

Potentielle farmakologiske konsekvenser som følge af udviklingen i forbruget af opioider i Danmark

Lona Christrup¹ & Eva Aggerholm Sædder²

STATUSARTIKEL

1) Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet
2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:VO1170077

Anvendelsen af opioider er en vigtig del af den farmakologiske behandling af moderate til stærke smerter. Opioider er meget effektive til behandling af smerter hos f.eks. patienter med cancer og til behandling af akut smerte, mens kroniske ikkecancersmerter er meget heterogene og derfor ikke altid følsomme for opioider [1]. For at undgå udvikling af afhængighed og uhensigtsmæssig brug er det vigtigt, at opioider beholdes patienter, som opnår effekt, og at patienternes smertetilstand jævnlige monitoreres.

Forbruget af opioider er steget betragteligt igennem de seneste 2-3 årtier [2, 3], og Danmark indtog i 2013 en syvendeplass i International Narcotics Control Boards opgørelse [4]. I opgørelsen indgår udelukkende de opioider, der i daglig tale kaldes de »stærke« opioider. Lægemiddelstoffer som tramadol og codein, som i daglig tale kaldes »svage« opioider, indgår ikke i opgørelsen, desuden indgår buprenorphin ikke, da dette stof betragtes som en partiel agonist over for μ -receptoren. Klassifikationen stærke og svage opioider er uhensigtsmæssig, da den ofte fejlagtigt fortolkes som om, at de svage opioider er mere sikre at anvende end de stærke. I virkeligheden er det blot et spørgsmål om potens, hvor de stærke opioider er de mest potente, dvs. virksomme i mindre mængde.

Ifølge Sundhedsstyrelsens rapport fra 2016 [5] har det totale forbrug, opgjort som defineret døgndosis (DDD), af stærke opioider i Danmark været næsten konstant i perioden 2001-2013, mens det totale for-

brug af svage opioider (hovedsageligt tramadol) blev fordoblet i samme periode. Forbrugsudviklingen ses af **Figur 1**. Det har ikke med de tilgængelige data været muligt at opgøre forbruget i morfinækvivalenter, men udviklingen illustrerer det beskrevne scenarie.

I det efterfølgende vil der blive fokuseret på de farmakologiske konsekvenser af stigningen i tramadolforbruget og på, hvordan ændringer i forbruget af de stærke opioider påvirker misbrug og giver anledning til potentielle utilsigtede hændelser som følge af generisk substitution.

TRAMADOL

Tramadol inhiberer genoptagelsen af noradrenalin og serotonin, men har ikke selv opioideffekt. Opioideffekten fremkommer først, efter at tramadol er metaboliseret af CYP2D6-enzymene i leveren til det analgetisk aktive opioid mono-O-desmethyltramadol. Pga. genetisk polymorfisme af CYP2D6 varierer metaboliseringshastigheden af tramadol fra langsom til ultrahurtig hos forskellige individer, og den terapeutiske virkning og toksiciteten af tramadol kan teoretisk set svinge fra person til person [7].

Normal daglig dosis er 100-400 mg. Velkendte bivirkninger er som for andre opioider kvalme, opkastninger, svimmelhed, forstoppelse, hovedpine og bevidsthedspåvirkning. Allerede i en dosis på 200-300 mg og derved kan der udvikles agitation, hypertension, takykardi og kramper, og ved en dosis på > 800 mg kan der udvikles respirationsdepression, koma og især ved kombination med andre lægemidler, der har virkning på serotonerge receptorer (f.eks. selektive serotoninoptagelseshæmmere eller tricykliske antidepressiva), ses der serotonergt syndrom, som er karakteriseret af tremor, rigiditet, klonus, hyperrefleksi og ataksi [8, 9].

Tramadol bruges ofte til behandling af stærke smerter, når paracetamol eller nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) ikke er effektive eller vurderes som værende uhensigtsmæssige. Men har de svage opioider en bedre effekt på nociceptive smerter end NSAID og paracetamol, og tåles de bedre end f.eks. morfin?

