

## ABSTRACT

Smertebehandling i odontologisk regi indebærer dels at kunne forudse forventet smerteintensitet efter odontologisk behandling samt, når smerter opstår, dels at kunne afdække årsagen til smerten, vurdere smertens intensitet samt anvisne en effektiv protokol til håndtering af smerterne. En basal forståelse af de farmakologiske mekanismer er essentiel for udformningen af en effektiv smertekontrol. Artiklen omhandler medicinsk håndtering af akutte nociceptive smerter og gennemgår de enkelte analgetikas virkningsmekanismer og smertelindrende effekt. I overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens seneste retningslinjer for akut smertebehandling, anbefales at bruge af morfin som førstevalg frem for prodrugs som kodein og tramadol, når opioidbehandling er indiceret. Der gives konkrete anbefalinger til dosering, der eksemplificeres ved hypotetiske/konstruerede smertescenarier.

**EMNEORD** Pain | oral surgery | odontalgia



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:  
**MADS HAGEN PEDERSEN**  
madshp@live.com

## Opioiders anvendelse i behandling af akutte smerter i odontologisk praksis

**MADS HAGEN PEDERSEN**, tandlæge, privat praksis, Vejle

**ANNE SOFIE BAYMLER LUNDBERG**, læge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital og Lægerne Rolighedsvej, Risskov

**SIMON STORGÅRD JENSEN**, professor, overtandlæge, specialtandlæge, dr.odont., Afdeling for Oral Kirurgi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet, og Afdeling for Kæbekirurgi, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet

**SVEN ERIK NØRHOLT**, klinisk professor, overtandlæge, specialtandlæge, ph.d., Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Aarhus Universitetshospital, og Sektion for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Institut for Odontologi og Oral Sundhed, Aarhus Universitet

**EVA AGGERHOLM SÆDDER**, ledende overlæge, ph.d., klinisk lektor, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

► Accepteret til publikation den 15. april 2021

Tandlægebladet 2021;125:xxx-xx

**P**ATIENTER MØDER HYPPIGT OP I ODONTOLOGISK PRAKSIS MED SMERTER eller har undergået et kirurgisk indgreb med hertil relaterede smerter. Tandlægens primære fokus er at identificere og behandle årsagen til smerterne, eller planlægge et behandlingsforløb ud fra de forventede smerter efter et kirurgisk indgreb. Mange akutte patienter med odontogene smerter, det vil sige tandsmerter med et nociceptivt respons, kan opnå smertelindring ved simpel behandlingsintervention. Som supplement hertil vil det imidlertid ofte være nødvendigt at ordinere smertestillende medicin. Anbefalet præparat og dosis afhænger af smerternes karakter, intensitet og forventede varighed, men det er også afgørende at tage højde for den enkelte patients individuelle medicinske risikofaktorer og eventuelt interaktion med anden medicinsk behandling.

Smerter inddeles overordnet i nociceptive og neuropatiske smerter (1). Denne artikel fokuserer på smertebehandling af

## FAKTABOKS

### Forkortelsesliste

<b>ASA:</b>	Acetylsalicylsyre
<b>CNS:</b>	Centralnervesystemet
<b>COX :</b>	Cyklooxygenase
<b>GFR:</b>	Glomerulær filtrationshastighed
<b>GI:</b>	Gastrointestinal
<b>INR:</b>	International normalised ratio
<b>KOL:</b>	kronisk obstruktiv lungesygdom
<b>NAPQI:</b>	N-acetyl-p-benzoquinon-imin
<b>NERD:</b>	NSAID-exacerbated respiratory disease
<b>NSAID:</b>	non-steroid anti-inflammatoriske præparater
<b>PPI :</b>	Protonpumpe inhibitor
<b>SNRI:</b>	Serotonin- og noradrenalingenoptagelses-hæmmere
<b>SSRI:</b>	Serotoningenoptagelseshæmmere
<b>TCA :</b>	Tricyklisk antidepressiva

patienter med nociceptive smerter, der er karakteriseret ved inflammatorisk påvirkning og frisættelse af allogene substanser, som påvirker nociceptorer og dermed smerteimpulser. De generelle anbefalinger i denne artikel bygger blandt andet på Sundhedsstyrelsens nyligt publicerede Smerteguide (1) samt Den Nationale Rekommandationsliste vedrørende farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter (2). Det er et væsentligt forhold, at akutte smertetilfælde i odontologisk praktisk typisk ikke strækker sig længere end 14 dage, hvilket afspejles i artiklens rekommandationer. Farmakologisk smertebehandling bør anses som supplerende symptombehandling, og grundlæggende bør smertens oprindelse udredes og behandles.

I denne artikel vil de hyppigst anvendte smertestillende præparater blive gennemgået, herunder i) virkningsmekanisme og odontologisk anvendelse ii) forsigtighedsregler og iii) interaktioner med anden medicin. Som det nyeste gennemgåas valget af opioider, samt baggrunden for at morfin bør være første valg i forhold til prodrugs som tramadol og kodein. Afslutningsvis foreslås konkrete behandlings- og doseringsstrategier, samt eksempler på smertebehandling ved odontologiske problemstillinger.

