

Det helsevitenskapelige fakultet

En litteraturstudie om opioider sin langtidseffekt ved kroniske ikke-kreftrelaterte smertetilstander bedømt ut fra pasientrelaterte utfall, og deres risiko for overdoser

Martin Charles Mørch

Masteroppgave i medisin profesjonsstudium (MED-3950) ved Norges arktiske universitet – UiT.

Veileder: Gunnvald Kvarstein

Forord

Et betydelig antall pasienter i den vestlige verden behandles med opioider for langvarige smerter. I denne oppgaven ønsket jeg å undersøke forskningsgrunnlaget for langvarig bruk av opioider hos pasienter med kroniske ikke-kreftrelaterte smerter (KIKS), da man i klinikken ofte ser pasienter, gjerne eldre mennesker, som bruker disse midlene. Jeg ønsket i tillegg å undersøke risikoen for overdoser da dette er en av de mest alvorlige bivirkningene ved bruk av opioider.

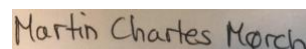
Prosjektet ble påbegynt i mars 2019. Min opprinnelige oppgave om gastroøsofageal refluks «havarete», slik at jeg på kort tid måtte finne meg et alternativt prosjekt. Jeg kontaktet anestesimiljøet ved UNN Tromsø, og ble til slutt videresendt til professor Gunnvald Kvarstein ved IKM. Han ønsket til tross for svært begrenset tid før innleveringsfrist å gi meg en sjanse og stilte opp som veileder.

Initialt ble det hentet inn bakgrunnsinformasjon gjennom tilsendt materiale fra veileder, fra Helsedirektoratets «nasjonale faglige veileder for bruk av opioider ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter», samt gjennom systematiske oversikter og databasesøk (Pubmed, Embase og Cochrane). Bakgrunnsinformasjonen ble i hovedsak skrevet i mars, mens resten av oppgaven ble skrevet frem til innlevering 3 juni 2019.

Min veileder, professor Gunnvald Kvarstein har vært svært behjelpelig og tålmodig under arbeidet. Han har bistått med faglige diskusjoner, innhenting og tilsending av litteratur, forslag og gjennomgang av søkekriterier, og gjennomlesning av oppgaven.

Også takk til legestudent Therese Normann for hjelp til korrekturlesning og oppbygning av oppgaven.

Narvik, 02.06.2019



Martin Charles Mørch

Innholdsfortegnelse

1.0	Innledning.....	1
1.1	Opioider i et historisk perspektiv.....	1
1.2	Epidemiologi av smerte og opioidbruk.....	1
1.3	Definisjoner.....	3
1.4	Smertefysiologi- og psykologi.....	4
1.5	Klassifisering av opioider.....	6
1.6	Opioiders farmakodynamikk- og kinetikk.....	6
1.7	Virkningsmekanisme knyttet til analgesi og uheldige bivirkninger.....	7
1.8	Bivirkninger ved langvarig bruk.....	8
1.9	Fysiologiske prinsipper bak respiratorisk depresjon.....	9
1.10	Godkjent versus klinisk bruksområde.....	10
1.11	Formålet med oppgaven.....	11
1.12	Eksisterende vitenskapsgrunnlag.....	12
2.0	Materiale og metode.....	12
2.1	Inklusjon- og eksklusjonskriterier.....	12
2.2	Elektronisk søkestrategi med funn vedrørende effekt.....	13
2.3	Elektronisk søkestrategi med funn vedrørende risiko.....	14
2.4	Vurdering av skjevhet.....	14
2.5	Begrepsavklaringer.....	14
3.0	Resultater.....	15
3.1	Presentasjon av litteratur vedrørende effekt.....	15
3.2	Presentasjon av litteratur vedrørende risiko.....	17
4.0	Diskusjon.....	20
4.1	Effektspørsmål.....	20
4.2	Risikospørsmål.....	22
4.3	Styrker og svakheter ved denne litteraturgjennomgangen.....	24
5.0	Konklusjon.....	25
6.0	Vedlegg.....	26
6.1	Referanseliste.....	26
6.2	Søkeresultater i Pubmed og Embase.....	30
6.3	Flytskjemaer for vurdering av potensielle studier.....	32
6.4	Tabeller.....	34
6.5	GRADE.....	38

Sammendrag

Bakgrunn: I denne oppgaven ønsket forfatteren å undersøke det forskningsmessige grunnlaget for langvarig bruk av opioider ved KIKS, både når det gjelder smertelindrende effekt og risiko for overdoser, og om det finnes et dose-respons mønster vedrørende overdoserisiko. I USA bruker cirka 4% av befolkningen opioider fast. I Norge er prevalensen langt lavere, men man har de siste årene sett en økning i bruk av sterke opioider, spesielt oksykodon.

Metode: Det ble foretatt søk i databasene Pubmed og Embase etter engelskspråklige primærstudier. For å besvare spørsmålet om effekt fant man ved endelig gjennomgang to studier som passet inklusjon- og eksklusjonskriterier; en randomisert, kontrollert studie (RCT) og en kohortstudie. For risikospørsmålet fant man også to studier, en kohort- og en case-control-studie.

Resultater: Effekt: I RCTen til Krebs og medarbeidere fant de at de to gruppene opioide og ikke-opioide legemidler etter 12 måneder ikke hadde noen signifikante forskjeller vedrørende reduksjon i primærutfallet smerterelatert funksjon ($p:0,58$). I kohortstudien til Veiga og medarbeidere hadde ikke-opioidgruppen etter 24 måneder større reduksjon i smerteintensitet enn opioidgruppen ($p:0,004$). For de andre primærutfallene var det ingen signifikante forskjeller etter 24 måneder. Risiko: I case-control-studien til Bohnert og medarbeidere hadde casene et signifikant høyere opioidbruk den dagen de døde sammenliknet med kontrollene; 98,1 vs. 47,7 OMEE ($p<0,001$), og i kohortstudien til Dunn og medarbeidere hadde gruppen som tok 50-99 OMEE en HR på 3,73 (KI: 1,47-9,50), og gruppen som tok ≥ 100 OMEE en HR på 8,87 (KI: 3,99-19,72) for alle opioidrelaterte overdoser sammenliknet med «kontrollgruppen» som tok 1-19 OMEE.

Diskusjon og konklusjon: Funnene tyder på at opioide legemidler ikke gir bedre effekt enn ikke-opioide legemidler eller multidisiplinær behandling. Når det gjelder risiko for overdoser, fant studiene en klar sammenheng mellom bruk av opioider og risiko for både mindre alvorlige og fatale overdoser. De fant et moderat dose-respons mønster vedrørende daglig dose opioid og risiko for opioidrelaterte overdoser. Det svært begrensede datagrunnlag reduserer imidlertid generaliserbarheten og sikkerheten i konklusjonen. Det er likevel grunn til å anbefale restriktiv bruk av opioider hos denne pasientgruppen, og foreta en grundig vurdering før slik behandling initieres eller økes.

Nomenklatur

Agonist	Kjemisk stoff som aktiverer en gitt reseptor
Allodyni	Normalt ikke-smertefullt stimuli gir smerte
Antagonist	Kjemisk stoff som binder til men hindrer aktivering av en gitt reseptor
AuC	Arealet under kurven
BPI	Brief Pain Inventory
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
Compliance	Her; etterlevelse om legens råd om medikamentbruk
CSF	Cerebrospinalvæske
CYP2DG	Leverenzym som katalyserer omdannelsen av flere legemidler
DDD	Definerte døgndoser
Farmakodynamikk	Hva legemidlet gjør med kroppen
Farmakokinetikk	Hva kroppen gjør med legemidlet
FHI	Folkehelseinstituttet
GAD-7	General Anxiety Disorder-7. Validert instrument for å vurdere symptomer på angstlidelse
GHC	Group Health Cooperative
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
Halveringstid	Tiden det tar før konsentrasjonen av et gitt legemiddel reduseres med 50%
HD	Helsedirektoratet
HR	Hasard ratio. Risiko for et gitt endepunkt per tidsenhet i en gruppe sett i forhold til en annen gruppe
Hyperalgesi	Økt følsomhet for smertestimuli
Hyperpolarisering	Innsiden av cellen blir mer negativt ladet i forhold til utsiden av cellen
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	International Classification of Diseases. Det kommer stadig nye reviderte versjoner, der ICD-11 er den nyeste
IMMPACT	Initiative of Methods, Measurements, and Pain Assessment in Clinical Trials
KI	Konfidensintervall. Statistisk måte å angi den ukjente, men sannsynlige 95% feilmarginen rundt en gitt verdi

KIKS	Kroniske ikke-kreftrelaterte smerter
LAR	Legemiddelassistert rehabilitering
Multidisiplinær behandling	Behandling der behandlere med ulike helseprofesjoner deltar
MR	Magnetisk resonanstomografi
Nociseptor	Smertereseptor
NMDA	N-metyl-D-aspartat
NRS	Numeric rating scale
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OIH	Opioidindusert hyperalgesi
OMEE	Orale morfinekvivalente enheter
Osteoblaster	Celler i beinvevet som bygger opp beinvev
Outlier	Her; datapunkt(er) som avviker signifikant fra resten av datapunktene
kPa	Kilopascal
Partiell agonist	Kjemisk stoff som delvis binder til og aktiverer en gitt reseptor
Perifer sensitivisering	Økt følsomhet for nociseptive stimuli i perifere nerveceller
RCT	Randomisert kontrollert studie
ROC	Receiver Operating Characteristic
Polymorfisme	Genetisk variasjon i et gitt gen med prevalens $\geq 1\%$ i normalbefolkningen
PSM	Propensity score matching
Sentral sensitivisering	Økt følsomhet for nocisepsjon knyttet til cellulære mekanismer i det sentrale nervesystemet
S-TOPS	Short Form Outcomes Treatment of Pain System
Terapeutisk indeks	Forskjell i dosen som gir effekt og alvorlige dose-relaterte bivirkninger eller død
Toleranse	Toleranse for et gitt legemiddel fører til redusert effekt og/eller mindre bivirkninger ved en gitt dose
VAS	Visuell analog skala
VHA	Veterans Health Administration
WHO	World Health Organization

1.0 Innledning

1.1 Opioider i et historisk perspektiv

Begrepet «opioider» representerer en gruppe legemidler som primært benyttes mot smerter, enten knyttet til langtkommen kreft, eller akutte og kronisk ikke-kreftrelaterte smerter (KIKS). Opioider har også en bred rolle innen anestesi og operasjon, men dette vil ikke bli omtalt videre. Historisk har opioider vært brukt i flere tusen år, men de ble i økende grad tilgjengelig på 1700-tallet (1). På 1980-tallet økte bruken av opioider kraftig i USA. Erfaringene fra kreftbehandling, og et økende press fra fagfolk og brukerorganisasjoner, støttet av enkelte farmasøytiske selskaper, førte til en generell liberalisering av opioidforskrivningen (2). I 1995 introduserte man «*smerte som det femte vitalparameteret*» for å understreke at smerte var underbehandlet (3), og i 2001 deklarte kongressen i USA perioden 2001-2011 som tiåret for smerte og smertebehandling. Legemiddelindustrien tok nytte av dette og startet en intens markedsføring, rettet spesielt mot leger. «Flaggskipet» var oksykodon i depotformulering (2, 4).

