

MORFIN

Morfin fortsatt gullstandard – hvilken plass har de andre opioidene i behandlingen av kreftsmarter?

I BEHANDLING AV KREFTSMERTER

Lindring av smerter hos kreftpasienter

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9-2005
Medisinsk metodevurdering basert på internasjonale rapporter og egen litteratursgransking

K Nivjensitt Kunnskapssenter for helsevesenet

Om rapporten: Langt de fleste pasienter med akutt-kronisk kreftsykdom trenger behandling for smerter i løpet av sykdomsperioden. Smerter forringere pasientenes livskvalitet betraktelig og er den kreftrelaterte plagen som pasienter frykter mest. God kvalitet av smertebelagning ved kreft forutsetter både kunnskap og kompetanse til smertevurdering og smertebelagning. Målet med metodevurderingen fra Kunnskapssenteret er å oppsummere klinisk gyldige behandlingstiltak for lindring av smerter hos pasienter med akutt-kronisk kreft, begrenset til medikamenter og strålebehandling. **Metode:** Gjennomgang av den vitenskapelige dokumentasjonen på området er basert på systematiske søk etter rapporter fra Agency for Healthcare Research and Quality (USA, og ti Cochrane-overarter) samt primærstudier publisert i perioden 2002-2005, og er gjennomført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. **Resultater:** Opioidanalgetika har god effekt på smerten til sterke kreftsmarter. Det er ikke vist noen smertelindrende effektforskjell mellom forskjellige

2

Medikamentell behandling av kreftsmarter er generelt dårlig dokumentert

Vet vi hva vi gjør?

3

Lindring av smerter hos kreftpasienter

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9-2005

Medisinsk metodevurdering basert på internasjonale rapporter og egen litteratursgransking

Mange av de randomiserte studiene om opioider (82) har metodologiske svakheter: de er små, mange har betydelige frafall av pasienter i oppfølgingsperioden, og det er stort sett mangel på homogenitet med hensyn til bruk av effektmål. Disse forhold har gjort det umulig å utføre metaanalyser.

K Nivjensitt Kunnskapssenter for helsevesenet

4

Lindring av smerter hos kreftpasienter

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9-2005

Medisinsk metodevurdering basert på internasjonale rapporter og egen litteratursgransking

- Opioidanalgetika har god effekt på moderate til sterke kreftsmarter
- Det er ikke vist noen smertelindrende effektforskjell mellom forskjellige opioider eller administrasjonsmåte
- Det er ikke vist forskjeller i bivirkningsprofilen mellom ulike opioider
- MORFIN ER FORTSATT FØRSTEVÅLG (GULLSTANDARD)

K Nivjensitt Kunnskapssenter for helsevesenet

5

Lindring av smerter hos kreftpasienter

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9-2005

Medisinsk metodevurdering basert på internasjonale rapporter og egen litteratursgransking


Morfin er godt innarbeidet i norsk medisin. Det er et preparat som er blitt brukt over lang tid, og finnes i alle administrasjonsformer. Kunnskapssenteret til denne utredningen konkluderer at opioid som grunnbehandling gir effektiv smertelindring. Dette støtter WHO's og EAPC's anbefalinger om at morfin bør være førstehåndspreparat.

K Nivjensitt Kunnskapssenter for helsevesenet

6

Anbefaler morfin som førstevalg
Cecile Bakken
 Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2151 Utskriftsversjon (PDF)

Morfin bør være førstevalget blant opioider ved smertelindring hos pasienter med kort forventet levetid, råder Norsk forening for palliativ medisin i nye retningslinjer.



Det er store utfordringer innen palliasjon. Illustrasjonsfoto Colourbox

Jan Henrik Rosland, klinikkjef ved Haraldsplass Diagonale Sykehus, har ledet gruppen som har laget de nye retningslinjene.

- Det finnes flere likeverdige opioider på det norske markedet, og sykehusene har litt forskjellig praksis. I retningslinjene går vi inn for morfin, blant annet fordi den, ulikt de andre preparatene, finnes i flere konsentrasjoner og ulike administrasjonsformer. Når pasientens tilstand endrer seg, kan man da bare endre på administrasjonsformen uten å få problemer med å tilpasse doseringsforholdet, slik man må dersom man bruker et annet opioid, sier han.


