

LÅGDOS METADON MOT CANCERSMÄRTA I SPECIALISERAD PALLIATIV VÅRD

Per Fürst, MD, PhD

Överläkare Stockholms sjukhem palliativ vård

Regionsövergripande studierektor i palliativ medicin i Stockholm

PKC-dagen 2023-05-12



Gunnar

- ▶ 75 år. ASIH-patient. Prostatacancer sedan 10 år. Skelettmetastaser, bl.a. kotpelaren.
- ▶ Utstrålande smärtor från rygg ner i ena benet. NRS 6-7 vila, 8-10 vid belastning. Känselförändringar.
- ▶ Höga och stigande doser Dolcontin. Extradoser morfin ger mest trötthet.
- ▶ Tillägg av Saroten och Gabapentin har knappt förbättrat smärtan och ger också mest trötthet och yrsel, så de doserna går inte att öka.
- ▶ Naproxen redan i låg dos innebar stigande krea – utsatt. Haft Betapred av och till.
- ▶ Intratekal har övervägts.



Gunnar

- ▶ 75 år. ASIH-patient. Prostatacancer sedan 10 år. Skelettmetastaser, bl.a. kotpelaren.
- ▶ Utstrålade smärtor från rygg ner i ena benet. NRS 6-7 vila, 8-10 vid belastning. Känselförändringar.
- ▶ Höga och stigande doser Dolcontin. Extradoser morfin ger mest trötthet.
- ▶ Tillägg av Saroten och Gabapentin har knappt förbättrat smärtan och ger också mest trötthet och yrsel, så de doserna går inte att öka.
- ▶ COX-hämmare redan i låg dos innebar stigande krea – utsatt. Haft Betapred av och till.
- ▶ Intratekal har övervägts.
- ▶ Står på K Dolcontin 100 mg x 2. Får nu tillägg T metadon 10 mg x 2
- ▶ Mindre ont i vila redan dagen efter – rätt mekanism!
- ▶ Efter 3 dygn - förvirring och mkt trött och somnolent

