

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

henblik på at belyse effekten af kortikosteroidbehandling af børn med SC.

Tilstandens varighed er måneder, recidivfrekvensen varierer imellem 10% og 25% [1, 2], og prognosen er god.

Korrespondance: Lise Lind Jensen, Børneafdelingen, Regionshospitalet Viborg, DK-8800 Viborg.

Antaget: 27. september 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:11-9.
2. Jordan LC, Singer HS. Sydenham Chorea in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:283-90.
3. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992;268:2069-73.
4. Zomorodi A, Wald ER. Sydenham's chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics* 2006;117:675-9.
5. Barash J, Margalith D, Matitau A. Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2005;32:205-7.

Opioider til kroniske smertepatienter

Hvad er konsekvenserne af at følge de nordiske anbefalinger?

Overlæge Gitte Handberg, afdelingslæge Anette Bendiksen, sygeplejerske Eva McGehee & sygeplejerske Regitze Vradts

Odense Universitetshospital, Smertecenter Syd

Resume

Introduktion: I studiet belyses konsekvenserne af at følge de nordiske anbefalinger for opioidbehandling til patienter med kroniske smerter med hensyn til, hvor mange patienter der starter på eller bliver udtrappet af opioider, i hvilken udstrækning korttidsvirkende præparater bliver omlagt til depotpræparater, og hvilken indflydelse det har på døgn dosis at foretage denne omlægning.

Materialer og metoder: I studieperioden blev det for patienter, hvis behandling var afsluttet til halvårsopfølgning, registreret, i hvilken udstrækning de var i behandling med opioider initialt, og hvilke ændringer i opioidbehandlingen der blev gennemført i forløbet.

Resultater: To tredjedele af alle patienterne var i opioidbehandling ved behandlingsstart, en patient startede behandling, mens 25% blev helt udtrappet af morfika. Af de patienter, der fortsat var i opioidbehandling ved behandlingsforløbets afslutning, havde 88% fået behandlingen omlagt fra korttidsvirkende til depotformulerede præparater. Antal patienter, der ved omlægningen fik øget deres døgn dosis, var stort set det samme som antallet af patienter, der fik reduceret døgn dosis, og den procentvise ændring i dosis var ligeledes sammenlignelig.

Konklusion: At følge de nordiske anbefalinger for behandling med opioider til kroniske smertepatienter kan bidrage til at reducere antallet af opioidbrugere; den rekommanderede omlægning af korttidsvirkende opioider til depotpræparater kan imødekommes i daglig rutine, og der er intet i dette studie, der tyder på, at en omlægning fra korttidsvirkende opioider til depotpræparater i sig selv øger døgn dosis.

Det har været et kontroversielt emne, i hvilken udstrækning opioider er anvendelige til behandling af kroniske smerter, idet patienter med mangeårige nonmaligne smerter ikke alene har biologisk funderede smerter, men også har problemer af psykosocial karakter [1, 2]. Der er dog næppe længere tvivl om, at der kan være god effekt af opioider ved både muskuloskeletale og neuropatiske smerter [3, 4]. I den nordiske vejledning for anvendelse af opioider til patienter med kroniske nonmaligne smerter – i det følgende benævnt kroniske smerter – anbefales det blandt andet nøje at tilpasse behandlingerne til de enkelte patienter og overvejende at benytte depotformulerede præparater [5, 6]. I Smertecenter Syd følger vi disse anbefalinger for behandling med opioider og ønsker med dette studie at belyse konsekvenserne med hensyn til: 1) hvor mange patienter der starter eller bliver udtrappet af opioider under behandlingsforløbet i Smertecentret, 2) i hvilken udstrækning korttidsvirkende præparater bliver omlagt til depotpræparater, og 3) hvilken indflydelse det har på døgn dosis at foretage denne omlægning.

