

*Statens legemiddelverk publiserte i mars 2008 terapianbefalingen **Bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander – en oppdatering**. Ekspertgruppen som har stått bak arbeidet består av:*

- Rae Frances Bell, Smerteklinikken ved Haukeland Universitetssykehus
- Britt Elisabeth Bergheim, Smerteklinikken ved Aker Universitetssykehus
- Petter Borchgrevink, Avdeling for smerte og sammensatte lidelser ved St. Olavs Hospital
- Harald Breivik, Klinikk for anestesi og intensivmedisin ved Rikshospitalet
- Hilde Berner Hammer, Revmatologisk avdeling ved Diakonhjemmets sykehus
- Åge Norman Hansen, spesialist i allmennmedisin, Oslo
- Per Egil Haavik, Anestesiavdelingen ved Stavanger Universitetssjukehus
- Aud Lilly Krook, konsulent i avhengighetsmedisin, Oslo
- Ingard Løge, spesialist i allmennmedisin, Trondheim
- Halvard Nilsen, Avdeling for fysikalsk medisin og rehabilitering ved Ålesund sykehus
- Anne Kjersti Røise, Arbeids- og velferdsdirektoratet
- Just Thoner, Anestesiavdelingen ved Universitetssykehuset Nord-Norge
- Torhild Warncke, Nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet
- Magnhild Berge, Avdeling for legemiddelbruk ved Statens legemiddelverk
- Lars Gramstad, Avdeling for legemiddelgodkjenning ved Statens legemiddelverk
- Knut Gustav Helgesen, Avdeling for legemiddelbruk ved Statens legemiddelverk

Opioider ved behandling av langvarige non-maligne smerter

Langvarig bruk av sterke opioider er indisert ved behandling av sterke smerter ved kreftsykdom, likeledes plagsomme smertetilstander ved andre sykdommer med kort livsprognose. Det kan også være riktig å benytte et strukturert regime med opioider ved langvarige og plagsomme smertetilstander som ikke er relatert til kreft eller annen alvorlig sykdom. Dette fremgår av en terapianbefaling fra Statens legemiddelverk.

Statens legemiddelverk har publisert terapianbefalingen *Bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander – en oppdatering* (1). Den fullstendige teksten kan leses på Legemiddelverkets nettsider: www.legemiddelverket.no (terapianbefalinger). Denne artikkelen formidler sentrale punkter i anbefalingen, og er tilrettelagt for Utpostens lesere av Ingard Løge, spesialist i allmennmedisin ved Edda legesenter, Trondheim.

Hovedbudskap

Over en million nordmenn angir å ha smerter med varighet over et halvt år. Kontrollerte studier av opioider ved behandling av langvarige smerter viser stor variasjon i smertelindrende effekt. I gjennomsnitt påvises omkring 30 prosent reduksjon av smerteintensiteten. Langtidsstudier viser at omkring halvparten av pasientene avslutter opioidbehandling i løpet av ett til to år fordi bivirkninger overskygger den smertelindrende virkningen, eller fordi den smerte- og livskvalitetsforbedrende virkningen er for

dårlig. Opioidbehandling for kroniske smerter er ikke en livslang behandling.

- Moderate doser opioider (både såkalte «svake» og «sterke») kan fungere tilfredsstillende som langvarig behandling hos selekterte pasienter når alle andre aktuelle behandlingstiltak ikke fører frem.
- Hvis man begynner med opioidbehandling, bør det alltid inngå i en helhetlig individuell behandlingsplan hvor ikke-medikamentelle tiltak som omfatter en kombinasjon av trening og smertemestring, står sentralt.
- En prøvebehandling på fire til seks uker med et godt planlagt og kontrollert opioidregime kan vise om pasienten har meningsfylt smertelindring eller endret livskvalitet i form av bedret fysisk, psykisk og sosial funksjon. Hvis sikker effekt uteblir og/eller det oppstår bivirkninger, må behandlingen avsluttes.
- Nøye oppfølging av behandlingen med opioider (både «svake» og «sterke») er viktig for å kontrollere og forebygge komplikasjoner som problematisk opioidbruk (ca

10 prosent) eller bivirkninger som obstipasjon (omkring 50 prosent). Addiksjon (alvorlig problematisk opioidbruk), er sjelden, men kan forekomme og krever kvalifisert behandling.