I 1997 ble 20% av amerikanske pasienter med KIKS behandlet med langvarig bruk av opioider. I 2005 hadde andelen økt til 40%, og i 2009 brukte 3-4% av den voksne befolkningen i USA opioider fast for KIKS (5). I USA har man løpet av de siste 20 årene (1999-2017) sett en alvorlig økning i antall opioidrelaterte overdosedødsfall, svarende til 600%. Overdosedødsfallene grunnet medisinsk forskrevde opioider økte i samme periode med 400% (6). I 2011 var det gått så langt at president Obama vurderte opioidkrisen som en nasjonal trussel (7). De siste årene har forskrivningen av opioider stabilisert seg, men dette overskygges av en fortsatt økning i overdosedødsfall (8, 9).

I Norge er bruken av opioider langt lavere enn i USA, men også her ser man en økning, spesielt for oksykodon (10).

1.2 Epidemiologi av smerte og opioidbruk

KIKS er en svært vanlig tilstand. I en Europeisk tverrsnittsundersøkelse fra 2003 rapporterte 20% av et større utvalg (n:46 394) moderate til sterke smerter. I den norske subpopulasjonen (n:2 018) var andelen 30%, noe som forøvrig var høyest av alle 16 inkluderte land (11). I den norske subpopulasjonen som ble grundig utspurt (n:159), brukte henholdsvis 50% svake opioider, og 6% sterke opioider for sine smerter. En tverrsnittsstudie fra England fant en

prevalens av KIKS på 45% dersom man også tok med milde smerter (12). Langvarig smerter bidrar til tap av kvalitetsjusterte leveår og betydelig antall tapte dagsverk i arbeidslivet (13).

Artrose er i Norge vanligste årsak til KIKS, etterfulgt av degenerativ ryggglidelse. Flertallet av pasienter lokaliserer smertene til ryggen, og gjerne korsryggen. Knær, nakke og skulder er andre vanlige områder (11). Muskel-skjelettplager er i Norge vanligste årsak til sykepenging og nest vanligste årsak til uføretrygd (14). Man antar en stor del av dette skyldes smerter, men det finnes ingen sikre tall.

En norsk undersøkelse, basert på tall fra Reseptregistret, viste at 470 638 nordmenn i 2007 hadde fått utlevert opioider fra apotek, noe som tilsvarte 9,7% av befolkningen (15). I 2018 var antallet økt til 559 419, men med befolkningsøkningen i samme tidsrom utgjorde dette ingen relativ økning (14, 16). I 2007 hentet 77% bare ut en resept eller mindre enn 50 definerte døgndoser (DDD)/år, mens 15% mottok fra 50 til 200 DDD/år. En annen norsk studie beregnet at 1% av den norske befolkningen i 2007 brukte opioider fast for KIKS (17).

De svake opioidene kodein og tramadol er mest vanlige, men de siste årene har forskrivningen av tramadol økt mens forskrivningen av kodein er gått ned. Blant de sterke opioidene er oksykodon mest brukt, etterfulgt av henholdsvis buprenorfin, fentanyl og morfin. Forbruket av alle opioider, definert som antall DDD per person/år økte jevnt fra 1999 til 2009, men holdt seg deretter stabilt frem til 2013. Antallet voksne personer som hadde fått utlevert sterke opioider på resept, hadde derimot doblet seg fra 24 000 i 2005 til 54 000 i 2013. Oksykodon og buprenorfin er de to sterke opioidene der forbruket har økt mest (10). På bakgrunn av en endring i forskningen av opioider i Norge, og manglende oversikt over hvem som bruker opioider, og for hvilke tilstander, er det nå påbegynt en studie i regi av Folkehelseinstituttet (FHI) for å undersøke dette (18).

Bruken av opioider er dominert av eldre og kvinner, spesielt gjelder dette de sterke opioidene (10). Dette mønsteret kan forklares med at eldre og kvinner i høyere grad oppgir kroniske smerter (12). Utviklingen er problematisk da eldre pasienter i større grad er utsatt for bivirkninger som økt falltendens og nedsatt kognitiv funksjon (19-21).

I 2016 var for første gang ikke heroin vanligste årsak til overdosedødsfall i Norge, men de andre opioidene morfin, kodein og oksykodon. Om disse var legeforskrevet eller illegalt fremskaffet, finnes det ingen sikre tall for (22), men det stilles spørsmål om det i Norge er en sammenheng mellom økt bruk av sterke opioider og økte overdosedødsfall grunnet andre opioider enn heroin. En amerikansk studie konkluderer med at 75% av alle pasienter som misbruker heroin, begynte med et misbruk av legeforskrevde opioider (23). I USA har antall overdosedødsfall grunnet opioider økt i takt med økt forskrivning av opioider

(8). Ofte har pasientene inntatt flere lege- og/eller rusmidler, slik at det kan være vanskelig å avgjøre hvilket medikament som er ansvarlig for pasientens tilstand (24-26), og dataene fra overdoseregistre er derfor usikre.

1.3 Definisjoner

Smerte defineres av International Association for the Study of Pain (IASP) som, «*en ubehagelig sensorisk eller følelsesmessig opplevelse assosiert med faktisk eller truende vevsskade, eller beskrevet som dette*». Smerten defineres som kronisk etter 3 måneders varighet, eller dersom tilstanden varer lengre enn vevets naturlige tilhelingstid. Smerten kan være kontinuerlig eller stadig tilbakevendende (27).

Smertetilstander subklassifiseres som nociseptiv, nevropatisk eller idiopatisk, eller som kombinasjoner av disse (27). Nociseptiv smerte innebærer aktivering av perifere nociseptorer grunnet skade eller truende vevsskade (dvs. ikke primær nerveskade). Nociseptiv smerte kan videre inndeles i somatisk og visceral smerte. Somatisk smerte skyldes aktivering av nociseptorer som ikke er knyttet til innvollsorganer, mens visceral smerte skyldes aktivering av nociseptorer som er knyttet til innvollsorganer (28).

Nevropatisk smerte skyldes skade eller defekt i det somatosensoriske nervesystemet og kan skyldes ulike tilstander som bl.a. diabetisk nevropati, amputasjon, multippel sklerose, hjerneslag, alkohol eller kirurgi. Idiopatisk eller uavklart smerte (i ICD-11 omtalt som «primær smerte») omfatter smertetilstander der vi ikke kjenner årsak eller mekanisme. Hos pasienter med KIKS er det ikke uvanlig at klinikerer ikke finner noen spesifikk årsak til pasientens plager. Det er viktig å være klar over at inndeling av smerte i ulike kategorier er simplifisert, og at man i klinikken i stor grad baserer seg på at vevsskade er årsaken til pasientens smerter (29). Likevel kan inndelingen av smerte være til hjelp i utredning og valg av behandling.

Det finnes flere ulike måter for å vurdere smerteintensitet. Den vanligste i klinisk praksis er skalaen numeric rating scale (NRS), der smerte graderes fra 0-10 (30, 31). Her spør man pasienten verbalt om å oppgi graden av smerte, der 0 er «*ingen smerte*» og 10 er «*verst tenkelige smerte*». Pasienter angir ofte at det er vanskelig å gradere smerte på en skala, spesielt gjelder dette barn og eldre. Det er velkjent at smerte er en høyst individuell og polymodal opplevelse, og flere forskere har hevdet at en slik skala ikke fanger opp andre elementer enn selve smerteintensiteten (32, 33). Innen forskning på smerte og smertebehandling benyttes det derfor flere instrumenter for å kartlegge smerteintensitet, og smertens påvirkning på funksjon og livskvalitet (33). IMMPACT (Initiative of Methods,

Measurements, and Pain Assessment in Clinical Trials) er en konsensus på bruk av måleinstrumenter for vitenskapelige studier i behandling og vurdering av kronisk smerte.

Brief Pain Inventory (BPI) er et validert spørreskjema for selvrapporing av smerteintensitet og innvirkning på funksjon. BPI består av de to ulike delene *Interference Scale* som i hovedsak vurderer smertens påvirkning på funksjon, og *Severity Scale* som vurderer pasientens smerteintensitet (34). Short Form Outcomes Treatment of Pain System (S-TOPS) er et validert spørreskjema for vurdering av bl.a. smerteintensitet, innvirkning på funksjon, fornøydhet med behandling og behandlingsresultat. Dette er to av de mest brukte instrumentene for vurdering av smerte i forskningsstudier og to av flere anbefalte instrumenter av IMMPACT (33, 35).

Definerte døgndoser (DDD) er «den antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne». Hovedindikasjonen for bruk av opioider er som regel en smertetilstand. Definerte døgndoser betyr da den gjennomsnittlige brukte vedlikeholdsdosen per døgn hos voksne og er en teoretisk størrelse som har størst verdi innen forskning og epidemiologi (36).

Orale morfinekvivalente enheter (OMEE) defineres som «den ekvivalente orale morfindosen ved konvertering av annet opioid med annen potens via en standardisert konverteringstabell innen smertebehandling» (37). Med konverteringstabeller kan man regne om dosene av andre opioider til ekvivalente morfindoser. Dette har både en klinisk og forskningsmessig rolle. I den oppgaven vil forkortelsen OMEE bety daglig dose opioid omregnet til sin ekvivalente orale morfindose.

1.4 Smertefysiologi og psykologi

Smerte er en helt livsviktig egenskap. Smerte setter oss i stand til å overvåke våre egne omgivelser og reagere tidlig dersom vår homeostase blir truet. Smerte kan dermed sees på som et signal på å endre adferd, og smerte er et sterkt stimuli for læring ved at vi i fremtiden unngår en slik situasjon (38).

Nocisepsjon involverer stimulering av nociseptive nervebaner grunnet truende eller faktisk vevsskade. Nociseptorer er en type reseptorer som ligger i celleveggen på frie nerveender. Det finnes en rekke ulike nociseptorer som responderer på delvis overlappende stimuli som mekanisk strekk, inflammatoriske mediatorer, pH endringer, større temperaturavvik, og andre kjemiske substanser som kan tyde på vevsskade. Ofte vil reseptoren respondere best på et gitt stimuli, men vil ved sterk stimulering også respondere på

andre stimuli. Nok sterkt stimuli vil gjøre at det oppstår et eller flere aksjonspotensialer i nervecellen.

Nervefibrene som leder nociseptive stimuli er av typen A δ - og C-fibre. A δ -fibre er tynne myeliniserte aksoner med ledningshastighet opp mot 30 m/sek, mens C-fibre er tynne umyeliniserte aksoner med ledningshastighet godt under 2 m/sek. A δ -fibrene leder den intitielle smerten som ofte er skarp og godt lokalisert (ofte kalt somatisk smerte), mens C-fibrene i større grad leder smerte som er trykkende og vanskelig avgrensbar (ofte kalt visceral smerte). Stimuliet formidles videre fra skadestedet til ryggmargen, og eventuelt videre til hjernen, men gjennomgår modulering på en rekke nivåer i nervesystemet (39, 40).

Opplevelsen smerte krever prosessering også i høyere hjerneavsnitt. Det er en dårlig korrelasjon mellom grad av nocisepsjon og smerteopplevelse (38, 41), og smerteopplevelsen har vist seg å være påvirket av bl.a. tidligere erfaringer, genetisk predisposisjon, emosjonell tilstand og sosiokulturell oppfatning (42). Hjernen er altså ingen passiv mottaker av smertestimuli, men velger hva den skal rette sin oppmerksomhet til basert på en myriade av faktorer som kun delvis er kjent.

Akutt smerte er noe «alle» mennesker opplever, og som regel forsvinner smerten når skaden er avverget eller vevet er tilhelet. Man kan metaforisk si at kronisk smerte er en tilstand der hjernen ikke slår av varsellampene selv om faren er forbi. Man vet fortsatt ikke hvorfor enkelte individer utvikler kroniske smerter men andre ikke, men det er vist at faktorer som bl.a. katastrofetenkning, høyt smertenivå, arbeidsløshet og angst er assosiert med økt risiko for utvikling av kronisk smerte og redusert funksjonsnivå (43, 44).