Materiale og metoder

Smertecenter Syd modtager kroniske smertepatienter, der hovedsageligt er henvist fra praktiserende læger. De følgende baggrundsplysninger stammer fra kontinuerlige opgørelser af patienter, der henvises til behandling i Smertecenteret, står på venteliste til behandling, eller hvis behandling er afsluttet. Det er typisk patienter, der har haft smerter igennem mange år, og som i tillæg til deres smerter også er psykosocialt belastet med depression, angst, krisereaktioner og isolations-tendens. Hertil kommer, at 10-15% har alvorlige problemer med deres forsørgelsesgrundlag, og omtrent halvdelen har andre sociale forhold, der kræver støtte. Smerteintensiteten er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

oftest moderat til stærk; smerterne er typisk blandet nociceptive og neurogene, hyppigst lokaliseret til det muskuloskeletale gebet (81%) og ellers viscerale eller rent neuropatiske af karakter. Ætiologisk skyldes smerterne degenerative forandringer i 40% af tilfældene, traumer eller operation i 33% af tilfældene og er ukendt for resten af patienterne. Med en undtagelse var alle opioidbehandlede patienter, der indgik i studiet, startet i behandling før indkaldelse til behandling i Smertecentret. Af henvisningsdokumenterne og af anamnesegenemgangene fremgik det, at opioidbehandlingerne blev startet på grund af kraftige smerter og manglende effekt af andre, svagere primære eller sekundære smertestillende præparater.

I perioden fra den 1. januar 2005 til den 30. juni 2005 blev patienter, hvis tværfaglige smertebehandling var afsluttet, konsekutivt indkaldt til en opfølgingskonsultation: Konsultationen lå seks måneder efter den individuelle behandlingsafslutning – herefter benævnt seksmånedersopfølgning. For hver patient blev det ved henholdsvis behandlingsstart, behandlingsafslutning og ved seksmånedersopfølgningen registreret, hvilken opioidbehandling patienten modtog – svage og stærke, korttidsvirkende såvel som depotopioider behandlet under et.

Problemstillingerne i denne undersøgelse er udsprunget af den daglige rutine med at anvende de nordiske anbefalinger. Der er efter studiets afslutning ikke fundet anledning til at ændre procedurene for behandling med opioider i Smertecenter Syd. Der er for kvalitetssikringsstudiet ikke foretaget anmeldelser til nationale eller internationale myndigheder, men Smertecentrets kvalitetssikringsdatabaser, hvorfra data er trukket, er godkendt af Datatilsynet.

Resultater

I studieperioden blev 89 patienter, hvis behandling var afsluttet, fortløbende indkaldt til en seksmånedersopfølgning. Fire patienter blev sorteret fra på grund af ufuldstændig registrering. Af de 85 patienter, der indgik i studiet, var 47 (55%) kvinder, og 38 (45%) var mænd. Gennemsnitsalderen var 52 år, og 59% kunne følges op ved seksmånedersbesøget. Af de inkluderede patienter var 52 (61%) i opioidbehandling ved behandlingsstart og 33 (39%) patienter blev behandlet uden opioider. Tretten patienter (25%) ophørte helt med at bruge opioider, og af de 33 patienter, der initialt blev behandlet uden opioider, var en i opioidbehandling ved afslutningen, men ophørte igen inden opfølgningen.

Af de 52 patienter, der var i opioidbehandling ved behandlingsstart, var de 43 (83%) i behandling med korttidsvirkende opioidpræparater. Atten (42%) var i behandling med enten to korttidsvirkende eller et korttidsvirkende og et depotformuleret præparat. Ved afslutning af behandlingsforløbet og ved seksmånedersopfølgningen var 38 (88%) henholdsvis 27 (63%) patienter enten omlagt til behandling med et depotpræparat eller udtrappet af opioidbehandling (Tabel 1).