Råd ved langvarig opioidbehandling for smerter

Ved nyoppståtte og konkrete smertetilstander som med sikkerhet kan forventes å bli sterke og vedvarende – og der ikke-opioide analgetika har utilstrekkelig effekt – er det hensiktsmessig å starte behandling med sterke og lengevirkende opioider fremfor svake og kortvirkende. Ofte utvikles kroniske smerter suksessivt, og vil til å begynne med behandles som akutt smerte. Når smerter som behandles med opioider vedvarer lenger enn forventet, bør pasientens smertesituasjon og opioidbruk revurderes nøye ved gjentatte forskrivninger. Ved daglig bruk av opioider kan det utvikles fysisk, kroppslig tilvenning etter to til fire uker. Abstinensubehag og sterkere smerter oppstår ved brå slutt eller rask nedtrapping av dosen.

En moderat og konstant dose med kortvirkende, svake opioider som ikke overskrider en minste døgntilførsel dose på 120 mg kodein eller 150 mg tramadol per døgn, er akseptabelt. Et eksempel er en fast utskrivning på 100 tabletter kodein/paracetamol-tabletter i måneden. Alarmklokker bør ringe dersom daglig dose er i ferd med å overstige nevnte doser. Ved døgntilførsel doser må det forventes samme typer bivirkninger, risiko for problematisk opioidbruk og toleranseutvikling for de svake som de sterke opioidene.

Hvis utskrivningen av svake opioider skal økes ut over 120 mg kodein eller 150 mg tramadol, må de samme overveielene gjøres som hvis man velger å skifte til lengevirkende, sterke opioidpreparater (se seleksjon av pasienter nedenfor). Det er trolig minst risiko for problematisk opioidbruk og iatrogen påført feilbruk (se FAKTARUTE 2) når daglig totaldose er lavest mulig, og når pasienten får en langsamt innsettende, jevn, langvarig og gradvis avtakende opioidvirkning.

FAKTARUTE 1

Addiksjon (alvorlig problematisk opioidbruk)

En internasjonal definisjon på «addiction» er denne: *En primær, kronisk nevrobiologisk sykdom med genetiske, psykososiale og miljømessige faktorer som påvirker både utviklingen og manifestasjonene. Den er karakterisert av atferd som inkluderer redusert kontroll over bruk av vanedannede medisin, tvangsmessig bruk, fortsatt bruk til tross for fare, og sug etter mer («craving»).*

Iatrogen påført feilbruk

Pasienter med kroniske smerter som får kortvirkende opioide analgetika, kan oppleve bare kortvarig smertelindring med påfølgende abstinens, økende smerter og ubehag. Pasientene vil snart ønske større og hyppigere doser. Dette blir ofte misoppfattet som begynnende addiksjon, men er i realiteten **iatrogen påført feilbruk**.

Pasienter som behandles med depot-opioider (tabletter eller plaster) vil også utvikle toleranse og kan etter hvert få økt dosebehov. De vil kunne oppleve smertegjennombrudd og akutt abstinens mot slutten av virketiden. Pasienten vil ønske doseøkning. Dersom dette feiltolkes som addiksjon, går det ut over den gjensidige behandler-pasient-tilliten. Dette kan oppstå en vanskelig og krevende situasjon for begge parter. Dette er også et **iatrogen påført feilbruk**.

