



LUNDS
UNIVERSITET

Nedtrappning av opioider vid långvarig smärta - möjligheter och fallgropar

HENRIK GRELZ, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE
SMÄRTREHABILITERING SUS. DOKTORAND



Innehåll

- Forskning och klinik
- Bakgrund till forskningsprojektet TOPIO
- Projektets idé och strategi
- Kliniska erfarenheter – reaktioner från patienter
- Beskrivning av nedtrappningens olika förlopp
- Skifte till Buprenorfin??
- Sammanfattning

Forskning och klinik

- pågående klinisk multicenterstudie

- **Forskargrupp:** Henrik Grelz, Åsa Ringqvist, Marcelo Rivano Fischer, Patrik Midlöv, Anders Håkansson, Ulf Jakobsson.
- **Kliniker:**
 - **Smärtrehabilitering Skånes Universitetsjukhus Lund**
 - **Smärt- och rehabcentrum Linköping**
 - **Smärtcentrum Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg**

Utvecklat visst samarbete med flera *LARO-mottagningar* samt *avdelningar för avgiftning*

Trial record **1 of 1** for: topio

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Tapering From Long-term Opioid Therapy in Chronic Pain Population. Randomized Controlled Trial With 12 Months Follow up (TOPIO)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03485430

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting

[First Posted](#) ⓘ : April 2, 2018

[Last Update Posted](#) ⓘ : September 2, 2020

See [Contacts and Locations](#)

Gå in på ClinicalTrials.gov
sök TOPIO

Lydig patient, vill ha hjälp men vet inte hur det är möjligt

Berättelse om en taxichaufför

- Tramadol pga ländryggssmärta. NRS 7 av 10. Kan inte hålla doser. Längtar efter Tramadol. Får från en vän, dos cirka 250 mg/dygn.
- Ytterligare test visar pos på Zopiklon, ej förskrivet.
- Noga kontroll pga av yrke och påtalar vikt av drogfrihet.
- Milda abstinensbesvär.

- 4 månaders uppföljning. NRS 1. Drogfri. Duloxetin insatt.
- 12 månader uppföljning. NRS 2. Drogfri. Längtar ej efter drog, lättad. Arbetar 100% istället för 50%.

En annan sida av myntet

- Kille 22 år. Arbetslös, försörjs av familjen. Bilolycka 2 år sedan. Luxation av höft och fri kropp i leden.
- Utveckling av smärtspridning ländrygg, underben och nacke.
- Teamutredning (läkare, fysioterapeut och psykolog) råd om bedömning av opioidmedicinering Oxycontin 2+2+2 och Oxynorm 5 mg vb. VAS 9. HAD 17/19. Katastrofiering. Låg acceptans.
- Uthämtat motsvarande 2,2 tabletter Oxycontin/dag senaste 90 dagar

En annan sida av myntet

- Stark kommunikation om hur svår smärtan är
- Positiv till nedtrappning – vill inte ha såna här läkemedel i längden
MEN då måste dr lova att det inte blir sämre
- Går med på deltagande i studie
- Men hoppar av vid krav på drogtestning (2 minuter senare).

Bakgrund till projektet TOPIO

Opioidbehandling vid långvarig smärta – ett försök till enkel lösning på ett komplext problem.

Lätt att initiera förskrivning men svårt att avsluta behandlingen.

Stöd saknas för att opioidbehandling är långsiktigt effektivt och samtidigt förekommer allvarliga biverkningar

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies

Nora D. Volkow, M.D., and A. Thomas McLellan, Ph.D.

CHRONIC PAIN NOT CAUSED BY CANCER IS AMONG THE MOST PREVALENT and debilitating medical conditions but also among the most controversial and complex to manage. The urgency of patients' needs, the demonstrated

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Recommendations and Reports / Vol. 65 / No. 1

Morbidity and Mortality Weekly Report

March 18, 2016

**CDC Guideline for Prescribing Opioids for
Chronic Pain — United States, 2016**



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews (Review)

– Hur gick det med din långvariga och svåra smärta?
Fick du nån lindring hos läkaren?

– Ja, jag
morfint nu!



I undersökning av 1613 patienter fick 38 %
förskrivet opioider 3 månader innan bedömning
på Smärterhab Lund 2015-2017.

20% hade långvarig behandling.

(manuskript under behandling på Journal of Rehabilitation medicine)

Indispensable

Severe shortlived pain

End of life

IASP Statement on Opioids

February 2018

Opioids are indispensable for the treatment of severe short-lived pain during acute painful events and at the end of life (e.g., pain associated with cancer). Currently, no other oral medication offers immediate and effective relief of severe pain. Although opioids can be highly addictive, opioid addiction rarely emerges when opioids are used for short-term treatment of pain, except among a few highly susceptible individuals. For these reasons, IASP supports the use and availability of opioids at all ages for the relief of severe pain during short-lived painful events and at the end of life. IASP's 2010 [Declaration of Montreal](#) states that access to pain management is a fundamental human right. In some cases, there is no substitute for opioids in achieving satisfactory pain relief.



www.iasp-pain.org/index.aspx

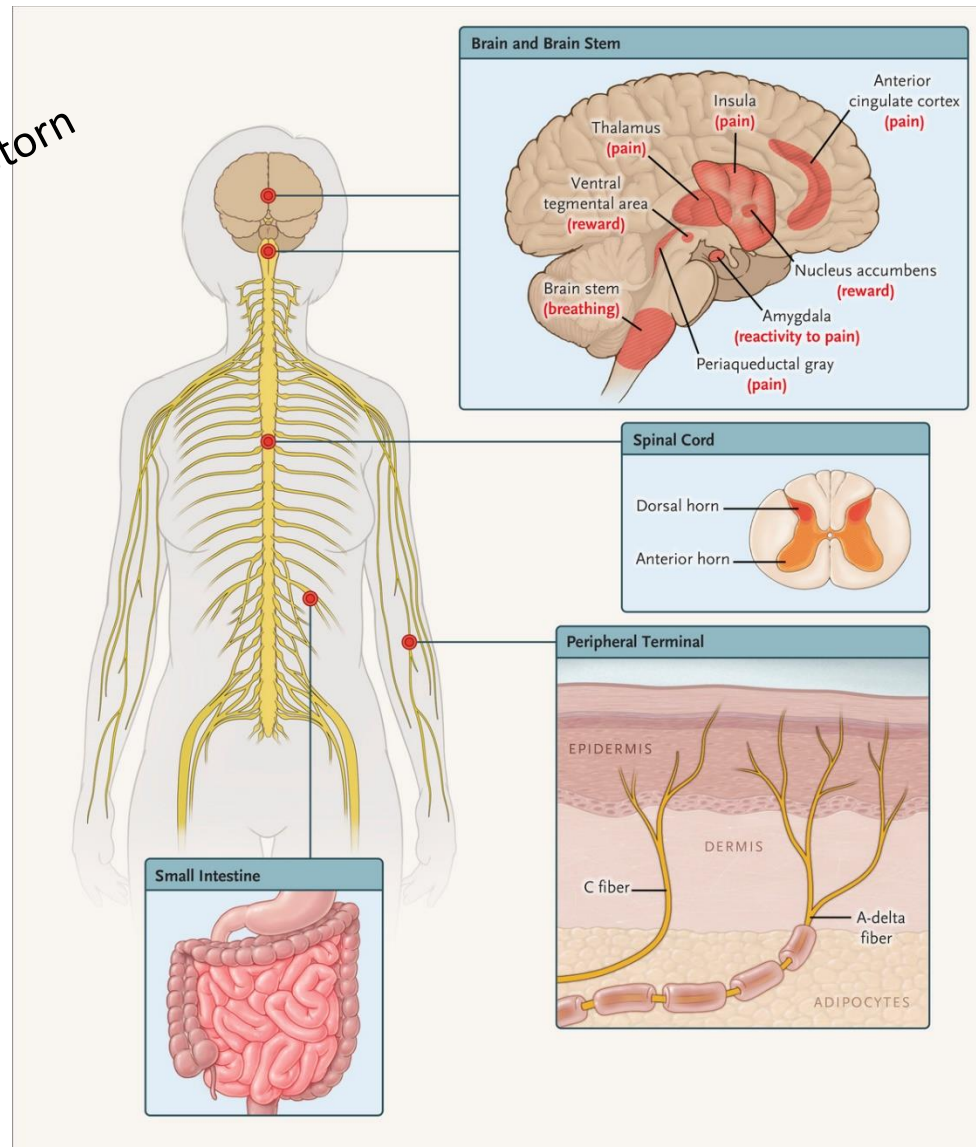
**Undvik långvarig behandling,
> 2 månader.**