Tramadols kliniske effekt ved akut smerte, når man sammenligner med aktiv komparator, er primært påvist

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Forbruget af tramadol, et såkaldt svagt opioid, er fordoblet i perioden 2001-2014, mens det samlede forbrug af såkaldte stærke opioider har været konstant i samme periode. Set fra et farmakologisk synspunkt er den ensidige stigning i forbruget af tramadol ikke hensigtsmæssig.
- ▶ Der er i de seneste år markedsført en række nye opioidpræparater med en tilsløret hurtigt indsættende effekt og en kort virkningsvarighed. Disse præparater bør kun anvendes til behandling af akutte smerter og cancer-smerter.
- ▶ Ikke alle generisk substituerbare opioiddepotpræparater er terapeutisk udskiftelige.

i små postoperative studier med patienter, som havde moderate til stærke smerter. Hvis man sammenligner *numbers needed to treat* (NNT) i separate, gode, postoperative enkelt-dosis-placebokontrollerede studier af paracetamol, tramadol og NSAID, finder man, at NNT for paracetamol 1.000 mg er 3,6, NNT for tramadol 50 mg er 8,3 og NNT for NSAID, f.eks. ibuprofen 400 mg, er 2,5 [10-12]. Samtidig er der flere bivirkninger ved anvendelse af tramadol [9]. Årsagen til den høje NNT-værdi kan være, at patienterne ikke er blevet undersøgt for CYP2D6-polymorfisme, hvorfor der kan være patienter, som ikke får effekt af behandlingen pga. manglende eller langsom omsætning til den aktive metabolit.

Tramadol og codein figurerer ikke på listen over euforiserende stoffer dvs. stoffer, der »kan give risiko for misbrug og afhængighed eller indeholder stoffer med nye eller særlige egenskaber, som af sikkerhedsmæssige årsager bør omfattes af særlig overvågning«, hvilket formentlig skyldes, at tramadol i mange år er blevet betragtet som et opioid uden misbrugspotentiale [13, 14]. Resultater fra flere undersøgelser tyder imidlertid på, at afhængighed og misbrug af tramadol er på niveau med afhængighed og misbrug af de øvrige opioider [15, 16]. Stigningen i forbruget af tramadol er ikke rationelt, da tramadol hverken med hensyn til effekt, bivirkninger eller misbrugspotentiale har særlige fordele. Forbeholden over for anvendelse af andre smertestillende alternativer, såsom NSAID og stærke opioider, har formodentlig bidraget til denne ensidige stigning i tramadolforbruget, og man kan desuden mistænke, at klassifikationen »svagt opioid« reducerer barrieren for at initiere opioidbehandling. En anden årsag kunne være, at tramadol ligesom buprenorphin og codein i modsætning til de stærke opioider ikke er pålagt den særlige paragraf 4-overvågning iht. receptbekendtgørelsen [13, 14].

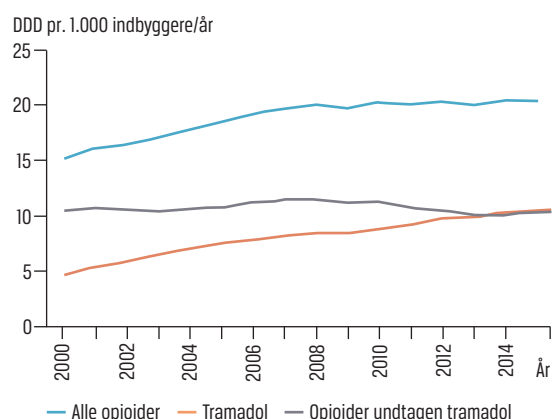
DE STÆRKE OPIOIDER

De hyppigst anvendte stærke opioider er morfin, oxycodon, fentanyl og buprenorphin, mens methadon, hydromorphon, ketobemidon, tapentadol og pethidin kun anvendes i ringe udstrækning.