### HOVEDBUDSKABER

- Paracetamol er generelt et veldokumenteret og sikkert præparat til behandling af lette smerter, når man holder sig under maksimaldosis. Paracetamol kan anvendes som monoterapi og i kombination med non-steroid anti-inflammatoriske præparater (NSAID) og/eller opioider.

- Non-steroid anti-inflammatoriske præparater (NSAID) er ligeledes veldokumenterede smertestillende præparater til behandling af akutte odontogene smerter, hvis ikke medicinsk interaktion eller anden kontraindikation er til stede. Ved kortvarig behandling er risikoen for alvorlige bivirkninger minimal. Kombinationsbehandling med paracetamol kan ligeledes være en god strategi.
- Ved stærke smerter, hvor der er utilstrækkelig effekt af paracetamol kombineret med NSAID, anbefales rene opioidagonister (morfin) frem for prodrugs som tramadol og kodein.
- Opioid behandling med morfin er tillægsbehandling til paracetamol og NSAID, hvis ikke kontraindiceret, og skal udskrives i mindste pakkestørrelse. Ved behov for yderligere supplement anbefales dette ordineret i samråd med og af patientens egen læge.
- Hvis man i særlige tilfælde er nødsaget til at anvende tramadol eller kodein, så husk at
  - 50 mg tramadol svarer til 10 mg morfin
  - 50 mg kodein svarer til 5 mg morfin
  - 10 % af alle vil ikke opleve effekt af tramadol og kodein
  - Der er risiko for alvorlige interaktioner med tramadol, hvis patienten er i samtidig behandling med selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI), serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI) og tricykliske antidepressiva (TCA)

En anbefaling til behandling af hhv. lette, moderate og svære smerter er angivet i Tabel 1.

NSAID er det mest effektive middel mod odontogene smerter. Paracetamol har en dårligere effekt mod disse typer af smerter, da det ikke har en anti-inflammatorisk virkning. Derfor vil patienter i monoterapi ofte være nødsaget til at supplere med NSAID, klage over manglende virkning eller i værste tilfælde overskride anbefalet dosering i forsøg på at opnå effekt. Ved forventning om mere end en let smerteintensitet, kan NSAID som førstevalg overvejes, hvis ingen kontraindikationer er til stede. I kombinationsbehandling med paracetamol og NSAID er der vist en synergetisk effekt med gode smertedækkende egenskaber overfor odontogene smerter, som er bedre end behandling med begge stoffer alene (3-5). Det tyder endvidere på at effekten af kombinationen som minimum er sammenlignelig med opioidbehandling (6,7)

### SMERTEBEHANDLING

Som udgangspunkt bør behandlingsstrategien for smerter være at eliminere den udløsende faktor ved fx endodontisk behandling, fjernelse af en symptomgivende tredjemolar etc. Farmakologisk smertebehandling er imidlertid ofte nødvendig som et supplement til den kausale behandling. Behandling af kroniske og neuropatiske smerter ligger oftest uden for det odontologiske team, og er sjældent en behandlingsopgave for en tandlæge. De neuropatiske smerter, som er kendetegnet ved fx jagende, skærende og sviende smerter, opstår ved patologiske tilstande eller læsioner på det somatosensoriske nervesystem(1,8). Patienter med denne type smerte behandles oftest på specialniveaue eller hos egen læge, og vil ikke blive omtalt yderligere i denne arti- ▶

## Behandlingsalgoritme

Smerteintensitet	Præparatvalg		
	Lette smerter	Moderate smerter	Stærke smerter
	Paracetamol 1.000 mg max x 4 dagligt	+/- Paracetamol 1.000 mg max x 4 dagligt	+/- Paracetamol 1.000 mg max x 4 dagligt
		NSAID 400 mg max x 3-4 dagligt	+/- NSAID 400 mg max x 3-4 dagligt
			Morfin 5-10 mg pn max x 6 dagligt
Behov for supplerende profylaktisk medicin?		+ pantoprazol 20 mg ved ulcusrisiko (tidl. gastrointestinal-blødning el ulcus, > 65 år, medicin med blødningsrisiko (glukocorticoid, SSRI, trombocyt-hæmmer, AK-behandling).	+ lactoluse 10-15 ml x 3 + bisacodyl 10mg om aftenen ved obstipationsrisiko.
Information til patienten		Risiko for mavesår og skal reagere på symptomer herpå.	Kørselsforbud grundet sederende virkning. Vær opmærksom på obstipationstendens.

**Tabel 1.** Vejledende smertetrappe der starter ved lav smerteintensitet til stærke akutte smerter.

**Table 1.** Guiding treatment algorithm that starts at low pain intensity to severe acute pain.

kel, mens læseren henvises til anden litteratur for anbefalinger vedrørende patienter med kroniske smerter, såsom neuropatiske smerter eller funktionelle (primære) smerter, herunder atypiske ansigtssmerter (persisterende idiopatiske ansigtssmerter).

Nociceptive smerter beskrives ofte som borende, murrende, dunkende og strammende smerter. Smerteopfattelsen registreres i den sensoriske cortex og opfattes meget individuelt fra person til person (1,8).

