

# Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

## – Rekommendationer

### Inledning

Långvarig användning av starka opioider är framför allt indicerad vid behandling av svår smärta vid cancerrelaterade smärttillstånd. I vilken utsträckning starka opioider skall användas vid andra långvariga smärttillstånd innebär en svår avvägning avseende effekt kontra biverkningar. Klinisk erfarenhet talar för att det i enstaka fall kan vara aktuellt att använda starka opioider även vid icke-cancerrelaterade tillstånd. Sådan behandling skall emellertid användas mycket restriktivt och endast i noggrant selekterade fall.

### Sammanfattning

- Användning av starka opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta bör fortfarande betraktas som en undantagsbehandling.
- Smärtdiagnos och smärtmekanism skall vara fastställda innan eventuell behandling initieras.
- Smärtan måste ha visats vara opioidkänslig.
- Behandlingen bör endast omfatta orala beredningsformer.
- Kausal behandling skall ha bedömts ej vara möjlig.
- Andra behandlingsalternativ bedöms ej ge tillfredsställande smärtlindring.
- Om ett multidisciplinärt smärtrehabiliteringsprogram med kognitiv-beteendeterapeutisk inriktning är tillgängligt och bedömts indicerad skall detta prövas innan behandling med starka opioider påbörjas.
- Risken för beroende hos den enskilda patienten måste värderas före behandlingsstart.
- Beroendenaspekten bör fortlöpande beaktas under behandlingens gång.
- Om ett opioidberoende uppstått skall adekvata behandlingsprinciper initieras och följas.
- Det åvilar varje läkare som påbörjar en opioidbehandling att tillse att en behandlingsplan finns och följs.
- Den läkare som initierat behandlingen har också det fortsatta behandlingsansvaret till dess detta överlämnats till kollega.
- Patienten bör informeras ingående såväl muntligt som skriftligt om riskerna med långvarig opioidbehandling. Upprättande av kontrakt med definierade mål kan övervägas.

### Definitioner och klassificering av långvarig smärta

#### Inledning

Med långvarig smärta avses här kontinuerlig eller intermittent smärta som pågått mer än tre till sex månader eller kvarstår efter det att den normala läkningsprocessen avslutats.

Läkemedel är endast en del av en optimal strategi

för behandling av långvarig smärta. Andra viktiga komponenter är förhållningssätt, helhetssyn och tillgång till alternativa behandlingsstrategier. Det är vanligt att smärttillstånd inte kan behandlas till smärtfrihet men målet måste vara att hjälpa patienten till ett funktionellt och värdigt liv. Behandlingen skall alltid styras av resultatet av en smärtanalys, som inkluderar de faktorer som påverkar och styr smärtan och smärtupplevelsen. Detta kräver också kartläggning av psykosociala faktorer och att smärttillståndet analyseras och karakteriseras med avseende på mekanism och prognos.

Val av behandling sker i samråd med patienten och omfattar överväganden av patientens psykosociala, kognitiva och existentiella situation. Hur patienten kan hantera sin livssituation som smärtpatient (coping-förmåga) är av största betydelse.

#### Förekomst

Långvariga smärttillstånd är mycket vanligt förekommande, vilket avspeglas inom primärvården där 20-30% av patienterna har smärta som föranlett någon form av medicinsk åtgärd. Nästan 40% av dessa uppvisar smärta med en duration längre än tre månader. Medelåldern bland smärtpatienter i oselektad vård har rapporterats ligga omkring 56 år (95% CI 55,3-57,7). Samtliga åldersgrupper är dock representerade. Diagnospanoramata domineras av muskuloskeletal smärta, såsom led-, nack- och ryggvärk samt mjukdelssmärter. Neuropatiska smärtinslag är inte ovanliga och diagnostiseras ibland först vid konsultation hos smärtläkare eller neurolog.

#### Mekanismbaserad klassificering av långvariga smärttillstånd

En utgångspunkt för klassificering av långvariga smärttillstånd bör vara mekanismen bakom smärtan snarare än lokaliseringen eller den sjukdom som framkallar den (Faktaruta I). Korrekt klassificering är viktigt inte minst ur terapeutisk synvinkel eftersom mekanismen är av avgörande betydelse för valet av såväl farmakologisk som icke farmakologisk behandling. Ofta föreligger en kombination av flera olika mekanismer.

#### Faktaruta I. Kliniska smärtkategorier

- **Nociceptiv smärta:** Orsakas av vävnadsretning som aktiverar smärtreceptorer (nociceptorer).
- **Neurogen smärta eller neuropatisk smärta:** Orsakas av skada eller dysfunktion i perifera eller centrala delar av nervsystemet. Smärtans utbredning motsvarar neuroanatomiska strukturer. Förutom smärtan föreligger vanligen även sensibilitetsrubbningsar.
- **Smärta av oklar orsak** (tidigare benämnd idiopatisk smärta).
- **Psykogen smärta:** Smärta, där psykisk ohälsa såsom depression, ångestsyndrom och schizofreni spelar en dominerande roll.

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Utöver denna klassificering tillkommer värdering av smärttillståndets psykologiska och sociala konsekvenser innefattande eventuell förekomst av somatoformt smärtsyndrom (pain disorder, enligt klassifikationen DSM IV).

### Smärtanalys

Anamnes med noggrann smärtbeskrivning, allmän och neurologisk undersökning, inklusive prövning av hudens känsel samt psykosocial bedömning, ger oftast en god uppfattning om vilken typ av smärta patienten har. Smärtanalysen bör alltid inkludera en bedömning av om det föreligger ett somatoformt smärtsyndrom eller psykologiska faktorer som primärt styr patientens smärta då dessa kan vara avgörande för val av behandling. Det är viktigt att smärtanalysen upprepas eftersom bakomliggande mekanismer kan förändras (Faktaruta II).