Med bruk av magnetisk resonanstomografi (MR) har man i forskningsstudier vist at smerte over tid fører til strukturelle endringer i hjernen og at smerteproseseringen flytter seg fra somatosensoriske til emosjonsregulerende områder i hjernen (45). Dette kan tyde på at langvarige smerte i større grad er knyttet til emosjonelle mekanismer enn akutte smerter. Flere studier har vist at individets forståelse og fortolkning av smerten kan ha stor betydning for smerteopplevelsen, spesielt ved kroniske smertetilstander (42, 44).

Utover 1970-tallet innså flere at en mekanistisk modell for smerte ikke i tilstrekkelig grad forklarte de ulike smertetilstandene. De senere tiårs økende forståelse av langvarig smerte har gitt en forklaring på hvorfor tekniske intervensjonsprosedyrer ofte ikke fungerer tilstrekkelig (46, 47). Ved de fleste smerteklinikker arbeider man derfor i dag ut fra en biopsykososial modell. Det biologiske står for pasientens organsystemer, at smertene påvirkes av bl.a. perifer nocisepsjon og sentralnervesystemets modulering. Det psyko-sosiale

perspektiv dekker individets syn på smerte, årsaker og behandling, katastrofetenkning, redsel for smerte, sosial læring og nettverk, samt individets kunnskap om temaet (42, 48).

1.5 Klassifisering av opioider

Opioider er en fellesbetegnelse på lege- og rusmidler som virker aktiverende på opioidreseptorene. Begrepet opiat er benyttet kun for de naturlige opioidene som stammer fra opiumvalmuen, *Papaver somniferum*. De mest sentrale opiatene er morfin, kodein og thebain. Opiater kan kjemisk omdannes til semi-syntetiske opioider som oksykodon, hydrokodon, hydromorfon, buprenorfin og heroin. De syntetiske opioidene omfatter bl.a. tramadol, metadon, og fentanyl, og må fremstilles syntetisk. I kroppen produseres de endogene opioidene, også kalt endorfiner (β -endorphin, enkephalin, dynorfin og nociceptin). Det er også utviklet substanser som binder seg til opioidreseptoren og hindrer effekten av opioider, såkalte antidoter, som nalokson og naltrekson. Disse brukes i behandling av henholdsvis opioidoverdoser og opioidavhengighet. I dag kan alle opioidene produseres syntetisk, og flere mener derfor at begrepet opiat er utdatert og kun leder til misforståelser, spesielt ved rusmiddelanalyser (49).

De svake opioidene omfatter bl.a. tramadol, kodein og dekstropofoksyfen. De sterke opioidene utgjør en større gruppe som omfatter bl.a. morfin, oksykodon, fentanyl, buprenorfin, hydromorfon, ketobemidon og tapentadol (50-52). Enkelte vil hevde at buprenorfin burde klassifiseres under de svake opioidene grunnet svak μ -reseptoraktivering (53), men i litteraturen defineres buprenorfin fortsatt som et sterkt opioid. Det er viktig å bemerke at definisjonene sterke og svake opioider i stor grad er basert på farmakologiske prinsipper og ikke direkte klinisk effekt (54).

1.6 Opioider sin farmakodynamikk- og kinetikk

Gruppen opioider omfatter medikamenter med ulik farmakokinetikk, interaksjoner, risiko for avhengighet, milde og alvorlige bivirkninger, samt risiko for overdoser (50, 55)

Enkelte opioider som kodein og tramadol er forstadier til den aktive komponenten, såkalte prodrugs. Dette innebærer at de krever kjemisk endring før de blir virksomme, oftest via CYP2D6 enzymet i leveren. Dette gjør at pasienter med høy eller lav mengde gitt enzym vil kunne få henholdsvis svært god eller dårlig effekt av legemidlet (56). I tillegg vil dette øke risikoen for overdosering hos personer med rask, kjemisk omdannelse (57, 58).

De fleste opioidene brytes ned i leveren, enkelte til aktive metabolitter, andre til

inaktive metabolitter. Dette betyr at faktorer som genetisk polymorfisme, redusert leverfunksjon og bruk av andre medikamenter kan påvirke serumkonsentrasjon og halveringstiden av et opioid. Metabolittene blir som regel skilt ut via nyrene etter at de er gjort vannløselige. Dersom metabolitten(e) er aktiv(e), vil redusert nyrefunksjon kunne forsterke og forlenge effekten (50).

Halveringstiden varierer betydelig mellom opioidene. Heroin har en kort halveringstid på 30 minutter, men klinisk effekt på 2-4 timer grunnet de aktive metabolittene morfin 6-glukuronid og 6-monoacetylmorfin. Metadon har lengst halveringstid med en variasjon fra 7 til 65 timer, og de øvrige opioidene har stort sett halveringstider mellom heroin og metadon. Kunnskap om halveringstiden er vesentlig når det gjelder administrering av opioider og behandling av overdoser. Det er likevel viktig å være klar over at de angitte halveringstidene er basert på friske individer og ikke nødvendigvis er overførbare til alle pasienter. Halveringstidene kan også øke betydelig ved intoksikasjoner og koadministrering av andre legemidler (59, 60).

1.7 Virkningsmekanisme knyttet til analgesi og uheldige bivirkninger

Den analgetiske virkningen og flere av de alvorlige bivirkningene av opioider er i stor grad knyttet til aktivering av en eller flere opioidreseptorer. Det finnes ulike opioidreseptorer, men de viktigste er μ -, κ -, δ - og nociceptinreseptoren. Opioidreseptorene finnes i stor grad i sentralnervesystemet, både pre- og postsynaptisk, men finnes også ellers i kroppen.

Reseptorene er spesielt tallrike i de delene av sentralnervesystemet som er involvert i moduleringen av smerte, og i nervebaner som er involvert i belønning og avhengighet.

Reseptoraktivering fører til flere kompliserte, molekulære og cellulære mekanismer. Felles er at de via bl.a. åpning og lukking av flere ionekanaler fører til en hyperpolarisering av nervecellen. Opioider virker på bl.a. perifer nocisepsjon, nedadgående modulerende baner og sentral modulering. Flere forskere hevder de har en større affektiv enn direkte smertereduserende effekt (61). Dette betyr at de gjør at individet i mindre grad påvirkes av smerten, selv om den i like stor grad er tilstede. Opioider spiller også viktige roller innen motivasjon og belønning, sosial kontakt og læring, samt avhengighet og misbruk.

M-reseptoren er den viktigste opioidreseptoren når det gjelder analgesi, og de fleste opioidene i klinisk bruk utøver mest av sin kliniske effekt via denne reseptoren. Noen viktige unntak er oksykodon som også binder seg sterkt til κ -reseptoren, og buprenorfin som også binder seg sterkt til κ - og δ -reseptorene. Tramadol har en viktig effekt via det monoaminerge systemet, og det samme gjelder tapentadol som påvirker nedadgående noradrenerge baner

(50, 55). Buprenorfin har en noe særegen virkningsmekanisme ved at den binder seg som en partiell agonist til μ -reseptoren og kan teoretisk fortrenge andre opioider grunnet sin sterke binding. Funn fra nyere, klinisk forskning tyder på at dette ikke er korrekt ved vanlig dosering, men kan ha betydning ved svært høye doser buprenorfin (62).

Hvorvidt de ulike sterke opioidene har ulik analgetisk effekt finnes det lite studier på, men de få som finnes peker i retning av lik effekt på gruppenivå når ekvipotente doser benyttes. Klinisk erfaring, farmakologisk data, og pasientrapporter tyder likevel på at et gitt individ kan respondere svært ulikt på ekvipotente doser av ulike opioider. Følgelig anbefaler en rekke retningslinjer bytte innad i opioidgruppen dersom en pasient ikke skulle ha tilstrekkelig effekt av et gitt middel. Man anbefaler dermed at valg av opioid ved smertebehandling bør gjøres ut fra farmakokinetiske prinsipper, bivirkninger, interaksjoner, administrasjonsmåte, og pasientens komorbiditet og ønsker (50, 63, 64).

1.8 Bivirkninger ved langvarig bruk

Alvorlige bivirkninger er relativt vanlige ved langvarig bruk av opioider. Eksempler på dette er overdoser, toleranseutvikling, avhengighet, hypogonadisme, benskjørhet, trafikkulykker, fall og kognitiv dysfunksjon (21, 65-71).

Kronisk stimulering av opioidreseptorene fører til flere cellulære og molekulære endringer for å opprettholde homeostase. Dette gjør pasientene opioidtolerante, og de trenger høyere dose for å oppnå tilsvarende analgesi, senere også for å unngå abstinenser (50). Alle pasienter som bruker opioider over lengre tid vil utvikle en viss grad av toleranse, men det eksisterer store interindividuelle forskjeller.

Flere forskere har funnet hypogonadisme etter langvarig opioidbruk hos menn. Prevalensen varierer (21-86%), og er avhengig av definisjon for hypogonadisme, der studiene stort sett har vurdert sekundære endepunkter som bruk av midler mot erektil dysfunksjon. Patogenesen er muligens stimulering av μ -reseptorer i hypothalamus med redusert utskillelse av gonadotropin releasing hormone (GnRH), og følgelig redusert produksjon av testosteron (67). Hos kvinner foreligger det ikke liknende tall, men trolig er prevalensen lavere (72). Flere anbefaler regelmessig screening for hypogonadisme ved langvarig bruk av opioider >100 OMEE med start av substitusjonsbehandling ved lavt testosteron (66, 71). Da androgener spiller en sentral rolle i utskillelse av endogene opioider, vil disse pasientene potensielt oppnå en dårligere analgetisk effekt. Hypogonadisme kombinert med opioidene sin direkte hemming av osteoblaster fører også til en økt risiko for benskjørhet og benbrudd (65, 67).

Opioidindusert hyperalgesi (OIH) er en paradoksal bivirkning ved langvarig bruk av opioider. Pasienten opplever økende smerter, av og til også allodyni eller generaliserte smerter tross stasjonær eller økende opioiddose. Det kan klinisk være vanskelig å skille OIH fra toleranseutvikling. Mekanismene er ikke helt fullt kartlagte, men involverer trolig flere ulike neurotransmittere, og NMDA-reseptoren har vært postulert en viktig rolle. Ved OIH bør pasienten trappe ned sin bruk av opioider og eventuelt forsøke andre ikke-opioide legemidler (73).

Et stort flertall (80-90%) av pasienter som bruker opioider over lengre tid, oppgir i observasjonelle studier en eller flere av bivirkningene kvalme, oppkast, obstipasjon, kløe, hodepine, sløvhet og nedsatt kognitiv funksjon, og 70% av disse angir bivirkningene som plagsomme (69, 74). I kontrollerte studier er prevalensen av de overnevnte bivirkninger rundt 70% (68). Bivirkningene er stort sett milde og sjelden alvorlige.

1.9 Fysiologiske prinsipper for respiratorisk depresjon

Den viktigste årsaken til dødsfall og sykehusinnleggelser etter overdoser av opioider er respiratorisk depresjon (60).