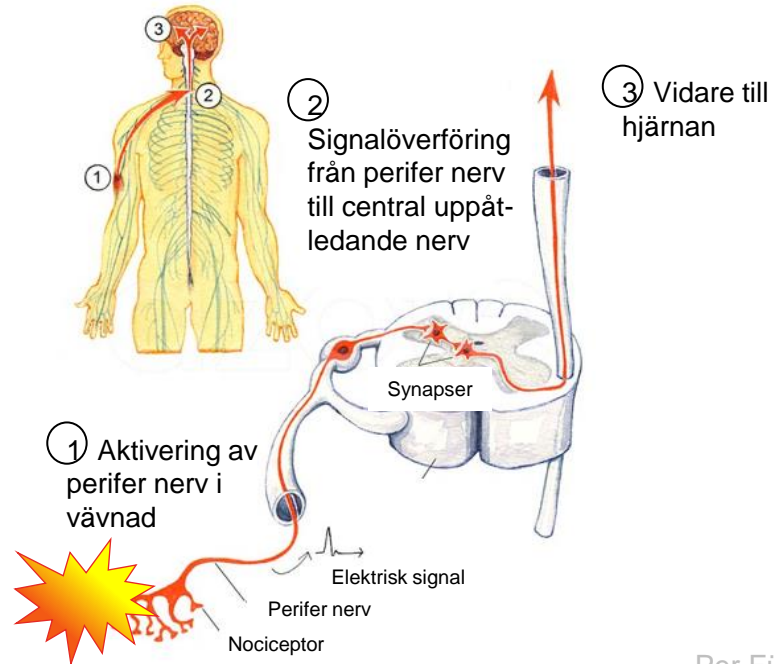


Disposition

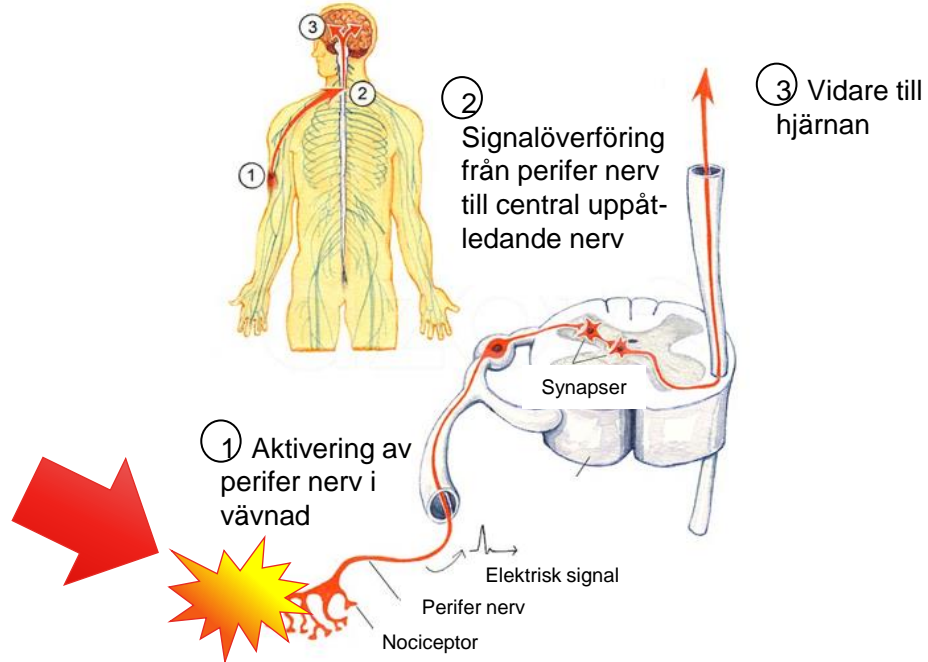
- ▶ Avhandling 2020
 - **”Low-dose methadone as add-on to ongoing opioid treatment in cancer-related pain”.**
 - Hittas via Universitetsbiblioteket på KI, www.kib.ki.se
- ▶ Först pyttelite smärtlфизиologi
- ▶ Kort om slutsatser från våra studier
- ▶ Lite mer om erfarenheter från den specialiserade palliativa vården.
- ▶ Praktiska råd om hur man sätter in och följer upp lågdos metadon



Smärtsignalen

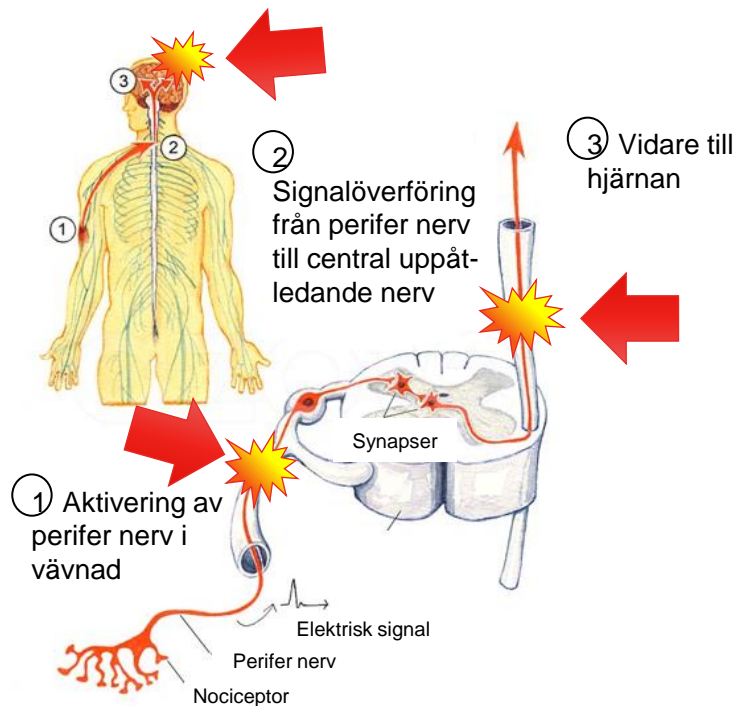


Nociceptiv smärta





Neuropatisk smärta



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, COX-hämmare/NSAID och läkemedel mot neuropatisk smärta
- Tyvärr ofta otillräcklig effekt av den farmakologiska behandlingen vid komplex smärta
- Patienterna är döende – begränsat med tid