### Faktaruta II. Smärtanalys vid långvarig smärta

- Anamnes, somatisk diagnos
- Kartläggning av orsaker och mekanismer, vid behov även farmakologisk analys
- Kliniska fynd inklusive neurologisk undersökning och/eller funktionell undersökning av rörelseorganen
- Smärtbeskrivning (frågeformulär, skattningsskalor till exempel visuell analogskala (VAS), smärteckning, smärtdagbok)
- Penetration av den psykosociala situationen (inklusive arbetslivssituation)
- Bedömning av funktionsförmåga/aktivitetsförmåga och livskvalitet
- Prognos

### Smärttillståndens opioidkänslighet

Resultat från kliniska studier och klinisk praxis har visat att det föreligger stora skillnader mellan olika smärtyper avseende smärtlindring med opioider. I synnerhet gäller detta i akuta situationer och vid kortvarig behandling då nociceptiv smärta svarar bra på opioider medan neurogen smärta ofta svarar dåligt eller inte alls. En del nociceptiva smärttillstånd kan lindras framgångsrikt långa tider medan behandlingseffekten avtar vid andra former, framför allt när centralnervösa mekanismer som central sensitisering och/eller disinhibition tillkommit.

Vid långvarig neurogen smärta är opioidsvaret ofta svagare eller kan till och med saknas helt (evidensgrad 2). Skillnaderna i opioideffekt anses bero på olikheter i de patofysiologiska mekanismerna, vilket ger upphov till skillnader i doseffektsambandet.

Vid smärta av oklar genes samt då psykogena faktorer spelar en viktig roll, är långtidseffekterna av

starka opioider vanligen ogynnsamma. Opioider bör därför undvikas till dessa patienter.

Vid analys av opioidernas smärtlindrande effekt är det viktigt att skilja mellan deras effekt på smärtans sensoriska (rent analgetiska effekter) och affektiva (sederande ångestdämpande effekter) komponenter. Det bör observeras att den sederande som opioiderna kan ge inte i sig innebär analgesi/smärtlindring.

### Opioidtest

Innan behandling med starka opioider startas rekommenderas att ett opioidtest genomförs (rekommendationsgrad C). Det bör utföras av eller i samverkan med specialist i smärtlindring (rekommendationsgrad D). Testet kan göras med parenteral eller oral tillförsel. Ett positivt utfall har osäkert prognostiskt värde avseende behandlingseffekt (evidensgrad 4). Ett negativt utfall förefaller däremot prognostisera en otillräcklig behandlingseffekt och opioider bör således undvikas. Motsvarande synsätt skulle kunna tillämpas vid ställningstagande till långtidsordination av svaga opioider.

Opioidtest kan utföras enligt särskilda protokoll inkluderande regelbunden smärtskattning och biverkningsregistrering. Intravenösa opioidtest bör genomföras av smärtspecialist under adekvat övervakning. Reversering med naloxon kan även ibland ingå vid intravenös test. Oralt test kan genomföras av behandlande läkare, gärna i samråd med smärtspecialist.

## Opioidernas farmakologi

### Bakgrund

Vanligen indelas opioidanalgetika i "svaga" (kodein, dextropropoxifen) och "starka" (morfin, ketobemidon, petidin, oxykodon, metadon, hydromorfon, fentanyl samt den partiella agonisten buprenorfin). Tramadol som är en svag my-receptoragonist och neural återupptagshämmare kan möjligen räknas till de "svaga" opioiderna. Indelning i "svaga" och "starka" opioider är traditionell och betingas främst av förhållandet mellan analgetisk effekt och biverkningar. Svaga opioider har lägre potens jämfört med starka men risken för toleransutveckling och beroende är likväl betydande. Ytterligare substanser finns men dessa kommer ej att beröras i rekommendationstexten.

Användningen av starka opioider i Sverige vid såväl cancer som icke-cancerrelaterade smärttillstånd har ökat under perioden 1997-2000. Inom gruppen starka opioider dominerar idag morfin följt av ketobemidon och fentanyl. Fenatanylanvändningen har ökat markant under senare år och ligger nu på samma nivå som ketobemidon. Inom gruppen svaga opioider har förbrukningen varit relativt konstant

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

under samma period. Här dominerar fortfarande dextropropoxifen och kodein även om det syns en viss trend till minskad försäljning av dextropropoxifen och ökad försäljning av tramadol.

### Verkningsmekanism

Den allmänt accepterade indelningen av opioidreceptorer bygger på de farmakologiskt urskiljbara opioidklasserna  $\mu$ ,  $\delta$  och  $\kappa$ . Exempel på fysiologiska funktioner som normalt påverkas av det endogena opioidsystemet anges i Faktaruta III. Molekylärbiologisk forskning har visat att det finns underlag för ytterligare strukturbaserad subklassificering, men den kliniska betydelsen av detta är för närvarande oklar. Skillnader respektive likheter i de olika opioidernas farmakologiska profil skulle kunna förklaras med olikheter i effekter på de olika opioidreceptorerna och deras subtyper.

En annan viktig indelningsgrund för opioiderna är deras verkan som antagonist eller agonist. Merparten av substanserna är rena agonister på  $\mu$ -receptorn. Den enda kliniskt använda partiella agonisten i Sverige är buprenorfin. En speciell substans i gruppen är tramadol vars verkningsmekanism inte är helt klarlagd men som utöver opioideffekt även kan inkludera effekter på monoaminerga system.

Klinisk erfarenhet talar för att toleransutvecklingen kan vara olika för olika opioider. Här föreligger även uttalade skillnader mellan individer. Detta har utnyttjats kliniskt och givit upphov till företeelsen "opioidrotation" vilken syftar till att genom byte av opioid försöka undvika eller komma till rätta med toleransutveckling och därmed dosökning samt att bibehålla effekt med färre antal biverkningar. När problem uppstår vill man med detta förfarande uppnå en jämförbar analgetisk effekt med färre biverkningar. Principen är av intresse men den vetenskapliga dokumentationen är ännu svag.

