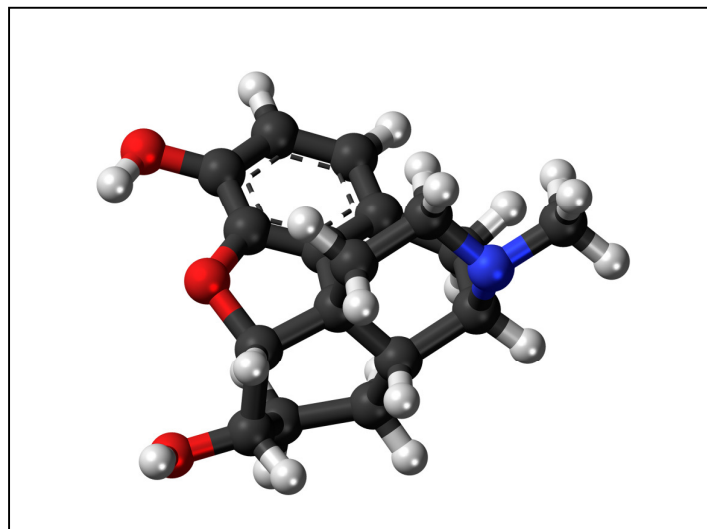




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Påverkar smärta toleransutvecklingen vid opioidbehandling?

Daniel Goncalves



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:50

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Påverkar smärta toleransutvecklingen vid opioidbehandling?

Does pain affect the development of tolerance during opioid treatment?

Daniel Goncalves

Handledare:

Carina Ingvast-Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Jynto (CC0) via Wikimedia Commons

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:50
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: opioid*, tolerans, smärta, morfin, fentanyl, metadon

Key words: opioid*, tolerance, pain, morphine, fentanyl, methadone

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder.....	3
Litteraturoversikt.....	4
Verkningsmekanism och effekter.....	4
Mekanismer för toleransutveckling.....	4
Endogena opioider.....	5
Metoder för att mäta toleransutveckling.....	5
Metoder för att framkalla tolerans.....	6
Inverkan av smärta på toleransutvecklingen.....	6
Nociceptiv smärta.....	7
Neuropatisk smärta.....	8
Toleransutveckling mot olika opioider.....	8
Diskussion.....	9
Slutsatser.....	10
Referenser	11

SAMMANFATTNING

Opioidtolerans innebär att dos-responskurvan är förskjuten åt höger. Det krävs en högre dos för att uppnå samma effekt som tidigare efter att toleransutveckling har uppstått. Tolerans utvecklas efter första administreringen och kan kvarstå under lång tid. Därför är det förvånande att flera studier ifrån kliniska situationer på humansidan visar att tolerans vid opioidbehandling många gånger är ringa eller uteblir.

Syftet med den här studien är att undersöka betydelsen av smärta för toleransutveckling vid opioidbehandling samt om toleransutveckling skiljer sig åt mellan olika opioider.

När opioidreceptorn har aktiverats av en agonist fosforlyseras den vilket leder till att den bli desensitierad. Fosforlyserade receptorer kan sedan endocytoseras och antingen brytas ned eller resensitieras. Olika opioider har varierande förmåga att stimulera de aktiverade opioidreceptorerna till endocytos och resensitiering. Många av de opioider som används kliniskt stimulerar obetydligt till endocytos. Morfin och buprenorfin stimulerar i princip inte alls de aktiverade opioidreceptorerna till endocytos medan fentanyl och metadon gör det till viss del. Det går att minska toleransutvecklingen genom att administrera morfin tillsammans med en låg dos av en annan opioid med bättre endocytosstimulerande förmåga. Morfin tillsammans med små doser metadon, fentanyl eller etorfin har visats ge en ökad endocytosaktivitet och minskad toleransutveckling.

Vid smärta frisätts endogena opioider, så kallade endorfiner. Endorfinerna har en stark endocytosstimulerande effekt, och skulle kunna förklara en lägre grad av toleransutveckling vid opioidbehandling i samband med smärta.

Toleransutvecklingen skiljer sig åt vid behandling med olika opioider i närvaro av smärta. Möjligen på grund av att olika opioider har varierande förmåga att stimulera till endocytos och resensitiering av opioidreceptorn. Vid behandling med fentanyl ses en högre grad av toleransutveckling än för behandling med morfin eller oxykodon. Behandling med metadon ger lägre grad av toleransutveckling än behandling med morfin.

När toleransutvecklingen vid smärta har jämförts med toleransutvecklingen utan smärta är resultaten motsägelsefulla. Morfin är den opioid som studerats mest i samband med smärta och toleransutveckling. En del studier har visat på en minskad tolerans medan andra har visat att toleransutvecklingen ökar. Metoderna för att framkalla tolerans och för att mäta toleransutvecklingen har varierat mellan de olika studierna vilket gör det svårt att jämföra och väga resultat mot varandra.

Slutsatsen är att viss evidens finns för att olika opioider troligtvis har varierande förmåga att framkalla toleransutveckling. Däremot är resultaten motsägelsefulla angående smärtas betydelse för toleransutveckling i samband med opioidbehandling. Det finns viss evidens för att smärta kan ge en minskad toleransutveckling mot morfin, men konsensus saknas.

