

Lågdos metadon mot cancersmärta i specialiserad palliativ vård

Per Furst
Överläkare, med.dr.

Stockholms Sjukhem Palliativ vård
FoUU Stockholms Sjukhem
Institutionen för Onkologi-Patologi Karolinska Institutet

Disposition

- Utgår från min avhandling som blev klar i december 2020.
 - Titel **”Low-dose methadone as add on to ongoing opioid treatment in cancer-related pain”**.
 - Hittas via Universitetsbiblioteket på KI, www.kib.ki.se
- Först lite bakgrund och smärtfysiologi
- Avhandlingen omfattar fyra delar, nämner idag bara extremt kort tre av fyra slutsatser.
- Sedan mer fokus på en av delstudierna - intervjustudien. Dela andras erfarenhet.
- Praktiska råd om hur man sätter in och följer upp lågdos metadon
- Sedan blir det nog också tid för några frågor

Bakgrund...

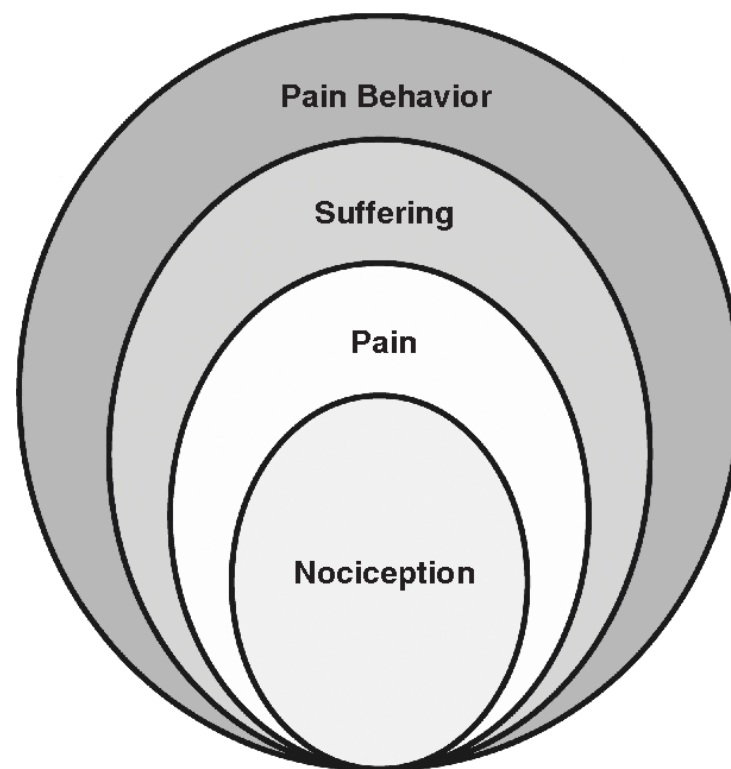
Smärta - ny definition 2020¹

"En obehaglig sensorisk och känslomässig upplevelse förenad med vävnadsskada eller hotande vävnadsskada, eller beskriven i termer av sådan"

- Smärta är alltid en **personlig upplevelse** som kan påverkas i olika grad av biologiska, psykologiska och sociala faktorer.
- Smärta och nociception är två olika saker. **Smärta kan inte enbart kopplas till aktivitet i sensoriska neuron.**
- Det är genom **erfarenheter** i livet som individer lär sig vad smärta är.
- En persons beskrivning av **att uppleva smärta ska respekteras.**
- **Trots** att smärta vanligen är en del i kroppens skyddsmekanismer och anpassning, så **kan smärta ha negativa effekter på funktionsförmåga och socialt samt psykologiskt välbefinnande.**
- Att med ord beskriva smärta är enbart ett av många sätt att uttrycka smärta; **oförmåga att kommunicera hindrar inte** att en människa eller ett djur upplever smärta.

¹ International Association for the Study of Pain (IASP)

Smärtmodell enl. Loeser



...Bakgrund...

