

Morfinafhængighed som komplikation i forbindelse med kirurgi

Peter Uhrbrand¹, Amalie Højmosé Simoni^{2,3}, Anne Estrup Olesen^{2,3}, Alma Becic Pedersen⁴, Christian Fynbo Christiansen⁴ & Lone Nikolajsen¹

STATUSARTIKEL

1) Bedøvelse & Operation og Intensiv, Aarhus Universitetshospital

2) Mech-Sense, Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

3) Klinisk Institut, Aalborg Universitet

4) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180083

Flere undersøgelser, især fra USA og Canada, har vist, at et stort antal patienter vedbliver at tage opioider måneder til år efter et kirurgisk indgreb og dermed udvikler afhængighed og eventuel misbrugsadfærd [1-4]. Internationalt har dette stor bevågenhed [5-7], og det er for nylig fremført, at »vedvarende brug af opioider er en af de hyppigste komplikationer til planlagt kirurgi« [4].

I Danmark gennemgår et stort antal patienter hvert år kirurgi (640.344 i 2016, hvis alle typer kirurgi foretaget i både offentligt og privat regi medregnes [8]). Baseret på forskning fra udlandet kan man frygte, at en del af disse patienter tager opioider i lang tid efter det kirurgiske indgreb. Danmark hører nemlig til blandt de lande i verden, som har det højeste forbrug af opioider pr. indbygger. Det skønnes, at 3-5% af befolkningen dagligt eller regelmæssigt tager opioider [9].

På denne baggrund har Indsatsen for Rational Farmakoterapi i Sundhedsstyrelsen valgt at gøre en særlig indsats på smerteområdet [10]. For tiden har problemet med afhængighed af lægeordnede opioider også stor mediebevågenhed, f.eks. via Danmarks Radios udsendelser »Misbrug på recept« og »Morfinpillens skyggeside«. Vi finder det derfor yderst relevant at præsentere status for den eksisterende viden om vedvarende opioidforbrug efter kirurgi, diskutere de forskningsmæssige og kliniske perspektiver og komme med konkrete forslag til forebyggende indsatser.

FOREKOMST

En række undersøgelser er baseret på oplysninger fra receptdatabaser om indløsning af opioidrecepter. *Alam et al* undersøgte en retrospektiv kohorte bestående af 391.139 patienter [1]. Alle gennemgik mindre kirurgiske indgreb som f.eks. kataraktkirurgi, og alle var opio-

idnaive, idet personer, som havde indløst en recept på opioid det forudgående år, ikke indgik i undersøgelsen. Et år efter det kirurgiske indgreb var 30.145 patienter (7,7%) i behandling med opioider [1]. I en tilsvarende undersøgelse, ligeledes med opioidnaive patienter, fandt man, at 3,1% ud af 39.140 patienter indløste recepter på opioider både i perioden 1-90 dage og i perioden 91-180 dage efter abdominal-, bækken- eller thoraxkirurgi [2]. *Brummet et al* har for nylig vist, at 6% af 36.177 opioidnaive patienter indløste opioidrecepter mindst én gang i perioden 90-180 dage efter forskellige større og mindre kirurgiske indgreb [4]. Sidstnævnte undersøgelse udmærker sig ved at have en kontrolgruppe bestående af 492.177 personer, som ikke havde gennemgået kirurgi; kun 0,4% af disse indløste recepter på opioider.

Det er sandsynligt, at problemet med opioidforbrug efter kirurgi hos ellers opioidnaive patienter er voksende. I en undersøgelse med 155.297 opioidnaive patienter i alderen 18-64 år har *Wunch et al* f.eks. påvist, at antallet af patienter, der indløste recepter på opioider i den første uge efter mindre kirurgiske indgreb, steg fra 75% til 81% i årene 2004-2012 [11].

Ligeledes baseret på indløsning af recepter undersøgte *Raebel et al* forbruget af opioider efter kirurgi hos 11.719 patienter, som gennemgik bariatrisk kirurgi. Af patienterne var 933 (8%) opioidbrugere før kirurgi; efter et år tog 723 af disse fortsat opioider [12].