Ifølge Rosland kan leger ofte bli for forsiktige når de endrer preparat og ende med gi for lite smertestillende.

7

Morfin og kreft
 Informasjon til helsepersonell, pasienter og pårørende Kreftforeningen



8



WHO

- Oral morphine has been designated by the WHO as **the opioid of choice** for the management of ca-pain.
- In the **majority of patients**, ca-pain can be successfully managed with morphine.
- However, some patients experience dose-limiting **side effects** or have pain that is **poorly responsive** to morphine. ...

9

Lindring av smerter hos kreftpasienter
 Rapport fra Kunnskapssenteret. Nr 9-2005

Medisinsk metodevurdering basert på internasjonale rapporter og egen litteratursøkning

Når dette er sagt er det imidlertid åpenbart at enkelte pasienter får bedre effekt og færre bivirkninger av å bruke andre opioider enn morfin. Vi trenger derfor flere opioider i det medikamentelle utvalg ...



k Nasjonalt kunnskapssenter for helsevesen

10

Sterke opioider

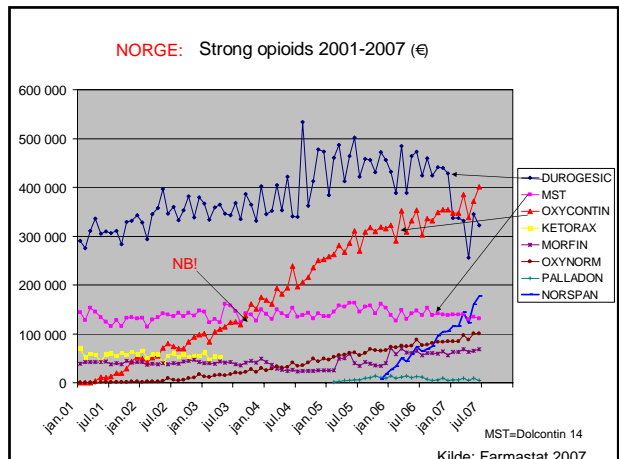
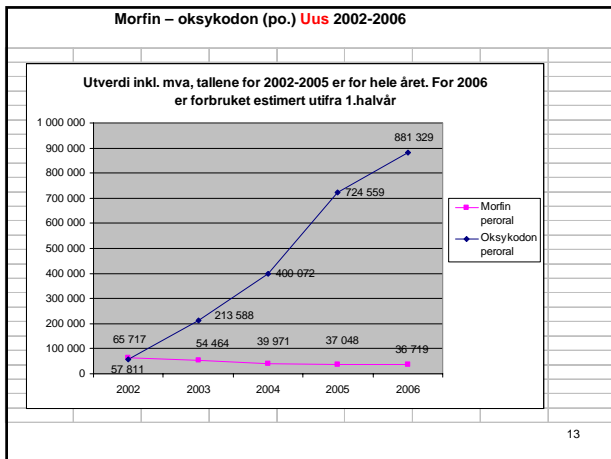
	Depot-Middel (D)	Hurtigvirk. middel	Morfin-ekvivalent	Biotilgjengelighet p.o.
Morfin	Dolcontin	Morfin	10 mg	10-55%
Oxycodon	OxyContin	OxyNorm	10 mg x 2	65-85%
Hydro-morfon	Depotkaps. Palladon	Kaps. Palladon	10 mg x 7,5	
Ketobemidon	-	Ketorax	10 mg	
Metadon	-	Metadon	10 mg-kort ? - lang	
Fentanyl	Durogesic	Actiq	10 mg x100	

11



Hvordan står det til i Norge?
Er morfin førstevalget?