FAKTARUTE 2

Seleksjon av pasienter for langvarig døgntilførsel opioidbehandling

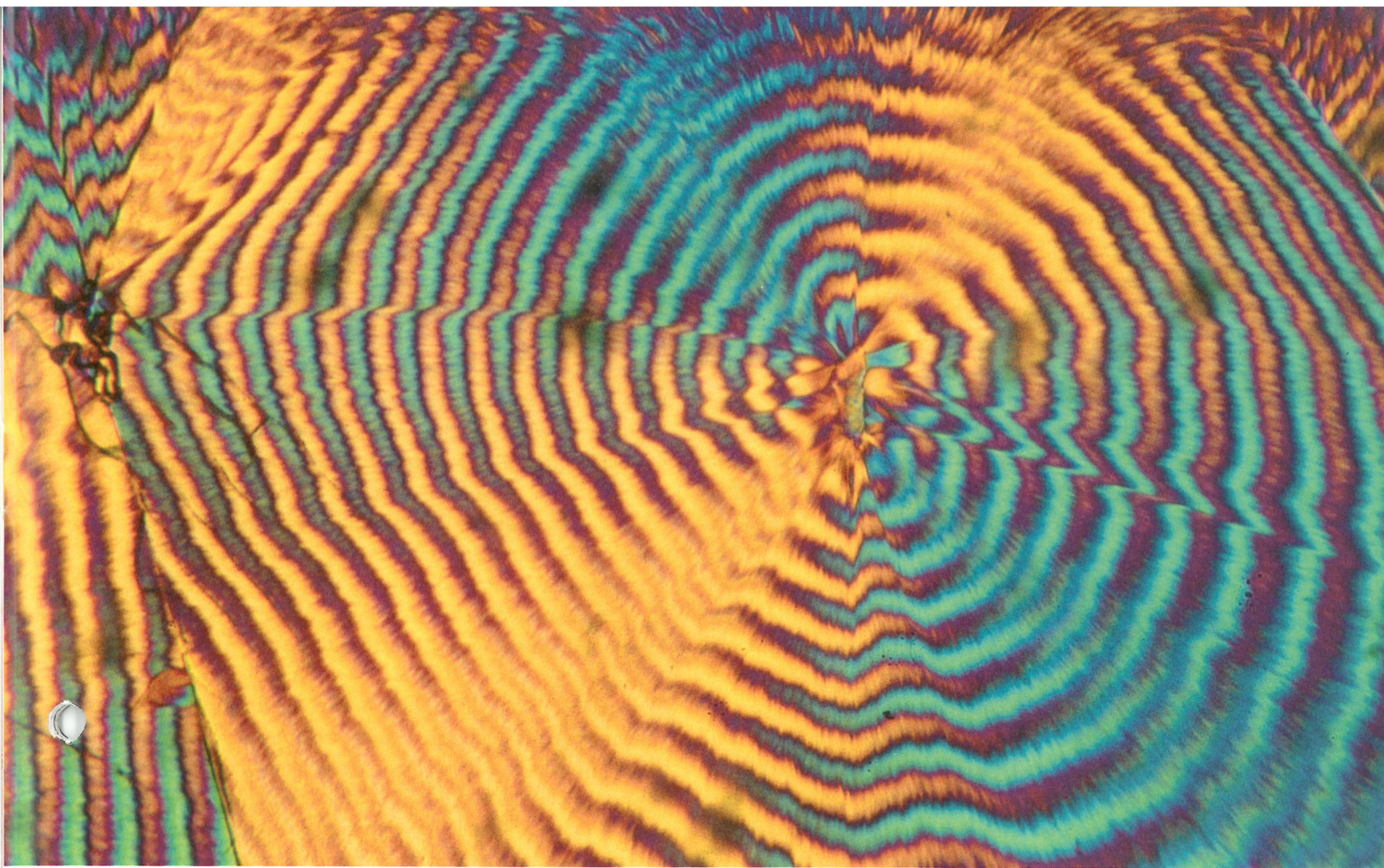
Smertetilstanden og pasientens livssituasjon skal være nøye kartlagt. Pasientens livskvalitet eller fysiske og psykiske funksjonsevne må være vesentlig redusert pga smertetilstanden. Mulig kausal behandling og rehabiliteringstiltak skal være forsøkt, likeledes andre ikke-medikamentelle og medikamentelle alternativer. Pasientens totale livssituasjon og evne til innsikt og ansvar, spiller også en vesentlig rolle for utfallet av opioidbehandlingen.

Kroniske smertetilstander som vanligvis responderer best på opioidbehandling er de som har påvisbar årsak, for eksempel artrose og nevropati. Også ved smertetilstander der årsaken er uklar, kan det være aktuelt å prøve ut opioidbehandling.

En del kroniske smertepasienter bør vanligvis ikke bruke opioider fast, fordi opioider virker dårlig og sannsynligvis vil påføre pasientene ekstra problemer. Eksempler er:

- Pasienter med sammensatte psykososiale problemer, i tillegg til sine smerter
- Pasienter med uklare, generaliserte kroniske smertetilstander
- Ved kronisk hodepine, bl.a. tensjonshodepine
- Pasienter som er avhengig av andre vanedannende legemidler eller vanedannende stoffer

Pasienter som starter på et standardisert opioidregime, bør seponere annen vanedannende medikasjon, evt. med unntak av sovemedisin. Yngre pasienter har noe større risiko for feilbruk og må vurderes ekstra grundig. Eldre pasienter utvikler sjeldnere problematisk opioidbruk, men er mer utsatt for bivirkninger som obstipasjon, sedasjon og



Krystallisert morfin, fotografert i polarisert lys under mikroskop (100x forstørrelse). Det er lett å krystallisere morfin, noe som forklarer at stoffet kan fremstilles rent fra opium med enkelt laboratorieutstyr. FOTO: LASZLO BORKA

svimmelhet. For eldre pasienter med et avklart smerte-problem av langvarig karakter, kan allmennlegen initiere prøvebehandling, følge opp et fast opioidregime og søke om blåreseptdekning.

