

Akut smertebehandling af stofbrugere i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin

Louise Zinck^{1,4}, Nan M. Sonne², Sidsel Lægdsgaard Madsen³ & Lone Nikolajsen^{1,4}



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Enhed for Akut Smertebehandling, Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Palliativt Afsnit 4111, Finsencentret, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
3) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
4) Dansk Smerteforskningscenter, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V10140557

Det er velkendt, at det kan være vanskeligt at smertebehandle opioidafhængige patienter. Smertebehandling af patienter i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin udgør derfor en særlig udfordring. De seneste tal fra 2011 viser, at 7.600 personer er i substitutionsbehandling i Danmark. Heraf behandles 1.400 med buprenorfin, og de resterende behandles overvejende med metadon [1].

Patienter i substitutionsbehandling er aktive eller tidligere brugere af opioider. De har en stærkt øget forekomst af psykiatriske og somatiske sygdomme og indlægges ofte på somatiske afdelinger. De indlægges typisk pga. infektioner (abscesser, pneumoni, endokarditis osv.), men stofbrugere har også en stor risiko for at skulle gennemgå akutte operationer med sårrevision, excision af abscesser, amputation eller traumekirurgi [2, 3]. Stofbrugere har øget forekomst af kroniske smerter, hvilket i sig selv giver øget følsomhed over for smertefulde stimuli [4].

Desværre viser flere undersøgelser, at patienter i substitutionsbehandling har en større risiko end andre for at få en insufficient smertebehandling under indlæggelse [5]. Stofbrugere ønsker som udgangspunkt ikke at komme på hospitalet pga. dårlige erfaringer med tidligere indlæggelser, og de frygter både smerter og abstinenser [6]. Derudover kolliderer ho-

spitalets rammer, struktur og arbejdsformer med deres adfærd og psyke. Stofbrugere har brug for meget høje doser af opioider for at opnå analgesi, og de opleves derfor ofte som medicinplæderende. Som følge heraf opstår der misforståelser i kommunikationen mellem personalet og stofbrugere, og dette er medvirkende til, at stofbrugere ofte forlader hospitalet, før de er somatisk færdigbehandlede [3, 5, 7-9].

Formålet med denne artikel er at give praktiske anvisninger på, hvordan akut smertebehandling bedst håndteres hos stofbrugere i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin. Vores anbefalinger er baseret på en gennemgang af litteraturen og de erfaringer, som vi har opnået gennem vores daglige kliniske arbejde.

BARRIERER FOR OPTIMAL SMERTEBEHANDLING

Adskillige forhold medvirker til, at stofbrugere ofte får en insufficient akut smertebehandling. *Alford et al* [5] beskriver fire misforståelser, som vi kommenterer i det følgende.

1) Vedligeholdelsesdosis af metadon eller buprenorfin giver analgesi, og patienten behøver derfor ikke ekstra smertestillende.

Kommentar: Begge lægemidler virker mod abstinenser i 24-48 timer. Varigheden af den analgetiske effekt er derimod 4-8 timer, og patienten vil derfor kun opleve en eventuel smertereduktion i få timer efter indtagelsen af substitutionsdosen [5, 7-9]. Dette forhold overses ofte af personalet, som tror, at patienten bliver tilstrækkeligt smertedækket af substitutionsbehandling [3]. 2) Brug af opioider til smertebehandling kan resultere i tilbagefald til misbrug. Kommentarer: De fleste studier tyder på, at der er en langt større risiko for tilbagefald, hvis patienten oplever ubehandlede smerter [5, 7]. Det er desuden påvist, at brug af opioider til akut smertebehandling ikke efterfølgende resulterer i et øget behov for vedligeholdelsesdosis [3, 8]. 3) Tillæg af opioider til vedligeholdelsesdosis kan medføre respirationsdepression. Kommentarer: Patienter i substitutionsbehandling har udviklet krydstolerans over for andre opioider. Toleransen bevirker, at der skal anvendes høje doser for at opnå en analgetisk effekt, ligesom risikoen for bivirkninger som respirationsdepression og sedation



Tag udfordringen op – akutte smerter hos stofbrugere skal behandles med sufficente doser.
Foto: Nan M. Sonne i Rio Janeiro, ukendt kunstner.

er langt mindre end hos opioidnaive patienter [5, 7, 8]. Hertil kommer, at smerter er en naturlig antagonist til respirationsdepression og depression i centralnervesystemet [5]. 4) Klager over smerter kan være et forsøg på at manipulere for at få mere opioid. Kommentar: Da smerter er en subjektiv følelse, kan det være svært for personalet at vurdere, om patientens smerter er reelle, eller om der er tale om *drug-seeking behaviour*. Dette kan give anledning til misforståelser, hvor patienterne føler sig mødt med mistillid og mangel på respekt [5, 8-10]. Oftest vil patienterne have en god grund til at være bange for at få smerter og abstinenser. Pseudoafhængighed er betegnelsen for en opioidsøgende adfærd, som ophører, når der opnås sufficient smertelindring [5, 8, 11].