Projektet TOPIOs idé och strategi

- Långvariga opioidbehandlingar vid långvarig smärta saknar stöd för att vara effektiva och patientsäkra.
 - Stöd ges i öppenvård till att minimera och helst helt avsluta långvariga opioidbehandlingar vid långvariga smärttillstånd.
 - Frivillig behandling

Lokalisering av Mu-Opioid Receptorer

Analgetisk effekt främst via mu-receptorn

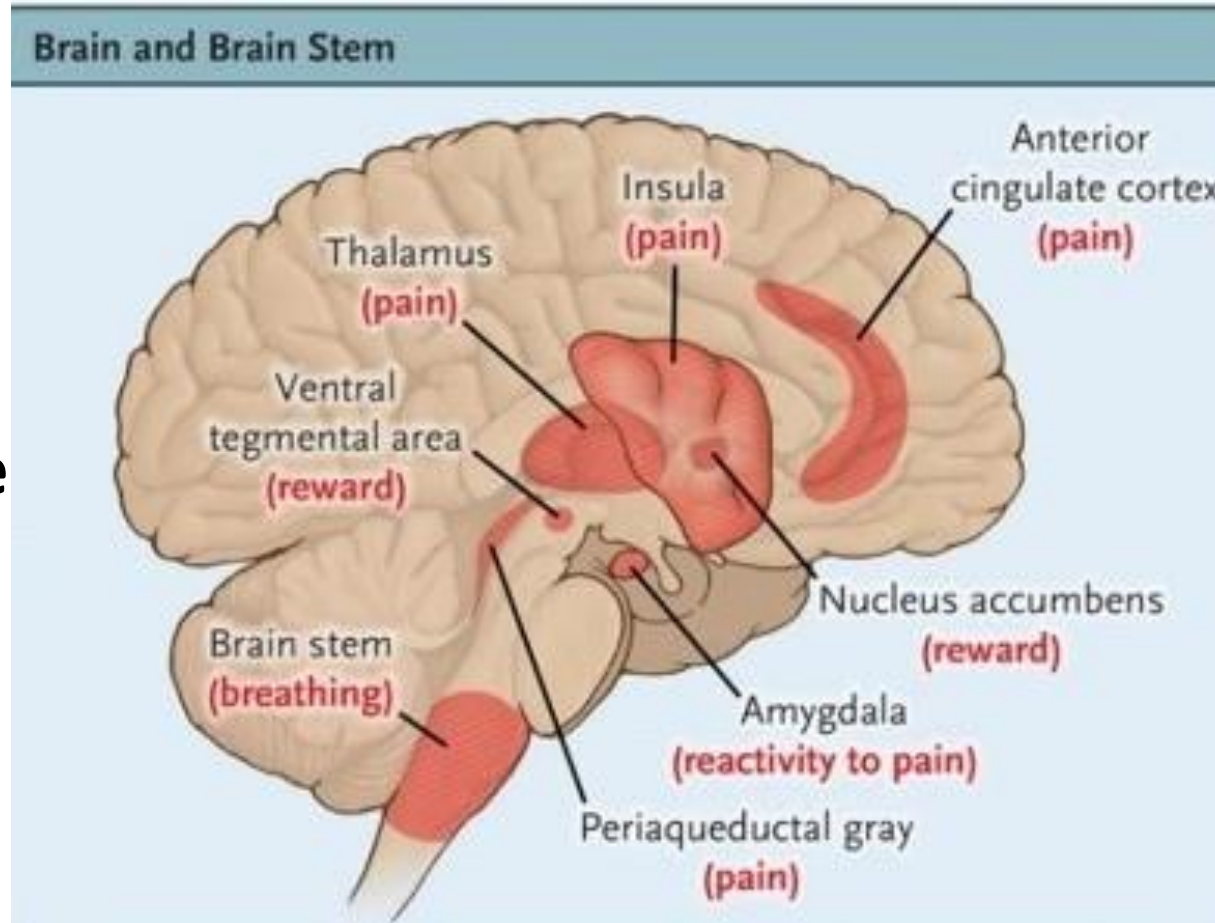


Biverkningar:

- Gastrointestinala
- Kognitiva/emotionella
- Beroende/intoxikationer
- Påverkad vakenhet
- Respiratoriska
- Svettning
- Klåda
- Hormonella
- Hyperalgesi