Hvorvidt yngre pasienter skal starte utprøving av et strukturert opioidregime hos allmennlege eller hos spesialist, må vurderes i hvert enkelt tilfelle. Når det gjelder oppstart av sterke opioider bør hovedregelen være at spesialist er med i vurderingen. Uansett må pasienten ses av spesialist når det blir spørsmål om blåreseptdekning. Ved tvil om pasienter skal bruke opioider, bør pasienten vurderes ved en tverrfaglig smerteklinikk.

Prøvebehandling

En prøveperiode på fire til seks uker med godt planlagt og gjennomført opioidbehandling vil gi svar på om behandlingen medfører positive virkninger for smertetilstand, funksjonsevne eller livskvalitet. Fastlegen og pasienten skal alltid delta i vurderingen og beslutningen om oppstart og oppfølging av en prøveperiode med opioidbehandling, og om denne i neste omgang skal forlenges.

Pasienten skal informeres grundig om virkninger og bivirkninger av langvarig behandling med opioider. *Eksempel på skriftlig pasientinformasjon finnes i terapi-anbefalingen.*

Behandlingsmålene skal diskuteres med pasienten. Pasienten skal være enig i at disse må oppnås og vedlikeholdes for at opioidbehandlingen skal fortsette. Behandlingsmål kan være:

- meningsfylt smertelindring for pasienten. Dette kan evalueres muntlig med en numerisk skala fra null til ti (overbevisende forbedring kan være en nedgang på to intervaller på skalaen)
- generell bedring i velbefinnende og livskvalitet
- bedring i fysisk, mental eller sosial funksjon

Oppfølging av opioidbehandling

Dersom man etter en prøveperiode beslutter å fortsette med lengevirkende, sterke opioider, skal fastlegen eller stedfortreder ha ansvar for at en individuell behandlingsplan foreligger. Planen følges opp i nært samråd med pasienten. De samme forholdsregler gjelder dersom pasienten har brukt kortvirkende svake opioider, og man velger å øke dosen utover en minste døgntinuerlig dose.

Resepter skal bare skrives ut av én lege eller ett legekontor, og bare ett apotek skal benyttes. En godt informert pasient må være medansvarlig for overvåking av virkning og bivirkninger og for kontroll og oppbevaring av resepter og legemidler. Vurdering av virkninger og bivirkninger skal foregå fortløpende. Regelmessige kontroll- og vurderingsintervaller avtales.

Opioidbehandling anses ikke som livslang behandling, men skal revurderes ved hver kontroll. Om dosejustering til et forhåndsavtalt nivå ikke gir ønsket effekt, eller det oppstår bivirkninger som overskygger smertelindringen, skal opioidbehandlingen trappes ned og avsluttes.

Egnede opioidregimer

I. STERKE OG LENGEVIRKENDE OPIOIDER

Hos pasienter som ikke bruker opioider, er egnede startdoser 10–20 mg x 2 morfin depottabletter, 5–10 mg x 2 oksykodon depottabletter og 5–10 mikrogram per time buprenorfin plaster (sju dagers varighet). Fentanyl plaster (ca. tre dagers varighet) 12 mikrogram pr. time er mer potent og bør benyttes med forsiktighet. Hvis pasienten allerede har brukt svake kortvirkende opioider, trengs erfaringsmessig 50–100 prosent høyere doser enn dem som er angitt over.

Generelt skal pasienter som bruker depottabletter eller plaster, ikke bruke hurtig- og kortvirkende opioider i tillegg. Unntaket fra regelen er kreftrelatert smerte, der hurtigvirkende opioider anbefales som et supplement ved gjennombruddssmerter. Smertetopper bør fortrinnsvis behandles med ikke-opioide analgetika eller med ikke-medikamentelle tiltak. Ved spesielt vanskelige tilfeller bør legen henvise til en tverrfaglig smerteklinikk.

Ved kontinuerlig opioidbehandling bør et tillegg med paracetamol, antiepileptikum, SSNRI eller TCA vurderes. TCA kan hjelpe ved søvnproblemer, men man må være oppmerksom på faren for serotoninerge-symptomer eller det mer sjeldne serotoninerge syndrom ved kombinasjon med tramadol. Ved mistenkt nevropatisk smertekomponent er det spesielt aktuelt å kombinere med antiepileptika, SSNRI (selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere) eller TCA (trisykliske antidepressiver).