### Faktaruta III. Fysiologiska funktioner som normalt påverkas av det endogena opioidsystemet

- Nociception, stämningsläge, ångestnivå och depression
- Belöningssystem/eufori
- Immunsvär
- Endokrina system inklusive könshormon
- Gastro-intestinalfunktion inklusive motilitet
- Andning
- Inläring
- Minnesfunktion
- Loco motorsystemet
- Stress och stressvar

### Kinetik och metabolism

En optimal och ändamålsenlig användning av opioidanalgetika förutsätter kunskaper om de faktorer som påverkar opioidernas kinetik och farmakodynamik. Utöver skillnader mellan individer kan tillstötande patofysiologiska processer leda till förändringar i absorption, distribution, metabolism och utsöndring vilket kan få avgörande betydelse för val av dos, doseringsintervall samt typ av opioid. Ofta används även andra läkemedel samtidigt vilket ytterligare komplicerar behandlingen. Samtliga faktorer måste särskilt beaktas hos den äldre patienten där biverkningsrisken är hög. Äldre patienter har också en ökad känslighet för den analgetiska effekten och försämrad eliminationsförmåga varför lägre doser ofta kan användas.

Samtliga opioidanalgetika metaboliseras. Flera såsom morfin, kodein, dextropropoxifen och tramadol bildar aktiva metaboliter (Tabell I). Stora interindividuella skillnader i förmågan att metabolisera läkemedel bidrar till uttalade skillnader i effekt. Det är till exempel visat att 7-10% av befolkningen har nedsatt förmåga att bilda morfin via CYP2D6-medierad metabolism av kodein. Detta enzym metaboliserar även tramadol. Vidare har ackumulering av morfins aktiva metabolit morfin-6-glukuronid satts i samband med förlängd och mer uttalad effekt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Individuell dositering, kontinuerlig utvärdering och dosjustering i kombination med minsta möjliga antal mediciner bör eftersträvas för att maximera analgetisk effekt och minimera biverkningar. En översikt över kinetiska parametrar av betydelse för den kliniska användningen finns angivna i Tabell I.

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Tabell I. Karakteristiska parametrar för opioidanalgetika

Substans	Halveringstid (h)	Aktiva metaboliter	Halveringstid (h), metabolit	Generella kliniska kommentarer (avser ej specifikt användning vid icke-cancerrelaterad smärta)
Kodein	2-4	Morfin, normorfin morfin-6-glukuronid, (M6G), Genetisk polymorfism	4-15	7-10% non-responders på grund av genetiska skillnader Relativt stor beroendepotential
Dextropropoxifen	8-18	Norpropoxyfen	30-45	Interaktioner, kardiotoxicitet
Tramadol	4-6	D-desmetyltramadol Genetisk polymorfism	9-12	7-10% non-responders på grund av genetiska skillnader Interaktioner
Fentanyl*	8-10	Ofullständigt studerat	-	Komplicerad kinetik. Mindre väl dokumenterat. Indikationsområdet begränsat och omfattar enbart palliativ medicin
Morfin	2-4	M6G, normorfin	4-15	Baspreparat, aktiv metabolit (M6G)
Metadon	15-60	Ofullständigt studerat	-	Komplicerad kinetik
Oxycodon	2-4	Ofullständigt studerat	-	Viss dokumentation men fortfarande mindre väldokumenterat morfinalternativ
Hydromorfon	2-4	Ofullständigt studerat	-	Mindre väldokumenterat morfinalternativ
Ketobemidon	2-4	Ofullständigt studerat	-	Mindre väldokumenterat morfinalternativ
Buprenorfin	2-5**	Ofullständigt studerat	-	Partiell agonist med begränsat indikationsområde

\* Plåster kan betraktas som parenteral tillförsel

\*\* Effekthalveringstid 6-8

### Interaktioner

Samtliga preparat inom opioidgruppen har kliniskt viktiga interaktioner. Risken för allvarliga biverkningar bör beaktas vid samtidig behandling med hypnotika/sedativa eller vid samtidigt alkoholintag. Risken för kardiovaskulär eller respiratorisk påverkan med fatal utgång har särskilt uppmärksammats för dextropropoxifen i samband med alkoholintag. Tramadol kan inducera och öka risken för kramper vid samtidig behandling med antidepressiva, psykofarmaka och andra kramptröskelsänkande medel. Samtliga opioider har smal terapeutisk bredd, det vill säga en liten ändring av plasmakoncentrationen till följd av en dosändring eller en interaktion kan ge upphov till stora skillnader i effekt.

### Ekvianalgetiska doser

Ett vanligt förekommande begrepp vid användning av opioider är ekvianalgetiska doser. Sådana jämförelser baseras ofta på singeldosstudier vid specifika

smärtyper, varför relevansen för en enskild patient kan vara svårbedömd. Ekvianalgesibegreppet bör därför användas med stor försiktighet. Vid byte mellan olika preparat under långvarig behandling kan det vara ännu svårare att uppskatta dosberoendet än vid korttidsbruk. Bland annat kompliceras dosvalet av att fullständig korstolerans ej föreligger mellan olika preparat samt av att flera preparat inom gruppen har låg oral biologisk tillgänglighet som även varierar mellan individer och preparat. Klinisk erfarenhet talar för att angivna ekvianalgetiska doser endast kan ses som grova riktvärden och individuell dosivering är därför nödvändig för den nyinsatta opioiden.

### Administreringsvägar

Vid behandling av långvarig icke-cancerrelaterad smärta bör orala beredningsformer användas. Man bör här eftersträva användning av slow releaseberedningar eller preparat med lång halveringstid.

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Generellt avråds helt från parenteral administrering, se nedan under "Toleransutveckling" (Faktaruta IV).

Kontrollerade randomiserade kliniska studier som med avseende på dosval belyser eventuella skillnader mellan olika starka opioider vid behandling av långvariga icke-cancerrelaterade smärttillstånd saknas. Störst erfarenhet finns för morfin. För svaga opioider omfattar dokumentationen huvudsakligen korttidsbehandling. Resultat från dessa studier indikerar att olika svaga opioider har jämförbar analgetisk effekt medan biverkningsprofil och beroendepotential varierar.