Påverkar inhiberande bansystem – oberoende av ursprunglig smärtmekanism

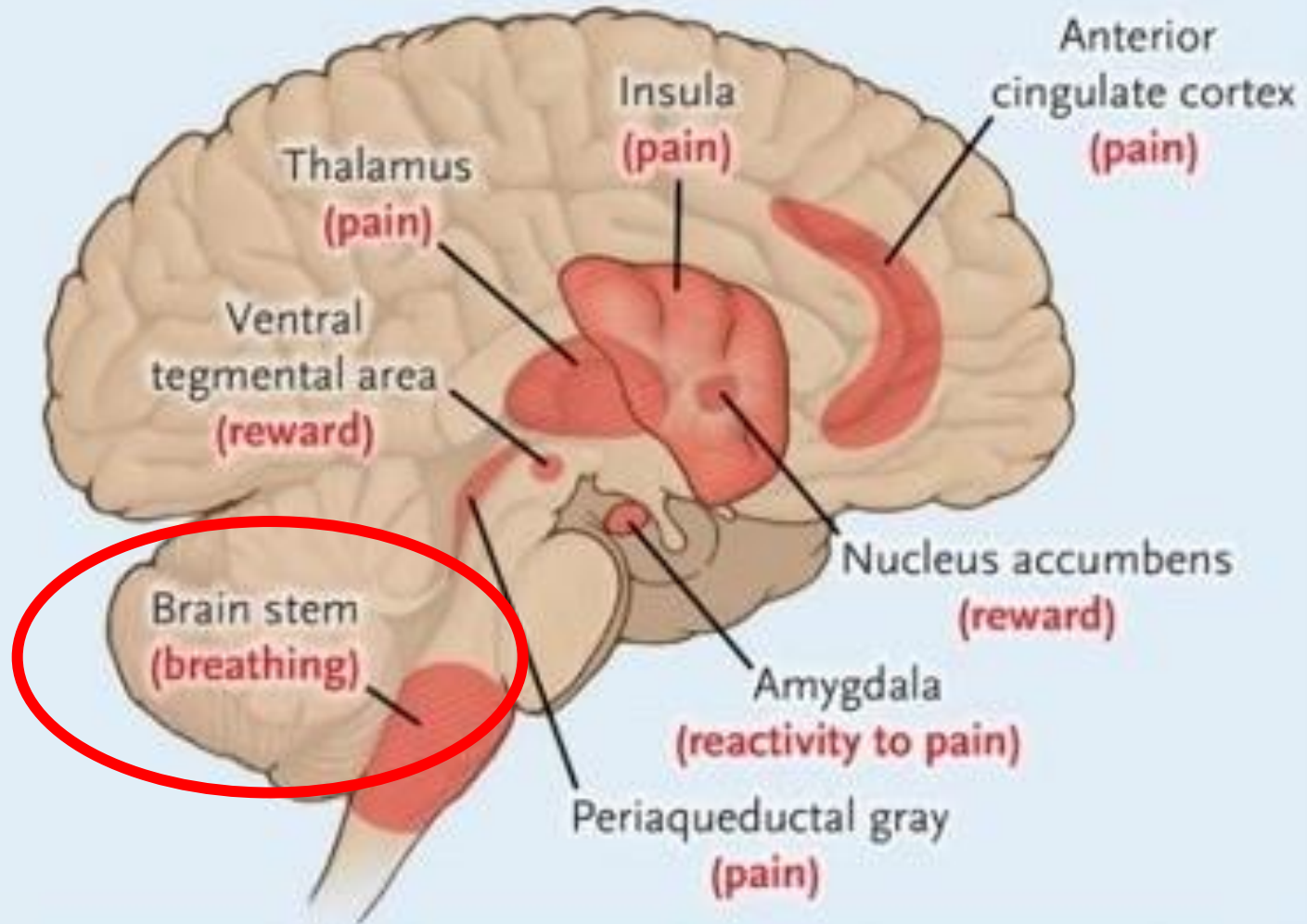
Påverkar känsla
av välbefinnande



Påverkar
smärtperception

Påverkar känslor
inducerade av smärta

Brain and Brain Stem



Sömnapné kan ses,
centralt utlöst

Anledning till död

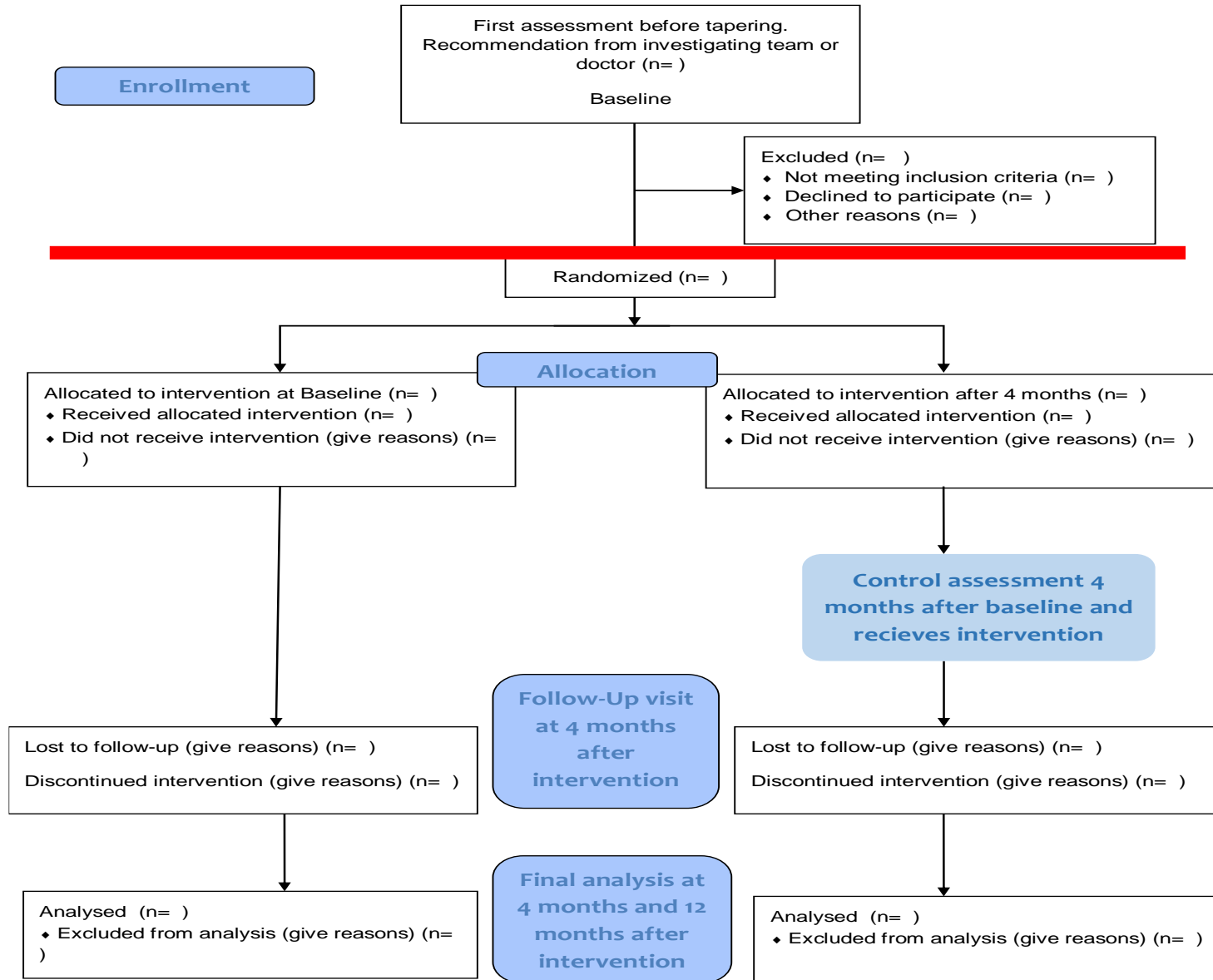
Potentieras av
bensodiazepiner

Projektet TOPIOs mål

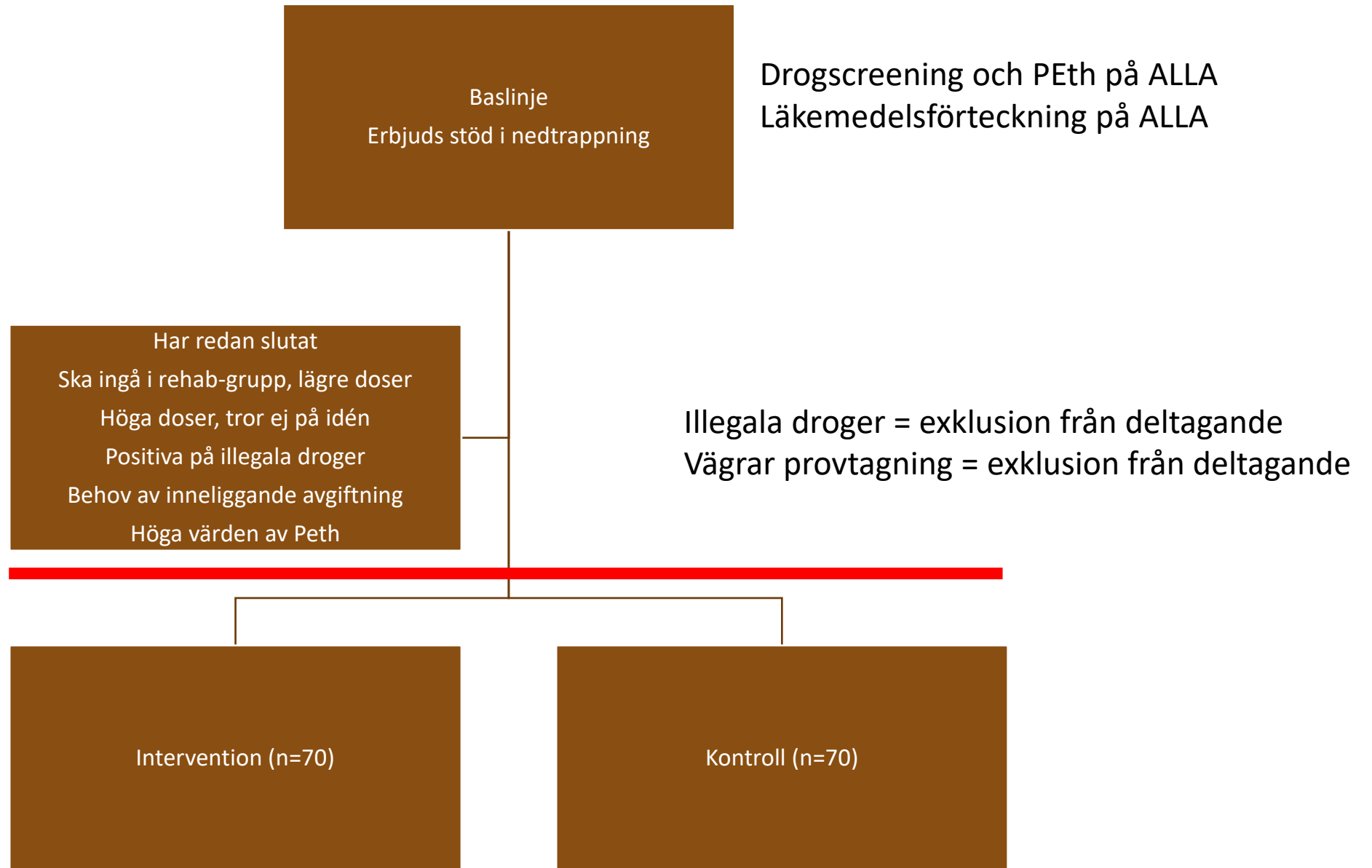
ÖKA PATIENTSÄKERHETEN

UTVECKLA EN EVIDENSBASERAD VÅRD

Tapering form long-term opioid therapy in chronic pain patients



70 patienter till intervention
70 patienter till kontroll



Utfallsmått

Primärt: Läkemedelsregistret, uthämtade opioida läkemedel, N02A.
Morfinekvivalent dos beräknas.

Sekundära: Nationellt register över Smärtrehabilitering

Ytterligare: 17 potentiellt opioidutlösta symptom rapporteras (icke-validerat instrument)

Intervention

- Skapa ramar och överta förskrivning under studieperiod. Mål att dosreducera till minst hälften av startdos.
- **Rätten att ta drogtest, kontrollera läkemedelsförteckning samt avsluta förskrivning framgång**
- Skriftlig plan med nedtrappningstakt, vanligen 5-10% per vecka av ursprungsdos
- Uttala ett behandlingsmål som inte är minskad smärta
- Sjuksköterska som följer upp, initialt 1 gång/vecka

Kontrollgrupp

- Sedvanlig vård i 4 månader
- Får sedan intervention med stöd i nedtrappning och ny uppföljning efter 4 månader.

Kliniska erfarenheter

- Utfallet skiljer sig stort – var beredd på det
- Abstinens visar sig i form av ökad smärta
- Tablettintag kan förstås som ett sätt att häva återkommande abstinens över dygnet
- Patienter kan bli helt fixerade vid sina tabletter

- Varje steg i nedtrappning kan vara **ångestladdat**.
- Ett nedtrappningsschema kan ses som en **exponeringshierarki**

Under nedtrappning

- Behandlingsmål, varför ge sig in i detta? Screening av opioidinducerade biverkningar!
- Ökad smärta → långsammare nedtrappning – eller snabbare!
- Lära sig om hur drogen fungerar och hur den kan påverka smärtan negativt
- Beroendevård kan bli aktuell att konsultera (cirka 10%)

Dosintag för att undvika dysfori och smärta.