SUMMARY

Opioid tolerance denote a shift of the dose - response curve to the right, meaning a higher dose will be required to achieve the same effect after the development of tolerance has occurred. Tolerance develops after first administration of an opioid and can persist for a long time. Therefore, it is surprising that several studies in the clinical setting show tolerance development during opioid therapy often is minor or absent.

The purpose of this study is to examine the role of pain in development of tolerance during opioid therapy and investigate whether the development of tolerance differs between opioids.

When the opioid receptor is activated by an agonist it will be phosphorylated causing a desensitized receptor. Endocytosis of the desensitized receptor may lead to the receptor either being down regulated or resensitized. Different opioids have varying ability to stimulate the activated opioid receptors to endocytosis and resensitizing. Many of the opioids that are used in the clinical setting stimulate endocytosis insignificantly. Morphine and buprenorphine almost lack the ability to stimulate activated opioid receptors to endocytosis while fentanyl and methadone do to some degree. Several studies have shown it is possible to reduce the development of tolerance by administering morphine together with a low dose of another opioid with better ability to stimulate endocytosis. Morphine along with a small dose of methadone, fentanyl or etorphine has been shown to provide increased endocytosis and reduced development of tolerance.

During pain the endogenous opioids are released – the endorphins. Endorphins have a strong ability to stimulate endocytosis, and therefore they could be one of the reasons behind a reduced tolerance development during opioid therapy associated with pain.

Comparative studies have shown that the development of tolerance differed between different opioids. This is supported by observations in a retrospective clinical study and by several studies showing that different opioids have varying abilities to stimulate endocytosis and resensitizing of the opioid receptor. The development of tolerance in the presence of pain has been compared to the development of tolerance without pain in several studies - with inconsistent results. Morphine is the best studied opioid in connection with pain on the development of tolerance. Some studies have shown a decreased tolerance development while others have shown an increased development of tolerance. Methods for inducing tolerance and for measuring development of tolerance have varied from study to study, which might explain some of the differences.

While there is some evidence supporting the theory that pain has significance for the development of tolerance to morphine the inconsistency makes it impossible to draw a general conclusion regarding the impact of pain on development of tolerance. However I came to the conclusion that there is a difference in development of tolerance between different opioids. Fentanyl seems to develop tolerance at a higher rate than morphine or oxycodone while methadone seems to develop tolerance at a lower rate than morphine.

INLEDNING

Vid opioidtolerans är dos – respons kurvan förskjuten åt höger. Därmed krävs det en högre dos än tidigare för att uppnå samma effekt efter det att toleransutveckling skett.

Toleransutveckling är problematiskt eftersom opioider både är en av de mest effektiva och mest använda smärtlindrande preparaten (DuPen et al., 2007). Utvecklas tolerans försämras möjligheten att smärtlindra, särskilt som toleransutveckling kan ske redan efter första administreringen och kan signifikant försämra den analgesiska effekten (Horvath et al., 2005). Toleransen kan kvarstå under lång tid. Tecken på tolerans har påvisats upp till 180 dagar efter avslutad behandling (Kornetsky and Bain., 1968).

Med tanke på ovanstående så är det förvånande att det finns flera studier som visar att toleransutveckling mot använd opioid många gånger uteblir eller är förhållandevis liten (Chapman and Bradshaw, 2013; Collett, 1998). När patienter med långvariga icke maligna smärttillstånd behandlas med opioider sker endast en måttlig ökning i dos. När morfin, oxykodon och fentanyl jämfördes var dosökningen störst i de patienter som behandlades med fentanyl, och minst i de patienter som behandlades med morfin. Hos patienter med maligna tillstånd, som till exempel olika former av cancer, ses en kraftigare ökning av opioiddoser men det är troligtvis en konsekvens av ökande smärta när sjukdomen fortskrider (Collett, 1998).

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om förekomst av smärta minskar toleransutvecklingen hos djur som behandlas med opioider samt om olika opioider har olika tendens till toleransutveckling?

MATERIAL OCH METODER

Sökningar i databaserna Web of Science och PubMed har använts som främsta informationskälla. Sökord var olika kombinationer av opioid*, morphine, metadone, buprenorphine, fentanyl, tolerance, pain, nociception, antinociception, postoperative, perioperative, preoperative, operative. Filtrering efter veterinärmedicinska artiklar användes vid vissa utav sökningarna. Referenslistorna hos utvalda artiklar genomsöktes efter ytterligare relevanta artiklar.

Utöver sökningar i databaser användes även boken Rang and Dale's pharmacology, 7e upplagan (2012).