En anden vigtig opgave for tandlægen er smertekontrol, såkaldt præemptiv analgesi, der betyder at forbygge smerter før de opstår. Det kan fx opnås ved anvendelsen af smerteprofylakse ved operative indgreb, hvorved postoperative smerter forebygges og/eller reduceres. Dog kan visse akutte tilstande samt postoperative smerter være af en sådan karakter, at almindelige smertestillende præparater ikke har en sufficient virkning. Derfor er viden om administration af smertestillende medicin yderst relevant for den praktiserende tandlæge (9).

Ved smertebehandling følges et princip om at optrappe medicinering i forhold til det aktuelle eller forventede smerteniveau. Tabel 1 kan bruges vejledende til valg af smertebehandling afhængig af smerteintensitet. Generelt starter smertebehandling med paracetamol som monoterapi ved lette smerter og derfra op ad tabellen til tillægsbehandling med først NSAID og derefter opioider. NSAID er dog det bedst dokumenterede smertestillende middel til behandling af odon-

togene smerter, hvis der ikke er kontraindikationer mod anvendelsen (5,10). Monoterapi med paracetamol vil ofte give utilstrækkeligt smertedækning. Der foreligger mange studier om postoperative smerter; nogle studier viser, at NSAID har en effekt på niveau med opioider (6,7,11). Derfor er anbefalingen, at paracetamol anvendes ved lette smerter og forholdsvis hurtigt suppleres af NSAID, hvis dette ikke er u hensigtsmæssigt i forhold til patientens eventuelle følgesygdomme eller anden medicin. Ligeledes er det vist, at en relativ stor del af de forgiftningstilfælde, der er set med paracetamol, skyldes insuffICIENT smertedækning med monobehandling af paracetamol, hvorfor et overforbrug kan forekomme for at opnå smertedække (12,13).

### PARACETAMOL

#### I) Virkningsmekanisme og odontologisk anvendelse

Virkningsmekanismen for paracetamol er ikke komplet kortlagt, men menes overvejende at have en central virkningsmekanisme ved at påvirke dannelsen af prostaglandiner i centralnervesystemet (CNS). Paracetamol virker antipyretisk og analgetisk, men ikke anti-inflammatorisk. Paracetamol anvendes mod lette til moderate smerter, og er i terapeutiske doser kendt med meget få bivirkninger. Dog er der i odontologisk regi ofte smerter af inflammatorisk karakter, hvor NSAID har en statistisk signifikant bedre effekt (14). Det er vist i nogle studier,

at den synergetiske effekt af samtidig behandling med paracetamol og NSAID er signifikant bedre end summen af smertereduktion ved monoterapi med enkeltpræparater (15,16). Kombinationsbehandling kan derfor være en god strategi for smertebehandling og er i de fleste situationer sufficient for effektiv smertekontrol.

## II) Forsigtighedsregler

Selvom paracetamol generelt har få bivirkninger i terapeutiske doser, er der forhold man bør være opmærksom på. Paracetamol metaboliseres i leveren, hvor der ved overdosering eller nedsat leverfunktion kan ophobes toksiske metabolitter. Derfor er paracetamol kontraindiceret ved stærkt nedsat leverfunktion (17). Derudover anbefales dosisreduktion og øget doseringsinterval ved væsentligt nedsat nyrefunktion (Glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 30ml/min).

Ved længerevarende behandling (> 3 måneder) med terapeutiske doser kan der udvikles en såkaldt medicininduceret hovedpine. Derudover er der risiko for overdosering, som kan ske ved doser på 150 mg/kg, svarende til at en person på 70 kg indtager 10 g paracetamol på en gang, hvilket er 20 tabletter. Kroniske alkoholikere og patienter med dårlig ernæringsstatus tåler endnu mindre, og forgiftninger er set allerede fra 6-10 g. (18,19). Op til en tredjedel af alle accidentielle forgiftningstilfælde forårsages af patienter, der tager for meget paracetamol på grund af utilstrækkeligt behandlede odontogene smerter (12,13). Formentlig skyldes dette, at patienterne forventer at doseringen af paracetamol er dosisafhængigt uden at være bekendt med det smalle terapeutiske vindue.

De første symptomer på overdosering fremstår oftest først flere timer efter indtag med indsættelse af kvalme, opkastning og smerte under højre kurvatur. I svære tilfælde kan der opstå encefalopati og leversvigt på 3. til 5. dagen. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på, at symptomerne optræder meget forsinket, og hvis man mistænker en forgiftning, skal patienten henvises akut til skadestuen, da komplikationerne til overdosering af paracetamol er meget alvorlige i form af akut leversvigt. Kontakt eventuelt giftlinjen på tlf. 82 12 12 12. Ved metabolismen af paracetamol dannes en reaktiv og potentiel toksisk metabolit, N-acetyl-p-benzoquinon-imin (NAPQI). Ved normal dosering inaktiveres NAPQI ved glutation i leveren. Ved overdosering af paracetamol øges produktionen af NAPQI, som dermed overstiger mængden af glutation i leveren. NAPQI bindes i stedet til makroproteiner i levercellen, hvilket forårsager levercelleskade. Ved en formodet overdosering af paracetamol er en hurtig opstart af behandling med antidot (N-acetyl-cystein) afgørende for en god prognose (19).