En del patienter har förstått detta!
Mycket tacksamma att hjälpa

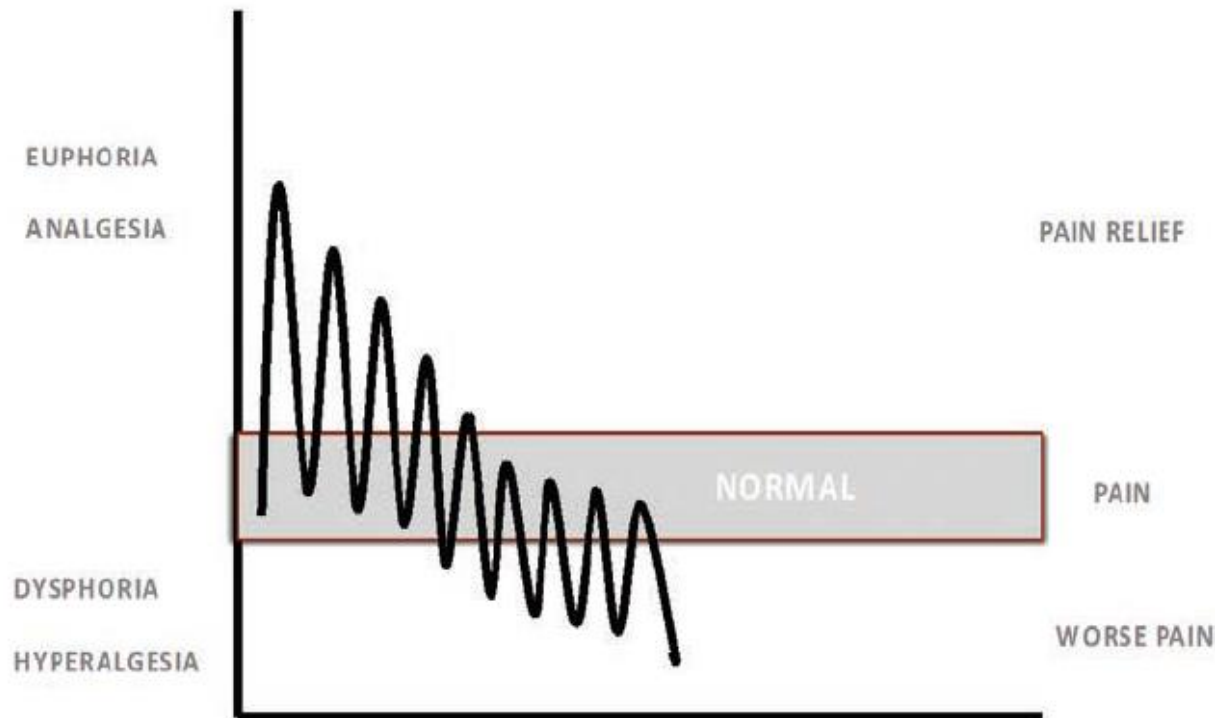
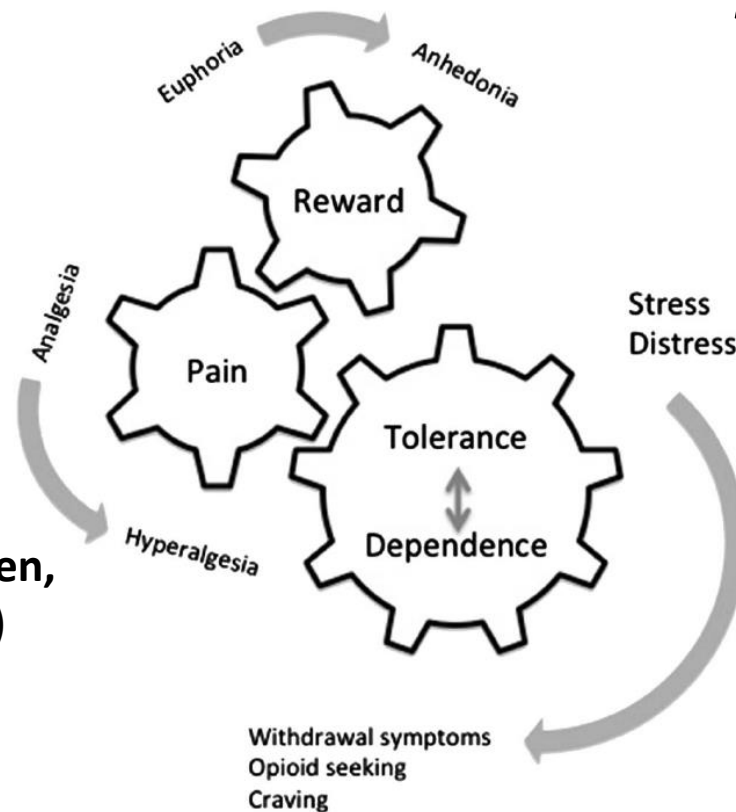


Figure 1. Natural progression of opioid dependence.

Abstinensfaser flera gånger per dygn?

Trots hög dos opioid och bristande smärtlindring kan patienten inte förstå att opioiden i sig utlöser symptom

För när de sänker dosen ökar symptomen, (sannolikt som ett uttryck av abstinens)



Toleransutveckling som inte behandlas med ökad dos ger abstinens

Utfall 4 månader efter start av nedtrappning (iakttagelser)

1. Lyckade! Opioidfria, minskade besvär
2. Uthålliga. Sänkta doser utan ökade besvär, fortsatt nedtrappning
3. Lydiga. Sänkta doser med viss besvärsökning
4. Oförmögna. Doser kan inte sänkas (höga doser vanligen)

Förbättrad kontroll för förskrivaren

Aktuellt med andra rehabiliteringsinsatser?

Aktuellt med beroendevård – viktigt då med samsyn – har patienten utvecklat ett opioidberoende? Vårdkedjan är dåligt utvecklad!

Fördjupande om utfall av nedtrappning

› [Pain](#). 2021 May 10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002336. Online ahead of print.

A qualitative trajectory analysis of patients' experiences tapering opioids for chronic pain

Amy G McNeilage ¹, Nicholas S Avery, Simon Holliday, Paul A Glare, Claire E Ashton-James

Affiliations + expand

PMID: 33990111 DOI: [10.1097/j.pain.0000000000002336](#)

Nedtrappning av förskrivna opioider vid kronisk smärta

Population:

- 21 patienter. Medelålder 55 år (29-83 år)
- Nacksmärta, lumbago och perifer neuropati vanligaste diagnoser
- Opioiddos median 90 MME/dygn (IQR 61-153)
- Behandlade i median 9 år (IQR 3-13)
- Smärtklinik och primärvård
- Patienter ville trappa ner
- Nedtrappningstakt 10% per vecka till 10% per månad

Exkluderade

- Sidomissbruk
 - Beroendesjukdom förelåg/förelegat
 - Yngre än 18 år
 - Omfattande psykiatrisk co-morbiditet
-
- Forcerad uttrappning ingick inte (mot patientens vilja)

Motivation är viktigt

Table 1. Examples of opioid tapering readiness and self-efficacy coding

Opioid tapering readiness		Opioid tapering self-efficacy	
Low	<i>“How does it go when you’re a genuine person and you’re needing that relief?” (P20)</i>	Low	<i>“It’s going to take some convincing for me to believe that [discontinuing opioids] is a reachable goal.” (P20)</i>
Moderate	<i>“I understand I have to start it [tapering] and do this but there is good and bad about it.” (P10)</i>	Moderate	<i>“I think it will be difficult, but I have to try.” (P03)</i>
High	<i>“I’m happy to be getting off it.” (P08)</i>	High	<i>“I could stop without any hassles.” (P09)</i>

4 olika resor vid nedtrappning

1. Lyckade (5 st) Hög egen motivation till uttrappning

2. Uthålliga (4 st) Hög egen motivation. Förloppet går upp och ner.
Livshändelser som påverkade

3. Lydiga (4 st). Låg egen motivation. Gör som doktor säger. Hög tilltro till läkemedel – eller vila.

4 olika resor vid nedtrappning

4. Oförmögna (5 st). Hög eller ökande smärta. Oförändrad eller ökade opioider. Försämrade funktioner.

Kännetecknen för denna grupp: Låg grad av beredskap att trappa ner men deltog frivilligt. Övertalade? Hög grad av stress.