Totalforbruget af stærke opioider i Danmark har stort set været konstant siden 2000, mens andelen af forbruget af de forskellige stærke opioider har været vekslende [3, 5]. Disse skift i forbrug skyldes til dels myndighedernes regulerende tiltag (udarbejdelse af nationale og regionale retningslinjer, ordinationsbekendtgørelser, generisk substitution, tilskudsordninger etc.) og dels patentforhold samt markedsføringstiltag fra medicinalindustriens side.

I mange behandlingsvejledninger og også i Sundhedsstyrelsens rapport [5] anføres det, at der er klasseeffekt mellem opioiderne. Desværre tolkes det ofte som om, at alle opioider virker ens hos alle patienter, og det er ikke tilfældet. Da hver enkelt patient responderer forskelligt på de enkelte opioider [17, 18], er det vigtigt, at flere forskellige opioider reelt er tilgængelige for patienterne, og regulerende tiltag bør ikke forhindre dette.

FIGUR 1



Udviklingen i forbruget af tramadol og »stærke« opioider vist i solgt mængde defineret døgndosis (DDD) pr. 1.000 indbyggere/år siden 2000. Tallene er beregnet ud fra oplysninger i Medstat [6].

OPIOIDERNES TIDSMÆSSIGE VIRKNINGSPROFIL OG MISBRUGSPOTENTIALE

Opioiderne kan klassificeres efter deres tidsmæssige virkningsprofil: 1) hurtigt indsættende effekt, 2) langsomt indsættende effekt, 3) kort virkningsvarighed og 4) lang virkningsvarighed. Profilen er ud over at være afhængig af lægemiddelstoffets fysisk-kemiske og farmakokinetiske egenskaber afhængig af lægemiddelform og administrationsvej.

Generelt vil misbrugspotentialet for et opioid være større, jo hurtigere det optages i hjernen (eufori/psykisk afhængighed), og jo hurtigere det udskilles igen (abstinens/fysisk afhængighed). Ud over disse stofspecifikke egenskaber vil tilgængeligheden af opioidet og formuleringen påvirke misbrugspotentialet [19, 20].

Således har opioiderne med en hurtigt indsættende effekt og en kort virkningsvarighed det største misbrugspotentiale, mens opioider med langsomt indsættende effekt og lang virkningsvarighed har det mindste misbrugspotentiale. Inden for de seneste år er der markedsført en række nye fentanylpræparater med en tilset hurtigt indsættende effekt: næsespray, resoribletter, bukkaltabletter og sugetabletter. Disse præparater bør, pga. risiko for udvikling af tolerans og psykisk afhængighed og et deraf følgende misbrug, forbeholdes behandling af gennembrudssmerter hos patienter, der i forvejen er i opioidvedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.

I **Tablet 1** gives en oversigt over de tidsmæssige virkningsprofiler af de forskellige opioider, som er markedsført i Danmark.

TABEL 1

Oversigt over de tids-mæssige virkningsprofiler af de forskellige opioider, som er markedsført i Danmark.

Tid til effekt, min	Virkningsvarighed, t.				
	≤ 2	3-6	7-8	9-23	≥ 24
≤ 10	Fentanyl, nasalspray	-	-	-	-
10-15	Fentanyl Resoribletter Slikkepind	Buprenorfin, resoribletter Oxycodon, smeltetabletter Ketobemidon, tabletter	-	-	-
15-60	-	Morphin, tabletter Oxycodon, kapsler/tabletter Hydromorphon, tabletter Tramadol, kapsler/tabletter	Methadon, tabletter	-	-
≥ 60	-	-	-	Morphin, depotkapsler/-tabletter Oxycodon, depottabletter Hydromorphon, depotkapsler Tramadol, depotkapsler/-tabletter	Fentanyl, depotplastre Buprenorfin, depotplastre

Opioidpræparater med hurtigt indsættende effekt og kort virkningsvarighed bør kun i særlige tilfælde ordineres til patienter med kroniske noncancersmerter.

