Tan G, Jensen MP, Robinson-Whelen S, Thornby JI, Monga TN. Coping with chronic pain: a comparison of two measures *Pain* 2001; 90:127-33.
17. Tollison CD, Kriegel ML, Downie GR. Chronic low back pain: results of treatment at the pain therapy center. *South Med J* 1985;78:1291-5.
18. Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. Pain and behavioural medicine: a cognitive-behavioural perspective. Guilford Press, New York 1983.
19. Turk DC, Rudy TE. Cognitive factors and persistent pain: a glimpse into Pandora's box. *Cognitive Therapy and Research* 1992;16:99-122.

Långvarig opioidbehandling ur allmänläkarperspektiv

JAN HASSELSTRÖM

Smärtpanorama

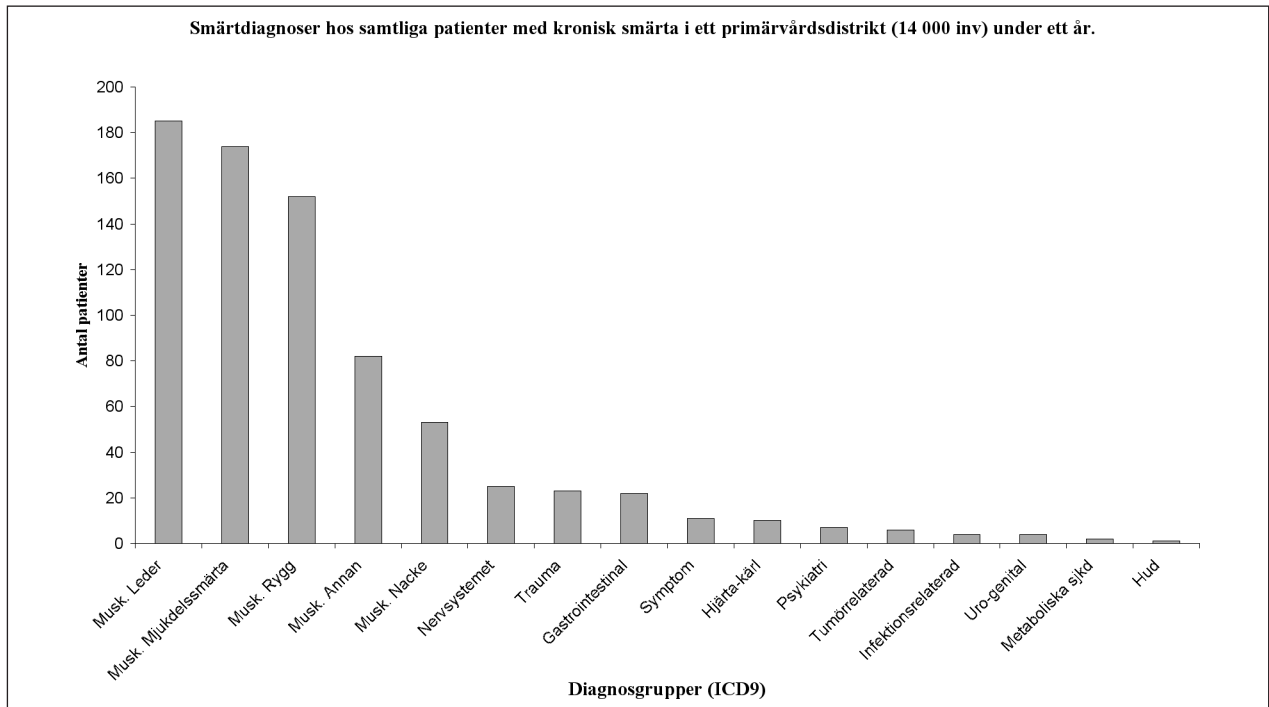
När opioidbehandling diskuteras i relation till primärvårdens patienter är kännedom om smärtgenes och smärtduration av stor vikt vid utformandet av behandlingsrekommendationer. Kliniskt betydelsefull smärta i bemärkelsen att den genererar någon form av medicinsk åtgärd förekommer hos 20-30% av de patienter som söker allmänläkare (1-2). Ungefär hälften av dessa patienter erhåller recept på analgetika eller antiinflammatorika (2). Cirka 37% av primärvårdens smärtpatienter uppvisar smärta med en duration mindre än en månad, 13% har haft sin smärta i mellan en till tre månader, 37% har kroniska smärttillstånd med en duration mer än tre månader och 11% har en kroniskt intermitterent smärta, vanligen migrän (cirka 6% av smärtpatienterna) (2). Att ta ställning till smärtdiagnostik och behandling är således en dagligen återkommande företeelse på en vårdcentral.