### Faktaruta IV. Administrering av opioider

- Perorala beredningar används i första hand. Slow release beredningar eller preparat med lång halveringstid bör eftersträvas. Morfin utgör mot bakgrund av omfattande dokumentation och stor förtrogenhet i vården förstahandsalternativ bland de starka opioiderna.
- Injektioner bör aldrig ges i öppen vård eller under längre tid i slutenvård. Även tillförsel via plåster bör undvikas i dessa situationer.

### Kombinationsbehandling

Det är ofta önskvärt att kombinera opioider med analgetika som verkar via andra mekanismer. Syftet är att kunna använda lägre doser av respektive medel och därmed minska biverkningarna. Tänkbara kombinationer är främst med nonsteroidal antiinflammatorisk drugs (NSAID) eller paracetamol. Kombination med tricykliska antidepressiva eller antiepileptika kan efter ställningstagande av smärtspecialist bli aktuell i enskilda fall.

### Biverkningar

Det finns ingen anledning att misstänka att biverkningsmönstret vid användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta skiljer sig från det som ses vid användningen på andra indikationer. Således bör samma profylax övervägas för att förebygga exempelvis förstoppning och illamående. Erfarenheterna talar för att tolerans utvecklas för vissa biverkningar medan andra kvarstår oförändrade även under långvarig behandling. Det är emellertid viktigt att känna till att även en liten dosjustering kan vara värdefull för att minska biverkningar såsom sedering, trötthet och illamående. Kunskapen är fortfarande otillräcklig om vilken roll opioidernas kognitiva, endokrina, immunologiska och metabola effekter spelar vid långvarig behandling.

### Toleransutveckling/missbruk/beroendepotential

För både starka och svaga opioider föreligger en varierande risk för toleransutveckling. Tillgängliga data talar för att preparaten har olika beroendepotential. Det förefaller som om risken för psykologiskt beroende ökar vid opioidbehandling som ger snabba förändringar i CNS/plasmakoncentrationen, vilket ses hos preparat med snabb anslagstid, kort halveringstid samt vid intermittent parenteral administrering. Injektionsbehandling och kortverkande opioidberedningar bör därför undvikas vid långtidsbehandling.

### Riktlinjer för val av opioider

Vid förskrivning av opioider skall man noga överväga terapeutiska fördelar och nackdelar. Det finns anledning att betona att samma övervägande av indikation och risk/nytta bör gälla för de svaga som för de starka opioiderna.

På svenska marknaden finns för närvarande tre substanser registrerade som kan karakteriseras som svaga opioider; kodein, dextropropoxifen och tramadol. Det finns inga data som talar för att någon av dessa skulle vara att föredra ur analgetisk synvinkel. Däremot föreligger specifika biverkningsproblem för de skilda preparaten. Inom svensk beroendevård är kodein ett påtagligt ofta förekommande missbruksmedel. Erfarenheterna av tramadol är ännu begränsade men beroendutveckling förekommer. Tramadol uppvisar hög frekvens av gastrointestinala biverkningar. Risk för kardiotoxicitet vid ringa överdosering och ökad risk för allvarliga biverkningar av dextropropoxifen vid samtidigt alkoholintag bör beaktas. Vidare föreligger här flera kliniskt viktiga interaktioner. Valet av svag opioid måste av dessa skäl individualiseras.

### Faktaruta V. Att tänka på vid ställningstagande till behandling med opioider vid icke-cancerrelaterad smärta

- Långtidsanvändning av starka opioider vid behandling av icke-cancerrelaterade smärttillstånd är förenad med icke obetydliga risker.
- Vid förskrivning av opioider skall man noga överväga terapeutiska fördelar och nackdelar.
- Förskrivningen av opioider skall vara restriktiv och endast påbörjas efter strikt selektion (Faktaruta II och VI).
- Behandling av smärta med opioider som en del i palliativ vård vid svår kronisk sjukdom kan ske efter principer liknande dem vid cancerrelaterad smärta.
- Samma övervägande av indikationer och risk/nytta bör gälla för svaga och starka opioider.

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

### Behandlingsstrategier

#### Allmänna riktlinjer

Evidensen för långvarig användning av opioidgrupps analgetika vid icke-cancerrelaterad smärta är bristfällig. Tillgängliga kontrollerade kliniska prövningar är främst korttidsstudier inom postoperativ smärtbehandling. Långvarig behandling med starka opioider har huvudsakligen studerats på cancerpatienter i livets slutskede. Resultat från dessa studier indikerar att opioider främst har effekt vid nociceptiv smärta. Ett flertal experimentella och kliniska studier talar för att neuropatisk smärta genomsnittligt svarar sämre på opioidbehandling än nociceptiv smärta. Visceral smärta kan påverkas av kappareceptoragonister men inom detta område den kliniska dokumentationen är bristfällig.

Erfarenhet föreligger inom ett antal områden såsom till exempel vid ischemiska smärtor, bensårsmärta, osteoporos med fraktursmärta samt svår reumatoid artrit. Gemensamt för dessa tillstånd är att orsaken till smärtan är känd och vanligen nociceptiv. Opioider skall användas restriktivt till dessa patienter. En förutsättning för adekvat bedömning av nyttan och riskerna är att behandlingen föregås av en noggrann selektion av de patienter som kan komma ifråga för denna typ av behandling. Detta gäller långtidsbehandling med såväl svaga som starka opioider.

Till äldre patienter och patienter med kort förväntad livslängd och svår kronisk sjukdom, där smärtan till en del är nociceptiv, kan ett förhållningssätt liknande det vid behandling av cancerrelaterad smärta tillämpas. En förutsättning är att en adekvat smärtanalys och aktiv uppföljning av behandlingseffekt och biverkningar sker.

För patienter med smärtor från rörelseapparaten (till exempel smärta från nacke eller rygg), där inslag av nociceptiv smärta dessutom kan vara osäkert, ses en tendens till ökad användning av starka opioider. Med tanke på hur vanliga dessa tillstånd är, bedöms detta vara en riskabel utveckling. Det är framför allt för denna patientgrupp, som det råder osäkerhet om hur starka opioider skall användas. Det är dessutom visat att smärtrehabilitering med kognitivt beteendeterapeutisk inriktning utgör ett värdefullt och evidensbaserat alternativ för dessa patienter. Tidigare erhöll denna patientgrupp i princip aldrig behandling med starka opioider. Ökad tillgänglighet av orala opioider kan leda till ökad användning och risk för felanvändning till patienter med långvarig muskuloskeletal smärta finns, vilket bland annat kan leda till en ökning av antalet patienter med svår beroendeproblematik.