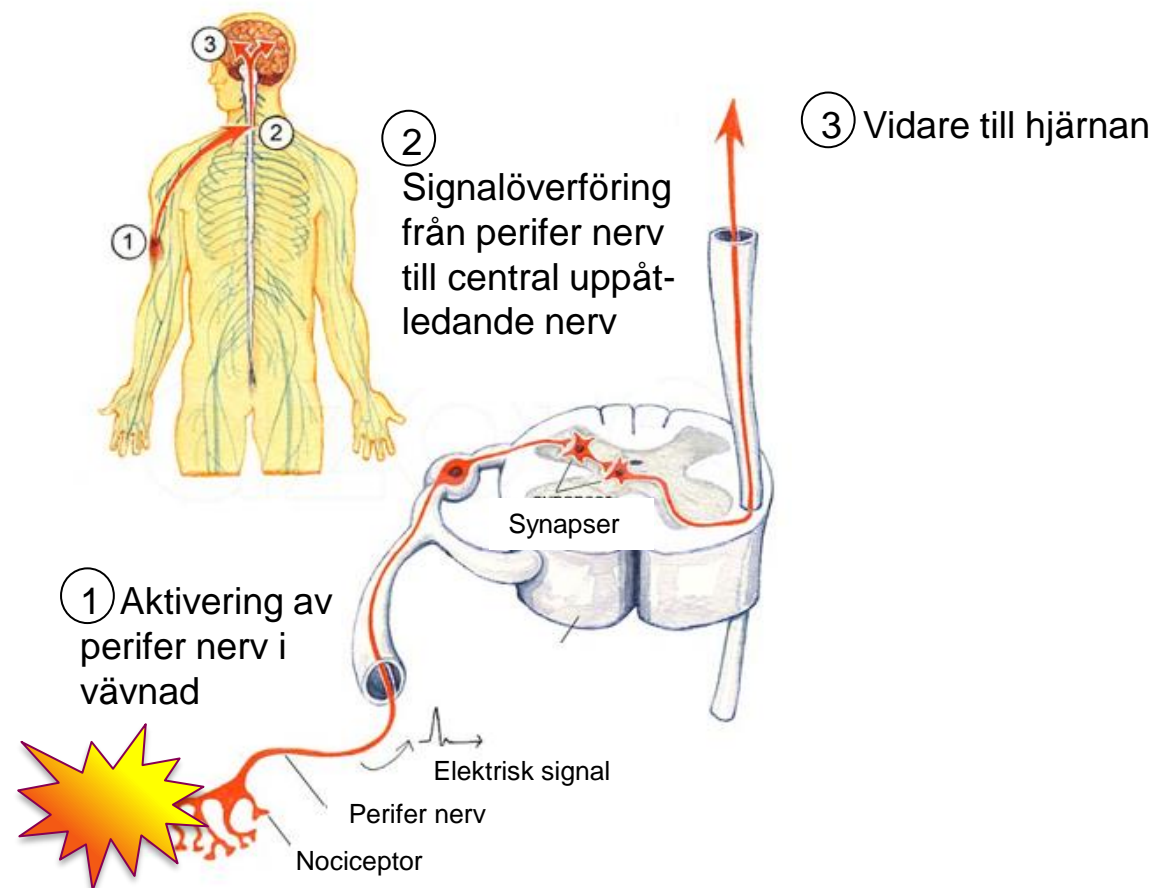
- Smärta
 - 55% av patienter med cancerbehandling¹
 - 66% av patienter med avancerad cancer¹
- Smärtbehandling har förbättrats²
 - Mekanismbaserad behandling
- Underbehandling
 - 32% i rapport från 2014²
- Således vanligt kliniskt problem i palliativ vård

