

Svag evidens för morfin vid långvarig smärta

I SBU:s rekommendationer för behandling av långvariga smärttillstånd får opioider en framskjuten plats, medan mer evidensstarka metoder, såsom smärtrehabilitering, hamnar i skymundan, något som Håkan Samuelsson ställer sig kritisk till.

Behandling av långvarig icke-cancerrelaterad smärta med morfin och dess derivat, under samlingsnamnet opioider, är kontroversiell. Det beror dels på att långtidseffekterna inte är säkert visade, dels på att det handlar om potentiellt vanebildande läkemedel – en effekt som kan vålla lidande för den som drabbas. Befintliga studier har visat på förvånansvärt måttliga effekter jämfört med den väldokumenterade effekt som föreligger vid akut och cancerrelaterad smärta.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har nyligen publicerat en 532 sidor lång, systematisk litteraturoversikt avseende metoder för behandling av långvarig smärta [1]. Rapporten är så omfattande att enbart de mest initierade kommer att kunna tillägna sig och bedöma innehållet i sin helhet. För allmänheten har SBU publicerat en populärutgåva med frågor och svar, som finns tillgänglig bl a på apotek. I den kan man i en enkel tabell se vilka metoder SBU rekommenderar för olika långvariga smärttillstånd.

Långvarig ryggsmärta. Opioider har fått en framskjuten plats och rekommenderas vid bl a långvarig ryggsmärta, vilket man hävdar har starkt vetenskapligt stöd. Vid granskning av underlaget i rapportens tabell 7.4.4 gäller enbart tre av åtta studier ryggsmärta. Dessa tre studier har kort uppföljningstid (3–8 dagar) och jämför ett analgetikum med

ett annat, i stället för med ett aktivt, icke-analgetiskt placebo. Svaga opioider kan ha en initial effekt vid ländryggssmärta, men på grund av studiernas korta observationstider ger rapporten knappast underlag för SBU:s rekommendation vid långvarig ländryggssmärta.

Smärta från muskler och skelett. För den stora patientgrupp med smärtor från muskler och skelett har den publika tabellen två behandlingsalternativ, starka opioider eller ler- och mineralbad på spa. I tabell 7.4.1 refererar man till tio studier som underlag för rekommendationen om starka opioider, varav sex är korttidsstudier på 1–4 veckor och som därmed har föga relevans för långtidsbehandling. Av de övriga fyra har en studie högt bevisvärde [2]. Om man detaljgranskar denna, som man gjort i det underlag som ligger till grund för Läkemedelsverkets rekommendationer för användning av opioider vid långvarig smärta [3], finner man att effekten är liten under de utvärderade sex veckorna och att det finns hållpunkter för avtagande effekt under denna tidsperiod.

Har morfin effekt vid långvarig smärta?

Studierna i SBU-rapporten har genomgående alltför korta uppföljningstider eller diskutabel design för att ge säkra svar. Med tanke på att det handlar om vanebildande läkemedel med tendens till toleransutveckling bör kraven på evidens för långtidsbehandling vara högt ställda och baserade på väl genomförda långtidsstudier.

En nyligen publicerad och i sitt slag unik populationsstudie från Danmark fann att opioider vid långvarig smärta inte uppfyllde något av huvudmålen smärtlindring, förbättrad livskvalitet eller förbättrad funktion. Opioidbruk var däremot associerat med dålig självskattad hälsa, arbetslöshet, ökat vårdbehov och sämre livskvalitet [4]. I en anslutande ledare sammanfattas att det finns patienter vilkas liv förbättras och till och med förändras av opioidmedicinering och att ingen vill återgå till att undanhålla patienter med långvarig smärta sådan behandling. Det finns dock ökande vetenskaplig evidens som

talar för att inte alla patienter drar fördel av behandlingen och att en försiktig, strukturerad och selektiv behandlingsstrategi är bästa sättet att dra nytta av opioidterapiens fördelar för dem som har nytta av den [5].

Denna slutsats stämmer väl överens med Läkemedelsverkets rekommendationer, som bör studeras av alla som överväger långtidsbehandling med

»SBU:s rapport visar i själva verket stark evidens för multimodal smärtrehabilitering med en kognitiv beteendeterapeutisk inriktning vid långvarig smärta ...«

opioider vid icke-cancerrelaterad smärta [6]. I rekommendationerna från år 2002 föreslås liberal opioidterapi endast vid svåra nociceptiva tillstånd, såsom ischemisk smärta, bensårssmärta, osteoporos med fraktursmärta och svår reumatoid artrit. Av SBU-rapporten framgår att opioider nu också kan provas vid viss neuropatisk smärta, även om långtidseffekten och säkerhetsaspekterna enligt en aktuell Cochrane-översikt inte är fastställda [7], och vid artros.