Även de svaga opioiderna dextropropoxifen, kodein och tramadol har fått en utbredd användning

vid långtidsbehandling av smärttillstånd i rörelseapparaten. Samtliga preparat har nackdelar och fördelar och risken för utveckling av läkemedelsberoende smärta utan känd orsak finns det således anledning att ifrågasätta långvarig behandling även med svaga opioider. Icke-farmakologiska rehabiliteringsinsatser bör prioriteras. Analgetikabehandling är inte ett substitut för aktiv rehabilitering och kan till och med vara ett hinder för deltagande i ett smärtrehabiliteringsprogram. Vid huvudvärk bör man också vara återhållsam med behandling med svaga opioider. Risken för läkemedelsutlöst huvudvärk är stor och finns beskriven redan vid måttlig användning.

#### Evidens

Klinisk erfarenhet talar för att selekterade patienter med opioidkänslig smärta kan erhålla god behandlingseffekt under lång tid (evidensgrad 4). Svaga opioider kan ha en plats vid artrossmärta (evidensgrad 1b; rekommendationsgrad A). Evidensen för långtidsbehandling med starka opioider är begränsad. Det finns ingen dokumentation som visar att opioider är effektiva vid långvarig rygg- eller nacksmärta (SBU-rapport vol 1 145/1, vol 2 145/2 2000). Befintliga studier vid smärtor från rörelseapparaten (artros, osteoporos) visar måttliga positiva effekter avseende smärtlindring, sömn och livskvalitet (evidensgrad 2b och c). Förbättrad funktionsförmåga har inte kunnat påvisas. Generellt gäller att studier-na löper över begränsad tid och visar stora patientbortfall. I en nyligen publicerad metaanalys över 25 randomiserade kontrollerade studier av multidisciplinära kognitivt beteendeorienterade rehabiliteringsprogram vid olika typer av långvarig ickemalign smärta (Morley S et al. Pain 80 (1999) 1-13) finns starka evidens för effekt (median effektstorlek 0,5) inom alla studerade variabelområden (smärtupplevelse, stämningssläge, hanteringsförmåga, smärtrelaterade beteenden och social funktion). Vid kronisk ryggsmärta finns starka evidens för positiv effekt vid multidisciplinärt rehabiliteringsprogram (evidensgrad 1b, SBU-rapport vol 1 145/1, vol 2 145/2 2000) men sådana saknas ännu från få studier vid kronisk nacksmärta (SBU-rapport vol 1 145/1, vol 2 145/2 2000). Beträffande neurogen smärta är informationen också sparsam.

#### Kriterier för selektion av patienter

Då ett behandlingsförsök med starka opioider vid långvariga smärttillstånd övervägs skall orsaken till smärtan vara känd. Klinisk smärtanalys skall ha påvisat nociceptiv smärta och uteslutit smärta av okänt ursprung och/eller psykogen smärtgenes samt tillstånd där andra psykologiska orsaker dominerar så-

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

som smärtsyndrom enligt DSM IV. Vidare skall kausal behandling bedömas som utesluten eller ej aktuell. Smärtan skall vara opioidkänslig. Teambaserade behandlingar såsom multidisciplinärt rehabiliteringsprogram baserat på kognitiv beteendeterapi bör vara provade eller värderade som ej aktuella. En riskbedömning avseende biverkningar och risk för beroendeutveckling med hänsyn till ålder, yrke, social situation och psykiatrisk co-morbiditet skall vara gjord. Behandlingen måste vara möjlig att följa upp. Receptförskrivning skall ske planerat och ej vid akutbesök.

### Att tänka på vid opioidbehandling av långvarigt smärttillstånd

*Varje läkare som initierar opioidbehandling vid långvarig smärta måste tillse att en behandlingsplan läggs upp och efterföljs. Den läkare som initierat behandlingen skall ha det fortsatta ansvaret till dess detta i samråd överlämnas till kollega.*

### Faktaruta VI. Kriterier som bör vara uppfyllda inför opioidbehandling vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

- Definierad diagnos och smärtmekanism
- Betydande smärtrelaterad reduktion i funktion, aktivitet och livskvalitet
- Smärtan skall vara opioidkänslig det vill säga opioider skall ge smärtlindring utan väsentliga biverkningar
- Andra behandlingar skall ej ha givit tillfredsställande smärtlindring.
- Kausal behandling bedöms ej som möjlig
- Om multidisciplinärt smärtrehabiliteringsprogram med beteendemedicinsk inriktning är indicerat och tillgängligt skall detta prövas före insättning
- Riskfaktorer för beroende skall ha uteslutits.

### Faktaruta VII. Att tänka på när opioidbehandling initieras

- Patienten skall vara utredd ur såväl somatisk som psykosocial synvinkel, inkluderande smärtanalys och vid behov även farmakologisk analys. Beakta beroendenaspekter.
- Behandlingen skall inledningsvis ses som ett tidsbegränsat försök kopplat till rehabiliteringsinriktat stöd syftande till ökad autonomi och minsta möjliga farmakologiska behandling.
- Annan behandling skall ha prövats innan behandling med starka opioider inleds vilket bör göras av specialist väl förtrogen med indikationsställningarna.
- Målbeskrivning bör upprättas tillsammans med patient och anhöriga.
- Strategier för åtgärder vid genombrottssmärta, tolerans, biverkningar samt avslutande av behandlingen skall vara definierade.
- Patienten och eventuella anhöriga skall vara noggrant informerade om ovanstående.
- Kontinuerlig uppföljning och utvärdering av behandlingen skall ske. Kontakt minst en gång per vecka och utvärdering av behandlingseffekt senast inom en månad.
- Beredskap för eventuell beroendeproblematik och möjlighet till experthjälp skall finnas.
- Samtliga vårdinstanser skall vara informerade och ett nätverk definierat (primärvårdsläkare, distriktsköterska, hemsjukvård etc).
- En ansvarig läkare skall utfärda recept och följa upp behandlingen.

