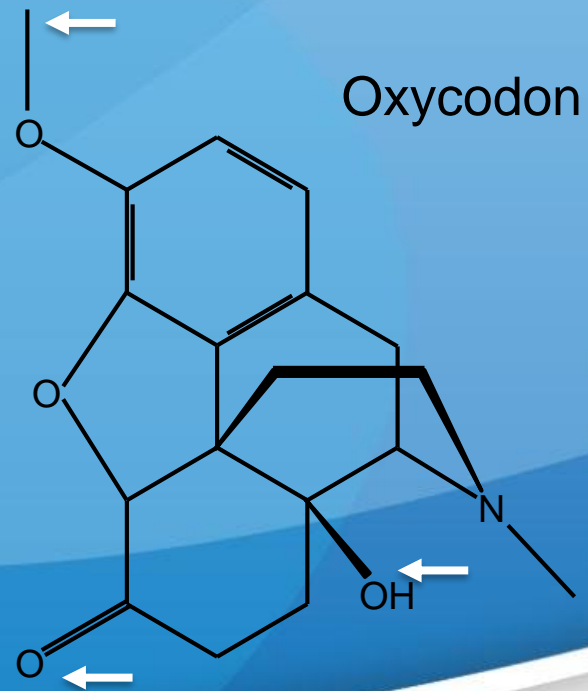
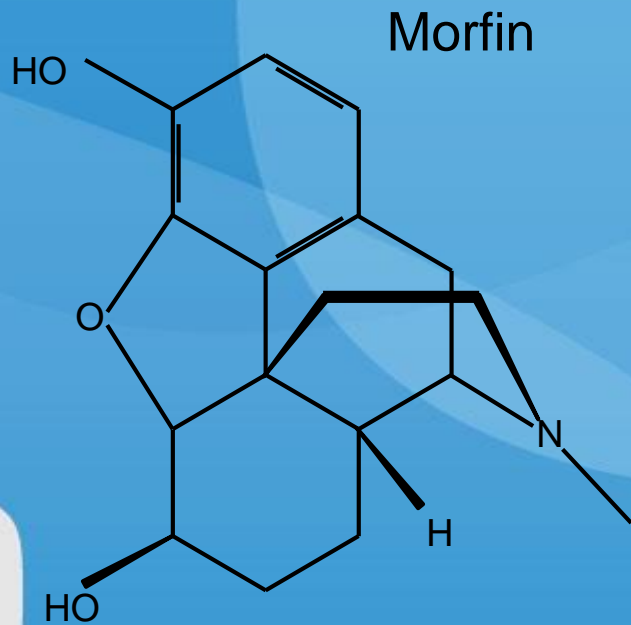


Morfin eller oxycodon?

En status på effekt, bivirkninger og afhængighed



Peter Breining, Læge, PhD
Klinisk Farmakologisk Afdeling, AUH

Dagsorden



- Baggrund
 - Hvem er jeg
 - hvorfor står jeg her
- Morfin og oxycodon
 - Effekt
 - Bivirkninger
 - AFHÆNGIGHED
- Konklusion



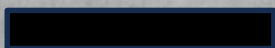
Baggrund for dagens oplæg



- Læge, Ph.d. i

Kære Eva,
Jeg er anæstesiologisk
– primært oxynorm og i
Jeg mener, qua den aktu
valg af oxycodon fremfo
afhængighedsskabende,
Har vi nogen grund til a

Med venlig hilsen



UGESKRIFT FOR LÆGER



Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V02230103

Forskelle og ligheder af morphin og oxycodon

Anders Valentin A. Nielsen¹, Eva Aggerholm Sædder¹, Peter Gaarsdal Uhrbrand², Charlotte Runge³ & Peter Breining¹

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Operation og Intensiv, Regionshospitalet Randers, 3) Center for Planlagt Kirurgi, Regionshospitalet Silkeborg

Ugeskr Læger 2023;185:V02230103

Baggrund for arbejde og artikel



- Er der en grund til at bruge oxycodon frem for morfin?
 - Er der forskel i effekt?
 - Er der forskel i bivirkninger
 - Herunder afhængighed

Morfin & oxycodon



| | | Oxycodon | Morfin |
|-------------------|-------|--------------------------|----------|
| Biotilgængelighed | | 60 - 87% | 20 ± 60% |
| Protein binding | | 38-45% | Ca. 35 % |
| Tid til Cmax | Alm | 1 time | 1 time |
| | Depot | 4 timer | 2 timer |
| Metabolisme | | Omsættes i leveren bl... | |

“I analgetisk ækvivalente doser er der fundet sammenlignelig smertelindring ved administration af morphin og oxycodon hos patienter med cancersmerter, postoperative smerter og viscerale smerter.”