## III) Interaktioner

Der er kun beskrevet få interaktioner med paracetamol. Patienter i behandling med warfarin (Marevan) kan opleve øgning af international normalised ratio (INR) ved regelmæssigt indtag af paracetamol. Den kliniske relevans af denne sjældne bivirkning er ikke fuldstændigt klarlagt, men det anbefales at måle INR ved indtag af paracetamol over 2 g i mere end 4 dage (20).

## Klinisk relevans

**Tramadol og kodein anvendes i dag hyppigt i tandlægepraksis som supplement til paracetamol og NSAID ved behandling af stærke smerter. Sundhedsstyrelsen har imidlertid ændret sine rekommandationer med hensyn til anvendelse af opioider, da prodrugs som tramadol og kodein har betydelige bivirkninger og medicinske interaktioner samt en høj misbrugsprofil. Derfor er anbefalingen i dag at anvende morfin som førstevalg ved utilstrækkelig effekt af paracetamol og NSAID.**

## NON-STEROIDE ANTI-INFLAMMATORISKE PRÆPARATER (NSAID)

### I) Virkningsmekanisme og odontologisk anvendelse

NSAID-præparater udgør en bred vifte af medikamenter med det til fælles, at de inhiberer enzymet cyklooxygenase (COX), der bl.a. er involveret i dannelsen af det inflammationsrelaterede prostaglandin E2, der bidrager til smerteoplevelsen. De fleste NSAID'er (ibuprofen, naproxen, dexibuprofen, diclofenac, acetylsalicylsyre m.fl.) virker ved at inhibere både COX-1 og COX-2 og kan dermed mindske dannelsen af såvel smertemetabolitter som inflammatoriske mediatorer. Selektive COX-2 hæmmere anvendes sparsomt, eftersom disse kan øge aktiviteten af COX-1 med deraf følgende thromboxanmedierede komplikationer som blodprop i hjertet (21).

Sundhedsstyrelsens smerteguide fra 2019 anbefaler NSAID som førstevalg til postoperative smerter (1), og NSAID må derfor også anses som et vigtigt middel til behandling af odontogene smerter. Dette skyldes blandt andet, at de har en anti-inflammatorisk effekt, som paracetamol og opioider ikke har. Derudover peger flere undersøgelser og indirekte sammenligninger på, at effekten af NSAID er på samme niveau eller større sammenlignet med opioider, hvorfor potentielle komplikationer, og misbrug af opioider kan undgås (11,22-25). Dette forhold betyder dog ikke, at opioider ikke har en plads ved behandling af odontogene smerter, da NSAID har en bred bivirkningsprofil med flere medicinske interaktioner, der kan gøre behandling med NSAID uhensigtsmæssigt.

Præoperativ brug af NSAID kan reducere intensiteten af postoperative smerter (9). Derfor kan det være en fordel at behandle forebyggende, da det giver større mulighed for at holde smerterne på et minimum efter indgrebet. Det kan ligeledes være en god strategi at medgive patienten en fast dosis, der skal tages i 3 til 5 dage efter et større operativt indgreb.

### II) Forsigtighedsregler

En af de hyppigste bivirkninger ved anvendelse af NSAID kan forklares ved en inhibering af dannelsen af prostaglandiner, der danner et beskyttende lag i den gastrointestinale (GI) mukosa. En inhibering af prostaglandiner kan derfor gøre GI-kanalen mere modtagelig for erosionskader og udvikling af gastrisk ulcus. Ligeledes vil en inhibering af thromboxan A2 medføre en formindsket blodpladeaggregation. Acetylsalicylsyre (ASA) ►

## Forsigtighedsregler

	Paracetamol	NSAID	Opioider
Nyre	Dosisreduktion ikke nødvendigt.	Kontraindiceret ved nedsat nyrefunktion.	Undgå ved stærkt nedsat nyrefunktion. Lavere doser til ældre eller nedsat nyrefunktion.
Hjerte	-	Max. dosis 1.200 mg ibuprofen eller 500 mg naproxen. Kontraindiceret ved svær hjerteinsufficiens.	-
Lever	Kontraindiceret ved stærkt nedsat leverfunktion. Max. 2.000 mg/døgn ved kronisk alkoholisme.	Kontraindiceret ved stærkt nedsat leverfunktion.	Kontraindiceret ved moderat nedsat leverfunktion.
Gravide	Kan anvendes.	Bør ikke anvendes.	Specialistopgave.
Andre forsigtighedsregler	-	Risiko for mavesår, blødningsrisiko. Arteriel trombose- og risiko.	Respirationspåvirkning, CNS påvirkning.
Interaktioner med anden medicin	Kan påvirke INR	Nyre- og blodpåvirkning øget ved samtidig behandling med diuretika eller ACE-hæmmere. Blødningsrisiko øget ved andet blodfortyndende medicin.	Øget risiko for sedation og respirations-depression ved samtidig anvendelse af benzodiazipiner, hypnotika, sedativa, alkohol.