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

### Information till patienten vid påbörjande av behandling

Vid behandling av svår långvarig icke-cancerrelaterad smärta med starka opioider bör skriftlig information ges. Man kan också upprätta behandlingskontrakt. Informationen bör omfatta eventuella fördelar och risker på ett sakligt och lättförståeligt sätt. Ansvarig läkare ges därmed en god möjlighet att, innan opioidbehandlingen inleds, tillsammans med patienten penetrera förutsättningar för behandlingens genomförande och varaktighet. Förslag till informationstext inför opioidbehandling formuleras i Faktarutorna VIII och IX.

### Faktaruta VIII. Förslag till informationstext till patienten

De behandlingsmetoder som Du har prövat för din smärta har haft otillräcklig effekt.

Du erbjuds därför att pröva smärtbehandling med.....(prep namn) som innehåller morfin eller morfinliknande läkemedel. En omsorgsfull och välskött behandling med dessa läkemedel kan ge god smärtlindring, ökad aktivitet och förbättrad livskvalitet. Det förekommer dock biverkningar och även risker som Du bör känna till innan behandlingen inleds.

Vanliga biverkningar vid behandling med .....(prep namn) är förstoppning, illamående, trötthet och sömnstörningar.

En del patienter kan känna sig påverkade och få sämre koordination och balans.

Under behandlingen avråds Du från bilkörning eller liknande aktivitet som kräver skärpt uppmärksamhet.

Ett problem är att kroppen vänjer sig vid .....(prep namn). Detta kan medföra:

- *Kroppsligt beroende* – som innebär att ett snabbt avbrytande av behandlingen kan leda till obehagliga symtom (abstinensbesvär) som diarré, magbesvär, ångest, smärta, oro och hjärklappning. Ett kroppsligt beroende av läkemedlet uppstår alltid, men det betyder inte att Du är psykiskt beroende.
- *Psykiskt beroende* – innebär att Du kan ha svårt att klara det dagliga livet utan att få medicin och att Du upplever ett starkt sug efter medicinen. Det kan innebära behov av psykologisk stöd i senare skeden.
- Svårighet att avsluta behandlingen på grund av kroppsligt och psykiskt beroende.
- *Tolerans* – innebär att en dos, som ger smärtstillande effekt i början av behandlingen efter en tid ger sämre effekt eller till och med att Du får abstinensbesvär vid Din vanliga dosering. Detta kan innebära att dosen måste ökas men om Du önskar ändra behandlingen, öka eller minska medicindosen får detta endast göras i samråd med läkare och aldrig på egen hand.

Under behandling med .....(prep namn) bör man ej planera graviditet eftersom medicinerna påverkar fostret. Nedsatt sexuell funktion kan förekomma liksom andra medicinska problem.

### Faktaruta IX. Förslag till informationstext till patienten

Din smärtstillande medicin är narkotikaklassad. Därför är det viktigt att Du:

1. Uppger om Du har eller har haft problem med beroende (alkohol, nikotin, läkemedel eller droger).
2. Inte ber att få recept på värkmedicin hos annan doktor.
3. Tar läkemedlet endast som det ordinerats och under inga omständigheter tillåter andra personer att använda det.
4. Förvarar dina mediciner säkert och polisanmäler eventuell stöld.
5. Vid utlandsresa: Har intyg på att Du behandlas med narkotikaklassade läkemedel, (Schengenavtalet).

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

### Behandlingsmål

Målsättningen skall vara individuell och anpassad efter patientens behov. Det viktigaste målet med behandlingen bör vara förbättrad funktionsförmåga. Denna bör dokumenteras i journalen. En lindring av smärtintensitet och förbättrad sömn kan också vara ett väsentligt delmål. Patienten bör skatta effekten som en "global" förbättring med en acceptabel balans mellan effekt och biverkningar (Faktaruta X).

### Faktaruta X. Behandlingsmål

- Minskad smärtintensitet
- Förbättrad nattsömn
- Förbättrad fysisk och psykisk funktion och ökad social aktivitet
- Ökad livskvalitet
- Minskad vårdbehov

### Evaluerings av behandlingsutfall och livskvalitet

Förutom skattning av smärtintensitet bör även aktivitetsnivå och förmåga till aktivitet samt livskvalitet bedömas. Effekten på ett antal definierade kvalitetsindikatorer bör värderas. (Faktaruta XI).

### Faktaruta XI. Förslag till kvalitetsindikatorer

- Smärtanalys
- Smärtintensitetsskattning
- Bedömning av funktionsförmåga, aktivitetsförmåga, arbetsförmåga, sjukskrivningsgrad och livskvalitet
- Samverkan mellan allmänläkare och smärtspecialist
- Kontinuerlig fast läkarkontakt i primärvården
- Omprövning av behandlingsindikation och behandlingseffekt regelbundet

### Uppföljning

Under den initiala dositeringsfasen skall den analgetiska effekten samt eventuella affektiva komponenter och biverkningar evalueras med täta intervall. Fynden skall dokumenteras. När stabila dosförhållanden inträtt kan patientkontakterna successivt gleas ut, men en regelbunden uppföljning är nödvändig. Enkel uppföljning av smärtintensitet, smärtlindring, aktivitet och livskvalitet kan göras med exempelvis VAS, funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet, vilka bör följas och utvärderas med standardiserade frågeformulär. Här rekommenderas SF-36 (Q OLA SF-36 Swedish acute version 1.0-3/94. Copyright© 1994 Medical Outcome Trust) som är validerat för detta ändamål. Instrumentet består av 36 frågor fördelade på åtta dimensioner avsedda att spegla fysiska och psykiska aspekter som anses bety-

delsefulla för den hälsorelaterade livskvaliteten. (Ware JE et al. SF Health survey, manual and interpretation guide, Boston, MA, The Health Institute 1993). För aktivitetsbedömning kan Disability Rating Index (DRI) vara av värde (Salen BA, Spangfort EV, Nygren AL, Nordemar R. J Clin Epidemiol 1994;12:1423-35).

