

Legemidler i praksis

Opioidrotasjon og metadon i smertebehandling

Ved kreftsmarter og kroniske, ikke-maligne smerter hender det at opioid-behandling ikke gir en akseptabel balanse mellom bivirkninger og smertelindring. Når annen behandling ikke er effektiv eller ikke er mulig, kan bytte til et annet opioid, såkalt opioidrotasjon, være en aktuell strategi for å oppnå adekvat smertelindring. I slike situasjoner er metadon mye brukt.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Olav Magnus S. Fredheim*

olav.m.fredheim@ntnu.no

Kristin Moksnes Husby

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim

Stein Kaasa

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
og

Seksjon lindrende behandling

Kreftavdelingen

St. Olavs Hospital

Petter C. Borchgrevink

Pål Klepstad

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
og

Klinikk for anestesi og akuttmedisin

St. Olavs Hospital

* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling
Sandnessjøen sykehus
Prestmarkveien 1
8800 Sandnessjøen

Mange kreftpasienter får i sykdomsforløpet smerter som krever behandling med sterke opioider, dvs. trinn 3 på WHO's smertetrapp. Nyere norske studier viser imidlertid at mange har sterke smerter selv om de får opioidbehandling (1). Dette kan forklares av flere forhold – mangelfull diagnostikk, dårlig oppfølging eller at opioidene ikke blir brukt optimalt. I behandlingen av sterke smerter må også psykologiske og sosiale faktorer tas med i vurderingen. Dokumenta-

sjonen av ulike behandlingsmetoder for kreftsmarter er nylig vurdert av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (2).

Riktig oppstart, dosetitrering, vedlikeholdsbehandling og behandling av gjennombruddssmerter med sterke opioider er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (3). Når opioidbehandling i tråd med disse retningslinjene ikke fører til akseptabel balanse mellom smertelindring og bivirkninger, er det nødvendig med en ny totalvurdering av smertetilstanden. Den bør omfatte nytt anamneseopptak, ny klinisk undersøkelse og supplerende bildeundersøkelser. Kombinasjoner med andre aktuelle analgetika eller andre behandlingsmåter bør vurderes. Onkologisk behandling, som stråleterapi, kjemoterapi eller hormonterapi, kan være indisert ved en rekke smertetilstander som skyldes kreftsykdom. For pasienter der man etter fornyet smertediagnostikk ikke finner gode alternativer til opioider, kan man vurdere å bytte administrasjonsmåte eller sette vedkommende på et annet opioid – opioidrotasjon. Ved kvalme/oppkast eller mistanke om dårlig absorpsjon bør man gå over til subkutan infusjon eller plaster. Klinisk erfaring tilsier også at det hos terminalt syke kreftpasienter med dårlig respons på peroral behandling kan være nyttig å bytte til subkutan infusjon. Ved kraftige smerter og behov for umiddelbar effekt bør man i samråd med smerteklinikk eller palliativt enhet vurdere å gi pasientene en blanding av morfin og lokalanestetika intratekalt eller epiduralt.

Det mangler gode klinisk kontrollerte studier der man har evaluert effekten av opioidrotasjon, men mange ukontrollerte studier støtter klinisk erfaring om at en del pasienter har stor nytte av å bytte opioid (4). I de fleste publiserte studiene omtales bytte fra morfin til metadon.

Mulige årsaker til effekt av opioidrotasjon

Årsaken til at bytte fra ett opioid til et annet hos en del pasienter kan gi bedret smertelindring og/eller mindre bivirkninger, er ikke sikkert klarlagt. Aktuelle mekanismer er opioidenes ulike bindingsprofiler til opioidreseptorene, effekt på andre reseptorer enn μ -opioidreseptoren eller fravær av toksiske metabolitter. Videre vet man at det finnes interindividuelle genetiske forskjeller som har betydning for medikamentomsetningen og konfigurasjonen til opioidreseptorene. Det er vist at forskjeller i arvematerialet forklarer ulikt behov for morfin hos kreft-

pasienter (5), og at forskjeller i genotype er assosiert med nødvendigheten av å bytte fra morfin til andre opioider (6). In vitro-forsøk viser at metadon virker som en NMDA-reseptorantagonist. Hypotesen om at metadon derfor virker bedre mot nevropatisk smerte enn andre opioider, er imidlertid ikke bekreftet i kliniske studier.