LÆGEMIDLER ANVENDT TIL SUBSTITUTIONSBEHANDLING

I det følgende beskrives kort metadon og buprenorfin, som oftest anvendes til substitutionsbehandling. Nogle få stofbrugere er i vedligeholdelsesbehandling med heroin, evt. i kombination med metadon, og depotmorfin bruges i enkelte tilfælde i stedet for metadon, f.eks. ved forlænget QT-interval.

Metadon er en komplet opioidagonist med høj affinitet for μ -receptoren, og den komplette μ -receptoragonisme forhindrer ikke et sidemisbrug af andre opioider. Til gengæld kan behandling af smerter ske ved hjælp af andre opioide analgetika. Biotilgængeligheden er ca. 85% efter oral indgift, og den maksimale plasmakonzentration opnås efter 2-4 timer. Halveringstiden varierer mellem 15 og 60 timer, og herved forhindres abstinenssymptomer i mere end 24 timer [8, 12]. Ved substitutionsbehandling er doseringen meget individuel og kan overskride den af Sundhedsstyrelsen anbefalede dosis på 120 mg i døgn [2]. Metadon kan administreres som tabletter, mikstur eller injektion [12].

Buprenorfin er en partiel agonist/antagonist med høj affinitet til μ -receptoren. Den partielle agonisme bevirker, at binding af andre opioidagonister til μ -receptoren vanskeliggøres [13-15]. Dette kan være et stort problem ved behandling af akutte smerter, idet der skal anvendes meget høje opioiddoser for at opnå effekt. Buprenorfin benyttes i stigende omfang i stedet for metadon pga. en ringere risiko for sidemisbrug og overdosering. Buprenorfin har en såkaldt *ceiling effect*, hvilket betyder, at der ikke opnås yderligere effekt ved doser på over 32 mg. Lægemidlet administreres sublingvalt som resorbletter. Den maksimale plasmakonzentration opnås efter 90 minutter, og halveringstiden er 32 timer [15]. Buprenorfin findes i to former: som buprenorfin alene og i kombination med μ -opioidreceptorantagonisten naloxon.



FAKTABOKS

Ca. 7.600 stofbrugere er i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin i Danmark.

Stofbrugere indlægges hyppigt på somatiske afdelinger og har stor risiko for at skulle gennemgå akutte operationer.

Stofbrugere oplever ofte insufficient smertebehandling under indlæggelse. Dette skyldes bl.a. personalets manglende kendskab til opioidtolerans (stofbrugere behøver høje opioiddoser for at opnå smertelindring).

Stofbrugere har ofte dårlige erfaringer fra tidligere indlæggelser, er bange for at få smerter og abstinenser og forlader ofte hospitalet, før de er somatisk færdigbehandlede.

Åben og respektfuld kommunikation mellem patient og personale er særdeles vigtig, og patienten skal inddrages i planlægningen af smertebehandlingen.

Kendskab til beregning af ækvivalente opioiddoser og tilstrækkeligt høje p.n.-doser er desuden afgørende for at opnå en god smertebehandling.

Sundhedsstyrelsen anbefaler især kombinationspræparatet med naloxon som førstevalg til substitutionsbehandling. Forsøg på intravenøs injektion af naloxon vil udløse abstinenser eller manglende stofvirkning, og hermed er der en iboende kontrol med anvendelsen af stoffet. Vedligeholdelsesdosis til substitutionsbehandling varierer mellem 8 mg og 24 mg dagligt [2].

FREM GANGSMÅDE VED AKUT SMERTEBEHANDLING

Smertebehandlingen planlægges i samarbejde med patienterne, og der bør lægges vægt på en åben og respektfuld kommunikation. Patienterne har ofte erfaringer fra tidligere indlæggelser og ved ofte, hvilke doser der skal gives. Der skal desuden indhentes en fyldestgørende misbrugsanamnese, herunder oplysninger om både substitutionsbehandling og et eventuelt sidemisbrug. Dosis af metadon/buprenorfin kan evt. verificeres ved den kommunale misbrugsbehandling, hvis patienten giver sit samtykke [5, 11].