¹ van den Beuken-van Everdingen, M. *J Pain Synt Manag.* 2016

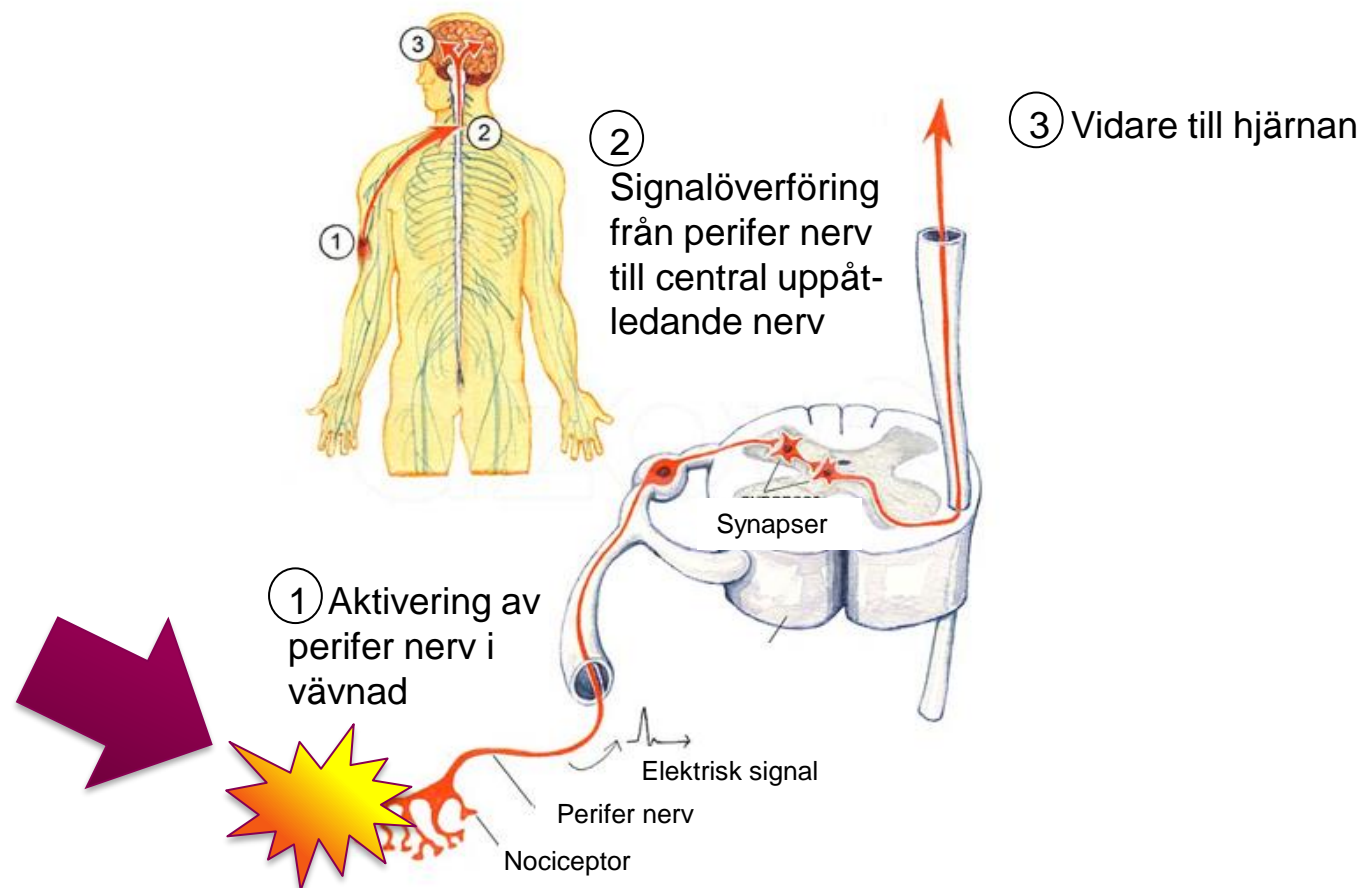
² Greco, M. *J Clin Oncol.* 2014



Smärtsignalen

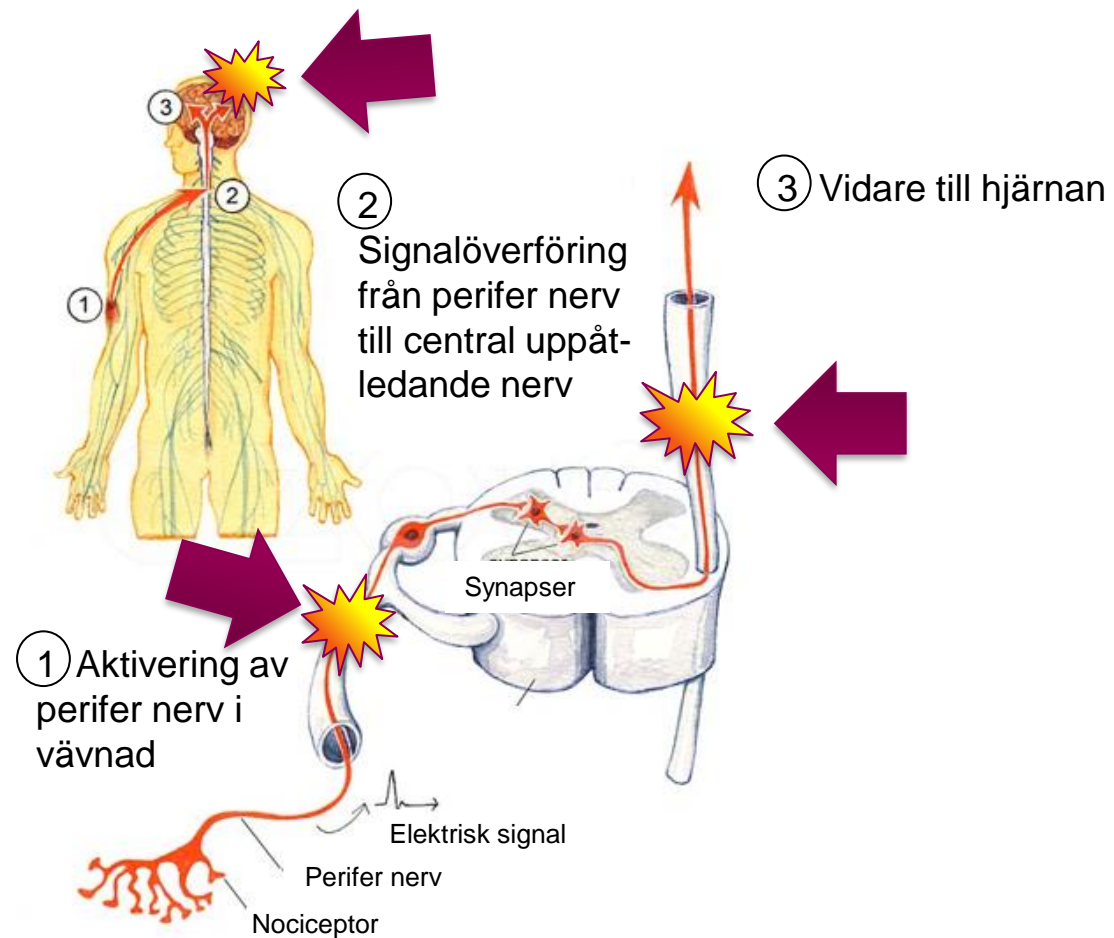


Nociceptiv smärta





Neuropatisk smärta



Smärta hos cancerpatienter

- Tumörrelaterad
 - Behandlingsrelaterad
 - Annan orsak än cancer
- } **Cancerrelaterad smärta**

Cancerrelaterad smärta

- Nociceptiv: pågående vävnadsskada, somatisk eller visceral
 - Neuropatisk: pga skada eller påverkad funktion i nervsystemet
 - De flesta patienter med avancerad cancer har minst två olika typer av smärta med olika bakomliggande mekanismer
-

