

# Morfin mot andnöd vid KOL?

2023-11-23

Referat av **Linda Björkhem-Bergman**, överläkare och docent vid Stockholms Sjukhem och Karolinska Institutet och vetenskaplig ledare vid Palliativt kunskapscentrum

Referat av artikeln: Ekström M et al. **Effect of regular, low-dose, extended-release morphine on chronic breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – The BEAMS Randomized Clinical Trial.** JAMA 2022; 328(20):2022–2032.

Andnöd är ett av de symptom som patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) upplever som det svåraste och det som sänker livskvalitén mest. Även vårdpersonal rapporterar att önskan att kunna lindra andnöd hos patienterna har mycket hög prioritet när det gäller symptomlindring.

Vi vet sedan länge att kortverkande morfin är det läkemedel som har bäst effekt för att lindra akut andnöd hos patienter i livets slut, oavsett diagnos. Ofta används morfin även för att lindra mer kronisk andnöd hos patienter som tex lider av KOL. Inom detta område är kunskapsläget mer oklart. Därför gjordes en stor klinisk studie där man ville testa om långverkande morfin i låg dos kunde minska andnöd hos patienter med KOL. Studien var en randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbel-blind multi-centerstudie i Australien som pågick under 4 års tid (1).

I studien inkluderades 160 patienter med KOL och kronisk andnöd. De randomiserades (lottades) till behandling med långverkande morfin 8 mg eller morfin 16 mg/dag eller placebo ("sockerpiller" utan effekt) i 1 vecka. Patienterna fick också laxermedel samtidigt där de som fick morfin fick riktigt laxermedel och placebo-gruppen fick placebo-laxermedel. Studien fortsatte sedan i ytterligare två veckor där fler morfin och placebo-doser lades till enligt ett speciellt schema där högsta dosen var 32 mg/dag. Morfinet gavs som en engångsdos på morgonen med en långverkande beredning. Förändring av patienternas egen skattning av "värsta tänkbara andnöd" följdes under behandlingen. Man undersökte också hur många steg patienten tog per dag, dvs om behandling ledde till att patienten var mer fysiskt aktiv p.g.a. mindre andnöd. Andra utfall som studerades var förändring i livskvalité, andnöd över dygnet, förändrad symptombörda avseende depression, ångest, oro, trötthet mm.

Studien visade att morfin inte var bättre än placebo i någon av de studerade doserna när det gällde att minska "värsta tänkbara andnöd". Morfinbehandlingen ledde inte heller till förbättring av någon av de andra utfallen som studerades, dvs ingen förbättring i antalet steg per dag, förbättrad livskvalité eller mindre symptombörda. Det enda resultatet där man kunde se tydliga skillnader mellan grupperna var att patienterna som fått 16 mg morfin/dag eller mer, var betydligt tröttare

än placebogrupperna. Annars tolererades behandling förvånansvärt bra och det var inte fler biverkningar i morfin-grupperna än i placebogrupperna.

Författarna drar slutsatsen att långtidsverkande morfin inte har någon effekt på kronisk andnöd hos KOL-patienter, åtminstone inte i de lägre doserna. De betonar dock att morfin fortfarande är förstahandsval vid andnöd i livets slutskede och vid akut andnöd bör man fortsättningsvis ge snabbverkande morfin. Värt att notera är också att cancerpatienter med andnöd inte undersöktes i studien. Andnöd vid KOL och vid cancer skiljer sig oftast åt vilket gör att resultaten från den här studien inte direkt kan översättas till cancerpatienter. Författarna skriver också att morfin i högre doser kanske hade gett ett annat resultat, vilket den aktuella studien inte svarade på.

## Hög kvalitet på studiens design

Studien är mycket välgjord. Då den är både randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbel-blind har den högt evidensvärde, d.v.s. starkt bevisvärde för effekt. En annan styrka är också att studien var gjord på flera centra (multi-centerstudie). Att studien är dubbel-blind innebär att varken patienterna eller studie-teamet vet om de fått placebo eller morfin. Morfin ger ju förstoppning och därför fick även patienterna laxermedel – men bara de som fick morfin fick riktigt laxermedel medan de som fick placebo fick placebo-laxermedel. Även detta var "blindat" för både studieteamet och patienterna så att de inte skulle kunna lista ut vad de fått. I annat fall kunde både patienterna och studieteamet säkert ha listat ut vilka som fick morfin – men i och med att man även behandlade den vanligaste biverkan så hade man kontrollerat även för det.

En annan styrka med studien är också att man undersökte patienternas fysiska aktivitet genom att mäta antalet steg per dag. Om patienterna som fick morfin hade upplevt mindre andnöd och därmed rört på sig mer – och därmed ändå skattat sin andnöd som fortsatt hög p.g.a. mer aktivitet så hade man missat en möjlig positiv effekt. Nu visade det sig att patienterna som fått morfin inte hade fler steg per dag än placebo-gruppen så bristen på effekt på andnöd kunde inte förklaras av ökad aktivitet.

## Hur ska vi behandla andnöd framöver?

Vad kan vi då lära oss av studien? Jag tycker det är viktigt att poängtera att snabb-verkande morfin (och andra opioider) bör fortsätta användas mot akut andnöd i livets slut, oberoende av diagnos. Däremot bör man kanske vara mer försiktig att använda långverkande morfin för andnöd hos KOL-patienter. Där är vinsterna med behandlingen mer tveksam. En alldeles nyligen publicerad sammanställning av flera studier (meta-analys) som undersökt andnöd vid KOL visar också att kortverkande morfin har god effekt vid andnöd till skillnad från långverkande morfin där effekten var mer tveksam (2).

Samtidigt är det också bra att komma ihåg omvårdnadsåtgärder som en viktig del av behandlingen vid andnöd - som att ha svalt i rummet, luftfläkt mot ansiktet och en lugn och trygg miljö.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att andnöd är ett svårt symptom att behandla där man i varje enskilt fall behöver pröva sig fram för att hitta den optimala behandlingskombinationen.

## Referenser

1. Ekstrom M, Ferreira D, Chang S, Louw S, Johnson MJ, Eckert DJ, et al. **Effect of Regular, Low-Dose, Extended-release Morphine on Chronic Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The BEAMS Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2022;328(20):2022–32.
2. Liu M, Xiao W, Du L, Yu Y, Chen X, Mao B, et al. **Effectiveness and safety of opioids on breathlessness and exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** *Palliat Med.* 2023;37(9):1365–78.