När primärvårdens smärtpanorama jämförs med en smärtkliniks framkommer flera viktiga skillnader (3). En av de viktigare aspekterna rör den väsentligt högre förekomsten av neurogena smärttillstånd hos algologen vilket både kan sammanhålla med att dessa ger ett svårare smärttillstånd som kräver algologens kunskap samt möjligheten att dessa underdiagnostiseras i primärvård.

Primärvårdens smärtpatienter har en väsentligt högre medelålder i förhållande till vårdcentralens patienter i övrigt vars åldersprofil mer överensstämmer med befolkningens i övrigt med undantaget att barnen är överrepresenterade och de unga vuxna underrepresenterade (2). Diagnospanoramats hos patienter som söker primärvården kännetecknas av en övervikt av muskuloskelettal smärta (1-2,4). Av det totala antalet smärtpatienter utan hänsyn till smärtduration utgör muskuloskelettal smärta cirka 65%, men om endast kroniska smärttillstånd med en duration mer än tre månader ingår stiger andelen till 85%. Om de olika diagnoserna grupperas, har ländryggssmärta och mjukdelssmärta med en topp i ålderssegmentet 50-59 år en tydlig dominans med en andel om 20 re-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Figur 1



spektive 22% medan den stora gruppen artroser (10%) består av äldre patienter med åldersmaximum om 70-79 år. Bland de kroniska smärttillstånden med smärtduration om mer än tre månader utgör de tre huvudgrupperna ländryggssmärta, mjukdelssmärta och artroser likstora grupper om cirka 20% var (Figur 1) (2). Smärta från nacke och annan muskuloskeletal smärta utgör tillsammans ytterligare cirka 20% och resterande smärtdiagnoser återfinns spritt inom övriga ICD-grupper (2).

För allmänläkare med ansvar för sjukhemsboende patienter blir smärtproblematik mer regel än undantag. Flera projekt har visat att förebyggande åtgärder med regelbunden kroppsrörelse, stimulerande psykosocial miljö samt återkommande utvärdering av insatt läkemedelsbehandling kan minska behovet av analgetika trots känd sjukdom (5).

Analgetikaanvändningen och användningen av tunga opioider i primärvård

Inom en vårdcentrals distrikt (2) förskrevs analgetika oftare till patienter med nacksmärtor där cirka 70% av patienterna erhöll analgetikarecept. Femtio procent av patienter med mjukdelssmärta och ledsmärta och mindre än 40% av patienter med ländryggssmärta fick analgetika på recept. De inbördes relationerna mellan de olika diagnosgrupperna stämmer i stort med diagnos receptundersökningens resultat medan andelen analgetikabehandlade genom-

gående är högre i diagnos receptmaterialet (6), vilket kan förklaras av den undersökningens uppläggning. Tunga opioider har vid sidan av användningen inom primärvårdsansluten hemsjukvård sannolikt ett begränsat användningsområde i primärvården (2,7). Enstaka patienter (mindre än 1% av en vårdcentrals smärtpatienter) med tumörrelaterad smärta eller med svår icke-malign smärta, till exempel komplicerad ryggproblematik eller svår bensårsrelaterad smärta, erhöll tunga opioider (2). Här kan sannolikt en stor variation förväntas beroende på vilket primärvårdsdistrikt som studeras och på den lokala sjukvårdsorganisationen. Ofta initieras en tung opioidbehandling vid specialistenhet och allmänläkare blir så småningom den som skall sköta den kroniska förskrivningen. Inför beslutet att förskriva tunga opioider till patient där allmänläkare så småningom planeras hålla i fortsatt förskrivning förefaller en gemensam diskussion om handläggningen vara på sin plats. Allmänläkaren har ofta personlig kännedom om patienten som kan tjäna som grund vid riskbedömningen. Specialisten behöver också ge riktlinjer så att största möjliga flexibilitet i behandlingen kan utarbetas.