Problem vid morfinbehandling. Samtliga studier påvisar biverkningar och stort bortfall vid opioidmedicinering vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta. Studiernas utformning gör att problemen med toleransutveckling och läkemedelsberoende av allt att döma är underskattade i SBU-rapporten. Överföreskrivning av opioider är återkommande ansvarsärenden i HSN, ofta med utdömd disciplinpåföljd [8]. Ett vanligt scenario är att patienten, som en följd av otillräcklig smärtlindring, forcerat fram successivt ökande doser och därigenom utvecklat tolerans med risk för abstinens samt ett eventuellt läkemedelsberoende. Därigenom har patienten kommit att hamna utom normal kontroll, en bister erfarenhet som många kollegor gjort. Tyvärr saknas i stora stycken resurser och kunskap att lösa denna speciella problematik, vilket gör att den enskilde läkaren alltför ofta lämnas ensam med problemet.

Morfin eller smärtrehabilitering? SBU:s rapport visar i själva verket stark evidens för multimodal smärtrehabilitering med en kognitiv beteendeterapeutisk inriktning vid långvarig smärta, ett faktum som tenderar att försvinna i rekommendationerna till allmänheten. Dessa slutsatser borde betonas med tan-



HÅKAN SAMUELSSON

överläkare, med dr, anestesiklinikens smärtmottagning, Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås
hakan.samuelsson@vgregion.se

ke på de betydande insatser som behöver göras för att bygga upp en långsiktigt fungerande smärtrehabilitering i vårt land. I stället kan rekommendationerna komma att bidra till en ökad medikalisering av långvariga smärttillstånd.

Ger evidensbaserad vård bättre patienttillfredsställelse? I en studie i BMJ har man undersökt relationen mellan evidensbaserad vård och patientskattad vårdkvalitet [9]. Resultatet visar att det inte föreligger något samband mellan dessa två parametrar. Evidensbaserad medicin skall vara en ledstjärna vid all behandling, men med vetskap om den bräckliga grund som ett sådant underlag ibland vilar på [10] måste denna kunskap kombineras med beprövad erfarenhet och med ett patientperspektiv med ökad delaktighet och känsla av sammanhang som mål. I en sådan symbios kan läkekonsten fortsätta att utvecklas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har haft uppdrag för Socialstyrelsen och för Läkemedelsverket samt för olika läkemedelsföretag i form av arvoderade föreläsningar och faktagranskning av läkemedelsinformation.*

REFERENSER

1. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2006. SBU-rapport nr 177.
2. Moulin DE, Iezz A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet*. 1996;347: 143-7.
3. Samuelsson H. Evidens för användningen av opioider vid långvariga icke-cancerrelaterade smärttillstånd. Information från Läkemedelsverket. 2002;13(1):61-5.
4. Eriksen J, Sjögren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An epidemiological study. *Pain*. 2006;125:172-9.
5. Ballentyne J. Opioids for chronic pain: Taking stock. *Pain*. 2006;125:3-4.
6. Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta – Rekommendationer. Information från Läkemedelsverket. 2002;13(1):17-28.
7. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146
8. »Synnerligen grova fel« vid förskrivning av narkotikaklassade läkemedel. Tre läkare varnas och får sin förskrivningsrätt inskränkt. *Läkartidning*. 2003;100:2945.
9. Rao M, Clarke A, Sanderson C, Hammersley R. Patients' own assessments of quality of primary care compared with objective records based measures of technical quality of care: cross sectional study. *BMJ*. 2006;333:19-22.
10. Martinson B, Anderson M, de Vries R. Scientists behaving badly. *Nature*. 2005;435:737-8.

Replik:

Det vetenskapliga underlaget är en del av behandlingsstrategin

En systematisk översikt av den vetenskapliga litteraturen är naturligtvis inte den enda grund som en behandlingsstrategi bör baseras på. Patientperspektivet och den enskilda vårdgivarens erfarenheter ingår också, replikerar företrädare för SBU.

SBU-rapporten »Metoder för behandling av långvarig smärta« är en systematiskt utförd översikt över behandlingsmetoder (bortsett från öppen kirurgi), som prövats i vetenskapliga försök på patienter med icke-cancerrelaterad, långvarig smärta. SBU ger inga rekommendationer om behandling utan bedömer enbart det vetenskapliga underlaget för varje methods effekter och biefekter utifrån de studier som inkluderats i rapporten. Den systematiska sökningen inkluderar litteratur till och med år 2004. I kapitlet om opioider i huvudrapportens volym 1 kommenteras de korta uppföljningstiderna i en slutsatserna, och läkemedlens biverkningar och toleransutveckling berörs i ett särskilt stycke.