I BEHANDLING AV KREFTSMERTER

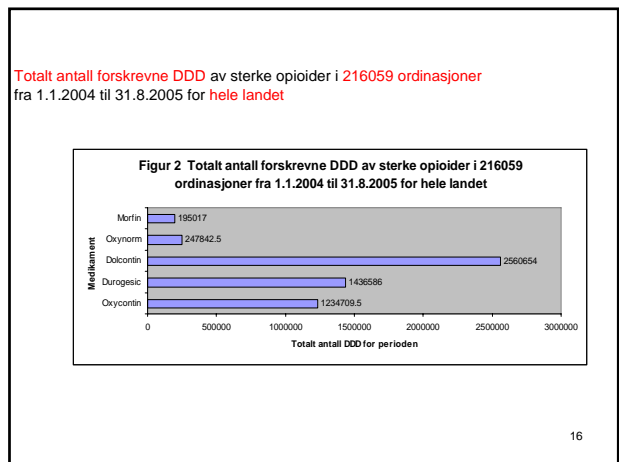


Forskrivning av sterke opioider på landsbasis til alle pasienter sammenlignet med pasienter som fikk minst en forskrivning på § 5.22 kfr. § 9 pkt 9 ("kreftpasienter") for perioden 1.1.2004 til 31.8.2005.

	Hele materialet	Kreftpasienter
Antall pasienter	20797	10456
Antall ordinasjoner	216059	81874 (37, 9 %)
Totalt antall DDD	5675038.5	2610453 (45, 9 %)
Gjennomsnittlig antall DDD per pasient	272.3	249.6

Kilde: Norsk reseptbasert legemiddelregister (Nri) - Folkehelsa

15

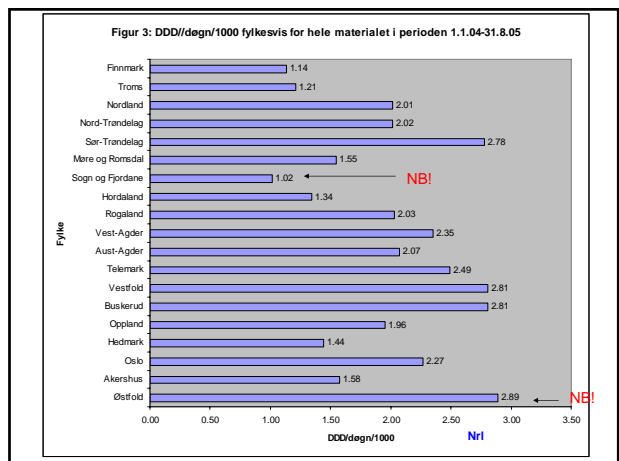


Fylkesvis oversikt over forskrivning av sterke opioider i DDD, enkeltvis og totalt fra 1.1.2004 til 31.8.2005

	Befolkning	Oxycontin	Durogesic	Dolcontin	Oxynorm	Morfin	Totalt DDD
Østfold	258 542	53171	114257	260257	7725	20037	455446
Akershus	494 218	97389	137238	200998	15600	14831	474456
Oslo	529 846	151154	108965	433247	24000	14375	731829
Hedmark	188 376	32977	69345	49332	8455	4957	165066
Oppland	183 174	56977	72252	68423	13109	7444	218204
Buskerud	243 491	58655	90147	247869	11067	8373	418111
Vestfold	220 736	73443	150872	120849	12101	20096	377360
Telemark	186 289	48913	73991	102915	9299	17170	252288
Aust-Agder	103 596	17809	45324	58267	5407	3888	130695
Vest-Agder	161 276	45574	69600	95494	9981	10433	231082
Rogaland	393 104	200665	130320	89188	48379	17170	485700
Hordaland	448 343	104977	98063	121042	30616	11807	366503
Sogn og Fjordane	107 032	25826	17400	15090	5543	2486	66344
Møre og Romsdal	244 689	84541	41166	86097	12795	5955	230554
Sør-Trøndelag	272 567	49379	51663	329580	8971	21952	481543
Nord-Trøndelag	128 444	28213	36452	82081	5782	5295	157822
Nordland	236 625	74156	69480	129380	12296	5047	280340
Troms	152 741	22286	44312	39817	4878	1574	112868
Finnmark	73 074	15743	22352	22352	1785	2130	52587
Til sammen	460393	1234710	1436596	2560654	247943	195017	5675039

Nri

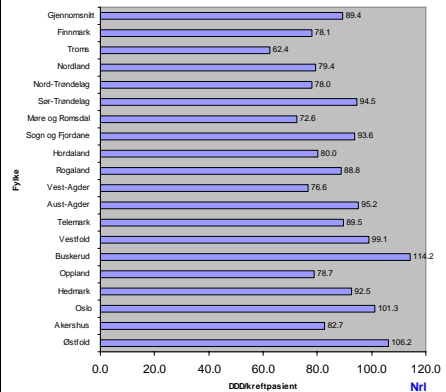
17



Antall kreftpasienter som fikk forskrevet sterke opioider på §5.22 kfr. § 9 pkt 9, for hvert fylke, som DDD av sterke opioider enkeltvis og totalt og fylkesvis gjennomsnittlig forskrevet DDD/kreftpasient for perioden 1.1.2004 til 31.8.2005.