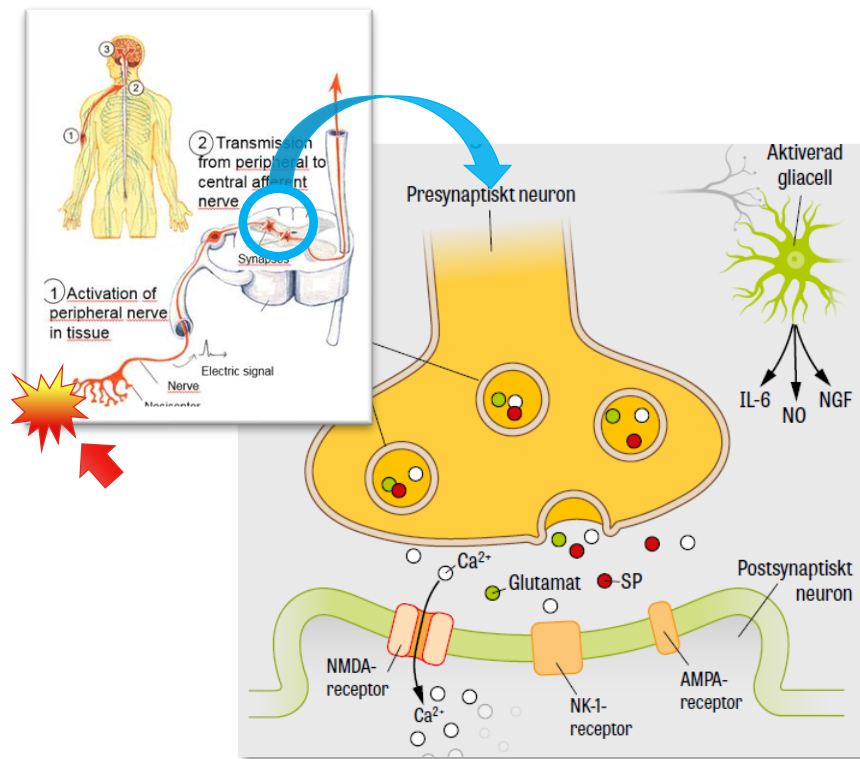


Per Fürst Stockholms Sjukhem



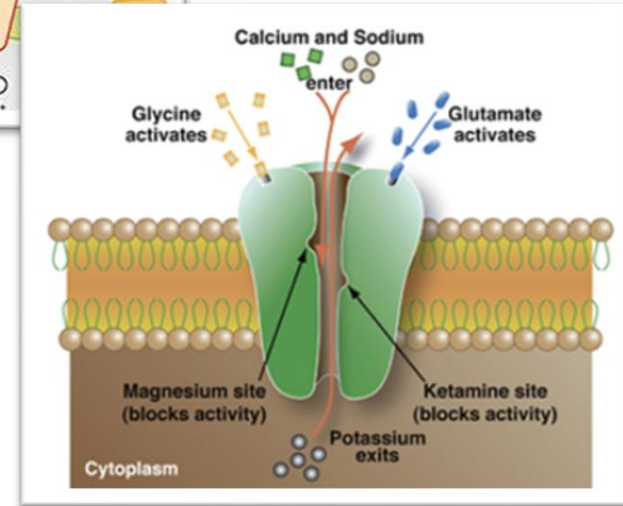
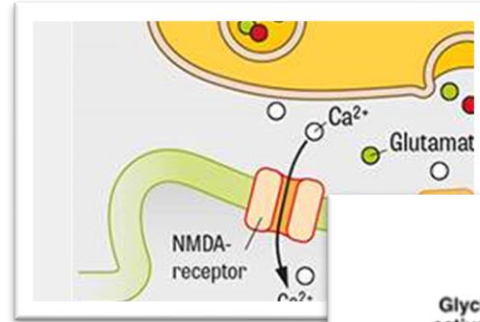
Central sensitisering

- Central sensitisering innebär en överretbarhet för nociceptiva stimuli i uppåtstigande centrala nerver
- Orsakas av pågående nociceptiv (eller neuropatisk) afferent smärtsignalering
 - Sänkta retrningströsklar och ökad signalering med förstärkt smärtupplevelse
 - Smärta som utlöses av normalt icke smärtsamma stimuli (allodyn)
 - 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



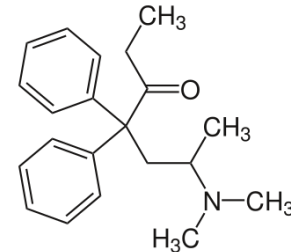
NMDA-receptorn

- ▶ Aktivering
 - Allodyni 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 $\frac{1}{2}$ 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-(dimetylamino)-
4,4-difenylheptan-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 små observationsstudier, lovande resultat, mest tidig palliativ fas



Vår forskning...