Respirasjonssenteret er lokalisert til hjernebroen og den forlengede marg. Her ligger flere cellegrupper som automatisk styrer og koordinerer ventilasjonen ut fra informasjon mottatt fra egne sanseorganer. De sentrale kjemoreseptorene er forankret i cerebrospinalvæsken (CSF), og er ved normale forhold de viktigste i reguleringen av ventilasjonen. Disse måler pH i CSF, som er et indirekte mål på partialtrykket av CO₂ da H⁺ i liten grad diffunderer inn i CSF. CO₂ vil diffundere over blod-hjerne-barrieren og dissosiere til en ny likevekt; $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} > \text{H}_2\text{CO}_3^- > \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Økt H⁺ konsentrasjon (eller lavere pH) stimulerer reseptorene. De perifere kjemoreseptorer er lokalisert til aortabuen og karotisbifurkaturen og måler blodstrøm og partialtrykk av oksygen, men reagerer først ved partialtrykk under 8 kPa (75). En rekke andre faktorer som voluntær kontroll fra høyere hjernedeler, koordinering med andre oppgaver, forhold i svelg og respiratorisk muskulatur vil alle påvirke til å gi en samordnet ventilasjon (24). Det hersker stor usikker for hvordan opioider fører til respiratorisk depresjon. Trolig er flere mekanismer involvert, både perifere og sentrale. Frem til nå har forskningen vært sentrert rundt prosesser i hjernestammen uten at man har funnet en sikker årsak.

Ved milde til moderate overdoser av opioider reduseres respirasjonsfrekvensen, men tidevolumet opprettholdes (76). Derfor kan respirasjonsfrekvens benyttes som en god indikator på ventilasjonen. Andre sederende midler som benzodiazepiner, z-hypnotika,

barbiturater, etanol og andre alkoholer, og sederende gasser vil også kunne føre til respiratorisk depresjon og koadministrering av slike midler vil føre til en økt reduksjon i ventilasjonen. Samtidig bruk av benzodiazepiner er vanlig og utgjør en særlig økt risiko for respirasjonsdepresjon (60).

Overdoser oppstår ofte rett etter oppstart eller gjenopptak av opioidbruk (77). Dette kan skyldes at toleranseutvikling for analgesi og eufori kommer raskere enn toleranseutvikling i respirasjonssenteret, og i større grad bevares ved «pause» i bruk (60, 78). Brukeren vil kunne øke dosen for å opprettholde effekt, men vil med en redusert terapeutisk indeks være i risiko for alvorlige overdoser.

Buprenorfin utgjør en mindre fare for overdosering da det er en partiell μ -agonist og ikke har samme dose-respons mønster vedrørende respiratorisk depresjon ved høyere doser som andre opioider (79). Dette gjør at midlet ofte benyttes innen legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Overdoser av metadon, som også benyttes innen LAR, har tidligere vært en vanlig årsak til opioidrelaterte dødsfall. I en nylig publisert studie der man kontrollerte for konfunderende faktorer, fant man derimot lavere risiko sammenlignet med langtidsvirkende morfin (60, 80, 81).

1.10 Godkjent versus klinisk bruksområde

Helsedirektoratet (HD) kom i 2015 ut med en veileder for «*forskrivning av opioider ved kroniske ikke-kreftrelaterte smertetilstander*» (55), som beskriver følgende kliniske indikasjoner for bruk av opioider:

- Kreftmerter
- Postoperativ smerte
- Annen akutt og subakutt smerte
- Langvarig intraktabel smerte som forskriftsmessig gir grunnlag for blå resept refusjon

Veilederen poengterer at opioider ikke bør kombineres med andre sedative midler som benzodiazepiner og z-hypnotika grunnet økt risiko for overdoser og alvorlige bivirkninger. Samtidig bruk av opioider og benzodiazepiner eller z-hypnotika er vanlig. Rundt 20% av pasientene som i Norge i 2013 fikk forskrevet opioider, fikk samtidig resept på benzodiazepiner og/eller z-hypnotika. Rundt 10% av disse fikk 10 eller flere resepter med forskrivning på opioid + benzodiazepin og/eller z-hypnotika (10). En liknende studie fra USA fant også en høy frekvens av slik forskrivning, noe som var assosiert med økt risiko for alvorlige overdoser (82).

Doseringer utover 100 OMEE anbefales generelt ikke grunnet økt risiko for overdosering og andre alvorlige bivirkninger, samt liten eller ingen dose-respons for effekt (83, 84). Kort- og langtidsvirkende opioider bør i utgangspunktet ikke kombineres grunnet en teoretisk økt risiko for avhengighet og overdoser. Det finnes ikke mye forskning på dette området, men føre-var prinsippet går igjen i flere veiledere (55).

Til tross for de godkjente indikasjoner fikk i 2010 kun 6000 pasienter utgiftene til opioider for KIKS dekket gjennom refusjonsordningene. Dette utgjorde kun 15% av pasientene med KIKS som bruker opioider fast. Dette kan enten skyldes at pasientene ikke får oppfylt sine trykderettigheter eller at pasienter bruker opioider på ikke-godkjent indikasjon (17).

I 2016 lanserte Centers of Disease Control and Prevention (CDC) i USA en liknende opioidveileder som HD hadde publisert året før. Det hadde de siste tiårene utviklet seg en svært høy forskriving av opioider blant leger i USA og man innså behovet for offisielle retningslinjer (85).

1.11 Formålet med oppgaven

Forfatter ønsker med denne oppgaven å undersøke kunnskapsgrunnlaget for langtidsbruk av opioider ved KIKS med fokus på effekt og risiko for overdoser. For å vurdere effekt av langtidsbehandling inkluderte man studier med over 6 måneders oppfølging. For å vurdere risiko for overdoser valgte forfatteren å inkludere studier med kortere oppfølging da overdoser gjerne oppstår kort tid etter oppstart av behandling. Forskningsspørsmålene ble formulert som følger:

- 1) Hva er langtidseffekten (>6 måneder) ved bruk av opioider versus placebo, ulike doser opioider, annen farmakologisk, eller annen ikke-farmakologisk behandling på smerte og funksjon?
- 2) Hva er risikoen ved bruk av opioider for KIKS versus placebo, ulike doser opioider, annen farmakologisk, eller annen ikke-farmakologisk behandling for overdoser, og finnes det et dose-respons mønster?

Opgaven hadde ikke som mål å undersøke korttidseffekten ved bruk av opioider for KIKS da det allerede finnes omfattende litteratur på dette temaet (86). Det vil heller ikke bli undersøkt effekt ved kreftrelaterte smerter da dette innbefatter en annen gruppe pasienter. Man har valgt

å inkludere pasienter med nevropatiske smerter der pasienter med kjent kreftdiagnose er ekskludert, selv om nevropatiske smerter kan skyldes udiagnostisert kreft. Studier som ikke har benyttet en kontrollgruppe ble ekskludert grunnet manglende evne til å vurdere konfunderende faktorer.

1.12 Eksisterende vitenskapsgrunnlag

Da dette er en litteraturgjennomgang presenterer jeg ikke vurdering av det eksisterende vitenskapsgrunnlaget i dette avsnittet da dette vil bli dekket av inkluderte studier i oppgaven. Flere av studiene som ble funnet ved litteratursøkene, men som ikke passet inklusjon- og eksklusjonskriterier er benyttet som kilde til bakgrunnsinformasjon eller diskutert i diskusjonskapittelet.

2.0 Materiale og metode

Det blir her utført en tradisjonell (narrativ) litteraturstudie der man kun ønsker å vurdere primærstudier.

2.1 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Inklusjon- og eksklusjonskriterier er beskrevet under. Dersom annet ikke er nevnt gjelder kriteriene for begge studiespørsmålene.

Inklusjonskriterier:

- Studier som inkluderer pasienter med KIKS definert som nesten daglige smerter i ≥ 3 måneder, *for spørsmålet om effekt*
- Studier som inkluderer pasienter med KIKS, ikke videre definert, *for spørsmålet om risiko*
- Pasientoppfølging >6 måneder, *for spørsmålet om effekt*
- Studiene skal ha sammenliknet opioider mot ikke-opioide legemidler, placebo, annen ikke-farmakologisk behandling, eller ulike doser opioider
- Brukt minst to validerte instrumenter fra *IMPACT* konsensusmøtet for å vurdere behandlingseffekt, *for spørsmålet om effekt (35)*

Eksklusjonskriterier:

- Full artikkel ikke tilgjengelig

- Studier som omhandlet smertelindring hos barn under <18 år
- Inkluderte pasienter som fikk opioider administrert parenteralt
- Studiepopulasjon med kreftrelaterte-smerter eller kjent kreftdiagnose (unntatt ikke-melanom hudkreft)
- Inkluderte pasienter under kjent legemiddelassistert rehabilitering

Det kan bemerkes at man tok med studier som inkluderte bruk av tramadol og tapentadol som også virker på monoaminerge forbindelser. Disse har likevel sterke effekter via det opioide system, og ved å unnlate disse studiene ville man ekskludert viktige funn og hatt enda mindre materiale tilgjengelig. Det ble også inkludert studier som også tok med dødsfall som potensielt kunne skyldes suicidal overdosering. Dette grunnet svært begrenset litteraturgrunnlag. I tillegg valgte man å ta med en studie der de også inkluderte kreftpasienter. Dette grunnet svært lav prevalens av kreft i studiepopulasjonen (6%).

2.2 Elektronisk søkestrategi med funn vedrørende effekt

Det ble initialt utført flere pilotsøk med ulike kombinasjoner av ordene «*effectiveness of opioids for chronic noncancer pain*», «*effectiveness, opioids, chronic noncancer pain*» og «*efficacy, opioids, chronic noncancer pain*» i Pubmed og Embase for å vurdere relevant ord og setninger til senere søk. Det ble gjennomlest flere systematiske gjennomganger på temaet for å vurdere fremgangsmåte, søkestrategi, og inklusjon- og eksklusjonskriterier. Deretter finspisset man søkekriteriene for å sitte igjen med relevante artikler publisert mellom januar 2014 og april 2019. Alle utvalgte studier ble gjennomgått av en person (MCM).

Ved det endelige søket fant forfatter 120 artikler i Pubmed og 24 artikler i Embase. Fremgangsmåte og antall treff ved søk (fem år) er vist i skjermdump 1 og 2. Deretter ble titlene og abstraktene skimlet for å filtrere ut ikke-relevante artikler. Forfatter satt da igjen med sju artikler i Pubmed og fem artikler i Embase som var potensielle for inklusjon. Disse ble fullstendig gjennomlest med tanke på inklusjon- og eksklusjonskriterier. Etter denne gjennomgangen var det kun to studier som ble inkludert, en randomisert kontrollert studie og en bivariat kohortstudie. Se flytskjema 1 og 2 for bakgrunn for eksklusjon av studier.

Det ble prøvd et utvidet søk etter studier publisert siste ti år grunnet begrenset litteratur på området ved primærsøk (fem år), men etter gjennomgang av disse studiene, og gjennomgang av andre systematiske gjennomganger på temaet førte ikke dette til inklusjon av flere studier.

2.3 Elektronisk søkestrategi med funn vedrørende risiko

Det endelige søket i databasene Pubmed og Embase etter engelskspråklige studier omfattet studier publisert mellom januar 2009 og april 2019. Det var opprinnelig planlagt å inkludere studier siste fem år, men grunnet få studier valgte man å utvide søket til siste ti år. Man økte da inkluderte studier fra en til to. Fremgangsmåte og antall treff er vist i skjermdump 3 og 4.

Endelig søk genererte 58 artikler i Pubmed og 50 artikler i Embase som var potensielle for inklusjon. Deretter ble titlene og abstraktene skimlest for å filtrere ut ikke relevante artikler. Man satt da igjen med ti artikler i Pubmed og to artikler i Embase som var potensielle for inklusjon. Disse ble så fullstendig gjennomlest med tanke på inklusjon- og eksklusjonskriterier. Etter denne gjennomgangen var det to studier som ble med i oppgaven. Dette var en kohort- og case-control-studie, der begge justerte for en god del konfunderende faktorer. Flytskjema 3 og 4 viser bakgrunnen for eksklusjon av studier.