Hva skal man bytte til?

Ved alvorlig nyresvikt med opphopning av toksiske metabolitter bør man bytte til et medikament uten kjente aktive metabolitter, slik som fentanyl eller metadon. Oksykodon har aktive metabolitter, men det er foreløpig uavklart hvilke konsekvenser opphopning av disse har ved nyresvikt. Det finnes ingen kontrollerte studier der forskjellige typer medikamenter ved opioidrotasjon er sammenliknet, men det er rapportert at pasienter har ulike preferanser for de hyppigst brukte opioidene (7). En rotasjon mellom disse kan derfor være en alternativ strategi til metadon. Hvis det ikke er effekt av den første opioidrotasjonen, kan man ha nytte av å gjennomføre flere rotasjoner (8).

Hvordan bytte?

Når man veksler mellom ulike opioider og administrasjonsformer, er det viktig å være klar over at det er interindividuelle forskjeller i peroral biotilgjengelighet og halveringstid for alle opioidene (9). Disse forholdene gjør at ekvianalgetisk doseratio varierer fra pasient til pasient og at doseratio fra preparatomtaler, Felleskatalogen eller tabeller i lærebøker må brukes med stor forsiktighet. Mange slike tabeller er basert på enkelt-doser og gjenspeiler ikke forholdene i en pasientpopulasjon under langtidsbehandling. Tabell 1 viser ekvianalgetiske doser for de vanligste opioidene. I de tilfellene der man har observert toleranseutvikling forut for bytte av opioid, må man ved dosering av det alternative opioidet være oppmerksom på at det ikke nødvendigvis er fullstendig



Hovedbudskap

- Ulike pasienter responderer ulikt på ulike opioider
- Bytte av opioid kan gi bedret smertelindring
- Metadon er et alternativ når de vanligst brukte opioidene ikke er effektive

kryss toleranse. Forskjellene i halveringstid gjør også at ulike pasienter har behov for ulike doseringsintervaller for å oppnå stabil smertelindring.

Selv om det er rapportert forskjellige måter å gjennomføre opioidrotasjon på, er de ulike måtene så langt ikke blitt sammenliknet i kontrollerte studier. I hovedsak kan byttene skje på tre måter: Pasienten konverteres umiddelbart til det nye opioidet (kalt «stop and go»), konverteringen skjer gradvis over noen dager eller den gjennomføres gradvis over uker. Uansett hvordan man roterer, er det alltid nødvendig å begynne med en lav dose av det nye opioidet og titrere dosen opp til tilfredsstillende effekt. Pasienten må informeres nøye om at det ofte tar tid å titrere seg frem til optimal dose. For bytte mellom de vanligste opioidene, dvs. morfin, oksykodon og fentanyl, er ekvivalengetiske doser rimelig godt kjent og halveringstidene tilstrekkelig forutsigbare til at bytte kan skje etter «stop-and-go-metoden» dersom pasientene bruker lave til moderate doser med opioider, dvs. inntil 300–400 mg morfin peroralt eller tilsvarende morfinkvivalenter. For bytte til metadon er et skifte over tre dager med gradvis reduksjon av dosen av det ene opioidet samtidig med en opptrapping av dosen av det nye opioidet mye brukt (10). Den samme strategien anbefales også ved rotasjon til andre opioider enn metadon dersom utgangsværdien er over 300–400 mg morfin peroralt eller tilsvarende morfinkvivalenter. Et eksempel på opioidrotasjon til metadon er vist i figur 1.