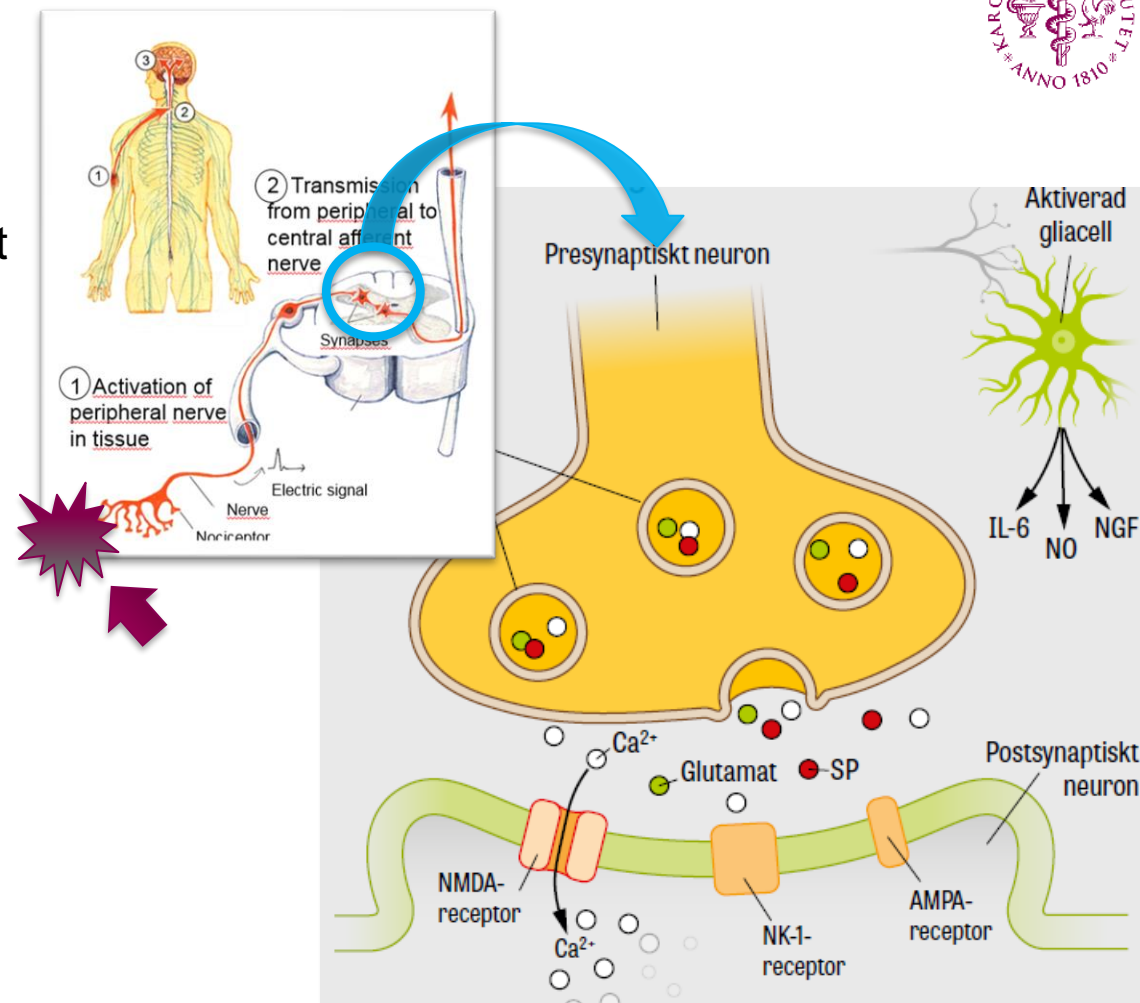
Cancerrelaterad smärta i palliativ vård

- Vanligt med mer komplexa smärtsituationer pga kombinationen av nociceptiva och neuropatiska smärtor
- Opioider är ofta effektiva förstahandsval
- Behandlingen kan vara en utmaning
- Ofta prövar man först att kombinera opioiderna med steroider och/eller COX-hämmare/NSAID
- Sedan prövas TCA, gabapentin eller pregabalin, serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare
- Otillräcklig effekt av den farmakologiska behandlingen är en stor del av problematiken för patienter med dessa komplexa smärtor
- Patienterna är döende – begränsat med tid