Opioider vid ledsmärta

Inom patientgruppen med ledsmärta är artroserna helt dominerande med höftledsartros och knäledsartros som största enskilda diagnoser ur primärvårdsperspektiv (2). Förutsättningen för en lyckad be-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

handling är även vid artrosrelaterad smärta att smärtgenesen analyseras. I många fall utspringer smärtan från omgivande strukturer snarare än leden själv. Vid mjukdelsrelaterade smärttillstånd och bursiter finns ibland specifik lokal eller fysioterapeutisk behandling att tillgå. Enkla förebyggande åtgärder ibland inkluderande fysioterapi kan ha en avgörande positiv inverkan och minska analgetikabehovet (8).

Den kliniska dokumentationen för användningen av opioider vid artrossmärta har belysts i flera randomiserade kontrollerade studier (RCT) (9). En genomgående svaghet i opioidstudierna vid artrossmärta är att dosvalet inte dokumenterats. De individer som ingått i studierna är dessutom yngre än de som faktiskt behandlas. Ålder har visats ha betydelse både för biverkningar och analgetisk effekt där äldre i allmänhet uppvisar större känslighet (10-11). Någon tydlig skillnad i analgetisk effekt vid artros har inte kunnat påvisas mellan olika lätta opioider, men området är ofullständigt utrett. Kodein eller dihydrokodein har dock i flera RCT fallit ut med en större andel gastrointestinala biverkningar när de jämförts med till exempel dextropropoxifen (12-13). I några av de publicerade studierna tycks lätta opioider addera analgetisk effekt till eller minska behovet NSAID (14-15). Opioider har fördelen framför NSAID-läkemedel att deras biverkningar i stort är förutsägbara och flera moderna översikter rekommenderar lätta opioider som ett andra behandlingssteg efter att paracetamol prövats i full dos utan tillfredsställande effekt (9,16).

Opioider vid ryggsmärta

Vid analys av genesen till långvarig ryggsmärta kvarstår efter att tumör och infektionsrelaterade tillstånd samt kända diagnoser som diskbräck, spinal stenos, spondylos och spondylolistes uteslutits en stor grupp patienter med smärttillstånd på degenerativ grund av vilka många får sin huvudsakliga vård i primärvården (2). Osteoporotiskt betingad ryggsmärta har sin särskilda behandling (17). Dokumentationen av opioider vid ländryggsmärta är bristfällig och det fåtal RCT som publicerats avser kortvarig ländryggsmärta (18). Inga randomiserade kontrollerade studier finns där opioider prövats vid kronisk ländryggsmärta (19). Behandling med opioider på denna indikation måste således vila delvis på teoretisk grund och använda sig av extrapolerade undersökningsresultat. Valet av behandlingsstrategi skall således sättas i relation till rehabiliteringsmedicinska strategier, risken att utveckla beroende samt risken att utveckla biverkningar med andra analgetiska preparat.

Opioider vid nacksmärtor och mjukdelsrelaterad smärta

Nacksmärta kan tillsammans med olika mjukdelsrelaterade smärttillstånd utgöra cirka 20% av en vårdcentrala smärtpatienter (2). Bland patienter med nacksmärta är halsryggssyndromen den större delen och de posttraumatiska så kallade whiplashassocierade smärttillstånden en mindre del. Vid långvarig nacksmärta där bakomliggande behandlingsbar orsak uteslutits saknas idag randomiserade kontrollerade studier som underlag för vare sig kortvarig eller långvarig behandling med opioider (19) och eventuella behandlingsrekommendationer måste vila på extrapolerad kunskap.

Mjukdelsmärtor sammanfattar ett stort antal tillstånd där så kallade tendinitter eller tendinoser utgör en stor del. Här saknas specifik klinisk dokumentation som stödjer riktade rekommendationer för opioidanvändning.

Diffusa myalgier och smärttillstånd som svarar mot kriterierna för fibromyalgi är andra stora diagnosgrupper. Dokumentationen för opioidbehandling vid dessa tillstånd får betecknas som experimentell och ger inte underlag för generella behandlingsrekommendationer utan stärker intrycket av att området är utforskat med flera möjliga diagnostiska undergrupper (20).

Övriga indikationsområden för opioidförskrivning

En vanlig förskrivningsorsak till opioider i primärvård är migrän. Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid migrän har publicerats av Läkemedelsverket (21). Vid opioidbehandling tycks risken för så kallad läkemedelsinducerad huvudvärk vara särskilt stor. Sjukdomens anfallskaraktär medför särskilda problem och ställningstaganden vid opioidförskrivning. Indikationen lämnas fortsättningsvis utanför denna skrivning.