2.4 Vurdering av skjevhet

Ved vurdering av risiko for skjevhet for randomiserte kontrollerte studier ble Jadad score benyttet (87). Her vil vurdert studie få en poengsum fra 0-5, der 5 indikerer liten risiko for skjevhet og 0 indikerer høy risiko for skjevhet. I denne litteraturgjennomgangen er det kun en RCT. RCTen til Krebs og medarbeidere fra 2018 får en Jadad score på 3/5 (88). Den mister 2 poeng grunnet manglende blinding av behandler og studiedeltaker. Dette betyr at studien har en moderat risiko for skjevhet. De andre inkluderte studiene er observasjonelle studier, noe som gjør at de i sitt studiedesign har en høyere risiko for skjevhet. Det er av denne grunn ikke foretatt en objektiv vurdering av disse studienes risiko for skjevhet, men alle inkluderte studier har etter en subjektiv vurdering blitt vurdert til å i rimelig grad ha justert for konfunderende faktorer. I tillegg er alle inkluderte studier i denne litteraturgjennomgangen blitt vurdert ved hjelp av GRADE.

2.5 Begrepsavklaringer

Her vil enkelte noe komplekse begreper som leser bør få innblikk i før resten av oppgaven leses presenteres.

- 1) Propensity score matching (PSM) er en statistisk metode som blir benyttet i observasjonsstudier der man prøver å estimere effekten av en behandling ved å justere for faktorer som gjør at noen får behandlingen i forhold til de som ikke får behandlingen. Dette gjør at man kan justere for identifiserte konfunderende faktorer,

og i større grad prøve å isolere den faktoren man ønsker å undersøke. En svakhet med PSM er at man ikke kan justere for konfunderende faktorer som ikke er observert. I tillegg forutsetter PSM at pasientgruppene er relativt like ved studiestart, og følgelig vil man kunne introdusere en seleksjonsskjevhet (89, 90).

- 2) Bivariat kohortstudie er en studie der man følger to grupper pasienter, en som er eksponert for en gitt «selvvalgt» variabel, og en gruppe som ikke er det.
- 3) Kategorisk kohortstudie er en studie der man følger to eller flere grupper pasienter som alle blir eksponerte for en gitt «selvvalgt» variabel, bare i ulike mengde. Et eksempel er en gruppe pasienter der pasientene alle bruker opioider, men blir stratifisert til ulike grupper avhengig av daglig dose.
- 4) En nested case-control-studie er en studie der man har en kohorte med pasienter som alle er eksponerte for en gitt «selvvalgt» variabel og er under risiko til de utvikler et gitt endepunkt. På det tidspunktet de utvikler «endepunktet» blir de definert som en case og matchet med en eller flere pasienter i kohorten som ikke har utviklet «endepunktet», som da blir definert som kontroll(er). Deretter undersøker man om det finnes noen forskjeller mellom de som utviklet «endepunktet» og de som ikke utviklet «endepunktet» (91).

3.0 Resultater

3.1 Presentasjon av litteratur vedrørende effekt

Ved gjennomgang av litteraturen var det svært få studier som varte >6 måneder. De fleste studiene varte maksimalt 12 uker, med enkelte opptil 6 måneder. For å vurdere langtidseffekten av opioider ved KIKS var det derfor kun to studier med akseptabel kvalitet som passet inklusjon- og eksklusjonskriteriene.

Studie 1: Krebs og medarbeidere publiserte i 2018 en randomisert kontrollert studie med delvis blindhet studiedesign og 12 måneders oppfølgingstid (88). Studien ønsket å undersøke langtidseffekten av opioider versus ikke-opioide medikamenter (paracetamol, NSAIDs, pregabalin, gabapentin, duloxetine, amitriptyline, nortriptylin, topikal lidokain og kapsaicin, og tramadol).

De inkluderte 240 personer med KIKS. Inkluderte pasienter måtte ha kroniske ryggmerter eller kroniske hofter og/eller knesmerter grunnet artrose. Pasientene ble funnet via søk i elektroniske registre i Minneapolis, USA. 87% av studiepopulasjonen var menn grunnet

rekruttering via helsesystemer som behandler militærveteraner.

Pasientene ble tilfeldig fordelt til gruppen opioider eller gruppen ikke-opioide legemidler. Pasientene i de ulike gruppene fikk justert dose og medikamenter gjennom studien avhengig av respons. Totalt 98% fullførte studien.

Primært endepunkt i studien var smerterelatert funksjon vurdert med det validerte instrumentet BPI Interference Scale. Pasient og behandler var ikke blindet for behandling eller endepunkter, men observatør var blindet for gruppetilhørighet. Pasientene i ikke-opioidgruppen var oftere pensjonerte og hadde oftere illegalt rusbruk, men færre røykere. Ikke-opioidgruppen ønsket i større grad opioide legemidler dersom de selv kunne velge intervensjonsgruppe sammenlignet med opioidgruppen.

Resultatene var ikke justerte for gruppeulikheter ved studiestart. Man fant en gjennomsnittlig reduksjon i smertepåvirket funksjon fra 5,4 til 3,4 i opioidgruppen og 5,5 til 3,3 i ikke-opioidgruppen på BPI Interference Scale etter 12 måneder. Dette utgjorde ingen signifikante gruppeforskjeller ($p:0,58$). Når det gjelder sekundære endepunkter hadde de som fikk ikke-opioide legemidler signifikant lavere smerteintensitet enn opioidgruppen etter 12 måneder ($p:0,03$), mens opioidgruppen hadde større reduksjon i angstsymptomer ved 12 måneder vurdert via spørreskjemaet General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) ($p:0,02$).

Opioidgruppen hadde signifikant flere bivirkninger over 12 måneder ($p:0,03$), men det ble ikke funnet forskjeller når det gjaldt alvorlige bivirkninger.

En post-hoc analyse som justerte for røyking fant tilsvarende resultater som i hovedstudien. Det lyktes ikke å identifisere subgrupper som favoriserte opioider. Tabell 1 på side 35 viser hovedresultatene i studien.

Studie 2: Veiga og medarbeidere publiserte i 2018 en kohortstudie der 808 pasienter ble inkluderte (92). Av disse ble 488 (61%) fulgt opp over 2 år og er inkludert i analysene. Studien ønsket å undersøke langtidseffekten ved bruk av opioider ved KIKS med bruk av validerte endepunkter fra IMMPACT konsensusmøtet (35). Studiepopulasjonen var pasienter med KIKS henvist til fire multidisiplinære smerteklinikker i Portugal grunnet smerter som ikke lot seg behandle adekvat i primærhelsetjenesten. Pasientene ble fulgt opp med klinisk intervju ved studiestart, og telefonintervju ved 6, 12 og 24 måneder. Det ble foretatt propensity score matching (PSM) for å redusere risikoen for skjevhet.

En gruppe pasienter ($n:371$) ble behandlet med multidisiplinær behandling samt opioider, mens den andre gruppen ($n:117$) kun fikk multidisiplinær behandling. Hva som inngår i multidisiplinær behandling i denne studien er ikke oppgitt. Hele 60% av populasjonen

brukte opioider ved studiestart, i hovedsak svake opioider (44%), men 16% brukte sterke opioider. Etter 24 måneder brukte 70% opioider, i hovedsak sterke opioider (43%), men 28% brukte svake opioider. Grunnen til at enkelte startet bruk av opioider, byttet preparat eller styrke, var at annen behandling ikke fungerte tilstrekkelig, og opioider ble vurdert av deres behandler som det beste for pasienten. Opioidbruk ble definert som bruk >6 måneder av studietiden.

Primærutfallene var en rekke smerterelaterte faktorer som bl.a. livskvalitet, smerteintensitet, sosial og emosjonell funksjon, og smertepåvirket funksjon bedømt vi S-TOPS og BPI.

For å vurdere en mulig seleksjonsskjevhet med eksklusjon på 40% av studiepopulasjonen ble det foretatt sammenligning av karakteristika ved studiestart. Man fant her ingen forskjeller mellom inkluderte og ekskluderte pasienter. Før PSM var opioidgruppen eldre, hadde oftere diabetes og kortere utdanning, og en større andel var pensjonert. Pasientene i ikke-opioidgruppen hadde ved studiestart lengre smertevarighet, i mindre grad kroniske muskel-skjelettsmerter, og en trend mot større prosentandel posttraumatisk/postkirurgisk smerte ($p:0,07$). Score ved de ulike instrumentene ved studiestart er ikke oppgitt. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ved studiestart etter PSM.

Det eneste primærutfallet som viste signifikante forskjeller mellom gruppene etter 24 måneder var smerteintensitet. Ikke-opioidgruppen oppga etter 24 måneder signifikant større reduksjon i smerteintensitet sammenlignet med studiestart i forhold til opioidgruppen ($p:0,004$). I alt 57% i opioid- og 72% i ikke-opioidgruppen hadde smertereduksjon i forhold til studiestart ved 24 måneder. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene ved 24 måneder for noen av de andre primærutfallene, men en trend i favør opioidgruppen for bedre fysisk funksjon ($p:0,17$ for fysisk funksjon i overkropp og $p:0,28$ for fysisk funksjon i underkropp).

For sekundære endepunkter var opioidgruppen signifikant mer fornøyd med effekten av behandlingen etter 24 måneder ($p:0,004$). Totalt 68% i opioidgruppen og 54% i ikke-opioidgruppen var fornøyd med effekten av behandlingen etter 24 måneder. Tabell 2 på side 35 viser hovedresultatene i studien.

3.2 Presentasjon av litteratur vedrørende risiko

For å vurdere risikoen for overdoser ved bruk av opioider ved KIKS var det to studier av akseptabel kvalitet som passet inklusjon- og eksklusjonskriteriene. De fleste relevante studiene ble ekskluderte grunnet inklusjon av akutte og/eller kreftrelaterte smerter.

Studie 1: Dunn og medarbeidere publiserte i 2010 en kohortstudie. Den inkluderte 9940 pasienter fra USA diagnostisert med KIKS som nylig hadde startet behandling med opioider (93). De ønsket å undersøke risikoen for overdoser hos pasienter som brukte opioider for KIKS, samt vurdere om det forelå en dose-respons sammenheng. Deltakerne ble rekruttert fra Group Health Cooperative (GHC), som er et helsenettverk som tilbyr medisinsk behandling til 500 000 mennesker i Washington (USA). Farmakologiske tall ble hentet fra et register som dekker cirka 90% av alle resepter til GHC sine kunder. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 42 måneder, der 61% hadde fullstendig oppfølging. 60% av deltakerne var kvinner. Pasientene ble inkludert i studien dersom de hadde fått tre eller flere opioidresepter innen 90 dager for sine plager. Studiedeltakerne ble følgelig inkluderte i studien fra dag 90.

Bruk av alle opioider ble omregnet til OMEE. Personene ble så allokert til forskjellige grupper avhengig av gjennomsnittlig OMEE siste 90 dager. Gruppe 1 brukte 0 OMEE, gruppe 2 1-19 OMEE, gruppe 3 20-49 OMEE, gruppe 4 50-99 OMEE og gruppe 5 ≥ 100 OMEE. Personene kunne skifte gruppe avhengig av bruk siste 90 dager gjennom hele studieperioden. Gjennomsnittlig dose OMEE var 13,3 mg. Kohorten brukte i snitt opioider 51% av studiedagene.

