

Opioider – på gott och ont

PER ROSENBERG

Opiater och opioider har en grundläggande roll i behandlingen av svår smärta. Opioidreceptorer (närmast μ -, κ - och δ -opioidreceptorer) förekommer allmänt i det centrala nervsystemet, där läkemedelseffekten är som störst, men också i det perifera nervsystemet samt i de s.k. immuncellerna i blodomloppet och vävnaderna. Den varierande och ofta svårförutsagda analgetiska opioideffekten beror delvis på smärtupplevelsens individuella karaktär och på individuella farmakogenetiska skillnader mellan patienterna. Elimineringen eller lindringen av opioidernas biverkningar (bl.a. illamående och konstipation) har en stor betydelse för att opioider skall kunna användas effektivt och en acceptabel livskvalitet kunna uppehållas hos cancerpatienter med smärta och hos icke-cancerpatienter med kronisk smärta.

Trots att ordet *opiat* ofta används som synonym till *opioid*, bör *opiat* strikt taget begränsas till de naturliga alkaloiderna som kan återvinnas ur extrakt från frökärnor från opiumvallmo (*Papaver somniferum*), t.ex. kodein och morfin. Smärtstillande läkemedel som utvecklas och framställs utgående från opiumvallmon, t.ex. oxikodon, kallas semisyntetiska opioider.

Klassificering

1. Naturliga opiater, såsom morfin, kodein och tebain.
2. Semisyntetiska opioider, såsom heroin, hydromorfon, oxikodon, nikomorfin, etylmorfin och buprenorfin.
3. Fullt syntetiska opioider, såsom fentanyl, petidin, metadon, tramadol och dextropropoxifen.
4. Endogena opioid-peptider, i kroppen naturligt förekommande. Till dem hör endorfiner, enkefaliner och dynorfiner. Även den kategori av morfin och vissa andra opioidmolekyler, som syntetiseras i kroppen i små mängder, kallas endogena opioider.
5. Övriga μ -opioidreceptoragonister, som kemiskt inte tillhör kategorin opioider, såsom tramadol och tapentadol. Deras verkningsmekanism är inte helt känd, och de har en tudelad verkan, där den ena beror på inhibition av återupptaget av noradrenalin och serotonin i nervändarna. Den senare verkningsmekanismen blockeras inte av μ -antagonisten naloxon.

Farmakologi

Opioiderna binds till receptorer i nervsystemet och även i andra vävnader som är kopplade till specifika G-protein. De kan delas upp i tre huvudkategorier, μ - (my), κ - (kappa) och δ - (delta) opioidreceptorer. Åtskilligt fler (upp till 17 st.) opioidreceptorer, mestadels namngivna med grekiska bokstäver, har identifierats men de har ingen större betydelse för klinisk smärtbehandling. En s.k. opioidreceptorliknande receptor (ORL1) har dock en viss betydelse i smärtupplevelsen och i utvecklingen av μ -opioidagonisters tolerans.

Smärtbehandling med opioider (morfin) i centrala bedövningstekniker, spinal- och epiduralbedövning, startade efter det att man upptäckt förekomsten av endogena opioider i kroppen. β -Endorfin är utsöndrad i proopiomelanokortinceller i *nucleus arcuatus*, i hjärnstammen och i immunceller. Verkningsmekanismen är via μ -opioidreceptorer. β -Endorfin har ett flertal effekter som inkluderar bl.a. det sexuella beteendet

FÖRFATTAREN

Per Rosenberg är professor i anesthesiologi vid Helsingfors universitet med bitjänst som överläkare vid kliniken för anesthesiologi och intensivvårdsmedicin, HUCS.

och aptiten. Met-enkefalin förekommer vitt distribuerad i det centrala nervsystemet och i immuncellerna; dess effekt sker via μ - och δ -opioidreceptorer. Dynorfin finns i flera delar av det centrala nervsystemet, såsom i hypothalamus och ryggmärgen samt i oxitocin- och vasopressinceller i *nucleus supraopticus*. Verkan sker via κ -opioidreceptorer. Slutligen har vi endorfin som förekommer med stor utbredning i det centrala nervsystemet. Det verkar via μ -opioidreceptorer och är en mera potent μ -agonist än de övriga endogena opioidpeptiderna.

Det farmakodynamiska svaret på en opioid beror på den receptor som den binds till, dess affinitet för receptorn och om opioiden är en agonist eller antagonist. Till exempel den s.k. supraspinala analgetiska effekten av opioid-agonisten morfin medieras genom aktivering av μ_1 -receptorer, andningsdepressionen via μ_2 -receptorer samt sedationen och den spinala analgesin via κ -receptorer. Varje opioid har sin egna särskilda bindningsaffinitet till de olika opioidreceptorkategorierna som förklarar förekomsten av en stor variation i skalan av opioideffekter. Substansernas (läkemedlens) individuella molekyelstruktur är en viktig orsak till skillnader i läkemedelseffektens längd (duration), bl.a. via metabolismen, som kan ge upphov antingen till inaktiva eller till aktiva analgetiska substanser.