Ved behandlingsstart var den gennemsnitlige dosis morfin-

Tabel 1. Omlægning af korttidsvirkende opioider til depotopioider i behandlingsforløbet. Ved behandlingsafslutning og seksmånedersopfølgningen var 88% henholdsvis 63% enten omlagt eller udtrappet af opioider.

| Behandlingsstart, n (%) | Afslutning, n (%) | Opfølgning efter seks måneder, n (%) |
|------------------------------------|------------------------------------|---|
| Korttidsvirkende opioider: 43 (83) | Korttidsvirkende opioider: 5 (12) | Korttidsvirkende opioider: 4 (9) Uvist: 1 (2) |
| | Langtidsvirkende opioider: 30 (70) | Langtidsvirkende opioider: 19 (45) Korttidsvirkende opioider: 2 (5) Uvist: 9 (21) |
| | Udtrappet: 8 (18) | Udtrappet: 8 (18) |

ækvivalenter 93 mg pr. døgn pr. patient, ved afslutning af behandlingsforløbet var den 85 mg pr. døgn pr. opioidbehandlet patient, en ikkesignifikant reduktion på 8 mg (9%). For de fortsat opioidbehandlede patienter blev dosis øget for 41%, og mindsket for 51% mens 8% fortsatte med uændret dosis. De gennemsnitlige dosisændringer var 47% øgning og 43% reduktion. De tilsvarende opgørelser ved seksmånedersopfølgningen af dosisændringer er vanskelig, idet 13 patienter udeblev fra opfølgning. Alle opioidækvivalenter anvendt i studiet blev omregnet til morfinækvivalenter efter en omregningstabel, der bruges i daglig klinik (kan rekvireres ved henvendelse til forfatterne).

Diskussion

De præsenterede data er en opgørelse over konsekvenserne af de behandlingsstrategier for opioidbehandling, der fungerer i hverdagen i Smertecenter Syd. Dataene er rutinemæssigt indsamlet fra patienter, der successivt er afsluttet efter endt behandling, og derefter rutinemæssigt indkaldt til en opfølgingskonsultation. Dataene er pålidelige og generaliserbare, idet patienterne er sammenlignelige med patienter i landets øvrige højt specialiserede smertecentre, men i forhold til smertepatienter hos de praktiserende læger typisk sværere belastet af deres smertesygdom i dagligdagen. De nordiske anbefalinger er imidlertid målrettet praktiserende læger, og som sådan er resultaterne af denne undersøgelse også relevante for en mindre smertebelastet patientpopulation.

Aldersgennemsnittet og køns sammensætningen af studiets patienter er som ved rutineopgørelser i smertecentret og stort set som det ses ved opgørelser af populationer i andre smertecentre [7]. I behandlingsforløbet blev 25% af patienterne helt trappet ud af opioider, og en startede behandling. Det at følge de nordiske anbefalinger eller for den sags skyld at henvise til Smertecenter Syd er således ikke ensbetydende med instituering eller automatisk øgning af igangværende morfinbehandling. Med det liberale forhold til at udskrive morfinpræparater, danske læger har [8], hvilket afspejles ved, at 61% af patienterne var i opioidbehandling ved behandlings-

start, er det snarere en del af hverdagen i Smertecentret at drøfte udtrapning eller reduktion i opioiddosis med patienterne end at prøve at overtale nogen til at starte på morfika. Der synes fortsat at være en generel stigning i udskrivningen af opioider til gruppen af kroniske smertepatienter, idet en gennemsnitlig døgn dosis på 93 mg pr. patient ved behandlingsstart er en stigning i forhold til dosis i en tidligere dansk opgørelse [9]. Det kan være hensigtsmæssigt at omlægge fra et opioid til et andet – såkaldt opioidrotation – for at opnå en bedre balance mellem effekt og bivirkninger. Mekanismen bag denne optimerede virkningsprofil er ikke kendt, idet de opioider, der er i handlen, altoversvejende er μ -receptor-agonister. En mulig forklaring på en gunstig effekt af omlægning kan være, at der er ufuldstændig krydstolerans mellem præparaterne, og at præparaterne hver for sig udnytter forskellige undertyper af μ -receptorerne [10]. Der er dog næppe grund til at anvende flere opioider samtidig, sådan som det ses hos 42% af patienterne i denne undersøgelse, hvad enten det er to korttidsvirkende sammen eller et korttidsvirkende sammen med et depotpræparat.