- ▶ Studerat användningen av **lågdos metadon som tilläggsbehandling till annan pågående opioidbehandling vid cancerrelaterad smärta** inom specialiserad palliativ vård i Sverige
 - Om man bedömer journaler verkar en betydande andel av patienterna som fått tillägg av lågdos metadon uppleva snabbt minskande smärta, minst under första veckan
 - Viss risk för delirium och sedering (jmf döendeprocessen)
 - Sammantaget en värdefull, enkel och säker metod för att dra nytta av metadons speciella smärtstillande egenskaper, ffa i livet slutskede
 - Metoden är uppskattad och används regelbundet (9%) av specialister inom palliativ medicin
 - även för patienter i palliativ hemsjukvård (1/3)



...Vår forskning

- ▶ 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



Intervjustudie med läkare

Vad vi fann...

Ville bredda och fördjupa kunskapen om lågdos metadon

- ▶ Intervjuade 30 läkare inom palliativ vård och inom smärtlindring
- ▶ Målet var att kartlägga fördomar, men det var främst annat som kom upp
- ▶ Identifierade fyra **kategorier**

1. **Attityder** till metadon

- Det förekommer att man associerar metadon med heroinavvänjning och missbruk
- Men det utgör inget hinder för användning mot smärta
- Förekommer både skepticism och överentusiasm
 - Ett exempel



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 nå skillnad i smärta när man sätter ut en längre tids metadonbehandling, det gör ingen skillnad.
- ▶ **[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 intrathekala 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.



Intervjustudie med läkare

...vad vi fann...

2. 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



Intervjustudie med läkare

...vad vi fann

3. Praktisk användning

- Frukten 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
- Smärtlindring inom dagar
- Då bör dosen av grundopioiden sänkas (med 25-30%)
- Kan användas i hemsjukvård om regelbunden övervakning

4. Svårbehandlad smärta

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



Hur gör man?



- ▶ Utvalda fall – bör ha övervägt andra åtgärder
- ▶ Patienten står på annan regelbunden opioid mot cancerrelaterad smärta
- ▶ Man önskar lägga till lågdos metadon
- ▶ T. metadon 5 mg ½ tabl x 2 (= 2,5 mg x 2)
- ▶ Gärna måndag eller tisdag
- ▶ Om effekt, kommer inom ngt dygn upp till en vecka. Oftast 3-4 dagar.
- ▶ Följ patienten dagligen
- ▶ Ofta kommer smärtlindring först
- ▶ Överväg reducera ordinarie opioiddos till ca 75%
- ▶ Därefter kognitiv påverkan och sedering – relativ opioidöverdos
- ▶ Sänk först grundopioiden, inte metadonet
- ▶ Efter 3-7 dagar, vid behov, överväg öka metadon till 5 mg x 2 (max dos 10 mg x 2)
- ▶ Vid svårigheter att ta tabletter ges metadon subkutant i halverad dos.



Gunnar

- ▶ 75 år. ASIH-patient. Prostatacancer sedan 10 år. Skelettmetastaser, bl.a. kotpelaren.
- ▶ Utstrålade smärtor från rygg ner i ena benet. NRS 6-7 vila, 8-10 vid belastning. Känselförändringar.
- ▶ Höga och stigande doser Dolcontin. Extradoser morfin ger mest trötthet.
- ▶ Tillägg av Saroten och Gabapentin har knappt förbättrat smärtan och ger också mest trötthet och yrsel, så de doserna går inte att öka.
- ▶ COX-hämmare redan i låg dos innebar stigande krea – utsatt. Haft Betapred av och till.
- ▶ Intrathekal har övervägts.
- ▶ Står på K Dolcontin 100 mg x 2. Får nu tillägg T metadon 10 mg x 2
- ▶ Mindre ont i vila redan dagen efter – rätt mekanism! 👉
- ▶ Efter 3 dygn - förvirring och mkt trött och somnolent 🙄
- ▶ **Borde sannolikt ha startat med lägre dos metadon (2,5 mg x 2)**
- ▶ **OCH redan vid effekt (dagen efter) reducerat Dolcontin (till ~75%)**



Sammanfattning



- ▶ Central sensitisering komplicerar smärtan
- ▶ Lågdos metadon i tillägg till annan opioid:
 - Verkar kunna minska och stabilisera smärta och toleransutveckling vid central sensitisering
 - Föreslagen startdos metadon 2,5 mg x 2
 - Följ patienten
 - Säkert
 - Minska grundopioiden
 - vid tecken till effekt
 - och vid opioidöverdosering (reducera inte metadonet)
 -





**Karolinska
Institutet**



**Stockholms
Sjukhem**



Per Furst Stockholms Sjukhem