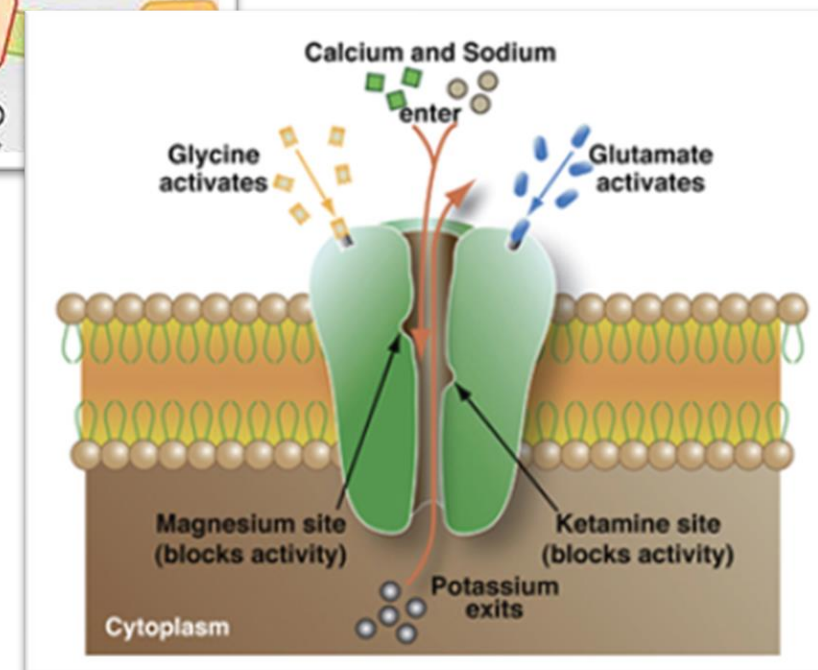
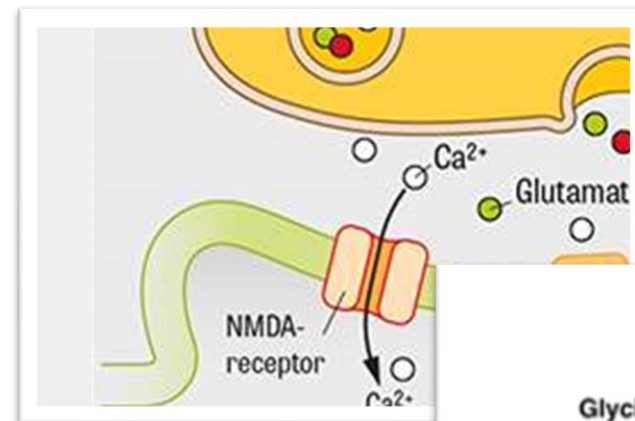
Central sensitisering

- Central sensitisering innebär en överretbarhet för nociceptiva stimuli i uppåtstigande centrala neuron
- Orsakas av pågående nociceptiv (eller neuropatisk) afferent smärtsignalering
 - Sänkta retrningströsklar och ökad signalering med förstärkt smärtupplevelse
 - Smärta som utlöses av normalt icke smärtsamma stimuli (allodyni)
 - Ökad smärta från normalt smärtsamma stimuli (hyperalgesi)
 - Bredare begrepp innefattar även störningar i nedåtgående smärthämmande (och faciliterande) bansystem
- Förmedlas bl.a. via aktivering av NMDA-receptorer



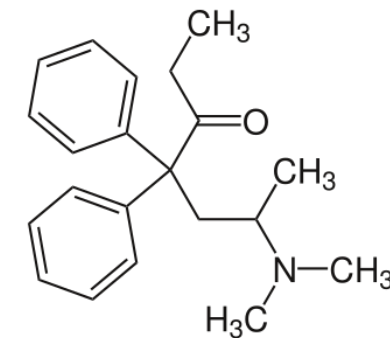
NMDA-receptorn

- Aktivering
 - Allodyn och hyperalgesi
 - Opioidtolerans
- Komplex smärtsituation
- NMDA-receptorhämmande läkemedel
 - Ketamin, metadon



Metadon

- Syntetisk opioid
 - μ -receptoreffekt
- Unika farmakologiska egenskaper
 - Icke-opioida egenskaper
 - NMDA-receptorhämmare^{1,2,3,4}
 - NA- och 5-HT-återupptagshämmare i de nedåtstigande banorna^{1,2,3,4}
 - $T_{1/2}$ 5 – 130 timmar (medel 20-35)
 - Lång tid till steady-statekoncentration
 - Snabbt insättande analgetisk effekt, som tilltar
 - Risk för fördröjd opioidöverdosering
 - Delirium, sedering och andningsdepression
- Socialt stigmatiserande?



(RS)-6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on



¹ Sotgiu. *Ph. Res.* 2009 ²Gorman. *Neurosci Lett.* 1997 ³Ebert. *Neurosci Lett.* 1995 ⁴Davis. *Supp Cara Ca.* 2001

Tanken: Till patienter med dålig smärtlindrande effekt av opioid trots dosökningar och med en komplex cancerrelaterad smärta...