Vid litteraturgenomgången framkom att samtliga artiklar som uppfyllde projektgruppens kriterier visade på ett positivt behandlingsresultat. Till kriterierna hörde bl a att behandlingstiden för att visa på en farmakologisk effekt bör vara minst fem dagar och att det skall finnas en parallell kontrollgrupp. Kvaliteten på studierna var medelhög till hög be-

träffande design, utförande och rapportering. Enligt SBUs gradering av evidensstyrka fanns ett starkt vetenskapligt stöd för behandlingseffekt. Ur underlaget framgår med hög evidensstyrka även att biverkningarna är flertalet.

Likaledes framgår att behandlingseffekt vid korttidsbehandling inte tillåter slutsatser om långsiktiga behandlingseffekter. Vidare framgår även den begränsning som den relativt korta behandlingstiden utgör, med endast ett fåtal studier med långtidsuppföljning. Här finns således ett behov av ytterligare kontrollerade studier. En »intermediär« behandlingstid med opioider har av den citerade Cochrane-rapporten [1] befunnits ha en god effekt vid neuropatisk smärta, men även där efterlyser man långtidsstudier.

Svaga opioider vid långvarig smärta till följd av artros och ländryggssmärta har bedömts sammantagna i materialet, vilket olyckligtvis inte framgår av tabellen i sammanfattningen. Att studierna inte är placebokontrollerade redovisas i flera metodbeskrivningar, vilket för övrigt också gäller för flertalet studier av NSAID/coxiber. Den använda kontrollbehandlingen har valts därför att den är gängse terapi vid enheten.

Det har under lång tid pågått en debatt om huruvida det är etiskt försvarbart att genomföra randomiserade, kontrollerade studier med placebokontroll när patienten undanhålls effektiv terapi. Det föreligger heller inget myndighetskrav på placebokontroll i randomiserade, kontrollerade studier i sen fas där effektiv terapi av liknande slag finns på marknaden [2]. Frågan vad som är rätt och fel är dock inte helt enkel att besvara, och det är inte självklart att bevisvärdet för en viss behandling är lågt om det råder ekvipotens mot bästa tillgängliga terapi, »best practice« [3].

Här har frågeställningen dock ofta varit »immediate release« (korttidsverkande) mot »slow release/controlled release« (långtidsverkande), alternativt olika preparat som förekommer i olika beredningsformer, vilket också framgår av slutsatserna. Självklart är en gynnsam effekt efter en kort behandlingstid



SUSANNA AXELSSON

projektledare, tandläkare, odont dr, SBU
axelsson@sbu.se



MÄRTA SEGERDAHL

docent, överläkare, medlem i projektgruppen

inte utslagsgivande för en god behandlingseffekt på sikt, vilket även det framgår av rapporten.

Att potenta opioider och lerbad nämns under diagnosgruppen långvarig muskuloskeletal smärta i tabellsammansättningen beror snarast på tillgången på interventionsstudier med acceptabel kvalitet och ska inte ses som rekommendationer från SBU. Här finns ett stort område för fortsatt forskning. De studier som är specifikt inriktade på denna diagnosgrupp är ofta av undermålig kvalitet eller endast enstaka inom sin behandlingskategori. Därför har en bedömning av evidensgraden inte gått att genomföra. Frånvaro av evidens är inte detsamma som frånvaro av effekt!

Den av Samuelsson refererade, nyligen publicerade studien av Jørgen Eriksen och medarbetare fanns tyvärr inte tillgänglig då rapporten sammanställdes men hade varit ett värdefullt tillskott. Som framgår av Samuelssons inlägg finns det patienter som är hjälpta av en långvarig opioidterapi, även om det långt ifrån alltid är fallet. Dessvärre gäller detta ju inte bara opioider utan de flesta läkemedel mot långvarig smärta; antalet långtidsstudier är påfallande klen i alla kategorier. Opioiderna intar

förvisso en särställning med tanke på potentiell toleransutveckling och beroendepotential.

Att rätt hantera denna typ av läkemedel är dock inte enbart patientens ansvar utan snarare förskrivarens, vilket också tydligt framgår av Samuelssons inlägg. Kunskap om förskrivning av potenta opioider till patienter under lång tid är ett problem i många länder, även om vi i Sverige har en internationellt sett måttlig förskrivning [4]. Här finns onekligen ett behov av kunskap på övergripande nivå. Hur sådan förskrivning bör ske är dock ett ämne utanför denna SBU-rapport. Kanske är det en multidisciplinär fråga för berörda specialistföreningar i samråd med berörda myndigheter.

