

Felles nasjonale referanseområder for opioider

Rapport fra arbeidsgruppe 9. november 2015

Arne Helland, Overlege, Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital

Lena Aronsen, Overlege, klinisk farmakologi, Laboratoriemedisin, Universitetssykehuset Nord Norge

Bakgrunn

Ulike laboratorier opererer med ulike referanseområder for legemidler. Særlig innen gruppene benzodiazepiner, z-hypnotika og opioider er det store forskjeller og tidvis uklart hva referanseområdene bygger på. Videre synes noen referanseområder å ha høy øvre grense (for eksempel klonazepam og tramadol).

Etablering av en nasjonal webportal for farmakologiske analyser, www.farmakologiportalen.no, aktualiserte behovet for å utarbeide felles nasjonale referanseområder for legemidler. I forbindelse med årsmøte Norsk forening for klinisk farmakologi (NFKF) november 2014 ble det arrangert en workshop hvor det ble opprettet arbeidsgrupper som skulle utarbeide forslag til referanseområder for benzodiazepiner, z-hypnotika og opioider. Noen felles prinsipper og retningslinjer for arbeidet ble diskutert og nedfelt på workshopen. Videre har arbeidsgruppene hatt to telefonmøter (060215 og 220915), presentert status for arbeidet på fellesmøtet mellom spesialitetskomiteen og NFKF 110315, samt presentert arbeidet for hele fagmiljøet på den nasjonale nettundervisningen 071015. På sistnevnte ble det oppfordret til tilbakemeldinger til de ulike arbeidsgruppene innen 211015. Det kom ingen tilbakemeldinger fra fagmiljøene til arbeidsgruppen for opioider.

De klinisk farmakologiske laboratoriene i Norge angir referanseområder for opioider ulikt (tabell 1). Noen laboratorier angir øvre og nedre grenser for referanseområdene for opioider, andre angir kun øvre grenser og noen angir ingen grenser i det hele tatt. Grenseverdiene for ett og samme stoff varierer også mellom laboratoriene. Større sammenstillinger av referanseområder for legemiddelkonsentrasjoner i serum gir heller ikke noe entydig bilde (tabell 2).

Tabell 1. Referanseområder for markedsførte opioider ved de største klinisk-farmakologiske laboratoriene per 2014 (angitt i nmol/l).

	UNN	St. Olav	Haukeland	OUS	SFP
Morfin	-	35-350	-	35-350	-
Etylmorfin	-	-	-	Tallsvar med fastkommentar	-
Oksykodon	-	60-160	-	-	-
Fentanyl	-	3-6 (-15)	-	-	-
Petidin	-	700-2800	-	-	-
Ketobemidon	-	200-500	-	-	-
Metadon	600-1200	600-1200 (subst.)	600-1200 (subst.)	600-1200 (subst.)	600-1200
Buprenorfin	2-10	0,8-2 (smerte) 2-10 (subst.)	0,8-2 (smerte) 2-10 (subst.)	2-10 (subst.)	2-10
Kodein	-	100-850	-	100-850	100-850
Tramadol	-	400-4000	-	-	400-4000

Forkortelser: subst.: substitusjonsbehandling

Tabell 2. Referanseverdier i større sammenstillinger (angitt i nmol/l).

	TIAFT 2012 (1)	AGNP 2011 (2)	Schulz et al. 2012 (3)
Morfin	35-420	-	35-350
Etylmorfin	-	-	957-1914
Oksykodon	63-159	-	16-317
Fentanyl	3,0-6,0	-	8,9-890 (??)
Petidin	809-3235	-	404-3235
Ketobemidon	101-121 (?)	-	40-202
Metadon	323-970 (smerte) 323-1616 (subst.)	1292-1938 (subst.)	323-1616
Buprenorfin	2-10	1,67-3,81 (subst.)	0,8-2 (smerte) 2-10 (subst.)
Kodein	33-167 (bunn) 167-835 (topp)	-	100-835
Tramadol	380-2847	-	334-3335

Ved NFKFs workshop var det enighet om at:

- Nedre referansegrenser medfører at svarrapport gis ut merket lav, noe som kan gi uheldig signal til rekvirent da mange brukere av lave doser kan ha utmerket effekt til tross for konsentrasjoner under dagens referanseområder. Vi setter derfor ikke nedre grenser.