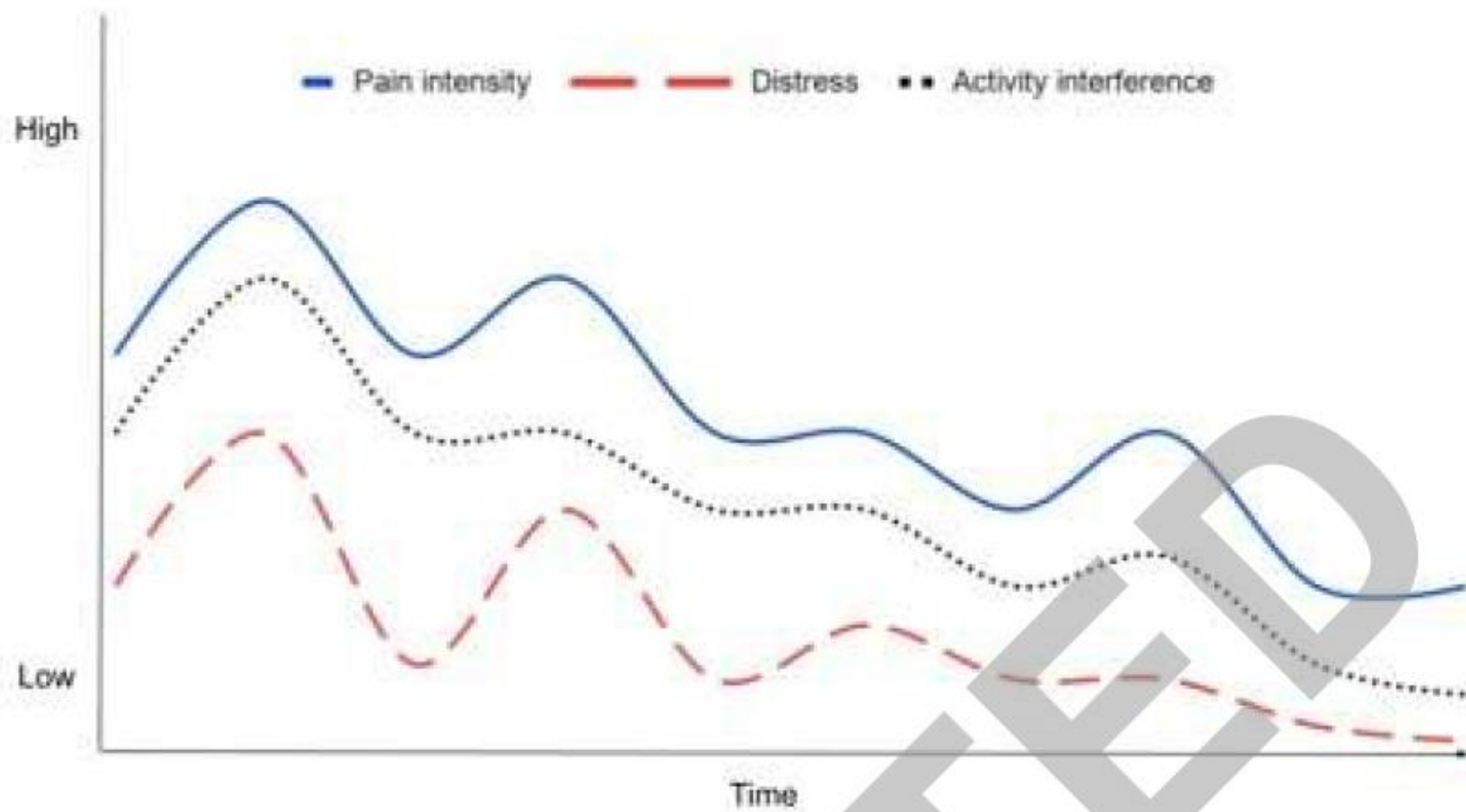
Ej i arbete.

Låg tilltro till sjukvården. Upplevde sig utpekade som beroende. Tyckte att läkare inte behandlade väl.