LITTERATURÖVERSIKT

Toleransutveckling kan ske redan vid den första administrationen av opioider (Hashimoto et al., 2006; Horvath et al., 2005; Ho et al., 1999; Collett, 1998; Rosenfeld and Burks, 1977; Kornetsky and Bain, 1968). Detta visades exempelvis i ett experiment där råttor först fick en morfininjektion (10 mg/kg) intraperitonealt. Sedan testades deras smärtekänslighet i ett tailflick test, vilket går ut på att svansen sänks ned i varmt vatten och tiden tills att råttan drar undan svansen mäts. Morfininjektion och test utfördes två gånger med sju dagars mellanrum. Vid den andra mätningen var de tidigare morfinbehandlade råttornas antinociception (smärttålighet) signifikant lägre jämfört med kontrollgruppen. Kontrollgruppen hade behandlats med koksalt vid första tillfället och fick följaktligen morfin för första gången vid andra tillfället. Råttorna visade således tecken på toleransutveckling redan efter en injektion (Horvath et al., 2005).

Verkningsmekanism och effekter

De olika opioidreceptorerna (μ , κ , δ och ORL_1) är G-proteinlänkade receptorer som framförallt finns i centrala nervsystemet, men även i det perifera. När de aktiveras leder det till en inhibering av adenylatcyklas, vilket i sin tur minskar produktionen av cAMP. Minskande nivåer av cAMP innebär att kalciumkanalerna i synapsen inte öppnas, och därmed inhiberas frisättningen av presynaptiska signalsubstanser. Aktivering av opioidreceptorn medför även att kaliumjonkanaler i neuronets cellmembran öppnas, vilket leder till en hyperpolarisation av nervcellen, och därmed till minskad postsynaptisk signalering. Alla de fyra olika opioidreceptorerna delar dessa cellulära effekter (Rang et al., 2012).

På spinal nivå leder den minskade excitabiliteten till inhiberad transmission av nociceptiva signaler. Centralt aktiveras dessutom inhibitoriska nervbanor som utgår ifrån PAG (*Periaqueductal gray*, en region i mesencephalon). Aktiveringen sker genom att opioidreceptorer inhiberar signaleringen i inhibitoriska neuron vilka verkar på PAG. Därmed uppstår en excitatorisk effekt. Periferi inhiberar opioider signaleringen i nociceptiva afferenta neuron (Rang et al., 2012).

Mekanismer för toleransutveckling

Alla G-proteinlänkade receptorer desensitieras, genom en *feedback* mekanism, när de exponeras för sin ligand. Desensitiering sker genom att den intracellulära delen av opioidreceptorn fosforlyseras av specifika kinaser för G-proteinkopplade receptorer. Proteinet β -arrestin kan sedan binda till den fosforlyserade receptorn och blockera interaktionen med resten av signalkaskaden (Drake et al., 2006). Bindningen av β -arrestin är nödvändigt för att endocytos av den desensitierade opioidreceptorn ska ske (Ferguson, 2001). När en opioidreceptor har endocyterats, kan den antingen defosforlyseras och återföras till cellmembranet, där den återigen kan aktiveras av en agonist. Den endocyterade opioidreceptorn kan även överföras till en lysosom och brytas ned, vilket leder till en nedreglering av antalet uttryckta receptorer. Vilken av dessa två vägar som aktiveras har betydelse för toleransutvecklingen (Zastrow et al., 2003).

Endocytos och resensivering motverkar uppkomsten av tolerans (Koch et al., 2005). Det finns stora skillnader i graden av endocytos och resensivering beroende på vilken substans som receptorerna utsätts för. Många av de opioider som används kliniskt stimulerar obetydligt till endocytos. Morfin och buprenorfin stimulerar inte μ -receptorn till märkbar endocytos. Däremot stimulerade metadon och fentanyl opioidreceptorn till endocytos, även om de inte var lika effektiva på detta som de endogena liganderna. Förmågan att stimulera till endocytos var inte knuten till opioidens potens (Keith et al., 1998).

Endogena opioider

Redan 1975 visade Hughes och Kosterlitz att det finns endogena substanser som aktiverar opioidreceptorerna. Dessa tillhör en grupp peptider som kallas endorfiner. De har liknande effekt som opioider och frisätts bland annat vid smärta (Rang et al., 2012). Det finns tre olika typer av endorfiner, β -endorfin som är ligand till μ -receptorn, met-enkephalin är ligand till δ -receptorn och dynorphin är ligand till κ -receptorn (Grossman et al. 1983).

Endogena opioider i låga koncentrationer kan öka morfins förmåga att få opioidreceptorn att endocyteras och reaktiveras, och därmed förebygga tolerans mot morfin (Hashimoto et al., 2006; Koch et al., 2005). Orsaken är att endorfinerna, till skillnad från morfin är fulla agonister med har god förmåga att få opioidreceptorn att endocyteras. Opioidreceptorer bildar dimer- eller oligomer-komplex, och det kan räcka med en av receptorerna i komplexet stimuleras till endocytos för att hela komplexet ska kunna endocyteras. Endorfinerna kan därmed hjälpa en morfinaktiverad opioidreceptor att endocyteras. (Hashimoto et al., 2006; He and Whistler, 2005; Keith et al., 1998).

METODER FÖR ATT MÄTA TOLERANSUTVECKLING

Olika metoder används för att mäta analgetisk effekt före och efter toleransutveckling, (tabell 2). Försämring i den antinociceptiva effekten studeras, antingen direkt eller via beteendeförändringar (Gutstein et al., 1995; Uhelski et al., 2011). Det går även att mäta toleransutveckling genom att undersöka temperaturändringar (Rosenfeld and Burks, 1977).