### Risker, biverkningar och seneffekter

Studier har visat att upp till varannan patient i ett oselektat material avbryter behandlingen tidigt på grund av att kända opioidbiverkningar dominerar över de positiva effekterna (evidensgrad 4).

Flera möjliga långtidseffekter är ofullständigt utredda. Kronisk opioidbehandling kan ha negativa effekter på CNS samt på endokrina och immunologiska system. Sexuell dysfunktion finns också beskriven. Risken för att patienten kommer i en svår beroendeproblematik är reell. Behandlingen är således tveeggad.

### Plan för utsättning

"Globaleffekten" bör utvärderas regelbundet, helst var tredje månad. Bedömningen skall inkludera aktivt ställningstagande till fortsatt behandling och behov av dosjustering. Man skall ha informerat patienten om att dosminskning i samband med förbättring av grundtillståndet alltid skall ske i samråd med behandlingsansvarig läkare. Det är lätt att påbörja en opioidbehandling men kan vara svårt att avsluta den.

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

### Prevention och behandling av opioidmissbruk

Beroende och missbruk av opioider är välkänt och finns definierat bland annat i det psykiatriska klassifikationssystemet DSM IV (Faktaruta XII-XIII).

Missbruk vidmakthålls främst genom behovet att uppnå eufori och vällust medan beroende främst betingas av abstinensbesvären. Vid iatrogen beroende förstärks ursprungsbesvären, exempelvis värk, genom rebound/abstinens, vilket kan bidra till att tillståndet blir kroniskt.

#### Förekomst

Det finns inga direkta prevalenssiffror i Skandinavien. Utländska studier visar att beroende/missbruk är ett avsevärt kliniskt problem. Erfarenheter från de svenska enheterna inom den specialiserade beroendevården talar för att kodein för närvarande är det mest förekommande preparatet.

#### Prevention

Prevalensen av beroende tycks vara korrelerad till förskrivningens omfattning i befolkningen.

Prevention omfattar åtgärder för att tillförsäkra att förskrivningen av opioider är adekvat och baserad på korrekt diagnostik, aktiv och holistisk behandling, noggrann och regelbunden uppföljning samt åtgärder mot beroendutveckling. Kliniska erfarenheter talar för att en tydlig organisation med kompetent personal som arbetar enligt en aktiv behandlingsprocess som integrerar och inkluderar patientens närmiljö är viktiga faktorer för det förebyggande arbetet.

#### Organisation/behandlingsprocess

Opioider förskrivs på många olika vårdnivåer med varierande organisation och förutsättningar för upp-

följning av behandlingen. För att minska risken för utveckling av beroende och missbruk bör befintlig organisation och vårdkedja för handläggning av patienter med långvarig smärta och patienter som behandlas med starka opioider stärkas och kvalitetssäkras. Detta kan bland annat omfatta uppbyggnaden av nätverk inom sjukvårdsorganisationen och kring patienten (anhöriga, arbetskamrater m fl). Beroendeperspektivet skall således ingå som en naturlig komponent vid behandling och rehabilitering av patienter med långvariga smärttillstånd. Några exempel:

- Regelbunden information och diskussion inom den egna enheten för upprättande av gemensam plan avseende riktlinjer, förhållningssätt och policy anpassad till den egna organisationen.
- Samverkan med samtliga instanser i vårdkedjan. Kontinuerlig kontakt mellan smärtmottagningar (klinik) vårdcentral, hemsjukvård, företagshälsovård, akutmottagning och distriktsköterska.
- Fokuserad och riktad information via föreläsningar, smärtkurser samt smärtkonferenser med intresserade från andra enheter. Det är viktigt med ett aktivt multiprofessionellt och multidisciplinärt informationsutbyte.
- Etablerande av smärthanteringsprogram för patienter och anhöriga.
- Akutmottagningarna inom området bör informeras om organisationsstrukturen för behandling av långvariga smärttillstånd. Den individuella vårdplaneringen bör även innefatta omhändertagande i akuta situationer.
- Strävan att efter samtycke från patienten och i samarbete med denna samverka med resurspersoner i patientens närmaste omgivning.

#### Faktaruta XII. Beroende enligt DSM IV

*Tre eller flera kriterier ska vara uppfyllda under samma tolv månadersperiod:*

1. Tolerans; behov av en större dos för samma effekt eller påtagligt minskad effekt vid tillförsel av samma dos.
2. Abstinens; utsättningsymtom vid minskad eller avbruten tillförsel.
3. "Kontrollförlust"; intag av större mängd eller under längre tid än vad som avsågs.
4. Varaktig önskan eller misslyckade försök att minska/kontrollera intag.
5. "Drug-seeking behaviour"; betydande del av livet ägnas åt av införskaffa, konsumera och hämta sig från användningen av drogen.
6. Viktiga sociala aktiviteter (socialt, yrkesmässigt, fritidsintressen) ges upp eller beskärs på grund av droganvändning.
7. Fortsatt droganvändning trots vetskap att den har orsakat eller förvärrat fysiska eller psykiska besvär av varaktigt eller återkommande natur.

#### Faktaruta XIII. Missbruk enligt DSM IV

*Ett eller flera av nedan angivna kriterier ska vara uppfyllda, upprepat eller varaktigt under en och samma tolv månadersperiod*

1. Upprepat droganvändning som leder till att individen misslyckas med att fullgöra sina skyldigheter i skola, arbete eller hem (t ex 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 rättssystemet
4. Fortsatt användning trots pågående eller återkommande problem

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

### Identifiering av riskpatienter

Många patienter som blir beroende avviker till en början inte från den vanliga smärtpatienten. Det går dock att identifiera enskilda riskfaktorer hos patienter och riskförhållande i behandlingsprocessen. Utveckling av ett beroende/missbruk är kopplat till såväl genetiska som psykosociala faktorer. Riskfaktorerna sammanfattas i Faktarutorna XIV-XV.