I andre undersøgelser er patienterne fulgt prospektivt med præoperativ registrering af smerter. *Carroll et al* undersøgte f.eks. en kohorte bestående af 109 patienter, som havde gennemgået mastektomi, lumpektomi, torakotomi, hofte- eller knæalloplastik. Efter 150 dage tog 6% af de præoperativt opioidnaive patienter stadig opioider [13]. Tilsvarende resultater er fundet i en nyligt publiceret undersøgelse [14], hvor 574 patienter blev fulgt i seks måneder efter total knæ- og hoftealloplastik. Her fandt man, at 8,2% og 4,3% af de præoperativt opioidnaive patienter fortsat var i behandling med opioider seks måneder efter hhv. knæ- og hoftealloplastik. Tallene var højere for patienter, som tog opioider præoperativt, hhv. 53,3% og 34,7% [14]. *Armaghani et al* fulgte 583 patienter efter elektiv rygkirurgi og kunne påvise, at 26% af de præoperativt

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Vedvarende opioidforbrug efter kirurgi er et problem, som forekommer hos mindst 3% af de præoperativt opioidnaive patienter.
- ▶ En række risikofaktorer (f.eks. præoperative smerter) er identificeret i litteraturen og kan bruges til præoperativ screening.
- ▶ Der anbefales mere forskning på området, ligesom en række forebyggende indsatser bør implementeres i den kliniske hverdag.

opioidnaive patienter tog opioider efter et år, og det samme gjaldt for 59% af de præoperativt opioidtilvænnede [15].

RISIKOFAKTORER

Der er påvist en lang række risikofaktorer for længerevarende opioidforbrug efter kirurgi (**Figur 1**). Disse risikofaktorer er stort set de samme som de risikofaktorer, der er påvist for udvikling af kroniske smerter efter kirurgi [16]. Risikoen for et længerevarende opioidforbrug er større efter torakotomi (oddsratio (OR) = 2,58) og mindre efter gynækologiske indgreb (OR = 0,73) end efter prostatektomi [2]. Patienter ophører hurtigere med at tage opioider efter mastektomi (postoperativ behandlingsvarighed 12 dage (median, spændvidde: 3-30 dage)) end efter f.eks. hofte- og knæalloplastik (hhv. 37 (18-47) og 47 (29-80) dage) [13]. Omfanget af ryggkirurgi og reoperationer vs. primæroperation øger også risikoen [15] for vedvarende brug af opioider.

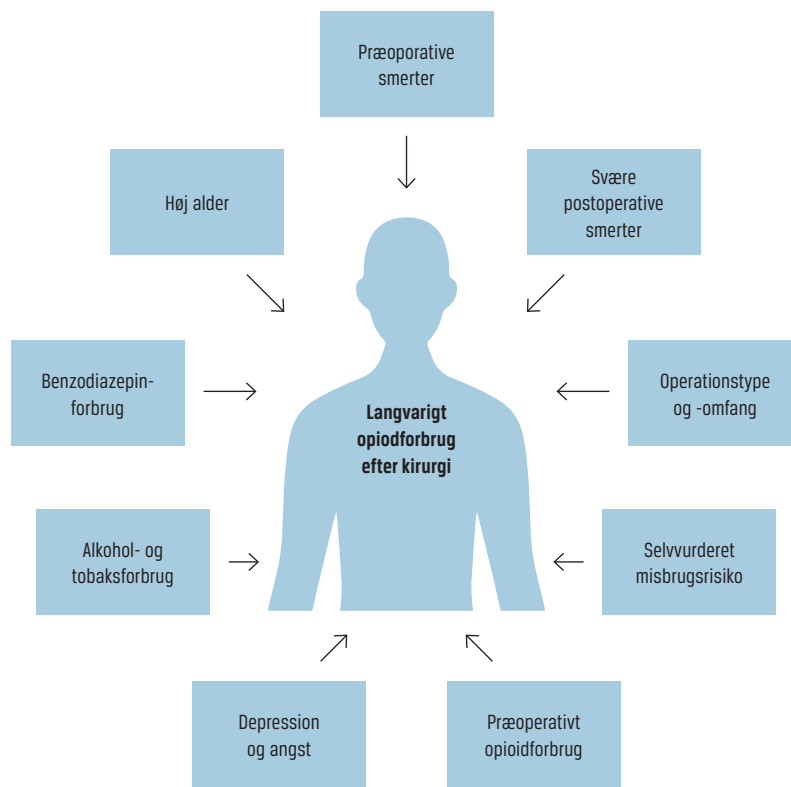
Smerter før operationen, både smerter ved operationsstedet og smerter andre steder [14], samt brug af opioider før og umiddelbart efter operationen [13, 17] er også risikofaktorer for længerevarende opioidforbrug. Endvidere øger svære postoperative smerter risikoen, f.eks. udgjorde netop smerteintensiteten to uger efter kirurgi pga. traume den vigtigste prädiktor for opioidforbrug efter fire måneder [18]. Opioidnaive patienter i alderen 66-75 år har større risiko for at udvikle et vedvarende opioidforbrug end patienter over 85 år (OR 1,63 (spændvidde: 1,08-2,46) [2, 15]. Da opioidforbruget imidlertid stiger med alderen [19], vil flere ældre end yngre være i opioidbehandling før kirurgi og dermed have øget absolut risiko for brug af opioider også efter operationen. Desuden øger faktorer såsom depression, angst, tendens til katastrofetænkning, selvvurderet risiko for udvikling af misbrug, brug af alkohol, tobak og benzodiazepiner risikoen for vedvarende opioidforbrug efter kirurgi [4, 13, 17].