Ved toleranseutvikling kan man vurdere dosejustering. Ingen sikker maksimaldose kan angis for de sterke opioidene. Ved økende doser kan kontrollproblemer tilta. Faren for bivirkninger som for eksempel hormonforstyrrelser (se senere) må diskuteres med pasienten. Dårligere smertelindring kan skyldes opioid-indusert hyperalgesi. Ved opioid-

indusert hyperalgesi må opioider seponeres. Det kan være aktuelt å starte igjen med et annet opioid, for eksempel metadon. Slike pasienter bør behandles ved smerteklinikk med spesiell erfaring i opioidbehandling.

II. SVAKE OG KORTVIRKENDE OPIOIDER

Hvis man velger å øke dosen med kortvirkende, svake opioider ut over en minste døgkontinuerlig dose, bør et strukturert opplegg slik som beskrevet for lengevirkende opioider, innføres. En del pasienter med sterke, langvarige smerter har betydelig smertevariasjon og ikke behov for full dekning med opioider. Eksempler er smerter i forbindelse med fysisk aktivitet og nattlige smerter. Ved smerter utløst av fysisk aktivitet er et alternativ å bruke korttidsvirkende opioider. Alternativet ved nattlige smerter er depottabletter om kvelden.

Hvis kodein virker dårlig, bør man være oppmerksom på at nesten 10 prosent av pasientene har redusert metaboliserings-evne til morfin. For tramadol er det tilsvarende problemer når det gjelder genetiske forskjeller i leverens enzymaktivitet. Tramadol, som har tilsvarende tilvenningsfare som kodein, bør fortrinnsvis gis som depotpreparat. Dosene bør ikke overskride 240 mg kodein, tilsvarende åtte kodein/paracetamol tabletter, eller 300 mg tramadol per døgn. Større doser medfører fare for hhv. paracetamoltoksitet og serotonin syndrom. Kontrollproblemer og fare for iatrogen feilbruk øker også erfaringsmessig ved et stort antall tabletter. Dekstropropoksyfen anbefales ikke for langvarige smerter pga. høy toksitet, spesielt ved samtidig alkoholinntak.

III. ANNEN OPIOIDBEHANDLING

Petidin og ketobemidon anbefales ikke pga. kort virketid og høy risiko for problematisk feilbruk. Injeksjoner av opioide analgetika må ikke brukes som langtidsbehandling på grunn av stor fare for problematisk opioidbruk, feilbruk og risiko for andre komplikasjoner. Hydromorfon depotkapsler og metadon er alternativer som smerteklinikker kan benytte i spesielle tilfeller.

Pasienter på langvarig opioidbehandling som får akutte smerter pga skade, operasjon eller akutt medisinsk sykdom, trenger høyere doser enn pasienter som ikke bruker opioi-

Praktisk konverteringstabell for opioider til bruk i allmennpraksis

FAKTARUTE 3

1 Paralgin Forte (PF) tilsvarer ca 5 mg morfin = ca 50 mg Tramadol

4 PF/døgn = ca 20 mg Dolcontin/døgn = 10 mg Oxycontin/døgn = ca 10 mikrogram/time Norspan = ca 150/200 mg Tramadol / Tramagetic / døgn

8 PF/døgn = 3/400 mg Tramadol/døgn = ca 40 mg Dolcontin/døgn = ca 20 mikrogram/time Norspan = 12,5 mikrogram/time Durogesic = 20 mg Oxycontin /døgn

80 mg Dolcontin/døgn = ca 40 mg Oxycontin/døgn = ca 25 mikrogram/time Durogesic

der. Individuell titrering til effektiv smertelindrende dose er alltid nødvendig. Når smertene går tilbake må det legges en nedtrappingsplan slik at en ikke ender opp med at langtidsdosen blir høyere enn før den aktuelle hendelsen.

Vanlige bivirkninger ved langtidsbehandling

Opioidindusert gastrointestinal dysfunksjon med langsom ventrikkeltømmning, kvalme, refluks, dyspepsi og obstipasjon forekommer hyppig. Obstipasjon forebygges eller lindres med daglig fibertilskudd og mykgjørende midler som laktulose. Sekresjons- og peristaltikkstimulerende laksantia (bisakodyl eller sennaglykosid) vil ofte være nødvendig en til to ganger per uke. I uttalte tilfeller er det nødvendig med en kombinasjon med sterkerevirkende midler (osmotisk laksantium som makrogol eller kontaktlaksantium som natriumpikosulfat).