En metod för att mäta minskning i antinociception är att använda ett så kallat *tail flick* test. Försöksdjuret injiceras med en opioid och utsätts sedan för någon form av smärtsamt stimuli via svansen. Dessa stimuli kan vara mekaniska som till exempel tryck, eller termiska som till exempel en värmelampa. Tiden tills dess att försöksdjuret drar undan svansen mäts (responstid) och ger ett mått på hur stor antinociceptiv effekt den aktuella opioiden utövar. Genom att jämföra responstid före och efter det att försöksdjuret har genomgått en opioidbehandling erhålls ett mått på den toleransutveckling som skett (Vaccharino et al., 1993). En annan metod är att trycka på en av försöksdjurets tassor och mäta vilket tryck som krävs innan försöksdjuret drar undan tassan (Zollner et al., 2008). Den här typen av metoder måste ofta bryta testen efter en förutbestämd tid eller vid ett förutbestämt tryck för att undvika vävnadsskador hos försöksdjuren. Avbrotten kan maskera eventuella skillnader i toleransutveckling, särskilt om den dos som används i försöket ger en hög grad av smärtlindring. Ytterligare metoder är att studera beteendeförändringar som markör för smärta

och även antinociceptiv effekt. Ett exempel på en sådan metod är formalintest, där formalin injiceras i en av tassarna på försöksdjuret för att framkalla smärta. Efter smärtlindring exempelvis med en opioid observeras graden av smärtbeteenden som djuret uppvisar (gentemot tassen). Genom att upprepa formalintestet efter en toleransframkallning och jämföra mängden smärtbeteenden erhålls ett mått på toleransutveckling. Motsägelsefulla resultat kan förekomma beroende på vilken test som används. Samma dos morfin ger till exempel upphov till tecken på tolerans i ett tailflicktest men inte i ett formalintest (Abbott et al., 1981).

METODER FÖR ATT FRAMKALLA TOLERANS

För att framkalla toleransutveckling används olika toleransframkallande doseringsregimer (tabell 1) (Iwai et al., 2012; Vaccarino et al., 1993).

Tabell 1. Skillnader i administreringsform och dos i studier gällande toleransutveckling mot morfin

Studie	Administreringsform	Dos	Tid
Iwai et al., (2012)	subkutan injektion	10 mg/kg	5 dagar
Zollner et al., (2008)	subkutan injektion	10 mg/kg x 2	5 dagar
Vaccarino et al., (1993)	subkutan injektion	25 mg/kg	3 dagar
Uhelski et al., (2011)	subkutan injektion	1/3/8 mg/kg x 2	5 dagar
Christensen and Kayser., (2000)	subkutan injektion	10 mg/kg x 2	4 dagar
Fernández-Dueñas et al., (2007)	subkutan pellet	75 mg	3 dagar
Gutstein et al., (1995)	subkutan pellet	75 mg	3 dagar
Ho et al., (1999)	intravenös infusion	2 mg/kg/h	8 h

Inverkan av smärta på toleransutvecklingen

Olika metoder för att mäta smärta och även vilken effekt smärtan hade för toleransutvecklingen sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2. Exempel på olika metoder för att mäta smärta och toleransutveckling mot morfin samt resultaten angående smärtans påverkan på toleransutveckling i de olika studierna

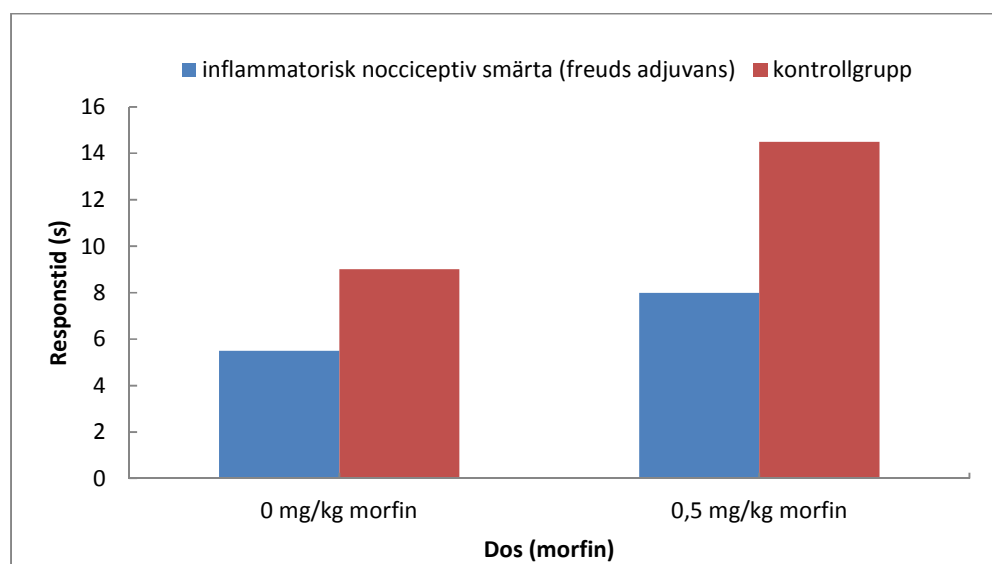
Studie	Test	Resultat
Iwai et al (2012)	mekaniskt (<i>tail pinch, latency</i>)	Försvagade tolerans
Zollner et al (2008)	mekaniskt (<i>paw pressure, latency</i>)	Försvagade tolerans
Vaccarino et al (1993)	termiskt (<i>tail flick, latency</i>), beteende (<i>formalin</i>)	Försvagade tolerans
Uhelski et al (2011)	mekaniskt (<i>paw pressure, latency</i>) beteende (<i>formalin</i>)	Förstärkte tolerans
Fernández-Dueñas et al (2007)	mekaniskt (<i>paw pressure, latency</i>)	Förstärkte tolerans
Gutstein et al (1995)	termiskt (<i>tail withdrawal</i>)	Förstärkte tolerans
Christensen and Kayser (2000)	mekaniskt (<i>paw pressure, vocalisation</i>), termisk (<i>struggle latency</i>)	Förstärkte tolerans

