

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V02200092

Peroperativ methadon til behandling af postoperative smerter

Camilla Gaarsdal Uhrbrand¹, Kristian D. Friesgaard¹, Lone D. Brix², Jytte F. Møller¹ & Lone Nikolajsen¹

1) Bedøvelse og Operation, Aarhus Universitetshospital 2) Bedøvelse, Operation og Intensiv, Regionshospitalet Horsens

Ugeskr Læger 2020;182:V02200092

HOVEDBUDSKABER

- Methadon adskiller sig fra andre opioider på en række områder.
- Peroperativ indgift mindsker postoperative smerter og opioidforbrug.
- I fremtiden bør der være øget opmærksomhed på brugen af peroperativt givet methadon til gavn for patienterne.

Det er veldokumenteret, at postoperative smerter underbehandles, og i mange undersøgelser har man påvist, at over halvdelen af alle patienter oplever moderate til svære smerter efter kirurgi [1]. Ubehandlede postoperative smerter giver øget morbiditet, forlænget indlæggelsestid og rekonvalescens, nedsat patienttilfredshed samt en øget risiko for udvikling af kroniske smerter [2].

Multimodal smertebehandling og perifere nerveblokader er klare fremskridt i forsøget på at sikre en effektiv postoperativ smertebehandling. Ofte er det dog nødvendigt at supplere behandlingen med opioider, hvilket øger risikoen for opioidrelaterede bivirkninger. Hyppigst ses obstipation, kvalme, hudkløe, mundtørhed, svimmelhed og sedation [2]. Hertil kommer, at indgift af hurtigtvirkende opioider som morfin, oxycodon og fentanyl resulterer i svingende plasmakoncentrationer med risiko for smertegennembrud [3]. I nogle tilfælde strækker den postoperative anvendelse af opioid sig over en længere periode med deraf følgende toleransudvikling og risiko for fysisk og psykisk afhængighed [4]. Af flere grunde er det derfor ønskeligt at finde alternativer til den postoperative brug af hurtigtvirkende opioider.

I øjeblikket er der stigende international interesse for anvendelsen af methadon, som bliver givet intravenøst under selve anæstesen [5-7]. Methadon har en plasmahalveringstid på 15-60 timer. En enkelt peroperativ dosis har derfor potentiale til at kunne reducere postoperative smerter og dermed behovet for hurtigtvirkende opioider [5].

Vi har selv mange års positiv erfaring med at anvende peroperativt givet methadon til udvalgte patientkategorier og ønsker at udbrede kendskabet til denne behandling til gavn for patienterne. Formålet med denne artikel er derfor at belyse anvendelsen af methadon som peroperativ engangsdosis til postoperativ smertebehandling hos voksne. Artiklen omhandler ikke brugen af methadon til substitutionsbehandling ved opioidafhængighed eller anvendelse af methadon over længere tid som smertestillende behandling.



METHADONS EGENSKABER

Farmakologi

Ud over at være en μ -receptoragonist har methadon flere favorable egenskaber. Methadon binder sig til N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer. Dette er hensigtsmæssigt, da NMDA-receptorer er involveret i central smertemodulering og udvikling af opioidtolerans,

hyperalgesi og kroniske smerter [8]. Herudover hæmmer methadon genoptagelsen af serotonin og noradrenalin, hvilket kan have positiv effekt på den postoperative oplevelse af smerter [5].

Methadon har en kort anslagstid efter intravenøs indgift, og der kan forventes analgetisk effekt efter otte minutter. Methadon er meget lipofilt og har et stort fordelingsvolumen, hvorfra det efterfølgende frigives langsomt. Dette medvirker til den lange halveringstid, især hos ældre. Methadon nedbrydes i leveren via CYP-450-enzymene CYP3A4 og CYP2B6. Pga. genetisk polymorfi er der stor variation i metaboliseringshastigheden. Efter N-demetylering udskilles størstedelen af methadon via galden. Derfor kan methadon også anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion [9, 10].