Exempel på frågor som kan vara vägledande vid utredning av läkemedelsberoende anges i Faktaruta XVI.

#### Faktaruta XIV. Riskfaktorer:

- Tidigare eller aktuellt missbruk eller beroende av alkohol och/eller illegal narkotika eller övriga beroendeframkallande läkemedel.
- Personlighetsstörningar, (omogen personlighetsstörning, patienter med asocialt och kriminellt beteende).
- Patienter i utsatta och komplicerade livssituationer.
- Aktuell eller tidigare användning av opioider på icke godkänd indikation.

#### Faktaruta XV. Signaler att beakta i behandlingsprocessen

- Hög dos – ryckighet i användning – tätare och oplanerade återbesök.
- Låg struktur – brist på behandlingsplan, uppföljning saknas, låg compliance.
- Enbart farmakologisk behandling utan rehabiliterande insatser.
- Dosökning.
- Utveckling av rebound eller abstinenssymtom.
- Tillkomst av nyttkomna besvär såsom allmänpåverkan, uttalad muntorrhet, ataxi, sluddrigt tal, affektlabilitet.
- Drug-seeking behaviour – förlorat recept, preparatfixering, ritualisering. Försämring av patientens psykiska funktionsnivå till exempel kognitiva funktioner såsom försämrat minne, koncentrationssvårigheter.
- Injektionsbehandling.
- Insatt på opioider med kort halveringstid.

#### Faktaruta XVI. Frågor som kan belysa läkemedelsberoende/missbruk

1. Överskridit ordinerad dos?
2. Ej följt föreskrivna doseringsintervall?
3. Blandat med alkohol eller beroendeframkallande läkemedel?
4. Har patientens liv påverkats i negativ riktning på något sätt?
5. Har patienten erhållit abstinenssymtom om den "vanliga" dosen läkemedel ej blivit tillförd?  
*Vid mer än två ja finns anledning att överväga fortsatt rådgivning.*

## Utsättning vid opioidberoende

### Dosminskning

Avgiftning i öppen vård är regel men vid injektionsbehandling rekommenderas inläggning initialt. Om patienten är inställd på injektionsbehandling är första steget att övergå till peroral behandling i ekvivalent dos. Nästa steg är att lära patienterna att ta tablettarna regelbundet och jämt fördelat över dagen. Erfarenheten är att patienter i öppen vård ofta tar huvuddelen av sin medicin under första delen av dagen vilket leder till ökande besvär på kvällar och nätter. Redan en stabilisering av doseringsintervallen har ofta en positiv effekt med minskad smärta. Patienten upplever även att han/hon återfår kontrollen över tablettarna.

Efter stabilisering kan nedtrappning med en tablett åt gången försökas. Det är viktigt att detta sker i dialog med patienten. Om nedtrappning sker i slutet av vård kan dosreduktion ske varannan dag. Vid behandling i öppen vård sker dosreduktion vanligen en gång i veckan. Det vill säga en gradvis nedtrappning med information och diskussion med patienten mellan varje steg. När dosen minskats kraftigt, vanligen till mindre än hälften av ursprungsdosen, ökar ofta abstinensbesvärens intensiteten. Patienten kan då tveka att fortsätta eller orkar inte vidare. Det är därför ofta klokast att då sätta ut preparatet direkt. Farmakologisk behandling kan övervägas i denna fas (se nedan). Kliniska erfarenheter talar för att det inte är några fördelar att fortsätta med en långsam dosreduktion. Patienterna beskriver ofta att en alltför "låg dos" inte sällan ger ett ständigt sug efter opioiden och kraftiga utsättningsymtom.

### Abstinens

Opioidabstinens karakteriseras av symtom motsatta de akuta agonisteffekterna. Läkemedel med kort halveringstid ger snabbare och mer uttalade abstinenssymtom med kortare duration jämfört med opioider med längre halveringstid. Graden av abstinenssymtom är ej direkt relaterad till dos, se Tabell II.

Farmakologisk behandling (metadon, klonidin och buprenorfin) för att lindra abstinenssymtom kan övervägas men bör då handläggas av specialist inom beroendesjukdomar (SBU-rapport 136/I och 156/II, 2001).

## Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta

Tabell II. Intensitet av akuta (0-24 timmar) och tidiga (1-21 dagar) abstinenssymtom enligt Himmelsbach (1941)

Mild (+) om bara dessa symtom finns	Måttlig (++) om dessa symtom tillkommer	Betydande (+++) Om dessa symtom tillkommer	Svår (++++) Om dessa symtom tillkommer
Gäspningar	Aptitförlust	Djupa andetag	Kräkningar, illamående
Tårflöde	Vidgade pupiller	Feber	Diarré
Näsan rinner	Gåshud	Rastlöshet	Viktförlust
Nysningar	Irritabilitet	Sömlöshet	Buksmärtor
Svettingar		Förhöjt blodtryck	
		Ökad puls	
		Benvärk	

Depression, initiativlöshet, apati och nedsatt stresstolerans utgör symtom på abstinens som kan uppträda upp till sju månader efter att opioiden satts ut.

### Uppföljning

Regelbunden kontroll av urinprov för att säkerställa drogfrihet bör ingå som en naturlig del i behandlingen. En stödkontakt under åtminstone ett år är önskvärd för att förhindra återfall samt för att hjälpa patienten till rehabilitering. Ett strukturerat samarbete inom sjukvården och övriga instanser som försäkringskassa, socialtjänst m fl är värdefullt.

I samband med läkemedelsberoende utvecklar en del patienter social invaliditet och passivitet. Psykiatrisk kompetens är av betydelse såväl under avgiftningen som i den långsiktiga uppföljningen av patienterna liksom vid eventuell bakomliggande psykiatrisk problematik.

### Prognos

Med tidig samordning och riktade behandlingsinsatser är prognosen gynnsam för patienter med långvarigt beroende av analgetika.