Nociceptiv smärta

Inflammatoriskt framkallad smärta

Morfinbehandling i samband med inflammatoriskt framkallad smärta leder till avsaknad av toleransutveckling eller lägre grad av toleransutveckling (Iwai et al., 2012; Zollner et al., 2008; Vaccarino et al., 1993). Försvagad tolerans har även påvisats efter centralt injicerat morfin (intracerebroventrikulärt och intrathecalt) i närvaron av nociceptiva stimuli, vilket tyder på att centrala mekanismer är involverade (Iwai et al., 2012). Avsaknaden av toleransutveckling föreslogs bero på att närvaron av endogena opioider leder till en ökad endocytos och recycling av opioidreceptorerna, samt bättre bevarad funktionalitet i μ -receptorn (Zollner et al., 2008). Endogena opioider frisätts periferi via immunceller som migrerar via cirkulationen ut i det inflammerade området (Stein et al., 2003).

Närvaron av nociceptiva stimuli, i form av en framkallad inflammation kan även förstärka toleransutvecklingen (Uhelski et al., 2011; Fernández-Dueñas et al., 2007; Gutstein et al., 1995). Den ökade toleransen kan bero på att djuren som utsätts för smärta blir hypersensitiva mot andra smärtekällor (Gutstein et al., 1995). Ett tailflicktest, det vill säga ett test där man mäter tiden till dess att djuren reagerar på ett smärtsamt stimuli, visar att djuren som utsätts för inflammatoriskt framkallad nociceptiv smärta genom injektion av Freunds adjuvans i en tass har en minskad reaktionstid även utan morfinpåverkan jämfört med kontrollgruppen som ej injicerats med Freunds adjuvans. Denna hyperalgesi reducerade effekten av morfin och kan därmed maskera en minskad toleransutveckling (figur 1).



Figur 1. Responstider innan och efter morfin gentemot nociceptiv stimuli (tailflicktest) hos råttor med och utan framkallad inflammatorisk reaktion (Gutstein et al 1995).

Smärta vid ett operativt ingrepp

Modeller som används för att framkalla smärta exempelvis med formalin och eller Freunds adjuvans kan bara delvis efterlikna den smärta som uppstår i kliniska situationer. Därför har sambandet mellan toleransutveckling och smärta även undersökts i modeller som mer liknar de kliniska situationer där opioider används, exempelvis pre- eller postoperativ smärtlindring.

Toleransutveckling efter kirurgiska ingrepp med opioider som postoperativ smärtlindring har utvärderats i ett mindre antal experimentella studier men resultaten är motsägelsefulla. Råttor som genomgått ett operativt ingrepp uppvisade signifikant bättre analgesisk effekt av en morfininfusion än kontrollgruppen som ej opererats (Ho et al., 1999). Det gick dock inte att påvisa någon signifikant skillnad i tolerans gentemot morfin tio dagar efter operation för råttor som fått buprenorfin som postoperativ smärtlindring jämfört med kontrollgruppen som undergått narkos och fått buprenofin men ej opererats (Curtin et al., 2009).

Neuropatisk smärta

Även vad gäller toleransutveckling i olika modeller för neuropatisk smärta är resultaten motsägelsefulla. Neuropatisk smärta har påvisats inhibera toleransutvecklingen mot morfin hos råttor av (Narita et al., 2013; Iwai et al., 2012). Neuropatisk smärta verkar dock inte alltid skydda mot toleransutveckling vid morfinbehandling utan kan till och med förstärka toleransutvecklingen (He et al., 2013; Narita et al., 2013; Christensen and Kayser, 2000). Hos råttor med neuropatisk smärta utvecklades tolerans mot opioiden loperamid, både vid lokal och vid systemisk administrering. Loperamid är främst en periferiot verkande opioid på grund av stark affinitet för P-glykoproteinpumpar vilka snabbt avlägsnar opioiden från CNS (He et al 2013).