Morfin & oxycodon - ækvipotens

Medicin.dk

- Peroralt administreret oxycodon er ca. 1,5 gange mere potent end morfin
- Hvordan vurderes ækvipotens?
 - Subjektiv smertelindring

Tabel 1. Vejledende ækvianalgetiske doser (mg) for udvalgte opioider ⁽⁵⁵⁸¹⁾

Må tages med forbehold, især ved langvarig opioidbehandling

| | i.m. eller s.c. | Oralt | I.v. |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|
| | mg | mg | mg |
| Agonister | | | |
| Morfin | 10 | 30 | 10 |
| Codein | Findes ikke | 300 | Findes ikke |
| Fentanyl | 0,2 | 0,8 ¹⁾ | 5 ⁵⁾ |
| Hydromorphon | 2 | 4 | 2 |
| Ketobemidon ²⁾ | Findes ikke | 15 | Findes ikke |
| Methadon* | Findes ikke | 5 ^{5)*} | Findes ikke |
| Oxycodon | 7,5 | 20 ³⁾ | 7,5 |
| Tapentadol | Findes ikke | 100 | Findes ikke |
| Tramadol | Findes ikke | 150 | Findes ikke |
| Sufentanil | Findes ikke | 4) 5) | 5) |

Bivirkninger

(ved analgetisk ækvipotens)



Forekomst af kendte bivirkninger ved opioid behandling

| Symptom | Forekomst |
|------------------------|--|
| Respirationsdepression | Potentielt øget hyppighed ved oxycodon [6, 15, 24] Flere studier beskriver ingen forskel [4, 11, 25-28] |
| Sedation | Potentielt øget hyppighed ved morfin [6, 7] Flere studier beskriver ingen forskel [4, 10, 11, 24-27, 29] |
| Kvalme og opkastninger | Potentielt øget forekomst ved morfin [25, 27, 30] Potentielt øget forekomst ved oxycodon [11]. Flere studier beskriver ingen forskel [4, 6, 7, 10, 24, 26, 28, 29] |
| Hudkløe | Potentielt øget forekomst ved morfin [27] Flere studier beskriver ingen forskel [4, 6, 7, 10, 11, 24-26, 28] |



“Den aktuelle debat...” = misbrug

Ny farlig pilletrend rammer danske unge - 19-årig kan ikke advare andre nok

21. feb kl. 05.52
Opd. 21. feb kl. 09.22

af [Emma Klinker Stephensen](#)

Stofferne er stærkt afhængighedsskabende og har en klar mission med sin fortælling.

For tre måneder siden var Marcus dybt nede i et misbrug af oxycodon, der i daglig tale kaldes "oxy". Det er et stof, der – hvis det bruges som anbefalet – er stærkt smertestillende.

Flere kommuner oplever stigende misbrug af opioider blandt unge

15 ud af 63 kommuner melder om en stigning i antallet af unge, der misbruger potentielt dødelige opioider.

Dansk politik 9. jun.

Gem artikel

'Dybt bekymrende': Misbrug af opioider blandt børn stiger flere steder

I en række kommuner er misbruget af opioider steget blandt børn og unge. Nu slår regeringen alarm

8. JUN. 2023 KL. 19.57

SE ARTIKLEN SENERE

Brug af opioider blandt unge er nu en national tendens

8. jun kl. 20.18

Del artikel

Aarhus sætter ind mod vanedannende og udbredt pille blandt unge: - Problemet kan vokse virkelig hurtigt

24. sep kl. 17.07

Del artikel

Opioider er blevet en populær ting blandt unge. Foto: TV 2 Kosmopol / Louise Heine Cassens