- ...kan man lägga till en låg dos metadon till den pågående opioiden...
 - ...och snabbt och enkelt dra nytta av metadonets unika egenskaper utan att behöva rotera helt...
 - ...och kanske minska risken för allvarliga biverkningar?
 - Ryktesvis allt mer populärt inom specialiserad palliativ vård sedan mitten av 00-talet
 - 2004 – 2016, fem observationella studier, lovande resultat, mest tidig palliativ fas
 - Vi började samla in data till studie I 2011-2012, då fanns bara små studier
-

Avhandlingen

- Huvudsyftet var att studera användningen av lågdos metadon som tilläggsbehandling till annan pågående opioidbehandling vid cancerrelaterad smärta inom specialiserad palliativ vård i Sverige
-

Avhandlingen innehöll fyra delar

- I. Undersökning om tillägg av lågdos metadon kan bidra till förbättrad smärtlindring hos döende patienter med komplexa smärtor samt undersökning av biverkningarna
 - II. Undersökning av användningen av denna behandling inom specialiserad palliativ vård i Sverige
 - III. En fördjupning av kunskap om attityder till, betydelsen av och praktiska aspekter kring lågdos metadon mot smärta
 - IV. Studier av effekt och biverkningar vid användning av smärtpump i livets slutskede, med fokus på lågdos metadon
-

Studie I

- Journalstudie av 80 patienter som fick tillägg av lågdos metadon pga cancersmärta
- En betydande andel av patienterna som fick tillägg av lågdos metadon tycktes uppleva snabbt minskande smärta under första veckan
- Säkert
- Risk för delirium och sedering (jmf döendeprocessen)

Studie II

- Enkätstudie med Svenska palliativregistret

Tilläggsbehandling med lågdos metadon i specialiserad palliativ vård i Sverige...

- ...är en värdefull, enkel och säker metod för att dra nytta av metadons speciella smärtstillande egenskaper, ffa i livet slutskede.
- Metoden är ett viktigt och uppskattat behandlingsalternativ som används regelbundet (9%) på ett säkert sätt av specialister inom palliativ medicin, även för patienter i palliativ hemsjukvård (1/3).
- Start 7 mg/d → 3 veckor 15 mg/d

Studie IV

- Subkutan läkemedelspump med opioider är ett effektivt sätt att minska smärta hos den döende patienten
 - utan ökning av biverkningar som delirium eller andningsdepression
- Vid cancerrelaterad smärta kan lågdosmetadon i kombination med annan opioid framgångsrikt och säkert användas i SC läkemedelspump i livets absoluta slutskede

Studie III

Metod

RESEARCH ARTICLE

Methadone in Swedish specialized palliative care—Is it the magic bullet in complex cancer-related pain?

Per Furst^{1,2*}, Staffan Lundström^{1,2}, Peter Strang^{1,2}

1 Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2 Palliative Medicine, Stockholms Sjukhem Foundation, Stockholm, Sweden

- Ville bredda och fördjupa kunskapen om attityder, betydelse och praktiska aspekter avseende metadon i palliativ vård
- Max-varierat urval av läkare
- Semi-strukturerade intervjuer med följdfrågor
- Transkribering
- Analys med kvalitativ konventionell innehållsanalys enligt Hsieh et al.¹

¹Hsieh H-F. *Qual Health Res.* 2005

Studie III

Vad vi fann...

- Intervjuade 30 läkare inom palliativ medicin och algologi
- Målet var att kartlägga fördomar, men det var främst annat som kom upp
- Identifierade fyra **kategorier**
- **Attityder** till metadon
 - Association till heroinavvänjning och missbruk förekommer
 - Utgör inget hinder för användning mot smärta
 - Både skepticism och överentusiasm

Både skepticism och överentusiasm...