- Øvre referansegrense bør gjenspeile hva som er vanlig ved medikamentfastende prøver (ulikt intervall for hurtigvirkende preparater og depotpreparater) ved terapeutisk bruk av vanlige doser.
- For svake opioider er det veldefinerte maksdoser i Felleskatalogen, men for sterke opioider finnes ingen maksdoser, her er det mer tvil om hvilke doseringer man skal ta utgangspunkt i.
- Det bør vurderes om det skal etableres eget referanseområde for O-desmetyltramadol (ODMT).
- Referanseområdene for metadon og buprenorfin er definert ut fra LAR-indikasjon, og bør beholdes uendret. Det kan eventuelt angis egne referanseverdier for smerteindikasjon.

Avgrensning av opioider og administrasjonsformer

Blant opioidene som er markedsført som smertestillende i Norge, valgte vi å fokusere på de åtte mest brukte, som alle ble brukt av mer enn 1000 pasienter i 2014 (tabell 3). Metadon er holdt utenfor siden stoffet ikke er markedsført i Norge med indikasjon smertebehandling.

Tabell 3. Forbrukstall for opioider med indikasjon smertebehandling i 2014 {2015 18 /id}.

Stoff	Antall brukere 2014
Kodein	373 045
Tramadol	186 888
Oksykodon	30 533
Buprenorfin	16 721
Fentanyl	7 482
Morfin	7 039
Ketobemidon	4 337
Petidin	1 230
Tapentadol	850
Hydromorfon	130
Dihydrokodein	45

For alle legemidlene unntatt buprenorfin og fentanyl tok vi utgangspunkt i peroral administrasjon. Buprenorfin administreres hovedsakelig som plaster eller sublingualt i smertebehandling. Plasterformen er svært lavdosert og gir oftest ikke påvisbare serumkonsentrasjoner med de analysemetoder som er vanlig å benytte. Vi har derfor lagt sublingual administrering (Temgesic) til grunn. Fentanyl markedsføres i ulike

administrasjonsformer, men plasterformen er mest aktuell ved behandling av kroniske smerter.

Hvilke doser skal legges til grunn?

Orale morfinekvivalenter (OMEQ)

Begrepet orale morfinekvivalenter (OMEQ) er definert i en artikkel fra 2011 av Svendsen og medarbeidere (5). Dette muliggjør beregning av ekvianalgetiske doser på tvers av ulike opioider (tabell 4). De samme tallene er også grunnlag for en tabell i Norsk Legemiddelhåndbok over ekvianalgetiske doser av opioider (6).

Tabell 4. Ekvianalgetisk ratio for ulike opioider sammenlignet med morfin. Fra Svendsen et al. 2011 (ref).

Drug	Adm.	DDD (mg)	Range	Equianalgesic ratio
Morphine ^{19,20}	PO	100	1	1
Morphine	PA	30	-	3
Oxycodone ¹⁹⁻²²	PO	75	1.3-2.0	1.5
Buprenorphine ^{22,23}	TD	1.2	110	110
Buprenorphine ^{19,20}	SL	1.2	33.3-60	50
Fentanyl ^{16,19,23,24}	TD	1.2	68-150	100
Fentanyl ¹⁶	SL	0.6	50	50 [§]
Hydromorphone ^{19,22,24-26}	PO	20	3.6-8.0	6
Ketobemidone ²⁷	PA	50	3.0	3
Ketobemidone ¹⁵	PO	50	1	1 [§]
Pethidine ^{19,21,22,25}	PO	400	0.03-0.13	0.1
Codeine ^{19,21,22}	PO	90/120 [*]	0.05-0.15	0.1
Tramadol ^{19,22,25}	PO	300	0.1-0.2	0.2
Dihydrocodeine ^{19,22}	PO	150	0.1-0.16	0.13
Dextropropoxyphene ²²	PO	140 [*]	0.15	0.15

DDD, defined daily dose; PO, Per Oral; TD, Transdermal; SL, Sublingual; PA, Parentera

Equianalgesic ratio: Potency of respective opioid/opioid formulations compared with oral morphine

[§]calculated from bioequivalence data found in the Summary of product characteristics for these drugs (Actiq[®], (Cephalon) and Ketorax[®] (Pfizer)).

^{*}The DDD for these compounds are based on combinations with paracetamol.