	Ant kreftpas	Oxycotin	Durogesic	Dolcontin	Oxynorm	Morfin	Totalt	Gj.sn. DDD/kpas
Østfold	669	24966	80490	97564	6780	16914	226713	NBI → 339
Akershus	956	52497	82848	47686	11981	8127	203139	212
Oslo*	931	90509	58677	70852	18233	11442	249712	268
Hedmark	572	25937	49118	31289	7486	3607	117416	205
Oppland	505	39690	52508	22016	10533	2132	126868	251
Buskerud	546	36146	59783	52816	8486	5116	162346	297
Vestfold	682	40173	98025	43382	8195	11008	200782	294
Telemark	527	22291	49725	29505	6244	9131	116894	222
Aust-Agder	279	11165	33398	20316	4896	2646	72420	260
Vest-Agder	446	22616	38578	41115	6328	7194	115828	260
Rogaland	973	96847	78713	27940	32249	12302	248050	255
Hordaland	674	53653	69260	34862	23856	10686	189516	217
Sogn og Fjordane	238	14694	14693	3361	3286	446	36279	NBI → 152
Møre og Romsdal	496	50318	25290	24726	9125	4377	113836	230
Sør-Trøndelag	559	34580	27848	64599	7098	8432	142557	255
Nord-Trøndelag	265	21964	14903	8472	4429	973	50740	191
Nordland	557	57625	48510	21386	8838	2997	139356	250
Troms	253	16989	37395	13039	4295	1548	73286	290
Finland	128	3895	11288	7817	584	1376	24760	193
Helt landet	10456	713341	931045	662718	182917	120452	2610472	19
								Nrl

Figur 4: Forskriving av kodeinpreparater på §5.22 kfr. § 9 pkt 9 som DDD/kreftpasient, i perioden 1.1.2004 til 31.8.2005.



Hva er årsaken til oksykodons åpenbare suksess?

- Aggressiv markedsføring av oksykodon?
- Mangelfull markedsføring av morfin?
- At oksykodon har mindre bivirkninger - studier, "klinisk inntrykk"
- At oksykodon er mer forutsigbart enn morfin (kfr. biologisk tilgjengelighet)?
- Moter, trender, bekvemlighet hos forskrivende leger?
- Stigmatisering av morfin?

21

Hva er det største problemet med opioidene?

#

- Manglende effekt eller
- Plagsomme bivirkninger?

22

Morfinbehandling og bivirkninger

- Kvalme og oppkast
- Forstoppelse
- Døsighet og ustøhet
- Forvirring, drømmeaktivitet
- Hallusinasjoner
- Munntørhet
- Svette
- Åndedrettspåvirkning

23

Genene avgjør smerte og bivirkninger



Dr. Pål Klepstad

Forskerne har kartlagt variasjoner i gener som koder for nedbrytning av morfin, morfinreseptorer (binding av morfin) og transportproteiner i blod-hjernebarrieren.

En pasient kan ha behov for for opptil en femdoblet dose morfin i forhold til en annen for å oppnå samme effekt

Alder kan ha en viss betydning, men verken kjønn eller vekt spiller inn.

Genvariasjoner har også betydning for OPIOIDBIVIRKNINGER!

24

Title: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain.
Author: Kalso, E ; Vainio, A
Citation: Clin-Pharmacol-Ther. 1990 May; 47(5): 639-46

In a double-blind crossover study, morphine and oxycodone hydrochloride were administered to 20 patients who were experiencing severe cancer pain. The peroral doses were determined on the basis of patient-controlled intravenous titration. The assumed oral bioavailability ratios were 44% (group 1, first 10 patients) and 33% (group 2, last 10 patients) for morphine and 66% (group 1) and 50% (group 2) for oxycodone hydrochloride, respectively. However, the patients were able to readjust their oral dosings. Equal analgesia was achieved with both drugs, but the intravenous dose of oxycodone hydrochloride needed was 30% higher than that of morphine. The median calculated oral/intravenous ratios giving comparable analgesia were 0.31 for morphine and 0.70 for oxycodone hydrochloride. Morphine caused more nausea than oxycodone hydrochloride and hallucinations occurred only during morphine treatment. Otherwise, there were no major differences in the side effects between these two opioids.