**Table 2.** Uddybende forsigtighedsregler ved de forskellige analgetika.

**Table 2.** Specified precautions for the various analgesics.

bindes irreversibelt til blodpladen og kan derfor anvendes som tromboseprofylakse, mens NSAID binder sig reversibelt. Det forhold, at NSAID har en antitrombotisk effekt, har ved oral kirurgi ikke en større klinisk betydning, og præmedicinering er derfor i de fleste situationer ikke kontraindiceret. For at mindske risikoen for GI komplikationer, kan man tillægge profylaktisk protonpumpe inhibitorer (PPI) til patienter med ulcus risiko. Se Tabel 2 under risikofaktorer for ulcus.

Overordnet er NSAID kontraindiceret til patienter med forhistorie af GI-ulcus, nefropati, forøget blødningstendens, hjertesvigt, svær trombocytopeni og til patienter med allergisk astma eller andre allergiske manifestationer, der er udløst af ASA eller andre NSAID. Respiratorisk påvirkning er velkendt og forholdsvis hyppigt ved astmatikere i NSAID behandling, og forsigtighed bør udvises ved påvist NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD). Det kan desuden give en opblussen i sygdom hos patienter med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Gravide bør undgå indtag af NSAID fordi prostaglandiner opretholder en stabil åbning af ductus arteriosus, der forsyner fosteret med blod.

### III) Interaktioner

Af interaktioner med anden medicin, bør man være særligt opmærksom på medicin, som kan give øget blødningsrisiko. Dette kan være patienter i antitrombotisk behandling, men også SS-RI kan give en øget blødningsrisiko (26). Hvis patienter lider af medfødt øget blødningstendens eller er i behandling med

antikoagulantia som warfarin eller trombocytfunctions-hæmmende præparater som clopidogrel og dipyridamol, vil der ved samtidig behandling med NSAID være en øget sandsynligheden for GI blødning med op til tre gange for clopidogrel og for warfarin op til fem gange (27).

Derudover skal man være opmærksom på patienter i behandling med antihypertensiva, da NSAID i kombination med diuretika og ACE-hæmmere/AT-II-receptor-antagonister kan give risiko for akut nyresvigt. Dette skyldes den så kaldte "triple whammy effect", da alle har en negativ påvirkning på nyrefunktionen. Patienter i denne behandling bør ikke gives NSAID.

### OPIOIDER

#### I) Virkningsmekanisme og odontologisk anvendelse

Opioider anvendes primært ved stærke smerter og postoperativt. De har ingen anti-inflammatorisk virkning som NSAID, men er derudover ligeværdige i effekten i forhold til tandmerter (jf. afsnit om NSAID). Ved kontraindikation for NSAID, eller ved utilstrækkelig effekt heraf, kan opioider dog også overvejes i tillæg.

Morfin er første valg, når behandling med opioider er nødvendig (1). Tidligere har man skelnet mellem svage og stærke opioider, og odontologiske smertevejledninger anbefaler fortsat tramadol og kodein før morfin (28). Men da alle opioider er stærke smertestillende og afhængighedsskabende, anvendes denne opdeling ikke mere (1). Desuden er tramadol og kodein kategoriseret som paragraf 4-lægemidler i lighed med morfin samt de

## Interaktioner med tramadol

Lægemiddel	Konsekvens	Håndtering
Marevan	Øget INR/blødningsrisiko	Hyppigere INR-måling
Cymbalta, Xeristar	Nedsat analgetisk effekt, serotonin toxicitet*	Undgå kombinationen
SSRI - fluoxetin, paroxetin	Nedsat analgetisk effekt, serotonin toxicitet*	Undgå kombinationen
SSRI - citalopram, escitalopram, sertraline	Serotonin toxicitet*	Informér om bivirkninger
Terbinafin	Nedsat analgetisk effekt	Undgå kombinationen
Zyban	Øger risiko for kramper	Forsigtighed ved epilepsi
Serenase, nozinan, trilafon	Nedsat analgetisk effekt	Overvej andet analgetikum
Mirtazapin, venlafaxin	Serotonin toxicitet*	Informér om bivirkninger

\*Serotonin toxicitet: agitation, tremor, klonus, hyperreflexi, svedtendens

**Table 3.** Vigtige interaktioner for tramadol og de forskellige potentielle komplikationer og håndterings muligheder.  
**Table 3.** Important interactions for tramadol and the potential complications and handling strategies.

øvrigt opioider, og er derfor alle under overvågning af Lægemiddelstyrelsen (29). Når tandlægen ordinerer opioider til patienter, bør det være i mindst mulig pakning. Hvis patienten ønsker en fornyelse af recepten, skal patienten gå til egen læge. Dette er vigtigt for at undgå fænomenet ”doctor shopping”, som netop er en risiko ved udskrivelse af afhængighedsskabende lægemidler.