Den akutte smertebehandling skal påbegyndes hurtigt. Stofbrugere har en lav smertetærskel og nedsat smertetolerans, hvilket betyder, at smertereaktionen kan være voldsom, selv efter mindre traumer og kirurgiske indgreb [5, 7]. Desuden er der en betydelig risiko for abstinenser, så snart opioideffekten aftager.

Ved akutte smerter titreres der med i.v. givet morfin, indtil der opnås smertelindring. Det kan være nødvendigt at give 30-40 mg morfin i.v. ad gangen. Den samlede døgndosis af opioid beregnes ved hjælp af en tabel for ækvipotens. P.n.-dosis morfin bør udgøre 10-15% af den samlede døgndosis. Ofte vil man starte med en lidt lavere p.n.-dosis og hurtigt titrere op. Der er stor usikkerhed vedr. metadons ækvivalenteriske doser ved omregning til andre opioider,

TABEL 1

Vejledende doser af p.n.-morfin^a samt depotopioid ved samtidig substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin^b.

Lægemiddel	Dosis, mg			
	< 40 mg metadon ^c eller 4 mg buprenorfin ^c	40-80 mg metadon ^c eller 4-8 mg buprenorfin ^c	80-120 mg metadon ^c eller 8-12 mg buprenorfin ^c	120-160 mg metadon ^c eller 12-16 mg buprenorfin ^c
P.n.-morfin i.v. ^d	10	10-20	20-30	30-40
P.n.-morfin p.o. ^e	30	30-60	60-90	90-120
Evt. supplerende depotmorfin ^f	30 × 2	60 × 2	60 × 3	90 × 3
Evt. supplerende depotoxycodon ^f	20 × 2	40 × 2	40 × 3	60 × 3

a) Dosis morfin er 10-15% af den samlede døgndosis omregnet til morfin.

b) Anvendte ækvipotensratioer: morfin p.o.:morfin i.v. = 3:1; morfin p.o.:metadon p.o. = 5:1; morfin p.o.:sublingval buprenorfin = 50:1.

c) Fast vanlig døgndosis.

d) Start med lav dosis og titrer dosis hurtigt op (ca. hvert 10. min), hvis der ikke er den ønskede effekt, og patienten ikke bliver påvirket. Der kan undertiden være behov for endnu større doser end angivet i tabellen.

e) Der kan være behov for større doser end angivet i tabellen. Eks.: En patient, der er i substitutionsbehandling med metadon 100 mg dagligt, bør som p.n.-dosis have 20-30 mg morfin i.v. og 60-90 mg morfin p.o.

f) Påbegyndes ved forventede smerter ud over få døgn.

men 100 mg metadon svarer til ca. 500 mg morfin peroralt/døgn. P.n. dosis udgør så 50-75 mg morfin peroralt, hvilket svarer til 15-25 mg morfin i.v. Eksempler på p.n.-doser kan ses i **Tabel 1**. Herudover er det afgørende, at behandling med vanlig substitutionsdosis fortsættes, og ved planlagt operation er det vigtigt, at denne gives om morgenen. Hvis patienterne accepterer det, kan man overveje at dele den vanlige substitutionsdosis i 3-4 daglige doser for bedre at udnytte den analgetiske effekt, og døgndosis kan desuden evt. øges med ca. 25% [2, 5, 8, 13]. Farmakologisk giver deling af døgndosis god mening, men i praksis kan det skabe forvirring, utryghed og konflikt. Ved dosisøgning af metadon bør der foreligge et elektrokardiogram pga. risiko for forlænget QT-interval. Dosisøgning af buprenorfin bør kun ske, såfremt man forventer, at der kan opnås tilfredsstillende analgesi med buprenorfin alene, eller buprenorfin suppleret med enkelte p.n.-doser af et hurtigtvirkende opioid. Det kan være vanskeligt at opnå effekt af andre opioider pga. delvis receptorbloade, men smertelindring er oftest mulig ved anvendelse af høje doser (Tabel 1). Ved moderate til stærke smerter bør man derfor undlade dosisøgning af buprenorfin og i stedet supplere den vanlige buprenorfindosis med et hurtigtvirkende opioid (morfin) og evt. et depotopioid. Ved moderate til stærke smerter med en

forventet varighed ud over nogle få dage, f.eks. efter et større operativt indgreb, er det – for patienter, der er i substitutionsbehandling med både metadon og buprenorfin – hensigtsmæssigt at påbegynde smertebehandling med et depotopioid (Tabel 1). Det er vigtigt at supplere den akutte smertebehandling med nonopioid analgetika (paracetamol, nonsteroid antiinflammatoriske præparater, gabapentin, ketamin m.fl.) og blokader [5, 7, 11].