Effekt på postoperative smerter og opioidforbrug

I **Tabel 1** ses eksempler på randomiserede studier, hvor methadon er administreret peroperativt [11-25]. Hovedparten af studierne blev udført i USA eller Brasilien. Studierne varierer i størrelse fra 20 til 156 patienter og omhandler mange forskellige typer af kirurgi. Dosis af methadon var oftest 0,1-0,3 mg/kg indgivet intravenøst ved anæstesiindledningen. Kontrolgruppen fik i de allerfleste studier et andet opioid, oftest morphin. Langt de fleste studier påviste reduktion af opioidforbrug og/eller smerteintensitet. Reduktionen var i de fleste studier omkring 50% og mest udtalt i det første døgn. I flere studier sås effekt i op til 72 timer. Resultaterne af et enkelt, meget interessant studie tyder på, at peroperativ methadon kan reducere smerter og opioidforbrug i op til tre måneder [26].

TABEL 1 / Eksempler på randomiserede studier, hvor methadon er administreret peroperativt.

Reference	Patienter, n	Type af kirurgi	Intervention: methadondoseregime ^a	Sammenligning: opioiddoseregime	Postoperativt opioidregime	Resultat	smerteintensitet	bivirkninger
Bastian et al, 2019, Schweiz [11]	156	Blandt	0,2 mg/kg	3 µg/kg fentanyl	PCA	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 0-72 h	Ingen forskel	Ingen forskel
Caro et al, 1987, Italien [12]	40	Laparoskopisk hysterektomi	20 mg	0,6 mg buprenorphin	Ikke beskrevet	Signifikant mindre opioidbehov i buprenorphingruppen 0-24 h	Ingen forskel	Mere træthed og svimmelhed i buprenorphingruppen Mere PONV i methadongruppen
Carvalho et al, 2017, Brasilien [13]	100	Koronarbypass	0,1 mg/kg ideel kropsvægt ved kirurgafslutning	0,1 mg/kg ideel kropsvægt morphin ved kirurgafslutning	0,03 mg/kg morphin p.n.	Signifikant færre med behov for opioid i methadongruppen 0-36 h	Signifikant færre smerter i methadongruppen 24 h efter operation	Ingen forskel
Chui & Din, 1992, USA [14]	30	Abdominal hysterektomi	0,25 mg/kg + 3-4,5 mg postoperativt	0,25 mg/kg + 3-4,5 mg morphin post-operativt	7,5 mg morphin intramuskulært hver 2. h p.n.	Signifikant færre patienter med behov for opioid i methadongruppen 0-48 h	Signifikant færre smerter i methadongruppen 0-48 h, på nær 12 h postoperativt	Mere PONV i methadongruppen i opvågningen
Gottschalk et al, 2011, USA [15]	29	Stor rykirurgi	0,2 mg/kg	Intiel sufentanil bolus 0,75 µg/kg efterfulgt af infusion 0,25 µg/kg/h	Ikke standardiseret	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 48 og 72 h postoperativt	Signifikant færre smerter i methadongruppen 48 h efter operation	Ingen forskel
Gourlay et al, 1986, USA [16]	20	Kolecystektomi, Nissenfunduplikation, gastrektomi, vagotomi	20 mg + p.n. postoperativt	20 mg + p.n. morphin postoperativt	5 mg methadon p.n.	Signifikant færre patienter med behov for opioid i methadongruppen 0-48 h	Signifikant længere varighed af smertefrihed i methadongruppen	Ingen forskel
Komen et al, 2019, USA [17]	60	Blandt dagkirurgi: typisk kolecystektomi, sterilisation, herniotomi	0,10 eller 0,15 mg/kg ideel kropsvægt	Ikke standardiseret	Fentanyl/ hydromorfon ved behov	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 24 timer postoperativt	Ingen forskel	Ingen forskel
Laur et al, 1995, USA [18]	30	Ortopædkirurgi: alloplastik, korsbåndrekonstruktion, rotator cuffoperation	0,3 mg/kg: 25% ved ankomst til operationsgang, 50% efter indledning og resterende 25% før knivstart	0,3 mg/kg morphin: 25% ved ankomst til operationsgang, 50% efter (anæstesi) induktion og resterende 25% før knivstart	Ikke beskrevet	Ingen forskel	Ingen forskel	-
Machado et al, 2018, Brasilien [19]	32	Bariatrisk kirurgi	0,15 mg/kg ideel kropsvægt + 20% Yderligere 0,05 mg/kg hvert 10. min p.n.	6 µg/kg ideel kropsvægt fentanyl + 20% Yderligere 2 µg/kg hvert 10 min p.n.	PCA	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 0-48 h Ingen forskel efter 72 h	Signifikant færre smerter i methadongruppen 0-24 h Ingen forskel efter 48 og 72 h	Mere PONV i fentanylgruppen
Moro et al, 2019, Brasilien [20]	62	Laparoskopisk kolecystektomi	0,1 mg/kg morphin	0,1 mg/kg morphin	Tramadol p.n.	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 0-24 h	Ingen forskel	Større grad af sedation i morphingruppen
Murphy et al, 2015, USA [21]	156	Hjertekirurgi	6 µg/kg fentanyl ved indledning + 6 µg/kg over 2 h	6 µg/kg fentanyl ved indledning + 6 µg/kg over 2 h	2 mg morphin p.n.	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 0-24 h	Signifikant færre smerter i methadongruppen 0-72 h	Ingen forskel
Murphy et al, 2017, USA [22]	120	Stor rykirurgi	2 mg hydromorfon mod afslutning af kirurgi	2 mg hydromorfon mod afslutning af kirurgi	Hydromorfon ved behov	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 0-24 h	Signifikant færre smerter i methadongruppen 0-72 h	Ingen forskel
Richlin & Reuben, 1991, USA [23]	40	Abdominal hysterektomi, myomektomi	20 mg + p.n. morphin postoperativt	20 mg + p.n. morphin postoperativt	5 mg methadon eller 0,1 mg/kg morphin intramuskulært hver 3-4. h p.n.	Signifikant mindre opioidbehov i methadongruppen 0-72 h	Signifikant færre smerter i methadongruppen 0-72 h	Ingen forskel
Simoni et al, 2009, Brasilien [24]	126	Laparoskopisk kolecystektomi, herniotomi	2 µg/kg clonidin	2 µg/kg clonidin	Tramadol p.n.	Ikke beskrevet	Signifikant færre smerter i methadongruppen 0-2 h	Ingen forskel
Udeismann et al, 2011, Brasilien [25]	55	Hjertekirurgi	20 mg morphin	20 mg morphin	0,03 mg/kg morphin p.n.	Signifikant færre patienter med behov for opioid i methadongruppen 0-24 h	Signifikant færre smerter i methadongruppen 0-24 h	Mere PONV i morphingruppen