Ulemperne ved kodein og tramadol er, at de er såkaldte ”prodrugs”. Det betyder, at en metabolisering af enzymet CYP2D6 er nødvendig før at stoffet bliver aktivt. Cirka 10 % af en befolkning med kaukasisk oprindelse omdanner lægemidlerne langsomt via dette enzym og har derfor ringe eller ingen effekt af lægemidlerne (1). Risikoen for bivirkninger er imidlertid den samme.

Tramadol er udover at være et ”prodrug” også en dual-action-agonist. Det virker både på opioid-receptorerne og hæmmer yderligere genoptagelsen af noradrenalin og serotonin i CNS. Dermed kan tramadol give serotonerge bivirkninger som eksempelvis konfusion, agitation, tremor, diarré, svedtendens og hjerte-banken. Risikoen herfor er større ved kombination med antidepressiva med serotonerg effekt, hvor et serotonergt syndrom kan forekomme. I sjældne tilfælde kan der opstå komplikationer som rabdomyolyse, dissemineret intravaskulær koagulation, arytmier og død (30). Tabel 3 angiver i hvilke tilfælde årvågenhed for tramadol bør udvises, og hvornår tramadol er kontraindiceret. En af årsagerne til at tramadol har vundet udbredt anvendelse i postoperativ smertebehandling er, at der har været den opfattelse, at tramadol var ledsaget af mindre postoperativ kvalme end morfin. Denne antagelse er imidlertid ikke korrekt, idet enkelte studier sågar har vist øget forekomst af postoperativ kvalme og svimmelhed sammenlignet med morfin (31,32).

### II) forsigtighedsregler

Da opioider kan forårsage respirationsdepression skal man være påpasselig ved ordination til lungesyge patienter eks. med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Desuden bør dosis nedsættes ved nedsat nyrefunktion. Man bør have risikoen for fysisk og

psykisk afhængighed in mente, og derfor undgå ordination til patienter, som kunne være i risiko herfor. Patienter i opioidbehandling skal informeres om kørselsforbud under behandling.

Ved overdosering af opioider kan antidoten naloxon anvendes og ved mistanke herom, henvises patienten til nærmeste sygehus. Naloxon har en meget hurtig og effektiv virkning. Patienter med konstateret overdosering bør monitoreres efter administrering af naloxon da halveringstiden er kort og rebound af overdoseringen kan opstå.

### III) interaktioner

Af interaktioner med anden medicin skal man være opmærksom på medicin, der påvirker CNS og dermed øger risiko for bevidsthedssvækkelse og respirationsdepression. Eksempelvis benzodiazepiner, sederende antihistaminer og alkohol. Ligeledes kan virkningen af hypnotika, tricykliske antidepressiva og antipsykotika forstærkes (30).

For konkrete doseringsforslag med opioider se Tabel 1.

### DISKUSSION

Smertebehandling kan være kompleks. Derfor er det vigtigt, at en systematisk tilgang til problemstillingen anvendes. Først skal eventuel kausal behandling udføres hvis muligt, dernæst er det væsentligt at kunne vurdere den forventede intensitet af smerten. Overordnet er paracetamol i monoterapi førstevalg, grundet en lav bivirkningsprofil, men vil i mange tilfælde være insufficiens smertedækkende. Supplering med NSAID er en god strategi for bedre smertedække, men er behæftet med en bred bivirkningsprofil, hvorfor opmærksomhed på interaktioner og kontraindikationer er essentiel. Behandling med opioider er sjældent nødvendigt, men kan i visse situationer være det. Supplering med morfin kan gøres sammen med paracetamol og NSAID, hvis ikke en kontraindikation er til stede. Morfin udskrives i mindste pakning og ved behov for yderligere smertedække skal egen læge kontaktes, såfremt der ikke findes anden årsag til smerterne. ▶

Der har gennem adskillige år hersket den opfattelse, at tandlæger ikke er berettiget til at ordinere morfin. Tandlæger har imidlertid fuld ordinationsret inden for deres relevante virksomhedsområde, hvorfor dette ikke er korrekt. Opioider skal håndteres med omtanke, og bør i odontologisk regi kun sjældent være indiceret. På samme måde er det en hyppig misforståelse, at præparaterne tramadol og kodein er en "mellemting" inden anvendelsen af rene opioidagonister. Måske bærer benævnelserne "svage opioider" ved til denne opfattelse, men det er vigtigt at erkende, at det virksomme stof i tramadol og kodein er morfin. Den relativt lave dosis af morfin i tramadol og kodein medfører imidlertid en risiko for lav eller ingen analgetisk effekt kombineret med en bredere bivirkningsprofil, der nødvendiggør et større farmakologisk indblik i medicinske interaktioner og forsigtighedsregler.

På smerteklinikker og inden for anæstesiologien er der konsensus om, at morfin bør være første valg, når der er behov for anvendelse af opioider. Dette skyldes dels at morfin er et velkendt lægemiddel, hvor effekt og bivirkninger er veldokumenterede sammenlignet med prodrugs som tramadol og kodein. Dels kan der også være en ikke uvæsentlig effekt på patientens adfærd og compliance, da de syntetiske opioider ofte har et navn, der ikke vil få patienten til at realisere, at vedkommende behandles med et opioid.