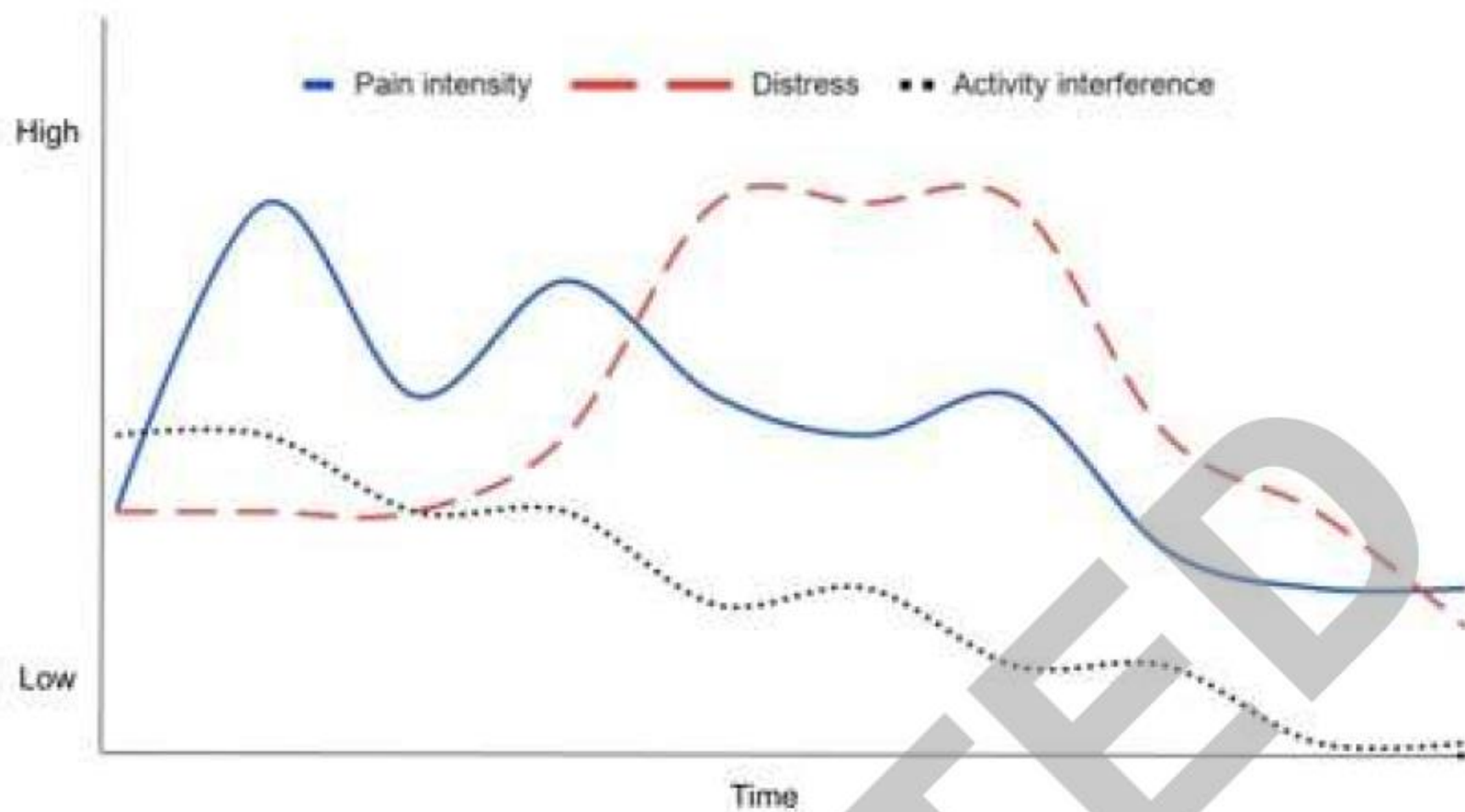
Lågt psykosocialt stöd

Ingen kunde reducera sin dos på ett säkert sätt

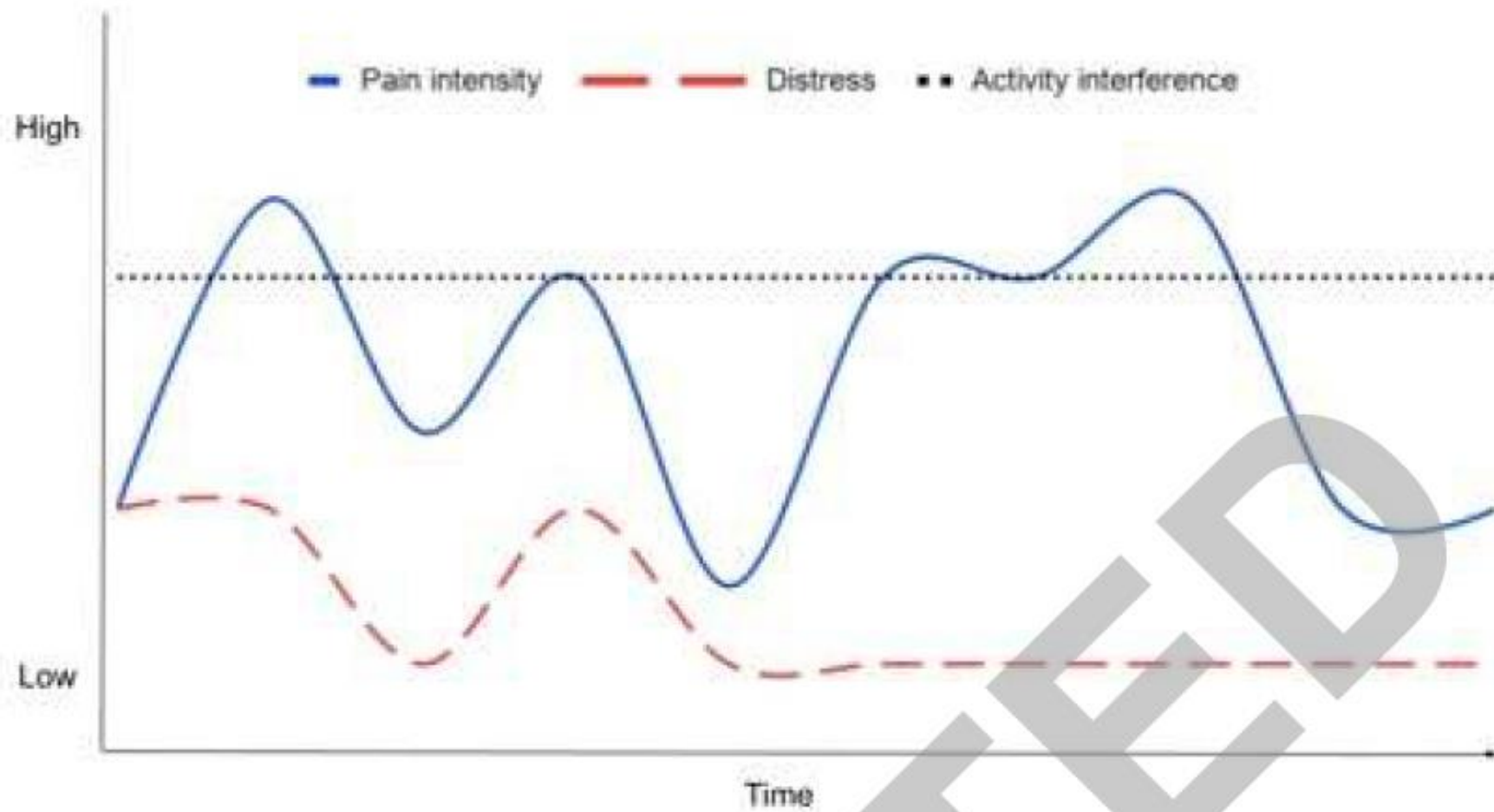
Lyckade



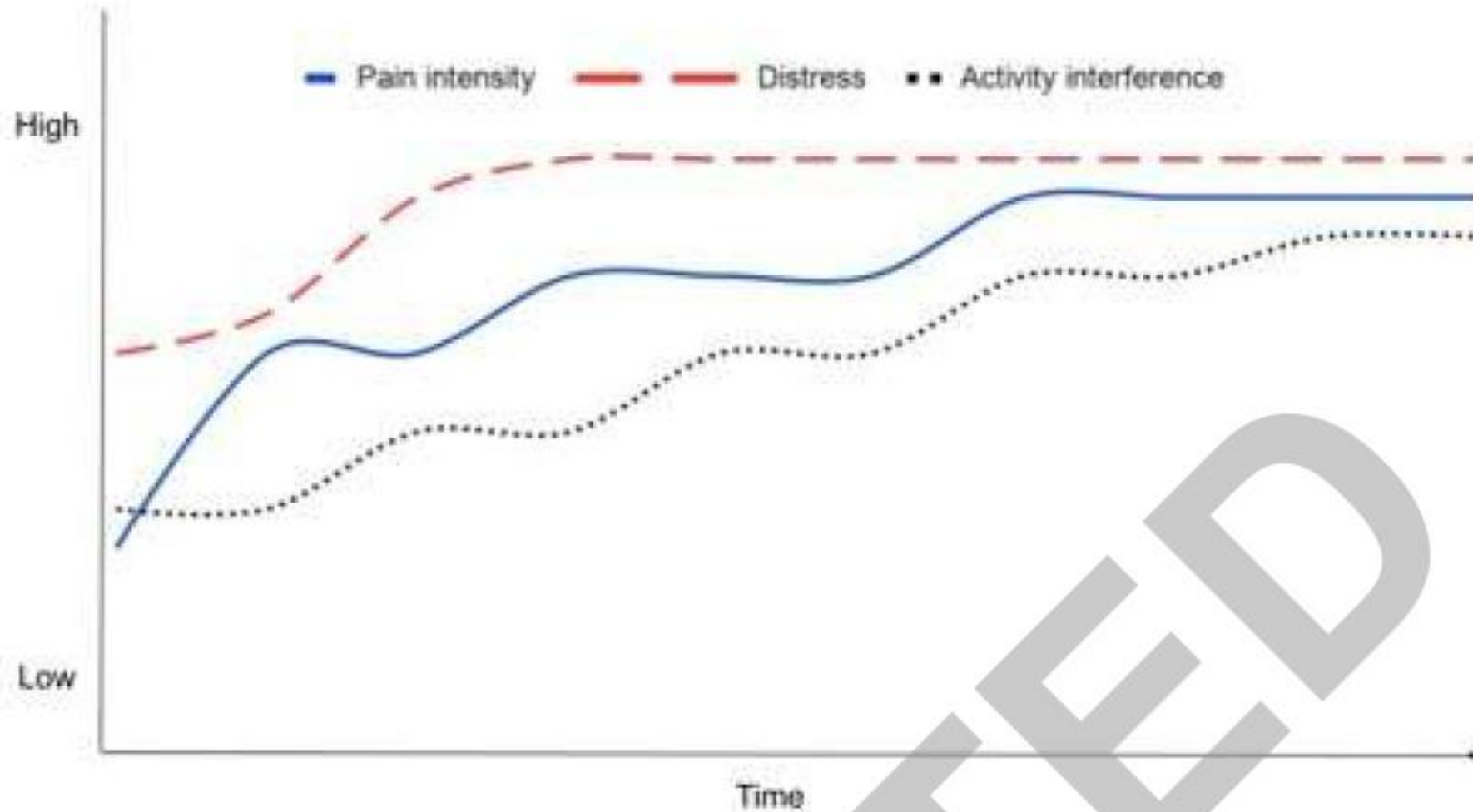
Uthålliga



Lydiga



Oförmögna



Ökad smärta är normalt under nedtrappning

- ALLA deltagare fick ökad smärta i något läge av nedtrappningen.
- Vissa upplevde att nedtrappning tydligt minskade smärta
- Andra att smärtan tydligt ökade och smärtlindring kom först efter total uttrappning
- Särskilt besvärligt med sömnstörning och humörsvängningar (abstinens)
- Många deltagare märkte att stress påverkade deras smärtupplevelse negativt och därmed förmåga till nedtrappning.

Stödets betydelse

Närståendes eller sjukvårdens stöd var förutsättning för att lyckas på ett säkert och tryggt sätt

Stödets betydelse

- Att det finns en beredskap att ändra på takt i nedtrappning utifrån patientens situation upplevdes som mycket värdefullt.

Förskrivaren behöver vara flexibel inför uppgjord plan.

- Trappa ner långsammare
 - Pausa nedtrappning
- I särskilda fall återgå till ursprungsdos

Utfall av nedtrappning (i siffor)

- Olika sätt att trappa ner. Svårighet att jämföra. Brist på studier!
- 3 bra studier, 13 måttligt bra studier, 51 dåliga n=12546 patienter
- Alla studier rapporterade minskad dos opioider. Alla hade inte det som primärt mål

- Av 40 studier som rapporterade symptom efter dosreduktion sågs (i bra eller måttligt bra studier):
 - Minskad smärta i 8 av 8 studier
 - Förbättrad funktion i 5 av 5 studier
 - Förbättrad livskvalitet i 3 av 3 studier

Ska nedtrappning forceras?

- Risken är ökad (men ovanlig) att lång opioidbehandling övergår till injektionsbruk av opioider i jämförelse med kortvarigt opioidexponerade eller icke opioid-exponerade (förskrivna läkemedel)
- Förtroendet för sjukvården påverkas.
- Tydlig nytta bör identifieras och uppföljning rekommenderas.
- Om du gör det så gå sakta fram. 10% dosreduktion per månad eller långsammare. Heller många små steg

De oförmögna – hur göra?

- Öka kontroll för din och patientens säkerhet. Uthämtningsintervall. Prata om beteendet kring läkemedlet