Doser lagt til grunn for en øvre referansegrense

Helsedirektoratet publiserte i 2014 en nasjonal faglig veileder: ”Bruk av opioider - ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter” (7). Her står det:

”Hvis døgndosene etter tre måneder har kommet opp i 100 mg morfin-ekvivalenter, skal det svært gode grunner for ytterligere økning, og da må pasientene henvises til en tverrfaglig smerteklinikk.”

Vi har valgt å legge ekvianalgetiske doser tilsvarende 100 mg morfin peroralt per døgn til grunn for beregning av øvre referansegrenser for sterke opioider, ut fra en betraktning om at de aller fleste som bruker opioider over tid vil bruke doser som er lavere enn dette.

Ekvianalgetisk ratio gjengitt i tabell 4 ble benyttet for å regne ut døgndoser for sterke opioider

som tilsvarer 100 mg morfin tatt peroralt. Dosene er avrundet til nærmeste praktiske døgndose for markedsførte preparater (tabell 5).

For de svake opioidene kodein og tramadol har vi lagt til grunn maksimal anbefalt døgndose i SPC/Felleskatalogtekst (tabell 5).

Tabell 5. Doser som tilsvarer 100 orale morfinekvalenter/døgn eller anbefalt maksdose.

Legemiddel	Administrasjon	100 OMEQ per døgn (mg)	Nærmeste praktiske døgndose (mg)	Felleskatalogen maks døgndose (mg)
Morfin	PO	100	100	
Oksykodon	PO	66,7	60	
Buprenorfin	Sublingualt	2	2	
Fentanyl	Depotplaster	1	1,2 (50 µg/t)	
Ketobemidon	PO	100	100	
Petidin	PO/rektalt	1000	1000	
Kodein	PO			240
Tramadol	PO			400

Sammenheng mellom dose og forventede serumkonsentrasjoner

Data fra serumkonsentrasjonsmålinger (TDM-data)

Konsentrasjons/dose-ratioer (C/D-ratioer) for de ulike opioidene er beregnet med utgangspunkt i kvalitetssikringsgjennomganger av TDM-data fra St. Olavs Hospital. Følgende kriterier er lagt til grunn for inklusjon av prøver:

- Tidsperiode 2006-2014.
- Alder 18-65.
- Prøver tatt medikamentfastende – tidsintervall varierer i henhold til formulering (depotpreparat eller hurtigvirkende). For fentanylplaster ble prøver inkludert uavhengig av tid siden siste plasterbytte.
- Dose oppgitt på rekvisisjonen.
- Kun en prøve per pasient (reduserer betydningen av genotype samt overforbruk hos enkeltpasienter).
- Så langt mulig ble prøver med opplysninger på rekvisisjon om mistanke om misbruk eller overdosering ekskludert.

For å kunne angi en øvre referansegrense for den aktive metabolitten O-desmetyltramadol, undersøkte vi også forholdet mellom tramadol og ODMT i TDM-prøver tatt medikamentfastende analysert ved St. Olavs Hospital.

Data fra publiserte farmakokinetiske studier

Gruppen har også gjennomgått farmakokinetisk litteratur for å finne vanlige serumkonsentrasjoner ved disse døgndosene (tabell 6). Det ble funnet få studier som kobler dose med konsentrasjon, og de vi fant var ofte små og av eldre dato. Mange er enkeltdosestudier, og oppgir oftest Cmaks-verdier. Dette vanskeliggjør beregning av forhold mellom dose og konsentrasjon ved medikamentfastende forhold og konsentrasjonslikevekt.

Tabell 6. C/D-ratio utregnet fra TDM-data sammenholdt med data fra farmakokinetiske studier

Stoff	C/D-ratio St. Olav (10-25-75-90 persentiler)	Farmakokinetiske studier
Buprenorfin	0,51-0,93-1,21-1,25	<ul style="list-style-type: none"> • 0,7 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=12) ved bruk av 1,9 mg/d i plasterform: 1,3 nM (8).
Fentanyl	1,54-2,60-5,38-8,41	<ul style="list-style-type: none"> • 4,7 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=10) ved bruk av 1,2 mg/d i plasterform: 5,6 nM (9). • 9,2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=16) ved bruk av 4,85 mg/d i plasterform: 44,5 nM (10). • 4,3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=2) ved bruk av 1,2 mg/d i plasterform: 5,1 nM (11).
Ketobemidon	Ikke nok TDM-data	<ul style="list-style-type: none"> • 0,68 (range 0,32-1,27) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=12) ved bruk av gj.sn.dose 2,3 mg/t i.v = 55 mg/d (tilsv. 165 mg p.o): 113 nM (range 53-210 (12).
Kodein	0,33-0,76-2,26-3,70	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cmax etter enkeltdose 60 mg: 294 nM (13) og 496 nM (14).
Morfin	0,16-0,25-0,70-1,07	<ul style="list-style-type: none"> • 0,8 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. ved stabil likevekt Ved bruk av 60mg/d: 49 nM (15). • 0,6 (0,37-1,11) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=40) ved stabil likevekt ved bruk av 60-180 mg/d: 67 nM (16).