Langvarig opioidbehandling kan også ha negative virkninger på endokrine funksjoner, bl.a. med senket testesteronproduksjon og svekket libido hos begge kjønn. Immunologiske funksjoner kan hemmes. Depresjon og nedstemthet (anhedoni) er ikke uvanlig, og kan vedvare lenge etter seponering av opioidbehandling. Akutt overdosering med uttalt respirasjonsdepresjon og sedasjon kan også skje i forløpet av en langvarig behandling.

Bilkjøring er ikke automatisk utelukket ved langvarig opioidbehandling. Det er pasientens og legens felles ansvar å avgjøre om pasienten er i stand til å kjøre bil på en forsvarlig og trygg måte. Om pasienten bruker sedativa eller anxiolytika i tillegg til opioid, er bilkjøring vanligvis ikke tilrådelig.

Problematisk opioidbruk og addiksjon

Bruk av benzodiazepiner og karisoprodol (trukket fra det norske markedet i 2008) har ingen plass ved langvarig smertebehandling og vil øke faren for utvikling av addiksjon (SE FAKTARUTE 1). Pasienter med rusmiddelavhengighet skal også gis god smertebehandling, men opioidbehandling skaper som regel ytterligere problemer. Dette er spesielt krevende, og et samarbeid mellom rusmiddelpoliklinikk og tverrfaglig smerteklinikk vil være nødvendig.

Risikoen for feil og problematisk opioidbruk må nøye vurderes før prøvebehandling startes. Ved evt. videreføring må nye vurderinger gjøres regelmessig minst en gang i året. Når en smertepasient utvikler problematisk opioidbruk og fortsatt opioidbehandling finnes indisert, må trygges rammer og kontrollert utlevering sikres. Om tilliten mellom behandler og pasient er blitt svekket, kan porsjonsutlevering av opioid fra apoteket og hjelp fra en tverrfaglig smerteklinikk være aktuelt.

Dersom feil opioidbruk fortsetter tross ovenstående tiltak, kan opioidmedikasjonen noen ganger trappes ned og avsluttes på en enkel måte. Andre ganger må avvenningen skje som ledd i en strukturert poliklinisk behandling. Helst bør det samarbeides med en ruspoliklinikk.

Blå resept for opioider ved behandling av langvarige smertetilstander hos pasienter med antatt normal livsprognose

- Det er et generelt vilkår at en grundig smertevurdering skal være utført
- Opioider vil ikke være forhåndsgodkjent for refusjon for denne pasientgruppen. Det er utarbeidet et eget søknadsskjema for opioider, og søknadene sendes til NAV Helse-tjenesteforvaltning for behandling. Alle vedtak på opioider er tidsbegrenset til to år.
- I tillegg til standardopplysninger om smertetilstanden, hvilken behandling som er forsøkt tidligere, og hvilken spesialist som har instituert behandlingen, skal følgende opplysninger fremgå av spesialisterklæringen/søknaden om opioider:
 - Erklæring om at det foreligger en behandlingsplan
 - Angivelse av dosering eller et dosespenn for opioidet som skal benyttes
 - Erklæring om at faren for avhengighet er vurdert som underordnet pasientens behov for behandling
 - Konkret angivelse av hvilke leger/legekontor eller sykehusavdeling som kan forskrive opioidet på blåresept til den enkelte pasient
- Ved oppstart av opioidbehandling, er hovedregelen for refusjon at relevant spesialist skal ha sett pasienten og vært med på oppstart av behandlingen. Spesialisten søker på vegne av pasienten.
- Videre er det krav om at relevant spesialist fremlegger ny søknad dersom behandlingen endres (for eksempel nytt virkestoff), eller hvis doseringen endres ut over den angitte doseringen i pasientens vedtak.
- Allmennlegen kan fremlegge ny søknad på vegne av pasienten når et tidsbegrenset vedtak utløper. Dette gjelder kun dersom behandlingen er i tråd med pasientens tidligere vedtak. Det skal da fremgå av søknaden at videre behandling skjer i samråd med relevant spesialist. Søknad fra allmennlege, hvor det fremgår at behandlingen er startet i samråd med relevant spesialist, kan gi rett til refusjon for pasienter over 75 år med avklart smerteproblem av langvarig karakter.

Referanse

1. Bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander – en oppdatering. Statens legemiddelverk, 2008 (www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_69108.aspx)