TOLERANSUTVECKLING MOT OLIKA OPIOIDER

Toleransutvecklingen skiljer sig åt mellan olika opioider (Chapman and Bradshaw, 2013; Narita et al., 2013; Imai et al., 2006; Bulka et al., 2002). Möss med inflammatoriskt orsakad nociceptiv smärta behandlade med fentanyl utvecklade mer tolerans än de möss som behandlades med morfin eller med oxykodon (Narita et al., 2013; Imai et al., 2006). Fentanylbehandlade möss hade högre nivåer av fosforyliserade opioidreceptorer som inte genomgick endocytos än möss som behandlats med morfin (Imai et al., 2006). Möss behandlade med fentanyl som utsätts för neuropatisk smärta uppvisar en minskning i aktiverat G-protein i vävnadsprover jämfört med kontrollgruppen som ej utsatts för neuropatisk smärta vilket tolkades som tecken på tolerans. Denna skillnad observerades ej för möss vilka behandlades med oxykodon eller morfin. Råttor med neuropatisk smärta utvecklade en högre grad av tolerans mot morfin än mot metadon. Initialt gav substanserna likvärdig analgetisk effekt men efter 14 dagars upprepad dosering med bibehållen dos förlorade morfin i stort sett all sin analgetiska effekt. Metadon hade en signifikant försämrade effekt efter 14 dagars upprepad dosering. Effekten av metadon efter 21 dagars upprepad dosering var signifikant högre än effekten av morfin efter 14 dagars upprepad dosering (Bulka et al., 2002)

Knock out möss för β -endorfinen har en signifikant bättre bevarad analgetisk effekt av fentanyl efter sju dagars dosering än normala möss, vilket tyder på att β -endorfin är inblandat i toleransutvecklingen mot fentanyl (Narita et al., 2013). Detta är förvånande då β -endorfin även leder till minskad toleransutveckling mot morfin (Hashimoto et al., 2006; Koch et al., 2005).

DISKUSSION

Frågan om smärtan påverkar uppkomsten opioidtolerans är mycket komplex och det är svårt att få ett entydigt svar. Det finns studier som tyder på att nociceptiv smärta minskar toleransutvecklingen (Iwai et al., 2012; Zollner et al., 2008; Ho et al., 1999; Vaccarino et al., 1993). Andra studier visar att nociceptiv smärta inte påverkar (He et al., 2013) eller förstärker toleransutvecklingen (Uhelski et al., 2011; Curtin et al., 2009; Fernández-Dueñas et al., 2007; Gutstein et al., 1995). Även vad gäller neuropatisk smärta finns det motstridiga uppgifter, där en del tyder på att toleransutvecklingen försvagas av neuropatisk smärta (Iwai et al., 2012), andra pekar på att neuropatisk smärta förstärker toleransutvecklingen (Christensen and Kayser, 2000).

Det finns jämförande studier som tyder på att det är skillnad i toleransutveckling mellan olika opioider under påverkan av smärta. Toleransutvecklingen är starkare mot fentanyl än mot morfin och oxykodon (Narita et al., 2013; Imai et al., 2006). Morfin i sin tur leder till starkare toleransutveckling än metadon (Bulka et al., 2002). Detta stöds utav de kliniska observationerna i en retrospektiv studie där större doseskalering ses hos de patienter som behandlas med fentanyl än hos de som behandlas med morfin eller oxykodon. Att det är skillnad i toleransutveckling för olika opioider stöds dessutom att olika opioider har varierande tendens till att stimulera opioidreceptorn till endocytos och resensitivering (Koch et al., 2005; Keith et al., 1998). Det är tänkbart att frisättning av β -endorfin i samband med smärta kan ha olika effekter på toleransutvecklingen beroende på vilken opioid som används. Detta stöds utav att *knock out* möss som saknar β -endorfin uppvisar mindre toleransutveckling mot fentanylän normala möss (Narita et al., 2013) samtidigt som β -endorfin ökar endocytos och därmed minskar toleransutvecklingen mot morfin (Koch et al., 2005).

Majoriteten av de studier som tas upp i den här litteraturstudien undersöker hur toleransutvecklingen mot morfin påverkas av smärta. De motsägelsefulla resultaten kan därmed inte förklaras på grund av substansskillnader. Däremot kan olika doseringsregimer för att framkalla tolerans (tabell 1) påverkat toleransutvecklingen vilket kan vara en förklaring till de skiftande resultaten som rapporterats. Kontinuerlig administrering av morfin gav mer toleransutveckling än akut eller periodisk administrering (Dighe et al., 2009). Två av studierna har använt sig utav inplantering av morfinspellets subkutant för att framkalla tolerans (Christensen and Kayser, 2000; Fernández-Dueñas et al., 2007). Dessa ligger som en depå och utsöndrar morfin kontinuerligt och borde därmed leda till en större toleransutveckling än exempelvis subkutana morfinitinjektioner. Bland de studier som använder sig av subkutana injektioner varierar doseringen väldigt mycket.