Metadon

Metadon ble opprinnelig utviklet som et smertestillende medikament og var lenge mye brukt i smertebehandling på grunn av lang halveringstid. Etter introduksjonen av depotformuleringer av andre opioider er midlet hovedsakelig blitt brukt i substitusjonsbehandling av rusmiddelmissbrukere. Fra midten av 1990-årene er metadon i økende grad blitt tatt i bruk ved opioidrotasjon, både til kreftpasienter og til pasienter med normal livsprognose som har kroniske smerter.

Metadon har en meget variabel farmakokinetikk, og halveringstiden er rapportert å være mellom 12 og 60 timer (9). Mens det i legemiddelassistert rehabilitering er vanlig å administrere midlet en gang daglig, er det i smertebehandling nødvendig å dosere flere ganger i døgnet, som regel tre eller fire. Foreløpig er det ikke kjent hvorfor metadon må doseres så hyppig for å gi stabil smertelindring. Den variable halveringstiden gjør at pasienter må følges tett i forbindelse med oppstart og dosejusteringer for å unngå overdosering. Hos dem med lengst halveringstid vil det skje en akkumulasjon over lang tid, slik at det kan ta en uke eller mer å nå farmakologisk likevekt. Pasientene bør følges opp daglig, og personer som bor alene og ikke har et godt nettverk, bør innlegges i denne

Figur 1

Omregning til morfin peroralt for å bruke ratiotabell:
120 mg morfin subkutant = 120 x 3 mg morfin peroralt = 360 mg morfin peroralt/døgn

Omregning til total metadondose og per dosering:
360 mg morfin peroralt/8 (8 : 1) = 45 mg metadon peroralt/døgn
45 mg metadon/3 doser = 15 mg metadon per dose

Dag 1:	80 mg morfin subkutant/døgn 5 + 5 + 5 mg metadon/døgn	Dag 1	Dag 2	Dag 3
Dag 2:	40 mg morfin subkutant/døgn 10 + 10 + 10 mg metadon/døgn	Metadon		
Dag 3:	Morfin seponeres 15 + 15 + 15 mg metadon/døgn	Morfin		

Eksempel på opioidrotasjon. Man går fra morfin subkutant til metadon peroralt over tre dager

Tabell 1 Ekvivalengetiske doser for ulike opioider. Ved bytte av opioid eller administrasjonsmåte må man være oppmerksom på at verdiene kan variere betydelig individer imellom

Preparat og administrasjonsmåte	Ekvivalengetisk dose
Morfin peroralt	60 mg
Morfin intravenøst/subkutant	20 mg
Oksykodon peroralt	30 mg
Oksykodon intravenøst/subkutant	15 mg
Hydromofon peroralt	8 mg
Metadon peroralt	Se tabell 2
Metadon intravenøst/subkutant	$\frac{3}{4}$ av peroral dose
Fentanyl transdermalt ¹	100 µg/t per 350 mg morfin peroralt/døgn

¹ Se preparatomtale i Felleskatalogen for detaljer

perioden, spesielt ved bruk av høye doser. Fordi det går kort tid fra peroral administrasjon til effekt kan metadon også brukes mot gjennombruddssmerter, men ved gjentatt administrasjon er faren for akkumulasjon på grunn av den lange halveringstiden stor. Ved bytte fra andre opioider til metadon må man være oppmerksom på at ekvivalengetiske doseratioer i artikler om opioidrotasjon avviker betydelig fra verdiene i de fleste lærebøker. Det er også holdepunkter for å anta at dose-ratioen er doseavhengig, slik at man ved høyere opioiddoser behøver forholdsvis mindre metadon enn forventet (10). Vi anbefaler derfor å begynne med en dose som er lavere enn beregnet ekvivalengetisk dose, sørg for mulighet til å ta ekstra metadon ved sterke smerter og deretter titrere dosen oppover om nødvendig. Tabell 2 viser et forslag til doseratioer for opioidrotasjon til metadon.

Det har vært rapportert tilfeller av torsades de pointes-arytmi under behandling med store doser metadon, og det er sprikende data for hvorvidt metadon i lave doser fører til økt QT-tid. Man bør derfor før oppstart nøye vurdere indikasjonen for å bytte til metadon dersom pasienten har kjente risikofaktorer for torsades de pointes-arytmi eller forlenget QT-tid. Statens legemiddelverk har anbefalt at man følger QT-tiden med EKG ved oppstart og doseendringer.