Analgetikaval i relation till primärvårdens smärtpanorama

I relation till smärtdiagnospanoramat i primärvård förefaller en viss underanvändning av lätta opioider föreligga i relation till den utbredda användningen av NSAID. Särskilt vid artrosjukdomarna finns sannolikt ett större utrymme för opioider om dessa används med försiktighet inom ramen för strukturerade behandlingsprogram inkluderande icke-farmakologiska behandlingsstrategier. Opioider har här fördelen att biverkningar som relativ slumpmässig påverkan av njurfunktion, hjärtfunktion eller blödningsbenägenhet saknas. Biverkningspanoramat är i stort förutsägbart och biverkningarna reversibla. Inom övriga smärtdiagnosområden måste valet ba-

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

seras på en mer översiktlig kunskap om opioidernas farmakologi och kliniska effekter i relation till övriga analgetiska substanser och åtgärder.

Förslag till översiktlig hållning till opioidförskrivning i primärvård

Långvarig analgetikaförskrivning baserat på EBM-grund så långt möjligt, det vill säga huvudsakligen på artrosindikation. Övriga indikationer sparsamt och under korta perioder underkastat rehabiliteringsmedicinska synpunkter.

- Paracetamol som basbehandling
- Lätta opioider som steg 2
- NSAID endast vid klart inflammatoriskt betingad smärta
- Kronisk tung opioidbehandling i strukturerat program med tydliga kontrakt i samråd mellan algolog/annan specialist och förskrivande allmänläkare.

Referenser

1. Frølund F FC. Pain in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 1986;4(2):97-100.
2. Hasselström J L-PJ, Rasjö-Wrååk G. Prevalence of Pain in General Practice. In manuscript 2001.
3. Ektor-Andersen J JL, Sjölund B. Chronic pain in the sociodemographic environment: Results from the pain clinic at Malmö General Hospital in Sweden. *The Clinical Journal of Pain* 1993;9:183-8.
4. Elliott AM SB, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354:1248-52.
5. Gagliese L, Melzack R. Chronic pain in elderly people. *Pain* 1997;70(1):3-14.
6. Diagnos-Recept undersökningen. In: Apoteket AB;1999.
7. Svensk Läkemedelsstatistik. In: Apoteket AB;1999.
8. Walker-Bone K, Javaid K, Arden N, Cooper C. Medical management of osteoarthritis. *BMJ* 2000;321:936-40.
9. Peloso PM. Opioid Therapy for Osteoarthritis of the Hip and Knee: Use it or Lose it? *The Journal of Rheumatology* 2001;28(1):6-11.
10. Kaiko RF. Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1980;28(6):823-6.
11. Bellville JW, Forrest WH Jr, Miller E, Brown BW Jr. Influence of age on pain relief from analgesics. A study of postoperative patients. *JAMA* 1971;217(13):1835-41.
12. Boissier C, Perpoint B, Laporte-Simitsidis S, Mismetti P, Hocquart J et al. Acceptability and efficacy of two associations of paracetamol with a central analgesic (dextropropoxyphene or codeine): comparison in osteoarthritis. *Journal of Clinical Pharmacology* 1992;32(11):990-5.
13. Lloyd RS, Costello F, Eves MJ, James IG, Miller AJ. The efficacy and tolerability of controlled-release dihydrocodeine tablets and combination dextropropoxyphene/paracetamol tablets in patients with severe osteoarthritis of the hips. *Current Medical Research & Opinion* 1992;13(1):37-48.
14. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(7):1370-7.
15. Quiding H, Grimstad J, Rusten K, Stubhaug A, Bremnes J et al. Ibuprofen plus codeine, ibuprofen, and placebo in a single- and multidose cross-over comparison for coxarthrosis pain. *Pain* 1992;50(3):303-7.
16. Anonymous. The management of chronic pain in older persons: AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. *American Geriatrics Society* (published erratum appears in *J Am Geriatr Soc* 1998 Jul;46(7):913) (see comments). *Journal of the American Geriatrics Society* 1998;46(5):635-51.
17. Osteoporos. Information från Läkemedelsverket 1997;8(1):7-15.
18. Bannwarth B. Risk-benefit assessment of opioids in chronic noncancer pain. *Drug Safety* 1999;21(4):283-96.
19. Ont i ryggen ont i nacken, en evidensbaserad kunskapssammanställning. Stockholm: SBU; 2000.
20. Sorensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia – are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *Journal of Rheumatology* 1997;24(8):1615-21.
21. Behandling av migrän. Information från Läkemedelsverket 1999;10(3):17-25.