- Beroendevård? Vid uppgifter om intoxikationer är detta särskilt viktigt att konsultera beroendevård.
- Skifte till Buprenorfin – substitutionsterapi inom LARO??

Skifte till Buprenorfin?

- Anledning är att det är ett säkrare preparat. **Det sker huvudsakligen på indikation opioidberoende.** Förskrivning sker från beroendemottagning LARO.
- Översikt av 22 studier (olika design) n=1616 patienter
- Är rotation till buprenorfin från full μ -opioid receptor agonist associerat med bättre smärtrelaterat utfall och acceptabla biverkningar hos smärtpatienter med långvarig opioidbehandling?
- Morfinekvivalenta doser i genomsnitt 60-500 mg/dag (stor spridning!)

Skifte till Buprenorfin?

- Anledning till skifte:
 - Bristande smärtlindring
 - Intolerabla biverkningar av opioidregim
 - Riskfylld behandling
 - Användande av illegala opioider
- Låg datakvalitet tyder på:
 - Förbättrad effekt på smärtans svårighetsgrad
 - Låg risk för abstinens
 - Biverkningar var lindriga
 - Allvarliga biverkningar var ovanliga
 - Ett dödsfall i överdos rapporterades från kontrollgrupp som trappade ut buprenorfin
- Patienter rapporterade att rotation var lyckad i 53-85% av fallen.

Skifte till Buprenorfin?

- Vårdkedjan är ofullständigt utvecklad – detta är en särskild population som behöver en särskild vårdkedja
- Patienter känner inte igen sig vid beroendemottagningarna. Undviker att söka hjälp där.
- Beroendevården är osäker när det kommer till smärta. Vill ha stöd från somatisk vård. Somatisk vård osäker när det kommer till långvarig smärta
- Diagnostiska hjälpmedel för att identifiera beroende underanvänds

- Möjligheten finns idag via LARO-mottagningar.

Sammanfattning

- På gruppnivå finns stöd att nedtrappning av opioider kan få patienter att må bättre avseende smärta, funktion och livskvalitet
- Subpopulation som utvecklar läkemedelsberoende kan vara betjänta av substitutionsterapi med buprenorfin – mår sämre vid nedtrappning, kan gå över till illegala droger vid nedtrappning
- Följ upp med förutsägbarhet för dig och patienten
- Sätt upp en plan för nedtrappning men var beredd att revidera vid behov
- Få patienten delaktig i beslut och remittering



LUNDS
UNIVERSITET

henrik.grelz@skane.se