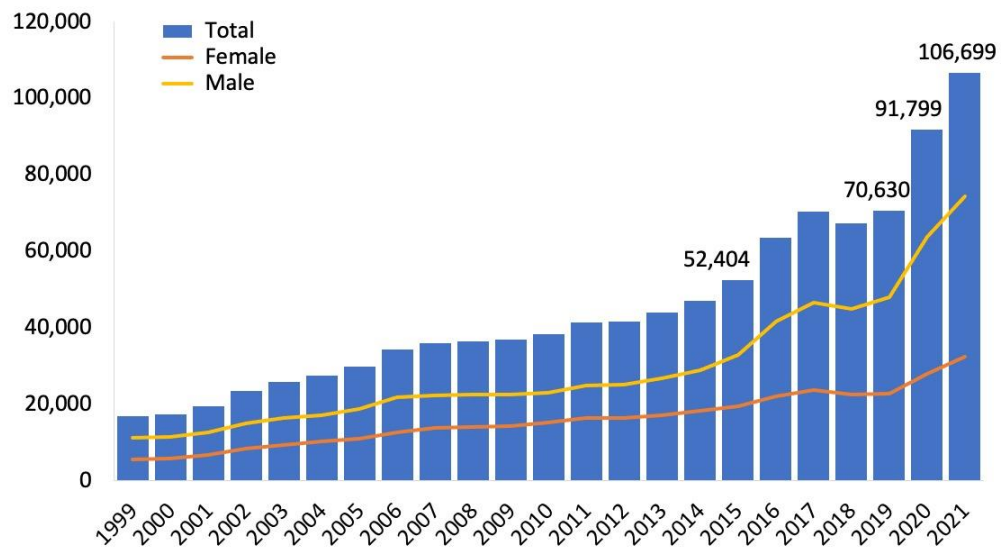
I USA er det blevet en katastrofe. Nu har opioidbølgen også ramt Danmark

Misbruget af opioider i Danmark må stoppes.

“Den aktuelle debat...”



Figure 1. National Drug-Involved Overdose Deaths*, Number Among All Ages, by Gender, 1999-2021



*Includes deaths with underlying causes of unintentional drug poisoning (X40–X44), suicide drug poisoning (X60–X64), homicide drug poisoning (X85), or drug poisoning of undetermined intent (Y10–Y14), as coded in the International Classification of Diseases, 10th Revision. Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2021 on CDC WONDER Online Database, released 1/2023.



Drug Overdose Death Rates: <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>