#### PATIENTEKSEMPLER

De præsenterede patienteksempler er konstruerede tilfælde. De er tænkt som værende illustrative overvejelser, da en konkret generalisering ikke ville kunne tage højde for flere indvirkende faktorer. Ved komplicerede tilfælde, som eksempel 4, anbefales inddragelse af egen læge eller sparring og rådgivning ved den regionale lægemiddelrådgivning.

#### Eksempel 1

En patient med akut pulpitis henvender sig med stærke smerter. Patienten er sund og rask og tager ingen medicin.

#### Behandlingsvejledning

I en sådan situation iværksættes endodontisk behandling og patienten ordineres smertestillende medicin i form af 1.000 mg paracetamol og 400 mg ibuprofen ved behov max. 4 gange dagligt.

#### Eksempel 2

En patient skal have fjernet sin tredjemolar i underkæben kirurgisk. Tandens tand er impakteret og knoglefjernelse samt deling er nødvendigt. Patienten er sund og rask og tager ingen medicin.

#### Behandlingsvejledning

Præoperativt gives 1.000 mg paracetamol og 400 mg ibuprofen. Postoperativt er det en god strategi at bede patienten om at tage 1.000 mg paracetamol og 400 mg ibuprofen max. 4 gange dagligt de 3 efterfølgende dage og herefter efter behov.

#### Eksempel 3

En 65-årig patient har fået foretaget bilateral kirurgisk fjernelse af underkæbens tredjemolarer. Tre dage postoperativt

møder patienten op på klinikken med stærke smerter bilateralt. Der diagnosticeres dry socket i venstre side og infektion i højre side. Patienten klager ud over smerter om trismus, feberfornemmelse, dårlig nattesøvn og vanskeligheder ved spisning. Patienten får en del medicin herunder fluoxetin (SSRI), clopidogrel og omeprazol da patient lider af reflux og tidligere kendt med GI ulcus.

#### Behandlingsvejledning

Udover at behandle patientens infektion og dry socket, bør eventuel medicinering med NSAID undgås grundet historik med GI ulcus og behandling med trombocythæmmer (clopidogrel). Hvis NSAID skønnes nødvendigt, og der ikke er over to risikofaktorer herfor, jf. Tabel 1, kan det benyttes kortvarigt sammen med PPI profylaktisk. For at lindre patientens smerter kan derfor gives 1.000 mg paracetamol 4 gange dagligt kombineret med 5-10 mg morfin max. 6 gange dagligt.

Denne case understreger vigtigheden af farmakologiske interaktioner og hvorfor morfin er førstevalg. Da pt er i behandling med fluoxetin skal tramadol undgås, da der er risiko for nedsat analgetisk effekt samt serotonin toxicitet.

#### Eksempel 4

En 50-årig patient skal have foretaget en større rekonstruktion med implantater. Patienten skal have fjernet 8 tænder i overkæben og 4 i underkæben. Dertil skal immediat indsættes 4 implantater i overkæben med sinusløft samt 2 implantater i underkæben. Patienten har rygproblemer og har igennem de sidste 5 år fået 30 mg depot morfin (contalgin) samt 3 x 400 mg ibuprofen dagligt i svære smerteperioder.

#### Behandlingsvejledning

Patienter i langvarig opioidbehandling kan være vanskelige at smertebehandle postoperativt på grund af ændret opioidrespons i form af opioidtolerans eller opioidinduceret hyperalgesi. Som udgangspunkt skal nuværende medicin fortsat tages fast. Vanlig opioid dosis øges med 25-50 % ved ophør af lokalnæstetika effekt. Heraf kan mindst 10 % af døgndosis gives som p. n. af kortvirkende opioid. Det kan være nødvendigt at revurdere patientens samlede behov en gang i døgnet, og den samlede døgndosis omlægges til langtidsvirkende opioid fordelt på 2-3 lige store doser med lige lange intervaller. Ud over fokus på øgning af vanligt opioid kan multimodal smertebehandling med paracetamol, NSAID, gabapentin eller pregabalin samt evt. steroid være indiceret. Det anbefales at tandlægen i sådanne komplicerede tilfælde konfererer den tentative smertebehandling med behandlende læge før den iværksættes. Der kan således være behov for særlige forholdsregler ved indkøring af fx gabapentin eller pregabalin.

Forslag til konkret behandling: vanlig behandling som er contalgin 15 mg x 2 øges til 20 mg x 2 kortvarig periode (fx 5 dage) med morfin 5 mg pn højst hver 4 time. Opfordre patienten til at ringe til egen læge eller lægevagt ved manglende smertestillende effekt det første døgn.