Primærutfallet var fatale eller ikke-fatale overdoser grunnet opioider. Overdoser ble funnet via *International Classification of Diseases* (ICD)-koding i elektroniske journaler og videre manuelt gjennomgått for verifisering. Det ble også identifisert fatale overdoser via dødsregisteret. Det ble i alt registrert 6 fatale og 74 ikke-fatale overdoser i studietiden. Det ble ved gjennomgang av journal funnet at 51 av disse pasientene hadde en opioidrelatert overdose og for 40 (78%) av disse vurdert som alvorlig.

Gruppen 1-19 OMEE ble sett på som referansegruppen. Gruppen 20-49 OMEE hadde en HR på 1,44 (KI: 0,57-3,62), gruppen 50-99 OMEE en HR på 3,73 (KI: 1,47-9,50), og gruppen ≥ 100 OMEE en HR på 8,87 (KI: 3,99-19,72) for alle opioidrelaterte overdoser. For alvorlige opioidrelaterte overdoser hadde gruppen 20-49 OMEE en HR på 1,19 (KI: 0,4-3,6), gruppen 50-99 OMEE en HR på 3,11 (KI: 1,01-9,51), og gruppen ≥ 100 OMEE en HR på 11,18 (KI: 2,52-27,98).

Absolutt risiko for en opioidrelatert overdose per person per år var 0,16% i 1-19 OMEE-gruppen, 0,26% i 20-49, 0,68% i 50-99 og 1,8% i ≥ 100 gruppen. Hos ikke opioidbrukere var risikoen 0,04% per person per år. Flest overdoser er likevel observert i gruppen 1-19 OMEE, trolig grunnet langt større antall eksponerte individer i denne gruppen.

Pasientene i gruppen ≥ 100 OMEE var i forhold til gruppen 1-19 OMEE oftere menn (48 vs. 39%), røykere (40 vs. 28%), hadde en historie med depresjon (32 vs. 26%), hadde tidligere misbruk av rus/legemidler (13 vs. 5%) og hadde høyere Charlson komorbiditetsscore (0,93 vs. 0,63). Det ble justert for disse og flere andre bakgrunnsfaktorer i multivariat analyser og resultatene presentert ovenfor er, med unntak av absolutt risiko-estimatene justerte.

Forskerne fant også en sammenheng mellom bruk av hypnotiske legemidler og overdoserisiko, men det ble ikke funnet noe dose-respons forhold (HR 3,4 (KI:1,6-7,2) for 1-22 dagers bruk, HR 0,9 (0,2-4,0) for 23-44 dagers bruk, HR 3,7 (KI:1,6-8,9) for 45-71 dagers bruk, og HR 2,7 (KI:1,2-6,0) for ≥ 72 dagers bruk). Tabell 3 på side 36 viser hovedresultatene i studien.

Studie 2: Bohnert og medarbeidere publiserte i 2016 en nested case-control-studie. De ønsket å undersøke sammenhengen mellom daglig dose opioid (OMEE), og risiko for fatale aksidentelle overdoser hos pasienter med KIKS som nylig hadde startet behandling med opioider. Alle pasienter som døde i perioden 2004-2009, var tilknyttet Veterans Health Administration (VHA), og hadde en diagnosekode der legeforskrevede opioider var involvert eller hovedårsak til død, ble inkludert. Data om død ble hentet inn fra det nasjonale dødsårsaksregisteret, mens data om opioidbruk ble hentet fra VHA sin egen farmakologiske database. Pasienter med sannsynlig suicidalitet ble ekskludert. Pasientene måtte i tillegg ha en diagnose på KIKS i medisinsk journal, samt fått en eller flere resepter på opioider rekvirert i løpet av studietiden. Inkluderte pasienter måtte i tillegg ha vært i VHA-systemet i to år uten opioidbruk for å kunne få karakteristika til parring.

I alt 399 caser møtte inklusjon- og eksklusjonskriteriene. Kontroller ble hentet fra VHA-databasen med 483 278 personer, og de måtte ha et aktivt forbruk av opioider dagen caset døde. Studiedeltakerne ble matchet på 13 bakgrunnsfaktorer. Caser ble ekskluderte når man ikke kunne finne en adekvat kontroll (n:178). Disse casene skilte seg fra inkluderte caser ved at de oftere hadde rusmiddelavhengighet (37 vs. 20%), depresjon (39 vs. 20%), andre psykiatriske diagnoser (41 vs. 33%), akutte smerter (22 vs. 9%) og i større grad brukt benzodiazepiner (32 vs. 25%). Man endte til slutt opp med 221 caser og 221 kontroller som var like på en rekke bakgrunnsfaktorer som kan finnes i originalartikkelen.

Casene hadde sammenliknet med sine kontroller et signifikant høyere opioidbruk den dagen de døde; 98,1 vs. 47,7 OMEE ($p < 0,001$). I en subanalyse av 206 par med < 300 OMEE (man hadde fjernet dem som brukte ≥ 300 OMEE) var tallene 74,7 vs. 40,2 OMEE ($p < 0,001$).

Det ble utført en Receiver Operating Characteristic (ROC)-kurve for å angi hvor stor del av årsaken til fatale overdoser OMEE kunne forklare i dette datasettet. Arealet under kurven (AuC) var 71% (KI: 0,66-0,76). Tabell 4 på side 36 viser hovedresultatene i studien.

4.0 Diskusjon

4.1 Effektspørsmål

Forfatter ønsker å understreke at det er få studier som har undersøkt effekten av langvarig bruk av opioider for KIKS de siste ti år. Dette er overraskende tatt i betraktning opioider sin utstrakte bruk i klinisk praksis. En systematisk gjennomgang fra 2015 av Chou og medarbeidere fant ingen kvalitetsstudier som vurderte effekten av opioider etter ≥ 1 år mot annen behandling. En liknende undersøkelse av Busse og medarbeidere fant 96 randomiserte studier som hadde undersøkt effekten av opioider mot ikke-opioide legemidler eller placebo med studievarighet 1-6 måneder, men ingen studier med >6 måneders varighet (65, 86).

Studien til Krebs og medarbeidere fra 2018 er den første randomiserte kontrollerte studien som undersøker effekten av opioider etter >6 måneders behandling (88). Selv om ikke-opioidgruppen hadde en signifikant større reduksjon i BPI Interference Scale etter 12 måneder, var forskjellen såpass liten (5,4 til 3,5 vs. 5,4 til 4,0 over måneder) at dette trolig ikke gir noen klinisk signifikant effekt. Opioider hadde en signifikant større reduksjon i angstsymptomer enn ikke-opioidgruppen, noe som muligens reflekterer opioider sine sederende og affektive effekter (94). Begge gruppene hadde dessuten få angstsymptomer ved studiestart. Den angstreduserende effekten er dermed usikker og krever videre forskning.

Studien har likevel flere svakheter som bør bemerkes. For det første hadde studiedeltakerne generelt et moderat smertenivå ved inklusjon (gjennomsnittlig BPI 5,4), noe som gjør at intervensjonenes effekt nødvendigvis blir begrenset, og det blir vanskelig å vurdere effektforskjell. For det andre er det ofte vanlig praksis at man prøver ikke-opioide legemidler først, eventuelt kombinerer opioider og ikke-opioider. Dette ble ikke gjort i denne studien. I tillegg fikk deltakerne i ikke-opioidgruppen flere ulike legemidler enn opioidgruppen gjennom studien (gjennomsnittlig 3,8 vs. 1,7).

Selv om et pragmatisk design gjør studien klinisk relevant, innebærer et ikke-blindet design økt risiko for systematisk skjevhet. Endepunktene var pasientrapporterte, og pasientene i ikke-opioidgruppen ønsket før randomisering i større grad opioider enn ikke-opioider, noe som trolig favoriserte opioider.

Til tross for disse svakhetene har studien et stort antall deltakere (n:240), og funnene

tyder på at opioider på gruppenivå ikke er bedre enn ikke-opioide legemidler i behandling av KIKS. Man kan ikke med sikkerhet fastslå at det ikke finnes enkelte individer eller subgrupper som vil respondere bedre på opioider. Om opioider kombinert med andre ikke-opioide legemidler er bedre enn monoterapi med ikke-opioide legemidler, kan ikke denne studien besvare.

Studien angir mer medikamentrelaterte bivirkninger hos opioidgruppen, men det ble ikke funnet noen forskjeller i alvorlige bivirkninger etter 12 måneders behandling. Studien har fått kritikk da den stiller spørsmål som ofte retter seg mot opioide bivirkninger, og ikke bivirkninger av ikke-opioide legemidler. Undersøkelser av bivirkninger, spesielt alvorlige og mer sjeldne, krever større studiepopulasjon som best besvares gjennom observasjonelle langtidsstudier.

Veiga og medarbeidere publiserte i 2018 en kohortstudie der forfatterne justerte for flere konfunderende faktorer med bruk av propensity score matching (92). Studien undersøkte pasienter som ble henvist til ulike multidisiplinær smerteklinikker. Pasientene hadde følgelig prøvd annen behandling og funnene er derfor relevante for pasientene man ofte møter i klinisk praksis.

Resultatene i studien tyder på at opioider ikke gir noen sikker effekt utover annen multidisiplinær smertebehandling. Det bør likevel nevnes at pasientene i opioidgruppen var mer tilfreds med resultatet av behandling etter 24 måneder, selv om man ikke fant noen sikker behandlingseffekt bedømt med de andre variablene. Man tror dette delvis skyldes at individene føler de har kontroll over smertene sine, og de får regelmessig oppfølging hos sin behandler med objektive behandlingsmål. Det kreves mer forskning før man kan konkludere på den kliniske relevansen. Grunnet studiens observasjonelle design kan man ikke utelukke at ukjente konfunderende faktorer kan ha påvirket resultatet, selv om det ble foretatt justering for enkelte faktorer. Det bør nevnes at pasienter med psykiatrisk sykdom som kunne påvirke datagrunnlaget, ble ekskludert fra studien, uten at dette er spesifisert nærmere. Psykiatrisk komorbiditet er ikke uvanlig ved KIKS, og denne seleksjonen reduserer generaliserbarheten av funnene.

Studien har flere svakheter som bør bemerkes. For det første kommer det ikke frem om de to gruppene fikk samme multidisiplinær behandling, og hva denne eksakt gikk ut på. Det var dessuten et høyt frafall (39%), selv om frafallsanalyser tydet på at dette ikke påvirket konklusjonen.

En systematisk litteraturgjennomgang fra 2018 med totalt 96 randomiserte studier ønsket å bl.a. sammenligne den smertelindrende effekten av opioider vs. placebo, NSAIDs eller paracetamol for KIKS (86). Det ble inkludert randomiserte studier med varighet fra 1 til 6 måneder der man fant at opioider hadde en statistisk signifikant effekt på flere av studieparameterne over placebo. Effekten på smerteintensitet (n:80) over placebo vurdert via VAS 0-10 var en gjennomsnittlig signifikant reduksjon på 0,79 poeng, og fysisk funksjon (n:51) bedømt via en skala fra 0-100, signifikant 2,04 poeng lavere (altså bedre). Ingen av disse estimatene møtte den predefinerte minimale klinisk relevante effekten på 1 poeng reduksjon i VAS og 5 poeng reduksjon i fysisk funksjon. Gjennomsnittlig effekt i opioidgruppen og placebogruppen er ikke oppgitt, kun differansen mellom disse.

Dersom man kun tok studier som varte ≥ 3 måneder (n:42) var smerteintensiteten over placebo signifikant 0,69 poeng lavere, og man fant en signifikant mindre reduksjon i smerteintensitet for opioider over placebo i forhold til studier som varte < 3 måneder (interaksjonstest p:0,04). Dette kan tyde på avtakende smertelindrende effekt ved bruk av opioider over lengre tid.