- *[Smärtspecialist:] Ibland ser man en anmärkningsvärt bra kortvarig effekt av en låg dos metadon som tillägg. Men, jag tror inte effekten kvarstår. I den selekterade grupp patienter som jag träffar är det extremt ovanligt att man ser någon skillnad i smärta när man sätter ut en längre tids metadonbehandling, det gör ingen skillnad. (Informant 14)*
- *[Palliativspecialist:] Men, jag har sett hur de [smärtspecialisterna] har kämpat med samma patienter som vi lyckats med bra smärtlindring för. Nej, vi brukar oftast inte blanda in dem, bara när det behövs intratekala katetrar. Annars inte, eftersom vi förstår de här sakerna [metadon] bättre. Ja, jag vet att jag inte är så ödmjuk när det gäller det här. (Informant 4)*

Studie III

...vad vi fann...

- **Indikationer för lågdos tillägg metadon**
 - Opioiderna har behövt ökas snabbt
 - Vid komplexa smärtsituationer i livets slut då snabb effekt önskas
 - Enklare än ketamin
 - Ibland oväntat bra effekt, särskilt vid misstanke om central sensitisering...
 - ...men hur länge – veckor till månader?
 - Avancerad cancer i bäcken och ryggrad, skelettmetastaser och patologiska frakturer
 - Cancer i prostata, bröst, pankreas, njure och sarkom var exempel på typiska diagnoser med bra effekt

Studie III

...vad vi fann

■ Praktisk användning

- Frukta för andningsdepression p.g.a. opioidöverdosering
- Lågdos metadon används i syfte nå NMDA-receptorhämning
- Startdos tillägg var återkommande 2,5 mg x 2 med ökning till max 10 mg x 2
- Analgesi inom dagar och då bör grunddosen av grundopioiden sänkas (med 25-30%)
- Kan användas i hemsjukvård om regelbunden övervakning

■ Svårbehandlad smärta

- Mot dödsångest, existentiellt lidande och social smärta hjälper inga läkemedel

Studie III

Slutsatser

- Trots associationen till drogmissbruk beskrev informanterna att det finns få negativa attityder bland läkare, patienter eller deras anhöriga gentemot metadonbehandling mot smärta och att attityder inte påverkar dess användning.
- Enligt informanterna kan lågdosmetadon bidra till förbättrad smärtlindring hos vissa patienter och vissa diagnoser, särskilt vid komplex smärta där central sensitisering kan misstänkas.

Ett försök till sammanfattning av hur man kan göra praktiskt...

- Patienten står på annan regelbunden opioid mot cancerrelaterad smärta
- Man önskar lägga till lågdos metadon

Dosering

- Initial dos tablett metadon 2,5 mg x 2.
- Dosökning kan ske efter 3-7 dygn beroende på respons, se nedan.
- Dosökning görs i steg om 5 mg/dygn.
- Rekommenderad högsta dos vid tilläggsbehandling är tablett metadon 10 mg x 2.
- Vid svårigheter att ta tabletter ges metadon subkutant i halverad dos.

...Ett försök till sammanfattning av hur man kan göra praktiskt

Uppföljning

- Utvärdera grad av smärtlindring, ev. kognitiv påverkan, sedering och andningspåverkan.
 - Effekterna kommer ofta i denna ordning där förbättrad smärtlindring oftast kommer först.
- Daglig uppföljning av sjuksköterska eller läkare i fyra dagar efter inledning av behandling eller dosökning.
- Uppföljning görs vid hembesök, om patienten har kognitivt intakta anhöriga kan telefonkontakt ersätta något av hembesöken för uppföljning.
- Vid förbättrad smärtlindring vidtalas ansvarig läkare som överväger ev. dosreduktion av den redan pågående opioiden (med 25-30%) för att undvika biverkningar .
- Vid helt utebliven effekt kan dosökning göras efter 3 dygn.
- Vid partiell effekt kan dosökning göras efter 3-4 dygn (slutenvård) eller 5-7 dygn (öppenvård).

Avslutande kommentarer

- Tilläggsbehandling med lågdos metadon till annan pågående opioid kan anses vara ett värdefullt verktyg för smärtlindring till utvalda patienter med komplex cancerrelaterad smärta inom specialiserad palliativ vård
- Våra resultat avser tillägg av lågdos metadon (inte metadon i monoterapi som primär opioid)
- Metoden behöver undersökas vidare, med fördel i randomiserade kontrollerade studier



**Karolinska
Institutet**



**Stockholms
Sjukhem**