DISKUSSION

Som det fremgår af ovenstående, fortsætter et stort antal patienter med at tage opioider måneder til år efter kirurgi. Det procentvise antal varierer undersøgelserne imellem og ligger hos opioidnaive på 3-26% afhængigt af kirurgitype og opfølgningstid [2, 15]. I Danmark kan der hvert år være et højt antal patienter, som enten udvikler et nyt vedvarende opioidforbrug efter kirurgi eller fortsætter et evt. præoperativt forbrug af opioider. Der er et stort sammenfald mellem risikofaktorerne for udvikling af længerevarende opioidforbrug efter kirurgi og risikofaktorerne for kroniske postoperative smerter. Det kan derfor være svært at vide, om litteraturen afdækker risikofaktorer for det ene eller det andet. Der er utvivlsomt et overlap, og i nogle tilfælde kan opioidforbruget skyldes en relevant postoperativ smer-

FIGUR 1

Risikofaktorer for vedvarende opioidforbrug efter kirurgi.



tetilstand. Det stigende antal indløste recepter af tidligere opioidnaive patienter [11] og forekomsten af længerevarende opioidforbrug efter selv mindre kirurgiske indgreb såsom katarakt [1] bestyrker dog formodningen om, at længerevarende opioidforbrug efter kirurgi er et reelt, selvstændigt og voksende problem.

Uanset ovenstående forbehold har opioider en række uønskede virkninger, og derfor bør langvarigt brug undgås, hvis muligt. Hyppigst ses obstipation, kvalme, hudkløe, mundtørhed, svimmelhed og sedation. Der ses dog også mere langsigtede og alvorlige bivirkninger som fysisk og psykisk afhængighed, udvikling af tolerans, kognitive forstyrrelser samt negativ effekt på kønshormonbalancen og immunsystemet. Brug af opioider kan for den enkelte patient medføre misbrugsadfærd [20] og dermed indirekte tabt indkomst, social isolering, stigmatisering og depression. I et samfundsøkonomisk perspektiv er opioidafhængighed også et problem pga. flere lægekontakter samt udgifter til medicin, sygedagpenge og pensioner [9].

PERSPEKTIVER

Fremtidig forskning på området

Forskningsmæssigt er der behov for yderligere indsats på området. Undersøgelser baseret på receptdata-

baser udmærker sig ved, at man har inkluderet mange patienter, og ved kobling til andre databaser kan der fremskaffes oplysninger om risikofaktorer som f.eks. komorbiditet og socioøkonomisk status. Patientpopulationen er dog ofte meget blandet, og der inkluderes mange forskellige kirurgiske indgreb. Flere spørgsmål kan desuden ikke besvares ved blot at vurdere opioidforbruget på antal indløste recepter. Helt basalt er det f.eks. usikkert, på hvilken indikation patienten får sin opioidrecept, og om patienten tager medicinen, lader den ligge urørt eller giver den til andre.

Helt afgørende er det også at opnå viden om, *hvorfor* patienten vedbliver at tage opioider. Har der ikke været tilstrækkelig hjælp til nedtrapning? Har forsøg på nedtrapning udløst abstinenser? Har patienten langvarige eller kroniske postoperative smerter, og tages opioiderne på den baggrund? Giver opioidforbruget den ønskede smertestillende effekt? Skyldes opioidforbruget en kronisk smerteproblematik eller andre nyopståede smerter uden relation til operationen? Anvendes opioider til at løse andre problemer som f.eks. angst eller depression? Eller er der tale om afhængighed og evt. misbrugsadfærd? I den internationale litteratur efterlyses der netop svar på disse spørgsmål [21]. Prospektive undersøgelser med omhyggelig præoperativ registrering af bl.a. smerteintensitet og evt. andre kroniske smertetilstande, kombineret med grundig opfølgning af den enkelte patient, vil klart kunne bidrage med ny viden på området.