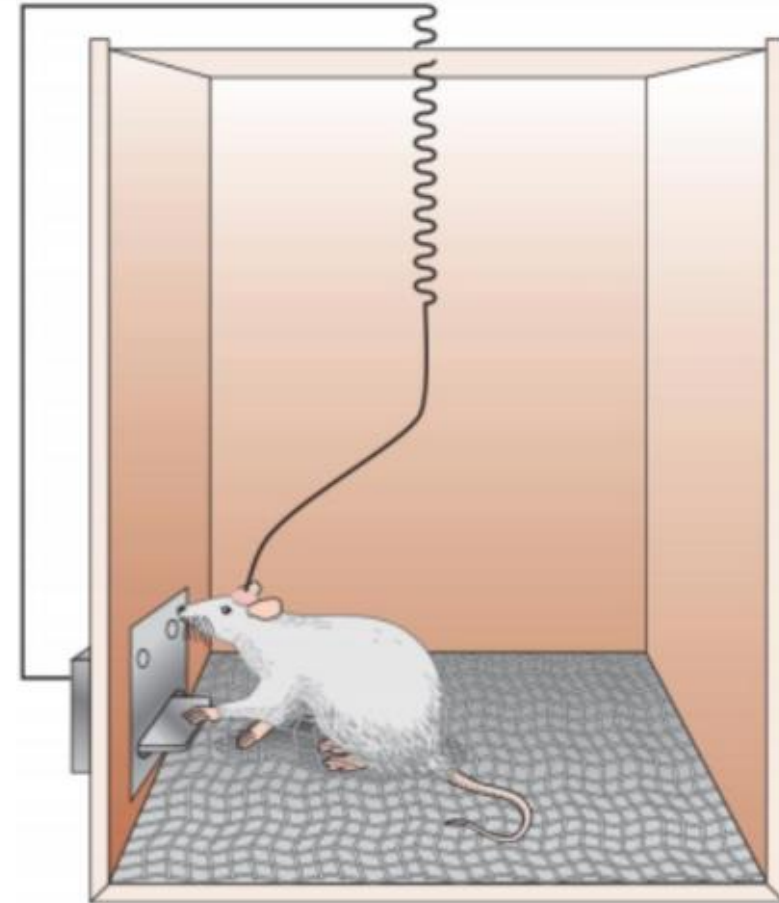
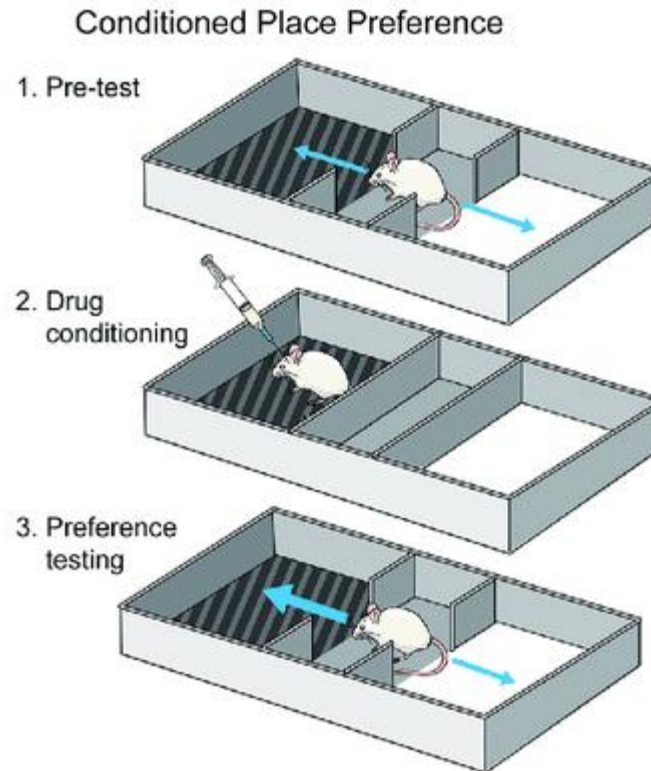
Afhængighed



Afhængighed og eufori



- CPP
- Reward / Reinforcement



Afhængighed



Afhængighed: Morfin vs Oxycodon



TABEL 3 Oversigt over studiers resultater i relation til afhængighed af morfin og oxycodon.

| | Resultater | Referencer |
|---------------|--|-------------------|
| Dyr (species) | Oxycodon har ca. 7 × højere BHB-penetrans sammenlignet med morfin (får) | [7, 8] |
| | Det er estimeret at den frie fraktion af oxycodon bliver op til 6 × højere i hjernen sammenlignet med morfin (rotter) | [9, 10] |
| | Oxycodon medfører en kraftigere og længerevarende dopaminfrigivelse sammenlignet med morfin (rotter) | [25] |
| Mennesker | Oxycodon har en hurtigere indtrædende effekt end morfin | [11] |
| | Oxycodon forårsager færre negative psykofarmakologiske effekter ^a sammenlignet med morfin | [27, 28] |
| | I ækvianalgetiske doser forårsager oxycodon hurtigere og mere potent indsættende miotiske og positive psykofarmakologiske effekter ^b men med kortere varighed sammenlignet med morfin | [15, 16] |
| | I registerstudie er oxycodon associeret til udvikling af afhængighed | [26] |

BHB = blod-hjerne-barrieren

a) Træthed, nervøsitet, irritabilitet, koncentrationsbesvær, kvalme.

b) Drømmende, følelse af glæde, behagelige tanker, eufori.

Ækvipotens – morfin vs oxycodon



- Ækvipotens er traditionelt vurderet ud fra subjektiv smerteopfattelse
- Studier indikerer en anden ækvipotens ift “subjektive effekter”
(drømmende følelse, følelse af glæde, behagelige tanker, eufori)
 - Her er ækvi-**po**nsen snarere 1:3 eller 1:4*

=> Risiko for at patienten vil opleve stærkere “positive psykofarmakologiske effekter” relativt til egentlig smertestillende effekt ved dosering 1:1,5.