PCA = patientkontrolleret analgesi; PONV = postoperativ kvalme og opkastning.
a) Administreret umiddelbart efter anæstesiindledning medmindre andet er angivet.

Alle studier i Tabel 1 er inkluderet i to nye systematiske oversigter og metanalyser på området [6, 7], fraset to helt nye (*Bastian* fra 2019 [11] og *Moro* fra 2019 [20]) og et enkelt ældre studie (*Simoni* [24]). I de to metaanalyser, som er baseret på hhv. ti studier (med i alt 617 patienter) [7] og 13 studier (med i alt 886 patienter) [6] konkluderes der, at peroperativt givet methadon medfører en statistisk signifikant reduktion af postoperative smerter og opioidforbrug [6, 7]. En del studier, som omhandler peroperativ brug af methadon, herunder de studier, som metaanalyserne er baseret på, er dog behæftet med væsentlig risiko for bias, og for enkelte studier kan det diskuteres, om reduktionen af især opioidforbrug er klinisk relevant.

Sikkerhed og bivirkninger

Methadon har en lang række interaktioner med andre lægemidler, som enten inhiberer eller inducerer leverens enzymssystemer. Dette har ingen praktisk betydning ved indgift af en enkelt peroperativ dosis. Der er rapporteret om øget risiko for QT-forlængelse, arytmier og hjertedød blandt patienter, som har været i peroral substitutionsbehandling med højdosis methadon [5]. Baseret på den sparsomme foreliggende litteratur er der sandsynligvis ikke problemer ved peroperativ brug af methadon, men methadon bør dog undlades hos patienter, som har QTc-forlængelse. Teoretisk kan methadon give serotonergt syndrom, men dette er ikke beskrevet efter peroperativ indgift [5]. Alle opioider kan bevirke respirationsdepression. Når methadon gives peroperativt under selve anæstesen, vil den maksimale respirationsdæmpende effekt dog indtræde på et tidspunkt, hvor patientens

luftvej er kontrolleret. I de to metaanalyser af randomiserede kontrollerede forsøg (med methadon vs. andet opioid) har man ikke kunnet påvise øget forekomst af sedation, respirationsdepression, hypoksæmi, kvalme eller kløe efter indgift af methadon. Det er dog svært at konkludere noget helt sikkert om bivirkninger, da forekomsten heraf generelt er dårligt belyst i flere af studierne. Tid til ekstubation og varighed af hospitalsindlæggelse var ikke forlænget blandt de methadonbehandlede patienter [6, 7].