Forslag til forebyggende indsatser

Der er behov for en øget indsats på området, så der fremover vil være færre patienter, som udvikler et unø-

digt forbrug af opioider efter kirurgi. Først og fremmest skal der skabes øget fokus på problemet blandt de læger, som er involveret i smertebehandlingen af disse patienter.

Konkret foreslår vi følgende baseret på forskning og egne kliniske erfaringer.

Før operationen

Identifikation af risikopatienter: Helt simpelt kan der udspørges om få udvalgte risikofaktorer såsom forekomst af præoperative smerter, både ved operationsstedet og andre steder, og evt. ledsagende opioidforbrug. Der foreligger også mere omfattende screeningsværktøjer, som bl.a. indeholder spørgsmål om patientens holdninger til brug af smertestillende midler [22].

Psykologiske interventioner som f.eks. kognitiv terapi. Undersøgelser på området har dog vist inkonklusive resultater [23].

Nedtrapning af evt. præoperativt opioidforbrug ved planlagte operationer: Det har været foreslået, at præoperativ nedtrapning bedrer *outcome*. Dog skal nedtrapning ske med stor omhu og over tid, ellers risikerer patienten at have svære smerter ved indlæggelsen.

Under indlæggelse

Speciel opmærksomhed på sufficient postoperativ smertebehandling, da postoperative smerter øger risikoen for vedvarende opioidforbrug [17].

Nonopioide analgetika og regionale blokader bør anvendes, hvis muligt.

I forbindelse med udskrivelse

Nedtrappingsplan: Alle patienter, som udskrives med recept på opioider, skal medgives en plan for nedtrapning. Hvis patienten var opioidnaiv før operationen, laves der en plan for postoperativ nedtrapning til 0. Hvis patienten tog opioider præoperativt, laves der en plan for nedtrapning til præoperativ dosering, hvor yderligere nedtrapning kan ske i samarbejde med egen praktiserende læge. Et eksempel på en nedtrappingsplan ses i **Figur 2**.

Receptens størrelse skal tilpasses det forventede forbrug [24].

Efter udskrivelse

Ambulant opfølgning af udvalgte risikopatienter skal ske i tæt samarbejde mellem hospital, smerteklinik og almen praksis. En sådan model er med succes implementeret flere steder i udlandet [25, 26].

KONKLUSION

Vedvarende brug af opioider efter kirurgi er et væsentligt problem med potentielt store konsekvenser for både patienter og samfund. Der anbefales forskellige forebyggende tiltag, hvoraf flere kan implementeres i

FIGUR 2

Eksempel på nedtrapning efter et større kirurgisk indgreb. Denne patient var opioidnaiv ved indlæggelsen. Bemærk, at der også nedtrappes i p.n.-dosis. Et nedtrappingskema bør ledsages af forklarende tekst, bl.a. om forholdsregler ved smerter/abstinenser.

Nedtrappingskema for morfinpræparater – et eksempel

Patient navn:

År: 2018	Depotpræparat, tabl., mg:			Tabl./kaps., mg: Navn: Morfin Tages ved behov
	Navn: Contalgin			
Dato:	Kl.: 7	Kl.: 15	Kl.: 22	
29/1-31/1	30	30	30	15 × maks. 3
1/1 + 2/1	30	20	30	
3/1 + 4/1	20	20	20	10 × maks. 3
5/1 + 6/1	20	10	20	
7/1 + 8/1	10	10	20	
9/1 + 10/1	10	10	10	10 × maks. 2
	Kl.: 8		Kl.: 20	
11/1 + 12/1	10		10	
13/1 + 14/1	0		10	
15/1 + 16/1	0		0	10 × maks. 1

den kliniske hverdag uden væsentlig ressourcetilførsel. Effekten af de enkelte tiltag kan evt. testes i randomiserede undersøgelser.

SUMMARY

Peter Uhrbrand, Amalie Højmoose Simoni, Anne Estrup Olesen, Alma Becic Pedersen, Christian Fynbo Christiansen & Lone Nikolajsen:

Opioid dependency as complication after surgery
Ugeskr Læger 2018;180:V01180083

Patients are often prescribed opioids after hospital discharge for surgery. However, several studies have shown that at least 3% of preoperative opioid-naïve patients continue to use opioids for a long time after surgery. Prolonged opioid use is associated with serious side effects such as physical and psychological dependence, cognitive disturbances and adverse effects on sex hormone balance. Prolonged opioid use should be avoided, if possible. In this article, we summarise the current knowledge of prolonged opioid use after surgery and propose several preventive measures.