Analgetikaberoende

BRITT VIKANDER & ANNICA RHODIN

Förekomst, förebyggande åtgärder och behandling

Att kunna ge snabb och effektiv smärtlindring hör till god läkekonst. Tyvärr förekommer att analgetika motverkar sig självt – det kan skapa lika mycket smärta och problem som det lindrar. Under de sista decennierna har användningen av opioidanalgetika ökat. Den framgångsrika behandlingen av cancer-smärtor och akuta smärttillstånd har medfört dessa läkemedel också prövats på andra svåra smärttillstånd. Opioidernas gynnsamma effekter i form av smärt- och symtomlindring måste dock vägas emot biverkningar och beroendutveckling. Behandling av långvarig smärta medför helt andra överväganden än vid cancer och akut smärta. För det första blir tidsperspektivet med nödvändighet längre och för det andra är den långvariga smärtan ett komplext tillstånd där både medicinska och psykosociala faktorer samspelar. Problematiskt med opioiderna är att dessa inte enbart lindrar smärta utan också dämpar oro och ångest och därutöver verkar euforiserande. Specifikt för opioiderna är också att olika typer av smärta kan vara abstinensfenomen. Typexemplet är tablethuvudvärk men också muskelkramp och buksmärta. Det är framför allt när opioiderna används för andra syften än smärtlindring som problem uppstår i form av beroende och missbruk.

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende och missbruk

Beroende och missbruk är begrepp som ofta används med olika betydelser och ett klagande är nödvändigt. Definition enligt DSM-IV är att *tolerans* innebär dosökning över tid för att bibehålla effekt. *Fysiskt beroende* är uppkomst av abstinens vid dosminskning, utsättning eller tillförsel av antagonist. Tolerans och fysiskt beroende är fysiologiska fenomen som förekommer hos många patienter, också de som behandlas för akuta tillstånd och cancersmärter. *Psykiskt beroende* innebär en beteende- och tankestörning med kontrollförlust, förnekande och att individens aktivitet alltmer ägnas åt att tillförsäkra sig tillgång på drogen/läkemedlet. Detta kan få avsevärda sociala konsekvenser. Drogbegäret gör många patienter manipulativa och frekventa besökare i akutsjukvården. *Missbruk* är regelrätt illegal aktivitet i form av receptförfalskning, försäljning och köp på svarta marknaden och injektion av peroral preparat.

Läkemedelsberoende och missbruk enligt den diagnostiska klassifikationen DSM-IV, som utarbetats av den amerikanska psykiatriorganisationen (DSM-IV, 1980)

Tre eller flera kriterier ska vara uppfyllda under samma tolv månaders period;

1. *Tolerans*. Ett behov av påtagligt ökad mängd av substansen för att uppnå rus eller annan önskad effekt.
Påtagligt minskad effekt vid fortgående bruk av samma mängd av substansen.
2. *Abstinens*. Abstinenssymtom som är karaktäristiska för substansen.
Samma substans intas i syfte att lindra eller undvika abstinenssymtom.
3. Substansen används ofta i större mängd eller under en längre period än vad som avsågs, kontrollförlust.
4. Det finns en varaktig önskan om eller misslyckade försök att begränsa eller kontrollera substansbruket.
5. Mycket tid ägnas åt att försöka få tag på substansen, nyttja substansen eller hämta sig från substansbrukets effekter.
6. Viktiga sociala aktiviteter, yrkes- eller fritidsaktiviteter överges eller minskas på grund av substansbruket.
7. Bruket av substansen fortgår trots vetskap om fysiska eller psykiska besvär som sannolikt orsakats eller förvärrats av substansen.

Missbruk enligt DSM-IV

Ett eller flera av nedan kriterier ska vara uppfyllda, upprepat eller varaktigt under en och samma tolv månaders period;

1. Upprepat droganvändning som leder till att individen misslyckas med att fullgöra sina skyldigheter i skola, arbete eller hem (trött och okoncentrerad på arbete, dåliga prestationer, hög frånvaro).
2. Upprepat användning av drogen i situationer som medför risk för fysisk skada (till exempel bilkörning, arbete vid maskin).
3. Upprepade kontakter med rättvisan.
4. Fortsatt användning trots pågående eller återkommande problem.