Som framgår av Samuelssons inlägg är evidensen stark för multimodal rehabilitering. Detta har vi försökt framhäva i rapporten genom att ge stort utrymme såväl åt grundläggande teorier som åt just denna behandlingsmetod. Inte heller vid de muntliga presentationerna av rapporten har avsnittet på något vis tonats ner. Dessutom var antalet studier av hög kvalitet förvånande och glädjande stort. Att antalet farmakologiska studier överväger är knappast överraskande, då dessa är betydligt enklare att

genomföra och ofta har starkare ekonomiskt stöd.

En systematisk översikt av den vetenskapliga litteraturen är naturligtvis inte den enda grund som en behandlingsstrategi bör baseras på. I den vanligaste definitionen av evidensbaserad medicin [5] utgör det vetenskapliga underlaget *en del* av grunden för beslutsfattandet, något som SBU ofta framhållit. Patientperspektivet och den enskilda vårdgivarens erfarenheter ingår också. Därmed blir den evidensbaserade vården, som vi ser det, ett sätt för läkekonsten att fortsätta att utvecklas.

REFERENSER

1. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3): CD006146.DOI: 10.1002/14651858.CD006146
2. De Deyn PP. Ethical and scientific challenges of placebo control arms in clinical trials. International Journal of Pharmaceutical Medicine. 2000;14:149-57.
3. Temple R, Ellenberg S. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: Ethical and scientific issues. Ann Intern Med. 2000;133:455-63.
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;10:287-333.
5. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000.

Bra tanke, men stanna inte där!

Med stor lättnad kan jag äntligen konstatera att fler än jag själv tycker att det är hög tid att Svenska Läkaresällskapet uppdaterar vår gemensamma historia till att bättre överensstämmer med våra värderingar. Efter professor Yngve Hofvanders initiala förslag att flytta den cigarrbärande Adolf Lichtenstein till en mer undanskymd plats (LT 12/2207) kom så kollega Fredrik von Feilitzen med ett mer radikalt förslag: att helt enkelt med några snabba penseldrag måla bort rökverken ur våra föregångares gula fingrar (LT 14-15/2007).

Genialt, enkelt och dessutom väl beprövat under många epoker i historien. Jag vill med detta inlägg bara försäkra mig om att Svenska Läkaresällskapet inte stannar där, utan passar på att rätta till även andra små missförhållanden som döljer sig i konsten i sällskapets hus.

Det man först noterar är att väldigt få av de avporträtterade är kvinnor, vilket givetvis inte är acceptabelt. Argumenten som nu framförs, att det speglar dåti-

dens förhållanden, är givetvis inget att ta hänsyn till. Historien är ju inget objektivt utan endast föremål för vår tolkning. Huruvida något faktiskt ägt rum måste rimligen få bero på huruvida vi anser att det är lämpligt att det gjort det, allt annat är oacceptabelt.

Vår första åtgärd bör således bli att måla om minst hälften av porträtten till att avbilda kvinnliga, starka förebilder. Lite fylligare läppar, ett par örhängen och en kjol under rocken och vips har Enköpingsdoktorn blivit Erna Westerland. Likaledes bör vi också se till att en proportionerlig del av läkarporträtten representerar våra invandrade medborgare; någon mörkhyad, minst en från Mellanöstern och icke mindre än två knivbärande finnar torde vara lämpligt. Och en same (som för övrigt gärna skulle kunna vara just nämnde dr Lichtenstein, då denne sannolikt skulle se särdeles proper ut i ståtlig renjägarutstyrel).

Likaledes förefaller väldigt få av de avbildade läkarna ta hänsyn till våra sjukhushygieniska krav på kortärmade klä-

der samt förbud mot klockor och ringar. Detta kan ju kan få gemene man att tro att vi inte värderar deras hälsa särdeles högt ens så här i efterhand, vilket måste undvikas. Således bort med rockar, ringar och armband och rolla på enhetlig smurfutstyrel på samtliga våra hädangångna kolleger – de skulle med all säkerhet tacka oss om de bara kunde.

Vi måste trots allt erinra oss att om vi skulle betrakta allt som ägt rum som att det faktiskt skett hamnar vi genast i situationer där vi kanske även får vetenskapliga resultat som inte passar in i våra svenska sociala modeller. Med fasa kan man ju föreställa sig hur folk skulle reagera om det plötsligt framstår som att baltutlämningen ägt rum, eller att män och kvinnor biologiskt skiljer sig åt. Eller att jorden skulle vara rund.

Ronny Wickström

politiskt korrekt ST-läkare i neuropediatrik,
Astrid Lindgrens barnsjukhus,
Stockholm