KORRESPONDANCE: Lone Nikolajsen. E-mail: lone.nikolajsen@clin.au.dk

ANTAGET: 13. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. juli 2018

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

LITTERATUR

- Alam A, Gomes T, Zheng H et al. Long-term analgesic use after low-risk surgery. *Arch Intern Med* 2012;172:425-30.
- Clarke H, Soneji N, Ko DT et al. Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study. *BMJ* 2014;348:1251.
- Soneji N, Clarke HA, Ko DT et al. Risks of developing persistent opioid use after major surgery. *JAMA Surg* 2016;151:1083-4.
- Brummett CM, Waljee JF, Goesling J et al. New persistent opioid use after minor and major surgical procedures in US adults. *JAMA Surg* 2017;152:e170504.
- Dualé C. Prolonged use of opioids after surgery. *BMJ* 2014;348:g1280.
- Kharasc ED, Brunt LM. Perioperative opioids and public health. *Anesthesiology* 2016;124:960-5.
- Lasser KE. Prescription opioid use among U.S. adults: our brave new world. *Ann Intern Med* 2017;167:351-2.
- Landspatientregistret: Operationer i Danmark. 2016. www.esundhed.dk/sundhedsregistre/LPR/Sider/LPR03_Tabel.aspx (27. nov 2017).
- Sundhedsstyrelsen. Kortlægning af opioidforbruget i Danmark, 2016. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/kortlaegning-af-opioidforbruget-i-danmark> (25. jan 2018).
- Indsatsen for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen, 2017. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi> (25. jan 2018).
- Wunsch H, Wijeyesundera DN, Passarella MA et al. Opioids prescribed after low-risk procedures in the United States, 2004-2012. *JAMA* 2016;315:1654-7.
- Raebel MA, Newcomer SR, Reifler LM et al. Chronic use of opioid medications before and after bariatric surgery. *JAMA* 2013;310:1369-76.
- Carroll I, Barelka P, Wang CK et al. A pilot cohort study of the determinants of longitudinal opioid use after surgery. *Anesth Analg* 2012;115:694-702.
- Goesling J, Moser SE, Zaidi B et al. Trends and predictors of opioid use after total knee and total hip arthroplasty. *Pain* 2016;157:1259-65.
- Armaghani SJ, Lee DS, Bible JE et al. Preoperative opioid use and its association with perioperative opioid demand and postoperative opioid independence in patients undergoing spine surgery. *Spine* 2014;39:E1524-30.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
- Connolly J 3rd, Javed Z, Raji MA et al. Predictors of long-term opioid use following lumbar fusion surgery. *Spine* 2017;42:1405-11.
- Rosenbloom BN, McCartney CJL, Canzian S et al. Predictors of prescription opioid use 4 months after traumatic musculoskeletal injury and corrective surgery: a prospective study. *J Pain* 2017;18:956-63.
- Birke H, Kurita GP, Sjøgren P et al. Chronic non-cancer pain and the epidemic prescription of opioids in the Danish population: trends from 2000 to 2013. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:623-33.
- Højsted J, Ekholm O, Kurita GP et al. Addictive behaviors related to opioid use for chronic pain: a population-based study. *Pain* 2013;154:2677-83.
- Goesling J, Henry MJ, Moser SE et al. Symptoms of depression are associated with opioid use regardless of pain severity and physical functioning among treatment-seeking patients with chronic pain. *J Pain* 2015;16:844-51.
- Højsted J, Rindom H. Strategier til at undgå afhængighed ved smertebehandling. *Ugeskr Læger* 2017;179:V01170059.
- Rolving N, Nielsen CV, Christensen FB et al. Preoperative cognitive-behavioural intervention improves in-hospital mobilisation and analgesic use for lumbar spinal fusion patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:217.
- Sekhri S, Arora NS, Cottrell H et al. Probability of opioid prescription refilling after surgery: does initial prescription dose matter? *Ann Surg* 7. jun 2017 (e-pub ahead of print).
- Katz J, Weinrib A, Fashler SR et al. The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res* 2015;8:695-702.
- Tiippana E, Hamunen K, Heiskanen T et al. New approach for treatment of prolonged postoperative pain: APS Out-Patient Clinic. *Scand J Pain* 2016;12:19-24.