*Zacny et al. Psychopharmacology (Berl). 2003;170(3):242-254.,

*Zacny et al. Psychopharmacology (Berl). 2008;196(1):105-16.

Standard Ordinations Pakke (SOP)



- EKSEMPEL: Smertepakken til knæalloplastik er uden morfika
 - smertepakker ved siden af:
- Lille smertepakke – morfin

| | | | |
|-------------------------|--|--------------------------------------|--------------------|
| Morphin 10 mg x 2 | Fast, DEPTAB, Contalgin - 5 MG, OR | 10 mg x 2 dagligt kl. 08.00 og 20.00 | mod stærke smerter |
| Morphin 10 mg x 6 (PN) | PN, TAB, Morfin DAK - 10 MG, OR | 10 mg max 6 gange pr. døgn | mod stærke smerter |
| Morphin 2,5 mg x 8 (PN) | PN, INJVSKO, Morfin Abcur - 10 MGM, IV | 2,5 mg max 8 gange pr. døgn | mod stærke smerter |

- Lille smertepakke - oxycodon

| | | | |
|---------------------------|---|--------------------------------------|--------------------|
| Oxycodon 1,25 mg x 8 (PN) | PN, INVSKO, Oxycodone Hameln - 10 MGM, IV | 1,25 mg max 8 gange pr. døgn | mod stærke smerter |
| Oxycodon 10 mg x 2 | Fast, DEPTAB, Oxylan Depot - 5 MG, OR | 10 mg x 2 dagligt kl. 08.00 og 20.00 | mod stærke smerter |
| Oxycodon 5 mg x 6 (PN) | PN, TABFILM, Oxycodonhydrochlorid G.L. - 5 MG, OR | 5 mg max 6 gange pr. døgn | mod stærke smerter |

Nedsat nyrefunktion



Nedsat nyrefunktion

Udvis stor forsigtighed ved behandling med analgetika – særligt opioider - hos patienter med nedsat nyrefunktion. Jo dårligere nyrefunktion, jo lavere dosis og/eller længere doseringsinterval. Optimér langsomt efter respons.

Forsigtighed med depotopioider, særligt ved eGFR < 30 ml/min.

Korttidsvirkende opioider giver tilstrækkelig depoteffekt ved nedsat nyrefunktion.

Tabel 5: Analgetika ved nedsat nyrefunktion

| | Lægemiddel | Anbefalet maks. dosis |
|---------------------|------------------------------|---|
| Nociceptive smerter | Paracetamol <i>tbl.</i> | 1 g x 4 uanset eGFR |
| | Oxycodon <i>kaps., IV</i> | eGFR 20-50 ml/min: 25 % reduktion af normaldosis eGFR 10-20 ml/min: 25 % reduktion af normaldosis eGFR < 10 ml/min: 50 % reduktion af normaldosis, anvend lav dosis, fx 2,5-5 mg |
| | Tramadol <i>tbl.</i> | eGFR 20-50 ml/min: Normaldosis eGFR 10-20 ml/min: 50-100 mg x 2 eGFR < 10 ml/min: 50 mg x 2 |
| | Morfin* <i>tbl., IV</i> | eGFR 30-50 ml/min: 25 % reduktion af normaldosis |
| | Fentanyl <i>plaster</i> | eGFR 20-50 ml/min: 25 % reduktion af normaldosis eGFR 10-20 ml/min: 25 % reduktion af normaldosis eGFR < 10 ml/min: 50 % reduktion af normaldosis |

Konklusion



Morfin og oxycodon har samme analgetiske effekt uanset smertetilstandens karakter og lokalisation.

Ingen forskel i bivirkninger (evt dog respirationsdepression).

Oxycodon øger risikoen for afhængighed.

Hvis opioidbehandling findes indiceret, anbefales det fortsat at rekommandere morfin frem for oxycodon.

Spørgsmål?



*“Our research finding is consistent with verbal reports from heroin-dependent individuals, who have stated that oxycodone is the ‘Rolls Royce’ of opioids and that it produces a ‘smooth’ high”**

*Comer SD, Sullivan MA, Whittington RA, Vosburg SK, Kowalczyk WJ. Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Apr;33(5):1179-91. doi: 10.1038/sj.npp.1301479.