25

Oxycodone controlled release in cancer pain management
 Therapeutics and Clinical Risk Management

Print ISSN: 1176-6336
 Volume 2 | Issue 3
 Cover date: September 2006
 Page(s): 229-234

Keywords:
 oxycodone, opioids, cancer pain, analgesic, morphine

Abstract text

Oral opioids are the treatment of choice for chronic cancer pain. Morphine is the strong opioid of choice for the treatment of moderate to severe cancer pain according to guidelines from the World Health Organization (WHO). This recommendation by the WHO was derived from availability, familiarity to clinicians, established effectiveness, simplicity of administration, and relative inexpensive cost. It was not based on proven therapeutic superiority over other opioids. Patients who experience inadequate pain relief or intolerable side effects with one opioid may often be successfully treated with another agent or with the same agent administered by a different route. Opioid rotation, or switching to an alternative opioid, helps some patients achieve better pain control with fewer associated adverse effects. Oxycodone is a high-potency opioid agonist with clear agonist properties. It is an active potent opioid, which is in part a kappa-receptor agonist. Like morphine and other pure agonists, there is no cross-tolerance to the analgesic effects of oxycodone. The active metabolites of oxycodone (eg, oxycodone-N-oxide) could be important in oxycodone-mediated analgesia. The main pharmacologic difference between oxycodone and morphine is in oral bioavailability. The bioavailability of oxycodone is 40% and the bioavailability of morphine is 20%. Controlled-release oxycodone is absorbed in a bi-exponential fashion. There is a rapid phase with a mean half-life of 37 min, accounting for 38% of the dose, and a slow phase with a half-life of 8.2 h, which accounts for the residual 62%. Oxycodone elimination is impaired by renal failure because there are both an increased volume of distribution and reduced clearance. A lot of studies prove that the efficacy of controlled-release oxycodone in cancer-pain control is at least the same as morphine, immediate-release oxycodone and hydromorphone. Its toxicity profile seems better than that of morphine. There are actually several illustrations of a lower incidence of side-effects in the central nervous system. It is therefore possible to conclude that oxycodone represents a valid alternative to morphine in the management of moderate to severe cancer pain, also as first-line treatment.

Author(s) affiliations:
 Department of Medical Oncology and Hematology, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI), Italy
 Correspondence: Giuseppe Bianconi, Department of Medical Oncology and Hematology, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI), Italy. Tel: +39 33 9849 0282 Fax: +39 02 8234 8809

26

Opioider og aktive metabolitter

- Obs! Dårlig nyrefunksjon, **morfin** og akkumulering av **aktive metabolitter** - M6G og M3G
- De **andre sterke opioidene** har ikke aktive metabolitter, men
- utvis likevel ekstra forsiktighet ved dårlig lever- og nyrefunksjon

27

Eldre og bivirkninger



28

Bivirkninger

Muligheter for å takle problemet

- Skifte til annet medikament med lignende effekt (opioidrotasjon)
 #
- Behandling av bivirkningen med et annet legemiddel eller metode

29

Hva "koster" en bivirkning?

- I kroner
- I redusert livskvalitet for pasienten:
 - ventetid til bivirkningsproblemet evt. identifiseres
 - økte plager i ventetiden
 - økt medisinerings

30



MORFIN

GULL-STANDARDEN?

I BEHANDLING AV KREFTSMERTER

Morfin fortsatt gullstandard?

KONKLUSJON:

- I Norge er ikke morfin lenger førstevalget blant de sterke opioidene
- Oksykodon foretrekkes stadig oftere som favoritopioid
- Det er til dels store fylkesvise variasjoner i favoritopioid
- Det er til dels store fylkesvise variasjoner i total opioidforordning til kreftpasienter

31