Hvis der på hospitalet er etableret en ordning med socialsygeplejersker, kan disse kontaktes – gerne tidligt i forløbet – med henblik på at optimere forløbet under indlæggelsen og koordinere forløbet omkring udskrivelsen [16]. Nedtrapning af hurtigtvirkende morfin og depotmorfin kan ske i samarbejde med det kommunale misbrugscenter, hvis patienten har en tilknytning dertil.

KONKLUSION

Patienter i substitutionsbehandling med metadon/buprenorfin underbehandles ofte for deres akutte smerter. Det er vigtigt at møde sådanne patienter med respekt og anerkendelse og at inddrage dem i planlægningen af smertebehandlingen. Kendskab til ækvipotente opioiddoser og beregning af de nødvendige p.n.-doser er desuden afgørende for at opnå en suffcient smertebehandling. Ved operation er det vigtigt, at der gives vanlig substitutionsdosis på selve operationsdagen, og postoperativt anbefales multimodal smertebehandling.

SUMMARY

Louise Zinck, Nan M. Sonne, Sidsel Lægdsgaard Madsen & Lone Nikolajsen:

Analgesic management of acute pain in patients receiving methadone or buprenorphine
Ugeskr Læger 2015;177:V10140557

In Denmark, approximately 7,600 patients receive maintenance therapy with methadone or buprenorphine because of opioid addiction. These patients have an increased risk of inadequate pain treatment during hospitalization, among others because of tolerance to opioids and poor communication with the staff. The present article describes four common misconceptions among health-care providers that underlie inadequate pain treatment and provides practical recommendations for the analgesic management of acute pain in patients receiving methadone or buprenorphine.

KORRESPONDANCE: Lone Nikolajsen, Dansk Smerteforskningscenter, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C.
E-mail: lone.nikolajsen@clin.au.dk

ANTAGET: 17. december 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. marts 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Narkotikasituationen i Danmark 2013. København: Sundhedsstyrelsen, 2013.
2. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling 2008. København: Sundhedsstyrelsen, 2013.
3. Rådet for Socialt Udsatte. Årsrapport 2014. www.udsatte.dk/publikationer/resultatsprage/25
4. Hay JL, White JM, Bochner F et al. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain* 2009;10:316-22.
5. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006;144:127-34.
6. Ludvigsen KB, Brúnés N, red. Socialsygepleje i somatik og psykiatri. Glostrup: KABS viden, 2013.
7. Eyler ECH. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance therapy. *Am J Addict* 2013;22:75-83.
8. Scimeca MM, Savage SR, Portenoy R et al. Treatment of pain in methadone-maintained patients. *Mt Sinai J Med* 2000;67:412-22.
9. Hines S, Theodorou S, Williamson A et al. Management of acute pain in methadone maintenance therapy in-patients. *Drug Alcohol Rev* 2008;27:519-23.
10. Tei RMH, Dreyer P, Nikolajsen L. Inadequate postoperative pain relief in chronic pain patients. *Nordisk Sygeplejeforskning* 2012;2:3-14.
11. Mitra S, Sinatra RS. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology* 2004;101:212-27.
12. Sundhedsstyrelsen. Produktresumé for Metadon »DAK«, tabletter 20 mg. København: Sundhedsstyrelsen, 2014.
13. Heit HA, Gourlay DL. Buprenorphine – new tricks with an old molecule for pain management. *Clin J Pain* 2008;24:93-7.
14. Harrington CJ, Zaydfudim V. Buprenorphine maintenance therapy hinders acute pain management in trauma. *Am Surg* 2010;4:397-9.
15. www.pro.medicin.dk/subutex (20. okt 2014).
16. www.dsr.dk/Nyhedsbreve/Synergi/Sider/Synergi-Aargang-10/Nr.16/AUH-ans%C3%A6tter-socialsygeplejersker-til-at-hj%C3%A6lpe-socialt-udsatte.aspx (20. okt 2014).