TILSKUDSREGLER OG GENERISK SUBSTITUTION

For de tilskudsberettigede opioider (morphin, oxycodon, fentanyl og tramadol), hvor der findes generiske indbyrdes substituerbare præparater, vil andelen af forbruget for de enkelte generika variere med prisen, idet reglerne for tilskud og generisk substitution i Danmark er sammenflettede og ikke som i mange andre lande uafhængige. Med potentielle prisskift hver 14. dag giver dette risiko for præparatskift, hver gang patienten indløser en recept.

For de almindelige tabletter og kapsler kan forskel i form og farve udgøre en risiko for fejlmedicinering. For depottabletter, -kapsler og -plastre er der også risiko for en ændret farmakologisk effekt. Dette skyldes, at depotgenerika ikke nødvendigvis er fremstillet til at afgive opioidet med samme hastighed. For fentanyl-depotplastre adskiller Matrifens depotprincip sig fra de øvrige, idet afgiften af fentanyl fra Matrifen styres af en hastighedskontrollerende membran [21] og således ligesom for konventionelle reservoirplastre foregår med en konstant hastighed over 72 timer, hvorimod de øvrige depotplastre er matrixplastre, som afgiver fentanyl med størst hastighed lige efter påsættelsen, hvorefter hastigheden gradvist aftager over 72 timer [22]. Dette er ikke af betydning, hvis patienten bliver behandlet med det samme plaster, men hvis der skiftes plaster, vil patienter, der skifter til Matrifen, kunne opleve en manglende effekt i timerne efter påsættelsen og fejlagtigt tolke dette som gennembrudssmerter og behandle dem med et hurtigtvirkende opioid med risiko for overbehandling. Omvendt vil en patient, der skifter fra Matrifen til et andet plaster, kunne opleve behandlingssvigt i perioden, lige inden det næste plaster skal

påsættes. Dette kan fejlagtigt tolkes som *end-of-dose failure* og medføre en unødvendig dosisøgning.

En analog problemstilling er gældende for oxycodondepottabletter, hvor OxyContin er et depot med såkaldt tofaset frisætning af opioid [23], hvilket betyder, at ca. 30% af dosis frigives umiddelbart efter indtagelsen, mens resten af dosen frigives med konstant langsom hastighed, imens tabletten passerer mave-tarm-kanalen. De øvrige oxycodondepottabletter er almindelige depottabletter, der frisætter hele dosis med en konstant langsom hastighed under passagen i mave-tarm-kanalen.

KONKLUSION

Den ensidige stigning i tramadolforbruget er ikke rationel fordi: 1) tramadol hverken med hensyn til effekt, bivirkninger eller misbrugspotentiale har særlige fordele, 2) risikoen for, at der sker misbrug, er større jo mere tilgængeligt stoffet er, 3) man kan mistænke, at betegnelsen »svagt opioid« reducerer barriereren for at iværksætte opioidbehandling, og 4) at man kan mistænke, at de lempede ordinationsregler favoriserer ordination af tramadol frem for de øvrige opioider.

De nye opioidpræparater med en tilsigtet hurtigt indsættende effekt og kort virkningsvarighed bør ikke ordineres til behandling af kroniske noncancersmerter. Da hver enkelt patient responderer forskelligt på de enkelte opioider, er det vigtigt, at flere forskellige opioider reelt er tilgængelige for patienterne, og regulerende tiltag bør ikke forhindre dette.

Generisk substitution er i sig selv et udmærket redskab til reducere af omkostninger til medicin, men når myndighederne ikke sikrer, at indbyrdes substituerbare præparater reelt er terapeutisk udskiftelige, kan det udgøre en risiko for patientsikkerheden og i sidste ende koste samfundet dyrt.

Såfremt en patient klager over en pludseligt opstået

manglende effekt af et opioiddepotpræparat, bør man, inden der foretages en dosisøgning, overveje, om det kan skyldes generisk substitution til et præparat med en anden tidsmæssig virkningsprofil.