Förekomst

Risken för beroendutveckling måste beaktas särskilt hos gruppen av patienter med långvarig smärta, då dessa nu i ökande utsträckning behandlas med opioider. Under den första delen av 1900-talet har läkarkåren i Europa och Nordamerika präglats av rapporterna om iatrogen utlöst opioidberoende, där 9-25% av aktiva opioidmissbrukare rekryterats via sjukvården (1-2). Myndighetskontroll, men också attityden att medicinskt bruk av opioider med stor

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

sannolikhet leder till beroende och missbruk, har lett till "opiofobi" så att människor med svåra sjukdomar förvägrats effektiv smärtlindring. Under 1980-talet kom nya studier utgående från patientpopulationer som behandlats med opioider för smärta och man fann då att risken för iatrogen utlöst opioidmissbruk var mycket låg (3-4). Frågan är huruvida en ökad medicinsk användning av opioider leder till ett ökat missbruk. I USA har databaser från Drug Abuse Warning Network och medicinska data jämförts 1990-1996. Under denna period kunde man notera ökning i förskrivning av fem starka opioider, medan man under samma tidsrymd kunde konstatera en minskning i illegalt bruk/missbruk av opioider (5).

Förekomst av beroende i gruppen av patienter med långvarig smärta har kartlagts i ett flertal studier och bedömts varierande mellan 5-40%. En metaanalys av Fishbain et al (6) påvisar en förekomst på 3-18%. En svensk studie utförd av Hoffman et al (7) med ett material på 414 patienter med långvarig smärta påvisar att 12,6% av dessa patienter var beroende av analgetika.

Inom den specialiserade beroendesjukvården möter vi dagligen iatrogen uppkommet beroende och missbruk av opioider. Under de senaste åren har andelen patienter som remitterats till Beroendecentrum Nords TUB-mottagning i Stockholm (TUB=Terapi Utvärdering av Beroendeframkallande läkemedel) ökat med cirka 25% årligen. År 2000 sökte 407 patienter behandling för läkemedelsberoende varav 230 var beroende/missbrukade opioider. Av de totalt 407 patienterna remitterades 80 patienter från primärvården. Fem remisser kom från kirurger/ortopedier. Övriga läkarremitterade var 163 patienter. 133 patienter sökte själva behandling.

Till ett samverkansprojekt inriktat på behandling och rehabilitering av läkemedelsberoende patienter, 1992-1996 (8) sökte 217 patienter. 172 patienter påbörjade behandlingen och 164 patienter kom att slutföra behandlingen. Samtliga patienter uppfyllde kriterierna för läkemedelsberoende/missbruk enligt DSM (9). 38% av männen angav värk och ångest som anledning för sitt analgetikaintag. 60% av kvinnorna angav ångest, sömnproblem och i sista hand värk som egentlig anledning. Tre kvinnor (17%) uppgav oro för sin ekonomi som anledning till att inta värkmedicin! 38% av männen och 40% av kvinnorna uttryckte orsaker som akut kris eller familjeangelägenhet. 14% av patienterna var förutom beroende av analgetika även beroende av bensodiazepiner.

Av de 172 patienterna hade 38% (66) psykiatrisk diagnos, förutom beroendediagnos. Endast 27% (25) av patienterna hade somatisk diagnos trots att

91 patienter var beroende av analgetika. Huvudvärk/migrän var vanligast förekommande. Kodeinhaltiga analgetika var vanligast bland receptbelagda analgetika. Endast ett fåtal patienter använde dextropropoxifenpreparat. Noteras kan att ju yngre patienterna var desto fler användare av opiater. I åldersgrupperna under 35 år, det vill säga 49 patienter, var 39 beroende av kodeinläkemedel. I den yngsta gruppen, 18-35 var åtta patienter av tio beroende av opioider.

Sedan 1995 har Metadonprogrammet i Uppsala använts för att behandla ett 50-tal patienter med smärta som utvecklat opioidberoende. 38 patienter studerades retrospektivt. Deras diagnoser var ryggproblematik, pankreatit, inflammatorisk tarmsjukdom, artros/artrit, nervskada, njursjukdom. I denna patientgrupp kunde man visa att 58% hade preexisterande psykiatrisk morbiditet och 31% beroende/missbruk som föregick smärtillståndet (10). Ketogan i injektionsform och kodein peroralt var de vanligaste läkemedlen som utlöst problem.