ANBEFALINGER

Nedenstående anbefalinger er baseret på litteraturen og vores mangeårige erfaring med anvendelse af peroperativt givet methadon til postoperativ smertebehandling hos voksne.

Patientudvælgelse

Effekten af peroperativt givet methadon er dokumenteret for mange forskellige kirurgiske indgreb. De fleste studier omhandler større kirurgi hos indlagte patienter. I to studier har man dog anvendt methadon i doser på 0,10-0,15 mg/kg til dagkirurgiske patienter [17, 24].

Hos nogle patientkategorier kan der forventes et kompliceret postoperativt forløb pga. smerter, og især disse patienter kan have gavn af en peroperativ dosis methadon. Det drejer sig om patienter, som: 1) skal gennemgå omfattende kirurgi, 2) har en kronisk smerteproblematik (smerter > 3 mdr.), 3) har et opioidforbrug svarende til > 60 mg tbl. morphin/døgn op til den aktuelle indlæggelse, 4) har tidligere oplevelser med insufficient postoperativ smertebehandling, 5) dårligt tåler »almindelige« opioider pga. bivirkninger, 6) ikke kan få regional/perifer blokade, selvom det er indiceret og 7) har risiko for udvikling af postoperative neuropatiske smerter.

Dosis

I de fleste studier er methadon givet peroperativt i doser på 0,10-0,30 mg/kg, mens en fikseret dosis på 20 mg er rapporteret i studier af ældre dato [9, 23]. Den foreliggende litteratur om en optimal dosis er sparsom og inkonklusiv [17, 27]. I et nyligt publiceret doseskalerende studium fandtes en større opioidbesparende effekt af 0,15 mg/kg methadon end af 0,10 mg/kg methadon [17]. I andre studier har man dog ikke fundet en forskel mellem 0,10, 0,20 eller 0,30 mg/kg methadon mht. opioidbesparende effekt, postoperativ smerteintensitet eller forekomst af bivirkninger [27]. I andre studier har man dog ikke fundet en forskel mellem 0,10, 0,20 eller 0,30 mg/kg methadon mht. opioidbesparende effekt, postoperativ smerteintensitet eller forekomst af bivirkninger [27].

Vi anvender som standard en methadondosis på 0,20 mg/kg ideal kropsvægt. Ved anvendelse af meget lavere doser risikerer man ophør af analgesi som følge af redistribution. Dog skal dosis reduceres hos ældre og skrøbelige patienter.

Tidspunkt for indgift

Det optimale tidspunkt for methadonadministration er kun belyst i en enkelt ældre undersøgelse med kun 24 patienter [28]. Her var behovet for opioid givet postoperativt næsten dobbelt så stort blandt patienter, som fik 10 mg methadon mod afslutningen af kirurgi, som blandt dem, som fik 10 mg methadon umiddelbart efter anæstesiindledningen. I de fleste kliniske studier er methadon administreret lige efter anæstesiindledningen, men der er også påvist effekt af methadon ved indgift i forbindelse med afslutning af anæstesen [13] (Tabel 1).

Vi har valgt at give methadon umiddelbart før knivstart.

KONKLUSION

En enkelt dosis methadon indgivet peroperativt kan reducere postoperative smerter og opioidforbrug. Methadon bør især overvejes hos opioidtilvænnede patienter og hos patienter, som skal gennemgå stor kirurgi. En engangsdosis givet peroperativt under anæstesen er sikker, hvorimod anvendelse af methadon til postoperativ smertebehandling er en specialistopgave.

Kvaliteten af studier på området er generelt lav, og en række spørgsmål mangler at blive belyst. For eksempel bør man i fremtidige studier nøjere undersøge, hvilke patientkategorier der har mest gavn af behandlingen. Optimal dosis og tidspunkt for indgift bør ligeledes afklares. Det er desuden ikke tilstrækkeligt dokumenteret, om methadon har potentiale til at reducere sene postoperative smerter. I fremtidige studier er det vigtigt at have større fokus på registrering af bivirkninger af behandlingen.