Även metoderna för att mäta tolerans skiljer sig åt mellan de olika studier som undersökt toleransutvecklingen mot morfin i samband med smärta (tabell 2). Olika metoder är olika känsliga, och därmed kan samma dos ge upphov till tecken på tolerans i ett test men inte i ett annat. Abbott et al (1981) visade att samma morfidos gav upphov till tecken på tolerans i ett tailflicktest, men inte i ett formalintest. Alla de metoder som används för att mäta toleransutveckling är indirekta metoder. De undersöker hur smärtekänslighet vid analgesi förändras. Därmed kommer andra faktorer än tolerans påverka resultatet. Ett exempel är

studien av Uhelski et al. (2011) där ett formalintest används.. Råttorna som studerades hade injicerats med FriendsFriends adjuvans i ena baktassen då man i studien ville undersöka om förekomsten av nociceptia stimuli påverkar toleransutvecklingen. När råttorna sedan injiceras med formalin i den andra tassen vid testtillfället noterades att observatörerna hade svårt att skilja på smärtbeteende riktade mot den formalininjicerade tassen och smärtbeteende riktat mot den tass som injicerats med Friends adjuvans. Således är det inte otänkbart att valet av testmetodik kan ha påverkat resultatet i studien. Ytterligare ett exempel på problemet med indirekta metoder är studien av Gutstein et al (1995) där försöksdjuren som utsätts för en inflammatoriskt framkallad smärta uppvisar en ökad smärtekänslighet än kontrollgruppen även när de inte är smärtlindrade (figur 1). Denna ökade smärtekänslighet anser författaren beror på hyperalgesi vilket orsakas som en del i den inflammatoriska processen. Hyperalgesi kräver ökad dos av opioid för analgesi och kan maskera en eventuellt minskad toleransutveckling och därmed påverka resultatet i studien.

Slutsatser

En av slutsatserna är att evidens finns för att toleransutvecklingen kan skilja mellan olika opioider. Exempelvis utvecklades tolerans snabbare mot fentanyl än mot morfin och snabbare mot morfin än metadon. Vad gäller smärtans påverkan på toleransutvecklingen är frågeställningen endast delvis besvarad. Morfin har oftast använts i dessa studier och resultaten är motstridiga, möjligen på grund av skillnader mellan studierna, vilket diskuteras ovan. På grund av dessa skillnader är slutsatsen att viss evidens finns att smärta kan påverka toleransutveckling men konsensus saknas.

REFERENSER

- Abbott, F.V., Franklin, K.B., Ludwick, R.J., Melzack, R., 1981. Apparent lack of tolerance in the formalin test suggests different mechanisms for morphine analgesia in different types of pain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15, 637–640.
- Bulka, A., Plesan, A., Xu, X.-J., Wiesenfeld-Hallin, Z., 2002. Reduced tolerance to the anti-hyperalgesic effect of methadone in comparison to morphine in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 95, 103–109. doi:10.1016/S0304-3959(01)00382-7
- Chapman, C.R., Bradshaw, D.H., 2013. Only modest long-term opioid dose escalation occurs over time in chronic nonmalignant pain management. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 27, 370–377. doi:10.3109/15360288.2013.846957
- Christensen, D., Kayser, V., 2000. The development of pain-related behaviour and opioid tolerance after neuropathy-inducing surgery and sham surgery. *PAIN* 88, 231–238. doi:10.1016/S0304-3959(00)00334-1
- Collett, B.J., 1998. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br. J. Anaesth.* 81, 58–68. doi:10.1093/bja/81.1.58
- Curtin, L.I., Grakowsky, J.A., Suarez, M., Thompson, A.C., DiPirro, J.M., Martin, L.B., Kristal, M.B., 2009. Evaluation of Buprenorphine in a Postoperative Pain Model in Rats. *Comp. Med.* 59, 60–71.
- Dighe, S.V., Madia, P.A., Sirohi, S., Yoburn, B.C., 2009. Continuous morphine produces more tolerance than intermittent or acute treatment. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 92, 537–542. doi:10.1016/j.pbb.2009.02.004
- Drake, M.T., Shenoy, S.K., Lefkowitz, R.J., 2006. Trafficking of G protein-coupled receptors. *Circ. Res.* 99, 570–582. doi:10.1161/01.RES.0000242563.47507.ce
- DuPen, A., Shen, D., Ersek, M., 2007. Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *Pain Manag. Nurs.* 8, 113–121. doi:10.1016/j.pmn.2007.02.004
- Ferguson, S.S.G., 2001. Evolving Concepts in G Protein-Coupled Receptor Endocytosis: The Role in Receptor Desensitization and Signaling. *Pharmacol. Rev.* 53, 1–24.
- Fernández-Dueñas, V., Pol, O., García-Nogales, P., Hernández, L., Planas, E., Puig, M.M., 2007. Tolerance to the Antinociceptive and Antiexudative Effects of Morphine in a Murine Model of Peripheral Inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322, 360–368. doi:10.1124/jpet.106.118901
- Gutstein, H.B., Trujillo, K.A., Akil, H., 1995. Does chronic nociceptive stimulation alter the development of morphine tolerance? *Brain Res.* 680, 173–179. doi:10.1016/0006-8993(95)00259-S
- Hashimoto, T., Saito, Y., Yamada, K., Hara, N., Kirihara, Y., Tsuchiya, M., 2006. Enhancement of morphine analgesic effect with induction of mu-opioid receptor endocytosis in rats. *Anesthesiology* 105, 574–580.
- He, L., Whistler, J.L., 2005. An opiate cocktail that reduces morphine tolerance and dependence. *Curr. Biol. CB* 15, 1028–1033. doi:10.1016/j.cub.2005.04.052
- He, S.-Q., Yang, F., Perez, F.M., Xu, Q., Shechter, R., Cheong, Y.-K., Carteret, A.F., Dong, X., Sweitzer, S.M., Raja, S.N., Guan, Y., 2013. Tolerance develops to the antiallodynic effects of the peripherally acting opioid loperamide hydrochloride in nerve-injured rats. *PAIN®* 154, 2477–2486. doi:10.1016/j.pain.2013.07.023