Oksykodon	0,48-0,77-1,65-3,30	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n= 28) ved bruk av 80 mg/d: 102 nM (17).
Petidin	Ingen TDM-data	<ul style="list-style-type: none"> • 5,7 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=6) 4 t etter enkeltinntak av 50 mg p.o: 287 nM (18). • 3,2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=4) 3 t etter enkeltinntak p.o av 150 mg: 477 nM (19). • 6,9 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn.kons. (n=4) 1,3 t etter enkeltinntak p.o av 100 mg: 687nM (20).
Tramadol	0,80-1,58-4,92-7,27	<ul style="list-style-type: none"> • 8 <ul style="list-style-type: none"> ○ Gj.sn. (n=28) Cmaks ved bruk av 400 mg/d: 3200 nM (21).
Ratio tramadol/ODMT	2,6-4,1-9,9-15,7 Median 5,4, snitt 7,7	<ul style="list-style-type: none"> • ca. 5 <ul style="list-style-type: none"> ○ stor variasjon (21).

Forslag til standardiserte øvre referanseområder

I en populasjon vil C/D-ratio for et legemiddel (oftest) være normalfordelt. Siden opioider kan være avhengighetsskapende, kan man mistenke at en del høye C/D ratioer representerer et høyere forbruk enn oppgitt på rekvisisjonen (misbruk/overforbruk). For å unngå å innlemme disse i referanseområdet, er prøver med indikasjoner på overforbruk ekskludert i så stor grad som mulig. Gruppen har videre valgt å bruke 90-percentilen fra C/D-ratioen for å komme fram til referanseområdets øvre grense.

Referansegrensen for det enkelte opioid baserer seg dermed på øvre døgndose og 90-percentilen for C/D-ratio. Referanseområdet vil dermed omfatte 90% av alle som bruker en dose tilsvarende inntil 100 mg morfinekvivalenter per døgn av et sterkt opioid, og maksimal godkjent døgndose av et svakt opioid (tabell 7).

Forslaget medfører en litt høyere øvre referansegrense for oksykodon og lavere for ketobemidon enn St. Olavs Hospital har i dag, mens de blir betydelig lavere for morfin enn OUS og St. Olavs Hospital oppgir i dag. Som forventet blir ny øvre grense for tramadol noe

lavere enn Diakonhjemmet og St. Olavs Hospital tidligere har angitt. Ellers er det mindre endringer i forhold til referansegrensene laboratoriene angir i dag.

Gruppen foreslår også en øvre referansegrense på 400 nmol/l for O-desmetyltramadol, ut fra TDM-data og tall fra studier på forholdet mellom tramadol og O-desmetyltramadol i medikamentfastende prøver.

Tabell 7. Nye øvre referansegrenser for opioider

Legemiddel	Ny øvre referansegrense	Døgndose tilsv. 100 OMEQ Ev. maksdose SPC (svake opioider)	Konsentrasjon/dose-ratio, 90-persentil
Morfin	120 nmol/l	100 mg	1,1
Oksykodon	200 nmol/l	60 mg	3,3
Buprenorfin (smerteindik.)	2,5 nmol/l	2 mg	1,25
Fentanyl	10 nmol/l	1,2 mg (50 µg/t)	8,4
Ketobemidon	300 nmol/l	100 mg	Svært usikkert
Petidin	2800 nmol/l	1000 mg	Svært usikkert
Kodein	850 nmol/l	240 mg (maksdose FK)	3,7
Tramadol	3000 nmol/l	400 mg (maksdose FK)	7,3
ODM-tramadol (aktiv metabolitt)	400 nmol/l	-	Forhold tramadol/ODMT: Snitt ca. 7,7

Forslag til prøvesvarkommentarer

Generelt bør det fremkomme at disse nye referanseområdene gjelder prøver tatt ved slutten av doseringsintervallet.