SUMMARY

Lona Christrup & Eva Aggerholm Sædder:

Potential pharmacological consequences of the development of the opioid consumption in Denmark

Ugeskr Læger 2017;179:V01170077

The total consumption of weak opioids (mainly of tramadol) in Denmark was doubled during the period 2001-2013. On the contrary, the total consumption of strong opioids remained almost constant in the same period. The increase in tramadol consumption is not rational, as it has no special benefits with regards to efficacy, side effects and abuse potential. The terms strong- and weak opioids are inappropriate, because it often erroneously is interpreted as if the weak opioids are safer, but it is really just a matter of potency: strong opioids are simply more potent.

KORRESPONDANCE: Lona Christrup. E-mail: llc@sund.ku.dk

ANTAGET: 30. marts 2017

Farvekoderne i figur 1 for hhv. »Tramadol« og »Opoider undtagen Tramadol« i den trykte version af artiklen (Ugeskr Læger 2017;179(13):1161) var byttet om. Dette er rettet i onlineversionen af artiklen 29.06.2017 så den nu fremstår korrekt.

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

LITTERATUR

- Häuser W, Bernady K, Maier C. Langzeittherapie mit Opioiden bei chronischem nicht-tumorbedingtem Schmerz. *Schmerz* 2015;29:96-108.
- Jarlbæk L, Kehlet H, Sjøgren P. Det legale opioidforbrug i Danmark. *Ugeskr Læger* 2010;172:3173-8.
- Jarlbæk L. Morfinlignende lægemidler – en undersøgelse af registerdata vedrørende forbrug, brugere og aldersfordelinger i Danmark 2003-2013. PAVI – Videncenter for Rehabilitering og Palliation, 2015. www.pavi.dk/ (24. okt 2017).
- International Narcotics Control Board (INCB). Narcotic drugs 2013. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2013/Narcotic_Drugs_Report_2013.pdf (24. okt 2017).
- Sundhedsstyrelsen. Kortlægning af opioidforbruget i Danmark. 2016. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~/media/69913B827BAA4850A9A70E0CF76CB305.ashx> (29. dec 2016).
- Medstat. Sundhedsdatastyrelsen. Sundhedsanalyser og Lægemiddelstatistik. www.medstat.dk (29. dec 2016).
- Srinivas NR. Differential consequences of tramadol in overdosing: dilemma of a polymorphic cytochrome P450 2D6-mediated substrate. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015;29:272-5.
- Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K et al. Tramadol intoxication: a review of 114 cases. *Hum Experiment Toxicol* 2008;27:201-5.
- Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005;39:1039-44.
- Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.
- Bandolier. Oral tramadol in postoperative pain. www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/AP003.html (25. jan 2017).
- Isiordia-Espinoza MA, de Jesús Pozos-Guillén A, Aragon-Martinezba OH. Analgesic efficacy and safety of single-dose tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in operations on the third molars: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:775-83.
- Sundheds- og Ældreministeriet. Bekendtgørelse om euforiserende stoffer. BEK nr 557 af 31/05/2011. <https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=137169> (2. jan 2017).
- Sundheds- og Ældreministeriet. Bekendtgørelse om recepter. BEK nr 1671 af 12/12/2013. <https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=160842> (25. jan 2017).
- Farquhar-Smith P, Gubbay A. Tramadol and acetaminophen combination for chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:2297-304.
- Miotto K, Cho AK, Khalil MA et al. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism and misuse. *Anesth Analg* 2017;124:44-51.
- Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:60-78.
- Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain Physician* 2008;11:237-48.
- Butler SF, Benoit C, Budman SH et al. Development and validation of an opioid attractiveness scale: a novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers. *Harm Reduct J* 2006;3:5.
- Farré M, Camí J. Pharmacokinetic considerations in abuse liability evaluation. *Br J Addict* 1991;86:1601-6.
- Kress HG, Boss H, Delvin T et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;75:225-31.
- Kristensen HG. Lærebog i almen farmaci. Institut for Farmaci, Danmarks Farmaceutiske Højskole, 2000:66.
- Produktresumé Oxycontin depottabletter: www.produktresume.dk/docushare/dsweb/GetRendition/Document-27955/html (15. feb 2017).