- Ho, S.T., Wang, J.J., Liaw, W.J., Lee, H.K., Lee, S.C., 1999. Surgical pain attenuates acute morphine tolerance in rats. *Br. J. Anaesth.* 82, 112–116. doi:10.1093/bja/82.1.112
- Horvath, G., Kekesi, G., Dobos, I., Klimscha, W., Benedek, G., 2005. Long-Term Changes in the Antinociceptive Potency of Morphine or Dexmedetomidine After a Single Treatment: *Anesth. Analg.* 101, 812–818. doi:10.1213/01.ane.0000166982.19796.ae
- Imai, S., Narita, M., Hashimoto, S., Nakamura, A., Miyoshi, K., Nozaki, H., Hareyama, N., Takagi, T., Suzuki, M., Narita, M., Suzuki, T., 2006. Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a state of pain. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 26, 183–192.
- Iwai, S., Kiguchi, N., Kobayashi, Y., Fukazawa, Y., Saika, F., Ueno, K., Yamamoto, C., Kishioka, S., 2012. Inhibition of morphine tolerance is mediated by painful stimuli via central mechanisms. *Drug Discov. Ther.* 6, 31–37.
- Keith, D.E., Anton, B., Murray, S.R., Zaki, P.A., Chu, P.C., Lissin, D.V., Monteillet-Agius, G., Stewart, P.L., Evans, C.J., von Zastrow, M., 1998. μ -Opioid receptor internalization: opiate drugs have differential effects on a conserved endocytic mechanism in vitro and in the mammalian brain. *Mol. Pharmacol.* 53, 377–384.
- Koch, T., Widera, A., Bartzsch, K., Schulz, S., Brandenburg, L.-O., Wundrack, N., Beyer, A., Grecksch, G., Höllt, V., 2005. Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance. *Mol. Pharmacol.* 67, 280–287. doi:10.1124/mol.104.004994
- Kornetsky, C., Bain, G., 1968. Morphine: single-dose tolerance. *Science* 162, 1011–1012.
- Narita, M., Imai, S., Nakamura, A., Ozeki, A., Asato, M., Rahmadi, M., Sudo, Y., Hojo, M., Uezono, Y., Devi, L.A., Kuzumaki, N., Suzuki, T., 2013. Possible involvement of prolonging spinal μ -opioid receptor desensitization in the development of antihyperalgesic tolerance to μ -opioids under a neuropathic pain-like state. *Addict. Biol.* 18, 614–622. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00354.x
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, M.J., Flower, J.R., Henderson, G., 2012. *Rang and Dale's pharmacology*. Elsevier/Churchill Livingstone, Edinburgh; New York.
- Rosenfeld, G.C., Burks, T.F., 1977. Single-dose tolerance to morphine hypothermia in the rat: differentiation of acute from long-term tolerance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 202, 654–659.
- Stein, C., Schäfer, M., Machelska, H., 2003. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat. Med.* 9, 1003–1008. doi:10.1038/nm908
- Uhelski, M.L., Boyette-Davis, J.A., Fuchs, P.N., 2011. Chronic inflammatory pain does not attenuate the development of tolerance to chronic morphine in adult male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 98, 325–330. doi:10.1016/j.pbb.2011.01.012
- Vaccarino, A.L., Marek, P., Kest, B., Ben-Eliyahu, S., Couret, L.C., Jr, Kao, B., Liebeskind, J.C., 1993. Morphine fails to produce tolerance when administered in the presence of formalin pain in rats. *Brain Res.* 627, 287–290.
- Zastrow, M. von, Svingos, A., Haberstock-Debic, H., Evans, C., 2003. Regulated endocytosis of opioid receptors: cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 348–353. doi:10.1016/S0959-4388(03)00069-2
- Zollner, C., Mousa, S.A., Fischer, O., Rittner, H.L., Shaqura, M., Brack, A., Shakibaei, M., Binder, W., Urban, F., Stein, C., Schafer, M., 2008. Chronic morphine use does not

induce peripheral tolerance in a rat model of inflammatory pain. *J. Clin. Invest.* 118, 1065–1073. doi:10.1172/JCI25911