I noen tilfeller kan det være hensiktsmessig å omtale toleranseutviklingen, og at tilvente pasienter kan tåle mye høyere doser enn de som vi har tatt utgangspunkt i, og da naturligvis vil ha høyere serumkonsentrasjon.

Samsvar mellom serumkonsentrasjon og dose kan eventuelt vurderes med bakgrunn i tall for konsentrasjons/dose-ratio.

Opioider gir fare for respirasjonsdemping og faren for dette monitoreres best ved klinisk observasjon av pasienten.

Eksempel, morfin:

- Pasienter som bruker inntil 100 mg morfin i døgnet har vanligvis serumkonsentrasjoner under 120 nM når prøven tas ved slutten av doseringsintervallet.
- Den påviste konsentrasjonen ligger innenfor det som gjerne sees ved bruk av inntil 100 mg daglig.

Referanser

- (1) The International Association of Forensic Toxicologists. Therapeutic and toxic drug concentrations list 2015.
- (2) Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011 September;44(6):195-235.
- (3) Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2012;16(4):R136.
- (4) Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister. <http://www.reseptregisteret.no/> 2015.
- (5) Svendsen K, Borchgrevink P, Fredheim O, Hamunen K, Mellbye A, Dale O. Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses. *Palliat Med* 2011 October;25(7):725-32.
- (6) Norsk legemiddelhåndbok. <http://legemiddelhandboka.no/> 2015.
- (7) Helsedirektoratet. Nasjonal faglig veileder Bruk av opioider - ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter. <https://sites.helsedirektoratet.no/sites/bruk-av-opioider/Sider/default.aspx>. 2015.
- (8) Lanier RK, Umbricht A, Harrison JA, Nuwayser ES, Bigelow GE. Opioid detoxification via single 7-day application of a buprenorphine transdermal patch: an open-label evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 2008 June;198(2):149-58.
- (9) Solassol I, Bressolle F, Caumette L, Garcia F, Poujol S, Culine S et al. Inter- and intraindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72-hour

- transdermal applications in cancer pain patients. *Ther Drug Monit* 2005 August;27(4):491-8.
- (10) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Gambaro V. Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone. *J Palliat Med* 2007 April;10(2):338-44.
 - (11) Andresen H, Gullans A, Veselinovic M, Anders S, Schmoltdt A, Iwersen-Bergmann S et al. Fentanyl: toxic or therapeutic? Postmortem and antemortem blood concentrations after transdermal fentanyl application. *J Anal Toxicol* 2012 April;36(3):182-94.
 - (12) Tamsen A, Bondesson U, Dahlstrom B, Hartvig P. Patient-controlled analgesic therapy, Part III: pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of ketobemidone. *Clin Pharmacokinet* 1982 May;7(3):252-65.
 - (13) Shah JC, Mason WD. Plasma codeine and morphine concentrations after a single oral dose of codeine phosphate. *J Clin Pharmacol* 1990 August;30(8):764-6.
 - (14) Findlay JW, Jones EC, Butz RF, Welch RM. Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1978 July;24(1):60-8.
 - (15) Hasselstrom J, Alexander N, Bringel C, Svensson JO, Sawe J. Single-dose and steady-state kinetics of morphine and its metabolites in cancer patients--a comparison of two oral formulations. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40(6):585-91.
 - (16) Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Start of oral morphine to cancer patients: effective serum morphine concentrations and contribution from morphine-6-glucuronide to the analgesia produced by morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 January;55(10):713-9.
 - (17) Smith K, Hopp M, Munding G, Leyendecker P, Bailey P, Grothe B et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2008 November;30(11):2051-68.
 - (18) Stambaugh JE, Wainer IW, Sanstead JK, Hemphill DM. The clinical pharmacology of meperidine--comparison of routes of administration. *J Clin Pharmacol* 1976 May;16(5-6):245-56.
 - (19) Shih AP, Robinson K, Au WY. Determination of therapeutic serum concentrations of oral and parenteral meperidine by liquid chromatography. *Eur J Clin Pharmacol* 1976 March 22;09(5-6):451-6.

- (20) Mather LE, Tucker GT. Systemic availability of orally administered meperidine. Clin Pharmacol Ther 1976 November;20(5):535-40.
- (21) Sindrup SH, Madsen C, Brosen K, Jensen TS. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. Clin Pharmacol Ther 1999 December;66(6):636-41.