Biverkningar

Vanliga biverkningar vid smärtbehandling med opioider är illamående, kräkning, sedation, muntorka, mios och konstipation. Cancerpatienter som behandlas med opioider lider ofta av biverkningar som försämrar livskvaliteten. Opioidbetingade biverkningar, såsom illamående och konstipation bör behandlas aktivt, och helst profylaktiskt. Smärtbehandling av dessa patienter har behandlats utförligt av Hamunen, Heiskanen och Idman i Finlands Läkartidning (2009).

Mindre vanliga opioidbiverkningar är t.ex. dosberoende depression, förvirring, hallucinationer, delirium, hypotermi, brady- eller takykardi, ortostatisk hypotoni, svindel, huvudvärk, urinretention, spasm i ureträrer och gallågar, muskelstelhet, myoclonus och histaminutsöndring.

Opioidinducerad hyperalgesi är en sällsynt, men intressant biverkning. Den kan förekomma hos vissa patienter i palliativ vård, oftast om opioiddosen höjs snabbt. Paradoxalt upplever patienten mer smärta i

stället för att få lindring. Bäst åtgärdas detta genom s.k. opioid-rotation, d.v.s. övergång till behandling med en annan opioid med en annan receptoraffinitet.

Behandling med opioid kan störa immunfunktionen. Opioiderna minskar makrofagernas och lymfocyternas celldelnings- och migrationsförmåga. Även celldifferentieringen kan påverkas, men den kliniska relevansen av dessa cellstörningar i förhållande till smärtlindringen är inte klargjord.

Opioidantagonism

Opioidernas effekt (gynnsam och ogynnsam) kan reverseras med hjälp av opioidantagonister, såsom naloxon eller naltrexon. Bägge två finns tillgängliga i Finland, men den största erfarenheten har man av naloxon. De är kompetitiva antagonister och de binds med större affinitet till opioidreceptorerna än de agonister som givits för att aktivera receptorerna. En viktig sak att tänka på är att antagonisternas eliminerings-halvtid är oftast betydligt kortare än själva opioidens, och därför behövs vanligen upprepade antagonistdoser t.ex. vid behandling av opioidmissbruk (ex. heroin). Om stora doser av opioid givits för smärtbehandling och de förorsakat kliniskt komplicerad andningsdepression, kan naloxon effektivt reversera depressionen, men samtidigt eliminerar den även den tidigare givna opioidens analgetiska effekt.

Buprenorfin kan nämnas i detta sammanhang eftersom denna semisyntetiska opioid har en mycket hög affinitet till både μ - och κ -opioidreceptorer. Det har en partiell agonistaktivitet på μ -opioidreceptorer, partiell och full agonistaktivitet på ORL1- och δ -opioid-receptorer och dessutom en kompetitiv antagonistaktivitet på κ -opioidreceptorer. Tack vare antagonistaktiviteten är överdosering sällsynt vid oralt intag, men livshotande överdosering ses ibland efter intravenösa injektioner hos missbrukare.

Ett kombinationsläkemedel innehållande oxikodon (agonist) och naloxon (antagonist) marknadsförs numera för behandling av svår smärta (även icke-cancerbetingad) utan störande tarmfunktionspåverkan.

Framtidsperspektiv

Troligen är vi inte i akut behov av nya opioider för närvarande eftersom vi redan har ett brett spektrum som täcker de flesta kliniska behov och de kliniska opioidernas farmakologi är väl

känd. Däremot behövs större insikt i farmakogenetik för att klargöra varför opioiderna, och även andra läkemedel, har olika effekt och biverkningar i olika individer. Aktiv forskning pågår inom detta område även i vårt land och resultaten kommer med största sannolikhet att tillföra nyttig kunskap om smärtbehandling i en nära framtid.

Per Rosenberg
Kliniken för anesthesiologi och
intensivvårdsmedicin
HUCS, PB 340
00029 HNS
per.rosenberg@hus.fi

Referenser

Kalso E, Haanpää M, Vainio A. Kipu. Kustannus OY Duodecim, Helsingfors 2009.

Hamunen K, Heiskanen T, Idman I. Syöpäkivun hoidon kolme tasoa. Suom lääkäril, 2009;41:3413–21.

Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. Drugs 1991;41:326–344.

Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. Eur J Pain 2005;9:127–130.

Mercandante S. Prospects and challenges in opioid analgesia for pain management. Curr Med Res Opin 2011;27:1741–43.