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

ANTAGET: 17. juni 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. august 2020

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

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Intraoperative methadone for post-operative pain

Camilla Gaarsdal Uhrbrand, Kristian D. Friesgaard, Lone D. Brix, Jytte F. Møller & Lone Nikolajsen

Ugeskr Læger 2020;182:V02200092

Methadone is an opioid with several desirable pharmacological features, including a long elimination half-life. Several studies have suggested that a single intraoperative dose

reduces post-operative pain and opioid consumption. In this review, we summarise the current knowledge of intraoperative methadone for the treatment of post-operative pain and propose recommendations for clinical use and future research.

LITTERATUR

1. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118:934-44.
2. Blichfeldt-Eckhardt MR, Jensen JM, Moller JF. Behandling af postoperative smerter. *Ugeskr Læger* 2017;179:V02170090.
3. Martin C, de Baerdemaeker A, Poelaert J et al. Controlled-release of opioids for improved pain management. *Mater Today* 2016;19:491-502.
4. Uhrbrand P, Simoni AH, Olesen AE et al. Morfinafhængighed som komplikation i forbindelse med kirurgi. *Ugeskr Læger* 2018;180:V01180083.
5. Murphy GS, Szokol JW. Intraoperative methadone in surgical patients: a review of clinical investigations. *Anesthesiology* 2019;131:678-92.
6. Machado FC, Vieira JE, de Orange FA et al. Intraoperative methadone reduces pain and opioid consumption in acute postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2019;129:1723-32.
7. D'Souza RS, Gurrieri C, Johnson RL et al. Intraoperative methadone administration and postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2020;161:237-43.
8. Sotgiu ML, Valente M, Storchi R et al. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2009;60:284-90.
9. Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology* 1982;57:458-67.
10. Kharasch ED. Intraoperative methadone: rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesth Analg* 2011;112:13-6.
11. Bastian K, Buehler PK, Slizyte D et al. A preoperative single dose of methadone for moderate-to-severely painful surgery reduces postoperative morphine consumption. *Minerva Anestesiol* 2019;85:1053-61.
12. Carta F, Cervi D, Saracchi R et al. Intraoperative administration of buprenorphine vs methadone in postoperative pain management. *Curr Ther Res Clin Exp* 1987;42:1003-10.
13. Carvalho AC, Sebold FJG, Calegari PMG et al. Comparison of postoperative analgesia with methadone versus morphine in cardiac surgery. *Rev Bras Anestesiol* 2017;68:122-7.
14. Chui PT, Gin T. A double-blind randomised trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:46-51.
15. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg* 2011;112:218-23.
16. Gourlay GK, Willis RJ, Lamberty J. A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology* 1986;64:322-7.
17. Komen H, Brunt LM, Deych E et al. Intraoperative methadone in same-day ambulatory surgery: a randomized, double-blinded, dose-finding pilot study. *Anesth Analg* 2019;128:802-10.
18. Laur DF, Sinkovich J, Betley K. A comparison of intraoperative morphine sulfate and methadone

- hydrochloride on postoperative visual analogue scale pain scores and narcotic requirements. *CRNA* 1995;6:21-5.
19. Machado FC, Palmeira CCA, Torres JNL et al. Intraoperative use of methadone improves control of postoperative pain in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *J Pain Res* 2018;11:2123-9.
 20. Moro ET, Lambert MF, Pereira AL et al. The effect of methadone on postoperative quality of recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double blinded, controlled clinical trial. *J Clin Anesth* 2019;53:64-9.
 21. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ et al. Intraoperative methadone for the prevention of postoperative pain: a randomized, double-blinded clinical trial in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2015;122:1112-22.
 22. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ et al. Clinical effectiveness and safety of intraoperative methadone in patients undergoing posterior spinal fusion surgery: a randomized, double-blinded, controlled trial. *Anesthesiology* 2017;126:822-33.
 23. Richlin DM, Reuben SS. Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1991;3:112-6.
 24. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM et al. Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59:421-30.
 25. Udelsmann A, Maciel FG, Servian DC et al. Methadone and morphine during anesthesia induction for cardiac surgery. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:695-701.
 26. Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB et al. Postoperative pain and analgesic requirements in the first year after intraoperative methadone for complex spine and cardiac surgery. *Anesthesiology* 2020;132:330-42.
 27. Sharma A, Tallchief D, Blood J et al. Perioperative pharmacokinetics of methadone in adolescents. *Anesthesiology* 2011;115:1153-61.
 28. Porter EJ, McQuay HJ, Bullingham RE et al. Comparison of effects of intraoperative and postoperative methadone: acute tolerance to the postoperative dose? *Br J Anaesth* 1983;55:325-32.