Artiklens indhold og anbefalinger er tiltrådt af Dansk Selskab for Oral og Maxillofacial Kirurgi (DSOMK). ♦

## THE USE OF OPIOIDS IN THE TREATMENT OF ACUTE PAIN IN DENTAL PRACTICE

Management of pain in dentistry involves the ability to predict pain intensity after dental procedures and when present to reveal the origin of pain, estimate pain intensity, and provide an effective protocol for pain management. To accomplish this goal, it is essential to appreciate basic pharmacological mechanisms to recommend regimens for effective pain management. This article reviews the pharmacological

management of acute nociceptive pain, and the mechanism of action and relative efficacy of the most frequently used analgesics. In accordance with the official guidelines from the Danish National Board of Health for treatment of acute pain, the use of morphine is recommended as first choice rather than the prodrugs codeine or tramadol when opioid treatment is indicated. Furthermore, specific dosage suggestions for the different analgesics are presented and exemplified through hypothetical patient cases.

## LITTERATUR

- SUNDHEDSSTYRELSEN. Rationel farmakoterapi. Smerteguide 2019 (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Smerteguide.ashx?la=da&hash=050182544A4C3E838526E959642071873D066370>.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Rationel farmakoterapi. Akutte muskuloskeletale smerter 2019 (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/anbefalinger/den-nationale-rekommandationsliste-nrl/akutte-muskuloskeletale-smerter>.
- Ong CKS, Seymour RA, Lirk P et al. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010;110:1170-9.
- Moore RA, Derry S, Aldington D et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD008659. skal 2015 stå 2 gange?
- Aminoshariae A, Kulid JC, Donaldson M et al. Evidence-based recommendations for analgesic efficacy to treat pain of endodontic origin: A systematic review of randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc* 2016;147:826-39.
- Moore AE, Barden J, McQuay H. Bandolier's little book of pain. Oxford: University Press, 2003.
- BANDOLIER. The Oxford league table of analgesic efficacy. (Set 2020 oktober). Tilgængelig fra: URL: <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html#:~:text=The%20Oxford%20League%20Table%20of,with%20moderate%20to%20severe%20pain>.
- Werner MU, Arendt-Nielsen L, Finnerup NB. Smerter - en lærebog. 4 ed. København: FADL's Forlag, 2019.
- Cetira Filho EL, Carvalho FSR, de Barros Silva PG et al. Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48:293-307.
- Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *J Am Dent Assoc* 2013;144:898-908.
- Derry C, Derry S, Moore RA et al. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001548. Her står 2009 kun 1 gang?
- O'Sullivan LM, Ahmed N, Sidebottom AJ. Dental pain management - a cause of significant morbidity due to paracetamol overdose. *Br Dent J* 2018;224:626-4.
- Siddique I, Mahmood H, Mohammed-Ali R. Paracetamol overdose secondary to dental pain: a case series. *Br Dent J* 2015;219:E6.
- Bailey E, Worthington HV, van Wijk A et al. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004624.
- Menhinick KA, Gutmann JL, Regan JD et al. The efficacy of pain control following nonsurgical root canal treatment using ibuprofen or a combination of ibuprofen and acetaminophen in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Endod J* 2004;37:531-41.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010210.
- MEDICIN.DK - PROFESSIONEL. Dansk Lægemiddel Information A/S. Pamol (paracetamol): Dansk Lægemiddelinformation. (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1190>
- MEDICIN.DK - PROFESSIONEL. Dansk Lægemiddel Information A/S. Paracetamol (forgiftning). (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/31566619>. Brøsen K, ed. Basal og Klinisk Farmakologi. 6 ed. København: FADL's Forlag, 2019.
- LÆGEMIDDELSTYRELSEN. Interaktionsdatabasen. (Set 2020 oktober). Tilgængelig fra: URL: <http://www.interaktionsdatabasen.dk/>
- DANSK CARDIOLOGISK SELSK-AB. Farmaka og kardiovaskulære komplikationer. (Set 2020 oktober). Tilgængelig fra: URL: <https://www.cardio.dk/farmaka>
- Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD et al. Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:94-105.
- Fricke JR, Jr., Angelocci D, Fox K et al. Comparison of the efficacy and safety of ketorolac and meperidine in the relief of dental pain. *J Clin Pharmacol* 1992;32:376-84.
- Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA et al. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther* 2004;26:2003-14.
- Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U et al. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. *Pain* 1996;67:335-43.
- MEDICIN.DK - PROFESSIONEL. Dansk Lægemiddel Information A/S. SSRi: Dansk Lægemiddelinformation. (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/243058>
- Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM et al. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *Cmaj* 2007;177:347-51.



- 28.** MEDICIN.DK - PROFESSIONEL. Dansk Lægemiddel Information A/S. Odontologisk medicinvejledning: Dansk Lægemiddelinformation. (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Speciallemner/Emner/318601#a000>
- 29.** LÆGEMIDDELSTYRELSEN. Ny udleveringsstatus for visse opioidtræder i kraft den 1. januar 2018 (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/ny-udleveringsstatus-for-visse-opioider-traeder-i-kraft-den-1-januar-2018/>
- 30.** MEDICIN.DK - PROFESSIONEL. Dansk Lægemiddel Information A/S. Dolol (Tramadol) 2020 (Set 2020 september). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1986>.
- 31.** Ng KF, Tsui SL, Yang JC et al. Increased nausea and dizziness when using tramadol for postoperative patient-controlled analgesia (PCA) compared with morphine after intraoperative loading with morphine. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:565-70.
- 32.** Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D et al. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth* 1998;45:435-42.