Summary

Opioids – for better or worse

Opiates and opioids play a basic role in the treatment of severe pain. Opioid receptors (mainly μ , κ and δ opioid receptors) are distributed over the whole central nervous system, where the opioid analgesic mechanism of action is the greatest. However, they are located in the peripheral nervous system as well as in so-called immune cells present in blood and tissues. The variable and often unpredictable analgesic action of opioids depends partly on the individual character of the pain experience and partly on individual pharmacogenetic differences between patients. The elimination, or reduction of the intensity of opioid side-effects (e.g., nausea and constipation) have a great clinical importance for effective use of opioids and for maintaining an acceptable level of quality-of-life in cancer patients with pain and in non-cancer patients with severe chronic pain.

100 % subventionerad för cancersmärta

ABSTRAL[®] (fentanyl)

– FÖR GENOMBROTSSMÄRTA* VID CANCER



Abstral[®] fentanyl matchar
genombrottssmärtans profil^{1,2,3,4,5}

- > snabbblöslig sublingual
fentanyl resoriblett⁶
- > verkar inom 10 minuter^{1,6,7,8,9}
- > individuellt anpassad dos
genom titrering⁶



* Genombrottssmärta slår till snabbt, har en intensiv smärtepeak och klingar oftast av inom 30 minuter. 1. Davies A (ed.) Cancer-related Breakthrough Pain, Oxford University Press, 2006. 2. McMenamin E, Farrar JT. Exp Rev Neurotherp 2002;2(5) 625-629 3. Weinberg DS et al. Clin Pharm Ther 1988;44:335-342 4. Coluzzi PH. Am J Hosp Palliat Care 1998;15:13-22 5. Zeppetella G. J Pain Symptom Manage 2008;35(5): 563-567 6. FIMEA Produktresumé 02/11/2011. 7. Bruera E et al. Pain 1992;50(1-2):75-77. 8. Zeppetella G et al. J Pain Symptom Manage 2000;20:87-92 9. WHO. Cancer pain relief. 1996; 2nd Edition; Geneva:WHO. 10. Lennernas B et al. Br J Clin Pharmacol 2005; 59(2): 249-253. **Abstral[®] Förkortad förskrivningsinformation Produktbeskrivning:** Abstral[®] (resoriblett, sublingual) 100, 200, 300, 400, 600 och 800 mikrogram fentanyl. **N02AB03 ♦ Rx F Indikationer:** Behandling av genombrottssmärta hos vuxna patienter som redan behandlas med opioider för långvarig cancersmärta. Genombrottssmärta är ett övergående smärtskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta. **Dosering:** Abstral[®] skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral[®] sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan, i den djupaste delen och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas, tuggas eller sugas. Den optimala dosen av Abstral[®] bestäms genom en upptitrering, individuellt anpassad för varje patient. Flera olika doser finns tillgängliga för användning under dositeringsfasen. Initialt bör en Abstral[®] dos på 100 mikrogram användas och därefter titreras upp efter behov. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls. Abstral ska ges vid maximalt fyra doseringstillfällen per dag. Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dositeringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Abstral[®] får ej användas till patienter under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar. **Varningar och försiktighet:** Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Abstral[®] innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig för ett barn och att tabletterna därför alltid måste förvaras utom syn och räckhåll för barn. Innan behandling med Abstral[®] påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats. Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom fentanyl. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral[®]. Särskild försiktighet bör iaktas under dositering av Abstral[®] hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral[®] skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradykardi, hypovolemi hypotension, munsår eller mukositt. **Interaktioner:**

Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet kan potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefrukt-juice hämmar CYP3A4. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda. Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika. Användning av Abstral[®] rekommenderas inte till patienter som fått monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) de senaste 14 dagarna eftersom allvarlig och oförutsägbart potentiellering av MAO-hämmare har rapporterats med opioidanalgetika. **Graviditet:** Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt. Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet. **Amning:** Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn. **Trafik:** Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigheit eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral[®]. **Biverkningar:** De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral[®]. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se produktresumén för ytterligare information. **Farmakodynamiska egenskaper:** Hos patienter med kronisk cancersmärta som står på stabila underhållsdoser av opioider, sågs statistiskt signifikant förbättring med avseende på skillnad i smärtintensitet för Abstral jämfört med placebo med början 10 minuter efter administration och framåt med ett signifikant lägre behov av annan anfallskuiperande behandling.

Förpackningar & priser (02/2011):

	AIP excl. moms	AUP inkl. moms
Abstral [®] 100 µg 10 resoriblett	67,00 €	101,53 €
Abstral [®] 100 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral [®] 200 µg 10 resoriblett	67,00 €	101,53 €
Abstral [®] 200 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral [®] 300 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral [®] 400 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral [®] 600 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral [®] 800 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €

Resoriblett, sublingual i blister. Subvention: Subvention, högre särskild subvention (100 %) för cancersmärta (115, 116, 117, 128, 130). Narkotikaklassat receptbelagt läkemedel. Läs produktresumén före förskrivning. **Ytterligare information:** Pharmacia Fennica. **Datum:** Februari 2012. ProStrakan AB, Gustavslundsvägen 143, 167 51 Bromma, Sverige.