I Norge er metadon bare registrert for bruk i substitusjonsbehandling, men fra 1.1.2005 gis det refusjon etter § 5.22 for smertebehandling, på lik linje med andre opioider.

Metadon finnes som mikstur, injeksjonsveske og tablett. Bare 5 mg-tabletter er kommersielt tilgjengelig, men tablett med høyere dose kan produseres i apotek. Metadon kan være lokalirriterende, og ved bruk av injeksjonsveske i smertepumpe anbefales intravenøs fremfor subkutan injeksjon. Ved behandling i en kortere periode kan imidlertid subkutan administrasjon være aktuelt. Da må man være oppmerksom på irritasjonstegn og bytte injeksjonssted regelmessig. Biotilgjengeligheten for metadon peroralt er vanligvis 70–90 %. Metadon parenteralt bør derfor i begynnelsen doseres med $\frac{3}{4}$ av peroral dose.

Tabell 2 Veiledende ratio morfin-metadon ved opioidrotasjon. Ved parenteral administrasjon av morfin må dosen ganges med 3 for å finne tilsvarende peroral dose

Morfin peroralt (mg)	Morfin-metadon-ratio
30–90	4:1
90–300	6:1
300–600	8:1
600–1 000	10:1
> 1 000	12:1

I ulike retningslinjer for opioidbehandling av kreftpasienter anbefales rotasjon dersom førstelinjeopioideid ikke har tilfredsstillende effekt (11), og opioidrotasjon bør vurderes både ved kreftsmerte og andre smerter (12, 13). Verken genetiske tester eller kliniske karakteristika kan foreløpig forutsi enkelt-pasienters respons på de ulike opioidene. For opioidrotasjon er det ikke holdepunkter for å hevde at spesielle opioider er bedre egnet enn andre. Vi anbefaler derfor at leger bør ha et sterkt opioid som brukes fast som førstevalg og et annet sterkt opioid som man bytter til hvis andre tiltak ikke er aktuelle – det kan for eksempel være morfin og enten oksykodon, fentanyl eller hydromorfon. Opioidrotasjon til metadon bør kun utføres etter rådgivning fra smertesentre, palliative enheter eller andre med særlig kompetanse.

Oppgitte interessekonflikter: Pål Klepstad har mottatt støtte til faglig aktivitet fra Janssen-Cilag, Mundipharma og Nycomed. Stein Kaasa har mottatt støtte til faglig aktivitet fra Mundipharma og Janssen-Cilag. Øvrige forfattere har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Holtan A, Kongsgaard U, Ohnstad HO. Smerter hos kreftpasienter innlagt i sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 416–8.
- Kongsgaard U, Kaasa S, Dale O et al. Lindring av smerter hos kreftpasienter. Rapport nr. 9–2005. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005.
- Borchgrevink PC, Klepstad P, Kongsgaard U et al. Bruk av opioider mot sterke kreftrelaterede smerter. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 337–8.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Klepstad P, Dale O, Skorpen F et al. Genetic variability and clinical efficacy of morphine. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 902–8.
- Ross JR, Rutter D, Welsh K et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. Pharmacogenomics J 2005; 5: 324–36.
- Allan L, Hays H, Jensen NH et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. BMJ 2001; 322: 1–7.
- Quang-Cantagrel N, Wallace MS, Magnuson SK. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. Anesthesia Analg 2000; 90: 933–7.
- Anderson R, Saiers JH, Abram S et al. Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas. J Pain Symptom Manage 2001; 32: 397–406.
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? J Clin Oncol 1998; 16: 3216–21.
- Hanks GW, de Conno F, Cherny N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84: 587–93.
- de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 378–84.
- Fredheim O, Kaasa S, Dale O et al. Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine months follow-up study. Palliat Med 2006; 20: 35–41.