Förebyggande åtgärder

Beroendeutveckling är en mångfacetterad process där genetiska, neurobiologiska och psykosociala faktorer samverkar. Den ärftliga komponenten varierar med substans och värderas i procent av den population som någonsin prövat medlet mot dem som verkligen fastnar i ett beroende: Tobak (30%), heroin (23%), alkohol (15%) och cannabis (9%). Droginducerade förändringar i nervsystemet utlöses av potenta droger med kortverkande "on-off effekter", som förändrar molekylära, neurokemiska och fysiologiska processer, så att individen blir mindre känslig för medlet och till slut behöver medlet för att överhuvudtaget fungera normalt. Sekundärt påverkas funktionen i frontalloben med tvångsmässigt beteende och sviktande omdöme som följd. Fysisk och psykisk stress i form av smärta, ångest, depression och traumatiska livshändelser är riskfaktorer för beroendeutveckling (11).

Innan man överväger att inleda behandling av långvarig smärta med starka opioider bör man göra en riskbedömning för beroendeutveckling. Den kan bestå i att kartlägga familjeanamnes för beroendeproblematik, läkemedelsanamnes – framför allt av beroendeframkallande medel, tobaks- och alkoholvanor och även tidigare användning av illegala droger. Bedömning av psykiater/beroendespecialist vore önskvärt men är inte alltid praktiskt möjligt. Viktigt att peka på i detta sammanhang är att även patienter med problematiskt bruk av beroendeframkallande medel är berättigade till adekvat smärtlindring.

Valet av läkemedel och administrationsform är viktig. I görligaste mån bör långverkande slow-releasepreparat användas för att undvika och minimera

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

toleransutveckling och optimera effekten (12). Injektionsförfarande skall undvikas. Dos och preparat uttitreras individuellt för skräddarsydd effekt.

En viktig del är kontroll i form av uppföljning av förskrivning och användning av läkemedel. Sådana analyser är särskilt väsentliga när det gäller läkemedel med beroendeframkallande egenskaper och läkemedel som riskerar att användas utanför det godkända indikationsområde. Av tillgänglig statistik kan man inte utläsa i vilken utsträckning patienten har nytta av medicineringen och hur ofta beroende och missbruk förekommer. Det fordras då specialstudier på individnivå och direktkontakt med förskrivande läkare. Klarare regler bör skapas med rekommendationer för förskrivning och uppföljning. Farmakologisk kunskap bör ökas, likaså kunskaper om beroende och missbruk

Behandling

Ett utsättningsprogram bör upprättas med en gradvis dosreduktion under flera veckor.

Om patienten är inställd på injektionsbehandling är första steget att övergå till peroral behandling i ekvivalent dos. Nästa insats är att lära patienterna att ta tablettarna regelbundet och jämt fördelat över dagen, detta för att erfarenheten visar att patienter i öppenvård ofta tar huvuddelen av sin medicin under första delen av dagen. Medicinen täcker inte hela dygnet utan patienten får abstinenssymtom på kvällar och nätter. Redan denna stabilisering har ofta en positiv effekt på smärtan så att den minskar och det är ett sätt för patienten att känna att de återfår kontrollen över tablettarna. Efter några dygns stabilisering kan nedtrappning med en tablett åt gången påbörjas. Om nedtrappning sker i slutet vård kan dosreduktion ske varannan dag. Vid behandlingen i öppenvård sker dosreduktion en gång i veckan, det vill säga en gradvis nedtrappning med diskussion mellan varje steg. När dosen halverats är det ingen vinst att fortsätta med en långsam dosreduktion utan sätt ut dosen direkt. Patienterna vittnar att en alltför "låg dos" ger ett ständigt sug efter opioiden och kraftiga utsättningsymtom. För att lindra abstinensen kan klonidin, en α_2 -agonist (13-14), ursprungligen ett blodtryckssänkande läkemedel, vara värdefullt. Klonidin har en stressdämpande effekt och tycks hämma "sug", vilket sannolikt beror på klonidinetts effekt på det centralnervösa katekolsystemet. Det "kraftiga sug" utsätter patienten för risk till återfall under flera månader. Klonidin enbart lindrar inte helt insomni, diarré, muskelsmärk, rastlöshet, irritabilitet eller andra abstinenssymtom. Vi har därför gärna kombinerat behandlingen med örönakupunktur enligt NADA (15). Behandlingen utförs av sköterskor. Råd och tips för omvårdnad som varma bad,

lagom motion, kostråd (äta på regelbundna tider, skonkost, stoppkost) är uppskattade inslag i behandlingen. Vissa patienter behöver hjälp med ett individuellt aktivitetschema för att komma igång. Vid sömnstörning kan amitriptylin 10-25 mg prövas.