Et af de anbefalede behandlingsprincipper for opioider er at undgå korttidsvirkende opioider og udelukkende anvende depotformulerede præparater, hvis patienterne har gavn af morfika. Denne omlægning blev i dette studie gennemført for 90% af de opioidbehandlede patienters vedkommende. Ved at udskrive præparater med virkningsvarighed på 2-4 timer og typisk dosere dem med seks timers intervaller (fire gange i døgn) vil de fleste patienter opleve *end of dose failure* [4, 6] med smerter, ubehag og ofte kognitive forstyrrelser til følge. Patienter, der i bedste mening er sat i smertebehandling med korttidsvirkende opioider, risikerer således at få øgede smerter, og en uhensigtsmæssig spiral med stadigt større doser kan blive sat i gang. Hvis en patient kan fortælle, hvornår opioiderne begynder at virke efter indtag, og hvor mange timer de virker, er der god grund til at have mistanke om *end of dose failure*. Ved derimod at benytte depotpræparater i ens dosering og til fastlagte, jævnt fordelte tidspunkter opnår man en stabil serumkoncentration, og patienterne får det subjektivt bedre. Det er vigtigt at holde sig for øje, at behandlingssmålet for kroniske smerter ikke er smertefrihed, men alene sigter mod lindring, og at den igangværende behandling ikke må give patienten yderligere lidelse. Aktivitetsudløste smerter skal ofte lindres ved at lære patienterne hensigtsmæssig adfærd og ikke ved ukritisk at skrue op for den smertestillende medicin.

I de nordiske anbefalinger for behandling af kroniske smertepatienter med opioider rekommanderer man udelukkende brug af depotpræparater. Denne anbefaling kunne have den effekt, at døgn dosis blev øget, dels fordi omregningen mellem korttid- og langtidsvirkende opioider muligvis ikke er 1:1, dels fordi patienter, der før kun tog opioider ved behov, ved fast dosering kan risikere højere døgn dosis. En sådan øgning er da også tidligere set, faktisk med en stigning på

74% [11]. Der er i dette studie ikke holdepunkter for en ensidig dosisøgning ved omlægning, idet omtrent lige så mange patienter fik reduceret døgn dosis ved omlægningen, som der var patienter, der fik døgn dosis øget. Ændringernes størrelser var herudover i procent sammenlignelige. Omlægningen i sig selv øger tilsyneladende ikke forbruget. Ændringerne er nok snarere et udtryk for den tætte monitorering af smertebehandlinger, der foregår i Smertecentret, hvor øgning derfor kan ses som en optimering af behandlingerne, og for at en eventuel toleransudvikling er blevet indhentet. Reduktion i doserne kan være et spørgsmål om, at man fik optimeret forholdet mellem virkning og bivirkninger og/eller manglende, måske svag effekt af opioider hos enkelte patienter, som dog ikke var motiveret for endelig udtrapning. Konklusion: De nordiske anbefalinger for anvendelse af opioider til kroniske smertepatienter danner et klinisk anvendeligt udgangspunkt for behandlingerne, sikrer patienterne vidensbaseret behandling og øger ikke som konsekvens opioidforbruget.

Korrespondance: Gitte Handberg, Smertecenter Syd, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: Gitteh@dadlnet.dk

Antaget: 8. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Eriksen J. Opioidbehandling af langvarige/kroniske non-cancer smertetilstande. Institut for Rationel Farmakologi, Rationel Farmakoterapi 2005, nr. 5.
2. Turk DC. The role of psychological factors in chronic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:885-8.
3. Kalso E, Edwards JE, Moore RA et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.
4. Savage SR. Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. *J Pain Symp Man* 1996;11:274-86.
5. Kalso E, Paakkari P, Stenberg I. Opioids in chronic non-cancer pain. Situation and guidelines in Nordic countries. Tampere: Uusi Kivipaino Oy, 1999.
6. Kalso E, Allan L, Dellempijn PLI et al. Recommendations for the using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003;7:381-6.
7. Eriksen J, Jensen MK, Sjøgren P et al. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003;106:221-8.
8. Clausen TG, Eriksen J, Borgbjerg FM. Legal opioid consumption in Denmark in 1981-1993. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:321-5.
9. Becker N, Thomsen AB, Olsen AK et al. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain centre. *Pain* 1997;393-400.
10. Pasternak GW. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:67-70.
11. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:918-23.