Hos patienter med svåra smärttillstånd som utvecklats ett beroende av parenterala opioider eller som behandlas med höga doser av perorala preparat kan metadonbehandling övervägas som ett alternativ för behandling av både smärta och beroendesymtom. Vid övergång till metadonbehandling bör patienten vara inlagd på sjukhus. I Uppsalas Metadonprogram har smärtpatienter vars opioidanvändning sparat ur, behandlats med metadon. Metadondosen har då titrerats in under tre till sex veckor samtidigt som opioidinjektionerna trappats ut. Tjugofem patienter har följts upp med avseende på smärtlindring och livskvalitet enligt EORTC-QLQ 30. Tjugoen av dessa patienter var nöjda med sin smärtlindring och 18 angav en rimlig eller god livskvalitet.

En ny behandlingsmöjlighet för smärtpatienter med beroende av perorala opioider bjuder sig i behandling med Subutex (buprenorfin). I Uppsala pågår sedan något år försöksverksamhet med denna metodik.

Det är viktigt med ett individuellt bemötande och behandling med hänsyn till patientens personlighetsstruktur i kombination med goda kunskaper om läkemedlet, beroende/missbruksmekanismer och abstinens, symtomatologi och duration. Glöm inte bort att stöd och uppmuntran bör genomsyra behandlingen. Regelbundna urinprov för att säkerställa drogfrihet bör ingå som en naturlig del i behandlingen. En långvarig stödkontakt under cirka ett år är önskvärt för att hindra återfall och hjälpa patienten till en rehabilitering. Ett strukturerat samarbete inom sjukvården och övriga som primärvård, försäkringskassa, socialtjänst med flera är värdefullt.

Vi har goda erfarenheter av avgiftning i öppen vård men vid injektionsbehandling av analgetika rekommenderas inläggning initialt. Med tidig samordning och riktade behandlingsinsatser är prognosen gynnsam för patienter med långvarigt beroende av analgetika. Goda kunskaper om beroendets art och karaktär är viktig även ur preventiv synvinkel.

Referenser

1. Kolb L. Types and characteristics of drug addicts. *Ment Hyg* 1925;9:302.
2. Rayport M. Experience in the management of patients medically addicted to narcotics. *JAMA* 1954;165:684-91.
3. Portenoy R, Foley K. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: Report of 38

Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

- cases. *Pain* 25 1986;171-86.
4. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *NEJM* 1980;302:123.
5. Joranson D, Ryan K, Gilson A, Dahl J. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 2000;283:1710-14.
6. Fishbain D, Rosomoff H, Rosomoff R S. Drug abuse, dependence and addiction in chronic pain patients. *The Clin Jour of Pain* 1992;8:77-85.
7. Hoffman N, Olofsson O, Salen B, Wickström L. Prevalence of abuse and dependency in chronic pain patients. *Int J Addiction* 1995;30(8): 919-27.
8. Vikander B, Andersson G Rehabilitering & behandling. Ett samverkansprojekt för patienter med läkemedelsberoende. Dagmar-rapport.
9. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
10. Rhodin A, Gronbladh L, Ericsson K et al. Methadone treatment of opioid dependence and chronic non-malignant pain. Proceedings from the fourth conference on pain management and chemical dependency 2000; Abstract 25.
11. Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: Stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug and Alc Dep* 1998;51:23-47.
12. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(9):918-23.
13. Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD. Clonidine blocks acute opioite withdrawal symptoms. *Lancet* 1978;II;599-602.
14. Gold MS, Pottash ALC, Extein J. Clonidine: Inpatients studies from 1978 to 1981. *J Clin Psyciatry* 1980;43(sec2),35-8.
15. Whitehead P. Acupuncture in the treatment of addiction - a review. *Int J Addiction*.