I studiene (n:9) som sammenlignet opioider mot NSAIDs eller paracetamol fant man ingen signifikante forskjeller for smerteintensitet (p:0,21) eller fysisk funksjon (p:0,33). Tabell 5 på side 37 viser hovedresultatene i studien.

Dette støtter konklusjonen fra studiene til Krebs og Veiga om at opioider i seg selv gir en minimal effekt på smertelindring og fysisk funksjon, og som ikke er bedre enn ikke-opioide legemidler.

4.2 Risikospørsmål

Studien til Dunn og medarbeidere fra 2010 fant en klar sammenheng mellom daglig dose opioid og risiko for opioidrelaterte overdoser, samt alvorlige opioidrelaterte overdoser (93). Studien viste et klart dose-respons mønster. Pasienter som brukte 1-19 OMEE hadde en årlig risiko på 0,16% for opioidrelaterte overdoser, mens gruppen ≥ 100 OMEE hadde en årlig risiko på 1,8%. Hos ikke-brukere var risikoen 0,04%. Likevel befinner de fleste overdosetilfellene seg i gruppen 1-19 OMEE, trolig grunnet et langt større antall eksponerte individer i denne gruppen. Dette viser at risikoen for overdose er tilstede selv ved lave doser og at det ikke finnes noen sikker nedre dosering. Selv om absolutt risiko for overdoseringer er lav sett per person per år, er likevel risikoen i en samfunnsmessig sammenheng høy, gitt det store antallet brukere i visse land (USA).

Studien viste også at samtidig bruk av sedative midler var assosiert med betydelig økt risiko for overdoser uten at man her kunne vise et klart dose-respons mønster. Dette føyer seg inn i rekken av andre studier som har funnet en slik sammenheng. Kliniske retningslinjer anbefaler av den grunn at opioidbrukere unngår benzodiazepiner og z-hypnotika.

I studien til Dunn og medarbeidere baserte man seg på registrert forskrivning og ikke faktisk bruk, men risikoen for feil begrenses da studien brukte gjennomsnittlig OMEE forskrevet siste 90 dager i analysen, og ikke dose på aktuell dag for overdose. I tillegg ble alle overdoser tatt med uavhengig av årsak. Det er følgelig inkludert pasienter som tok overdoser i suicidal hensikt. Det bør bemerkes at det i løpet av studietiden ble registrert få opioidrelaterte overdoser noe som vil gi en større grad av usikkerhet i risikoestimatene.

Også i studien til Bohnert og medarbeidere fra 2016 hadde casene signifikant høyere opioiddoser (OMEE) enn kontrollene (95). Selv når man ekskluderte pasienter med forbruk >300 OMEE var forskjellen stor, hvilket tyder på at daglig dose spiller en viktig rolle i risikoen for fatale overdoser. I ROC-analysen viste man at daglig dosering representerte 71% av forskjellene mellom gruppene. Å identifisere de resterende risikofaktorene (som forklarte 29% av variansen) krever videre forskning.

Studien fant kun en svak dose-respons, og hele 24% av casene brukte <40 OMEE. Dette viser igjen at det ikke finnes en sikker nedre doseringsgrense, men at risikoen for fatale overdoser øker med økende dosering.

Studien har flere svakheter som bør bemerkes. Man forventet at pasientene tok medisinene som var forskrevet og behovsmedisiner som maksimalt forskrevet. Det er velkjent at pasienter i ulik grad tar medisiner som foreskrevet, spesielt ved langtidsbehandling (96). Dette gjør det vanskelig å fastslå hva pasienten faktisk brukte når de ble inkludert i studien. På en annen side er casene hentet fra dødsregisteret der det ble registret at opioider var medvirkende årsak, slik at antall overdoser trolig er et konservativt estimat på fatal overdoserisiko. Utvalget utgjøres av 6% kreftpasienter.

En case-control-studie fra 2011 publisert av Bohnert og medarbeidere som ikke direkte passet kriteriene for inklusjon i selve litteratursøket blir diskutert her. De ønsket å undersøke sammenhengen mellom daglig dose opioid (OMEE), og risikoen for fatale opioidrelaterte overdoser hos pasienter som fikk forskrevet opioider for ulike smertetilstander (97). Inkluderte pasienter hadde nylig fått en resept på opioider, og dataene er hentet fra VHA og består følgelig av >90% menn. Studien inkluderte pasienter med akutte og kroniske smerter, samt kreftrelaterte smerter, men det er utført subanalyser for de ulike smertekategoriene noe som gjør dataene interessante. Det ble under studieperioden beregnet

den maksimale OMEE en pasient fikk gjennom studietiden, og dette ble satt som deres OMEE uavhengig av faktisk bruk på indeks dato (dato for fatal overdose). Subpopulasjonen av pasienter med KIKS bestod av 111 759 pasienter under risiko, med totalt 606 hendelser.

Gruppen 1-19 OMEE ble sett på som referansegruppen i justerte analyser. Gruppen 20-49 OMEE hadde en HR på 1,88, gruppen 50-99 OMEE en HR på 4,63 og gruppen ≥ 100 OMEE en HR på 7,18. Studien fant en klar økt risiko ved økende OMEE og et godt dose-respons mønster. Absolutt risiko hos gruppen 0 OMEE var 0,09 per 1000 personmåneder, 0,11 i 1-19 gruppen, 0,24 i 20-49 gruppen, 0,66 i 50-99 gruppen, og 1,24 i ≥ 100 gruppen. Den absolutte risikoen er lav, men fatale overdoser er en alvorlig komplikasjon, og gjenspeiler samtidig kun de mest alvorlige overdosene. Studien støtter konklusjonene til Dunn og Veiga om at opioider er assosiert med økt risiko for opioidrelaterte overdoser, og det finnes et signifikant dose-respons mønster. Tabell 6 på side 38 viser hovedresultatene i studien.

De observasjonelle studiene presentert over, viser kun statistiske sammenhenger og kan ikke gi svar på eventuelle kausale sammenhenger. Man kan for eksempel ikke utelukke andre forklaringsvariabler hos pasienter som bruker høyere doser opioider. Studiene har likevel justert for en rekke bakgrunnsfaktorer som er assosiert med økt risiko for overdoser.

4.3 Styrker og svakheter ved denne litteraturgjennomgangen

Primært ønsket forfatter å vurdere randomiserte kontrollerte studier der opioider ble sammenliknet med placebo eller annen farmakologisk behandling over lengre tid. Da det kun var publisert en RCT, valgte forfatteren å ta med ikke-kontrollerte studier (kohort- og case-control-studier) der man kontrollerte for konfunderende faktorer selv om dette inkluderer høyere risiko for skjevhet. Selv da var det svært få studier. Med et begrenset datagrunnlag også basert på studier med lavere forskningsmessig kvalitet bør resultatene fra litteraturgjennomgangen tolkes med varsomhet.

Både Krebs og medarbeidere, samt Bohnert og medarbeidere, rekrutterte pasienter fra VHA, og utvalget er derfor basert på rundt 90% menn. Dette gjør det vanskelig å overføre funnene til klinisk bruk da kvinner ofte dominerer i klinisk praksis (10). Om det foreligger viktige kliniske kjønnsmessige forskjeller ved bruk av opioider for smerter er lite undersøkt (99, 100). En tverrsnittsstudie fra Taiwan fant lik smertelindrende effekt hos kvinner og menn som brukte opioider for KIKS, men menn brukte ofte høyere daglige doser (101). Det foreligger undersøkelser som viser en forhøyet risiko for overdoser hos menn (102, 103).

Undersøkelsen til Bohnert og medarbeidere fra 2016 inkluderte også pasienter med

kjent kreftsykdom. Disse pasientene benytter ofte høyere opioiddoser, samtidig andre sederende midler, og gjerne samtidig kort- og langtidsvirkende preparater, hvilket øker risikoen for overdose. Dette er en svakhet da kjent kreftsykdom er et eksklusjonskriterium i min studie. Studien ble likevel inkludert de det forelå få andre relevante studier, noe som ville gitt et enda mindre datagrunnlag. Andelen kreftpasienter i studien var lav (6%). Pasienter under palliativ behandling er ekskluderte, og det er også grunn til å anta at eksklusjonen av pasienter med høye doser OMEE i en subanalyse også reduserte andelen kreftpasienter, hvertfall såkalte «outliers».

Flere andre faktorer som kort- vs. langtidsvirkende opioider, kombinasjon av flere ulike opioider, kumulativ dose over tid, samt bruk ved behov vs. fast spiller trolig også en rolle i utvikling av opioidrelaterte overdoser (104). Disse faktorene er ikke undersøkt i denne studien.

Litteratursøket ble utført i databasene Embase og Pubmed, og søket ble begrenset til engelskspråklig artikler. Det er en mulighet for at relevante studier av den grunn ble ekskludert. For å redusere denne risikoen ble også referanselistene til flere systematiske undersøkelser gjennomlest uten at dette førte til inklusjon av flere studier.

5.0 Konklusjon

Funnene tyder på at opioide legemidler ikke gir bedre effekt enn ikke-opioide legemidler eller multidisiplinær behandling. Når det gjelder risiko for overdoser, fant studiene en klar sammenheng mellom bruk av opioider og risiko for både mindre alvorlige og fatale overdoser. Det ble funnet et moderat dose-respons mønster vedrørende daglig dose opioid og risiko for opioidrelaterte overdoser. Det svært begrensede datagrunnlag reduserer imidlertid generaliserbarheten og sikkerheten i konklusjonen. Det er likevel grunn til å anbefale restriktiv bruk av opioider hos denne pasientgruppen, og foreta en grundig vurdering før slik behandling initieres eller økes. Mer høykvalitetsforskning er nødvendig for å kartlegge effekt og risiko, og om det finnes subpopulasjoner som profiterer på behandling med opioider.

6.0 Vedlegg

6.1 Referanseliste

1. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(12):5391-3.
2. Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health*. 2009;99(2):221-7.
3. Campbell J. APS 1995 presidential address. *Pain forum*. 1996;5(1):85-8.
4. Dhalla IA, Persaud N, Juurlink DN. Facing up to the prescription opioid crisis. *Bmj*. 2011;343:d5142.
5. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, et al. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1166-75.
6. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(5152):1419-27.
7. Epidemic: responding to America's prescription drug abuse crisis 2011 [cited 2019 29/05]. Available from: https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/ondcp/issues-content/prescription-drugs/rx_abuse_plan.pdf.
8. Centers for Disease C, Prevention. Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers---United States, 1999--2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(43):1487-92.
9. Centers for Disease C, Prevention. CDC grand rounds: prescription drug overdoses - a U.S. epidemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(1):10-3.
10. Skurtveit SS, Solveig; Hjellvik, Vidar; Berg, Christian; Handal, Marte. Bruk av vanedannende legemidler i Norge 2005 - 2013: Basert på data fra reseptregistret. www.fhi.no; 2014.
11. 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(4):287-333.
12. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010364.
13. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
14. Befolkningen SSB.no: Statistisk sentralbyrå; 2018 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/faktaside/befolkningen>].
15. Fredheim OM, Skurtveit S, Breivik H, Borchgrevink PC. Increasing use of opioids from 2004 to 2007 - pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *Eur J Pain*. 2010;14(3):289-94.
16. Folkehelseinstituttet. Statistikk fra Reseptregisteret: Folkehelseinstituttet; 2019 [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>].
17. Pedersen L, Hansen AB, Svendsen K, Skurtveit S, Borchgrevink PC, Fredheim OM. Reimbursement of analgesics for chronic pain. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012;132(22):2489-93.
18. Skurtveit S, Sakshaug S, Handal M, Claussen T, Bukten A, Lillevold P, et al. Bruk av opioider for kroniske smerter.
19. Rolita L, Spegman A, Tang X, Cronstein BN. Greater number of narcotic analgesic prescriptions for osteoarthritis is associated with falls and fractures in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(3):335-40.
20. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1968-76.
21. Spector W, Shaffer T, Potter DE, Correa-de-Araujo R, Rhona Limcangco M. Risk factors associated with the occurrence of fractures in U.S. nursing homes: resident and facility characteristics and prescription medications. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):327-33.
22. Folkehelseinstituttet. Narkotikautløste dødsfall i Norge i 2016. [Folkehelseinstituttet.no](http://www.folkehelseinstituttet.no); 2018 18.09.2018.
23. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(7):821-6.
24. Adler D, Janssens JP. The Pathophysiology of Respiratory Failure: Control of Breathing, Respiratory Load, and Muscle Capacity. *Respiration*. 2019;97(2):93-104.
25. Pfister GJ, Burkes RM, Guinn B, Steele J, Kelley RR, Wiemken TL, et al. Opioid overdose leading to intensive care unit admission: Epidemiology and outcomes. *J Crit Care*. 2016;35:29-32.
26. Ruhm CJ. Drug involvement in fatal overdoses. *SSM Popul Health*. 2017;3:219-26.
27. IASP Terminology International association for the study of pain website 2017 [updated 14.12.2017]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>.

28. Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6(1):17-26.
29. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(9):1127-35.
30. Tyrdal SR, Johan. Re: VAS – visuell analog skala. *Tidsskriftet, Den norske legeforening*. 2015;135:628.
31. Faiz KW. I klinisk praksis er bruk av visuell analog skala vanlig, men er det riktig begrep man benytter? *Tidsskriftet, Den norske legeforening*. 2014;134:323.
32. Price DD, Harkins SW, Baker C. Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain*. 1987;28(3):297-307.
33. Malhotra A, Mackey S. Outcomes in pain medicine: a brief review. *Pain Ther*. 2012;1(1):5.
34. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain*. 2004;20(5):309-18.
35. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-21.
36. Berg LCB, Hege Salvesen; Dansie Live Storehagen; Litleskare, Irene; Sakshaug, Solveig; Granum, Tove WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/; 2018.
37. Svendsen K, Borchgrevink P, Fredheim O, Hamunen K, Mellbye A, Dale O. Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses. *Palliat Med*. 2011;25(7):725-32.
38. Brodal P. [The neurobiology of pain]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(17):2370-3.
39. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):629-38.
40. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery - Oxford International Edition*. 2016;34(2):55-9.
41. Melzack R, Wall PD, Ty TC. Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. *Pain*. 1982;14(1):33-43.
42. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581-624.
43. Grotle M, Brox JI, Veierod MB, Glomsrod B, Lonn JH, Vollestad NK. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: patients consulting primary care for the first time. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(8):976-82.
44. Penhoat M, Saraux A, Le Goff B, Augereau P, Maugars Y, Berthelot JM. High pain catastrophizing scores in one-fourth of patients on biotherapy for spondylarthritis or rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):235-9.
45. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*. 2013;136(Pt 9):2751-68.
46. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-36.
47. Bagg MK, McAuley JH, Moseley GL, Wand BM. Recent data from radiofrequency denervation trials further emphasise that treating nociception is not the same as treating pain. *Br J Sports Med*. 2018.
48. Roth RS, Geisser ME, Williams DA. Interventional pain medicine: retreat from the biopsychosocial model of pain. *Transl Behav Med*. 2012;2(1):106-16.
49. Westin AS, EJH; Slørdal, Lars. Opiat eller opioid? *Tidsskriftet, Den norske legeforening*. 2011;131:1320-1.
50. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, Dronney J, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):60-78.
51. Borchgrevink CS, B; Hoff, JM; Frøyland, H; Fredheim, Olav; Kolflaath, Jan; Stubhaug, Audun; Sundvor, Fuk-Thai Poon; Gramstad, Lars. Nasjonal faglig veileder for bruk av opioider – ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter: Relevant klinisk farmakologi Helsedirektoratet.no: Helsedirektoratet; 2016 [updated 14.09.2016. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/opioider/seksjon?Tittel=relevant-klinisk-farmakologi-4569>.
52. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012;6(1):11-6.

53. Virk MS, Arttamangkul S, Birdsong WT, Williams JT. Buprenorphine is a weak partial agonist that inhibits opioid receptor desensitization. *J Neurosci*. 2009;29(22):7341-8.
54. Berthelot JM, Darrieutort-Lafitte C, Le Goff B, Maugars Y. Strong opioids for noncancer pain due to musculoskeletal diseases: Not more effective than acetaminophen or NSAIDs. *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):397-401.
55. Borchgrevink CS, B; Hoff, JM; Frøyland, H; Fredheim, Olav; Kolflaath, Jan. Opioider - Nasjonal faglig veileder for bruk av opioider – ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter: Helsedirektoratet; 2016 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/opioider>.
56. Helland A, Spigset O, Slordal L. [Problem forte--is paracetamol-codeine combination rational?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124(16):2084-7.
57. Tobias JD, Green TP, Cote CJ, Section On A, Pain M, Committee On D. Codeine: Time to Say "No". *Pediatrics*. 2016;138(4).
58. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):31-5.
59. Khosrojerdi H, Alipour Talesh G, Danaei GH, Shokooh Saremi S, Adab A, Afshari R. Tramadol half life is dose dependent in overdose. *Daru*. 2015;23:22.
60. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012;367(2):146-55.
61. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41:453-73.
62. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009;13(3):219-30.
63. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, Kessels AG, Dahan A, Treede RD, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1477-91.
64. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(5):1026-48.
65. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162(4):276-86.
66. Ajo R, Segura A, Inda MD, Margarit C, Ballester P, Martinez E, et al. Erectile dysfunction in patients with chronic pain treated with opioids. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(2):49-54.
67. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(12):1377-88.
68. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012509.
69. Gregorian RS, Jr., Gasik A, Kwong WJ, Voeller S, Kavanagh S. Importance of side effects in opioid treatment: a trade-off analysis with patients and physicians. *J Pain*. 2010;11(11):1095-108.
70. Meng Z, Yu J, Acuff M, Luo C, Wang S, Yu L, et al. Tolerability of Opioid Analgesia for Chronic Pain: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):1995.
71. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JA. Opioid induced hypogonadism. *Bmj*. 2010;341:c4462.
72. Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2015;149:1-9.
73. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145-61.
74. Anastassopoulos KP, Chow W, Tapia CI, Baik R, Moskowitz B, Kim MS. Reported side effects, bother, satisfaction, and adherence in patients taking hydrocodone for non-cancer pain. *J Opioid Manag*. 2013;9(2):97-109.
75. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*. 2012;2(1):141-219.
76. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):747-58.
77. Ranapurwala SI, Shanahan ME, Alexandridis AA, Proescholdbell SK, Naumann RB, Edwards D, Jr., et al. Opioid Overdose Mortality Among Former North Carolina Inmates: 2000-2015. *Am J Public Health*. 2018;108(9):1207-13.
78. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253-63.
79. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth*. 2005;94(6):825-34.

80. Johannesen AW, Helge; Haga, Wenche; Nordstrand, Berit; Øfsti, Bente; Hagen, Kai Brynjar; Hovden, Oddhild; Høifødt, Reidar; Lanesskog, Jan; Ravndal, Edle; Aasmundstad, Lise. NASJONAL RETNINGSLINJE FOR LEGEMIDDELASSISTERT REHABILITERING VED OPIOIDAVHENGIGHET: Helsedirektoratet; 2010 01.08.2010.
81. Krebs EE, Becker WC, Zerzan J, Bair MJ, McCoy K, Hui S. Comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long-acting morphine for chronic pain. *Pain*. 2011;152(8):1789-95.
82. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *Bmj*. 2017;356:j760.
83. Garg RK, Fulton-Kehoe D, Franklin GM. Patterns of Opioid Use and Risk of Opioid Overdose Death Among Medicaid Patients. *Med Care*. 2017;55(7):661-8.
84. Naliboff BD, Wu SM, Schieffer B, Bolus R, Pham Q, Baria A, et al. A randomized trial of 2 prescription strategies for opioid treatment of chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2011;12(2):288-96.
85. Dowell DH, TM; Chou, Roger. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016 Centers of disease control and prevention website: Centers of disease control and prevention; 2016 [updated 18.03.2016. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fmmwr%2Fvolumes%2F65%2Frr%2Frr6501e1er.htm.
86. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2018;320(23):2448-60.
87. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
88. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319(9):872-82.
89. Mnataganian G, Davidson DC, Hiller JE, Ryan P. Propensity score matching and randomization. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(7):760-8.
90. Williamson EJ, Forbes A. Introduction to propensity scores. *Respirology*. 2014;19(5):625-35.
91. Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med*. 1994;23(5):587-90.
92. Veiga DR, Monteiro-Soares M, Mendonca L, Sampaio R, Castro-Lopes JM, Azevedo LF. Effectiveness of Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Two-Year Multicenter, Prospective Cohort Study With Propensity Score Matching. *J Pain*. 2018.
93. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):85-92.
94. Colasanti A, Rabiner EA, Lingford-Hughes A, Nutt DJ. Opioids and anxiety. *J Psychopharmacol*. 2011;25(11):1415-33.
95. Bohnert AS, Logan JE, Ganoczy D, Dowell D. A Detailed Exploration Into the Association of Prescribed Opioid Dosage and Overdose Deaths Among Patients With Chronic Pain. *Med Care*. 2016;54(5):435-41.
96. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-14.
97. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *Jama*. 2011;305(13):1315-21.
98. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1741-8.
99. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain*. 2010;151(1):61-8.
100. Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain*. 2004;8(5):413-25.
101. Lin TC, Ger LP, Pergolizzi JV, Raffa RB, Wang JO, Ho ST. Long-term use of opioids in 210 officially registered patients with chronic noncancer pain in Taiwan: A cross-sectional study. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(4):257-65.
102. Brady JE, Giglio R, Keyes KM, DiMaggio C, Li G. Risk markers for fatal and non-fatal prescription drug overdose: a meta-analysis. *Inj Epidemiol*. 2017;4(1):24.
103. Kaplovitch E, Gomes T, Camacho X, Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN. Sex Differences in Dose Escalation and Overdose Death during Chronic Opioid Therapy: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134550.
104. Miller M, Barber CW, Leatherman S, Fonda J, Hermos JA, Cho K, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):608-15.

105. Craig M, Jeavons R, Probert J, Bengner J. Randomised comparison of intravenous paracetamol and intravenous morphine for acute traumatic limb pain in the emergency department. *Emerg Med J.* 2012;29(1):37-9.

6.2 Søkeresultater i Pubmed og Embase

Skjermdump 1

The screenshot shows the search results page for the query "Effectiveness of opioid analgesics in chronic noncancer pain". The search was performed for the years 2014-2019, with filters for "Research articles" and "Open access". The results are sorted by "Best Match". The top results are:

- Research article**: Effectiveness of Opioid Matching. *The Journal of Pain*. Dalila R. Veiga, Ma. [Download PDF](#)
- Research article**: Long-term use of Journal of the Form. Tso-Chou Lin, Luo. [Download PDF](#)
- Research article**: Impact of Abuse I Model. Value in Health, In. Varun M. Kumar, F. [Download PDF](#)

There are 24 results in total. The interface includes options to "Set search alert", "Refine by" (Years, Article type, Publication title, Access type), and "Want a richer search" (Sign in for person).

Skjermdump 1 viser søkeresultatene i Embase knyttet til effektspørsmålet. Man har her benyttet stikkordene «chronic pain» og «opioid», og hovedsetningen «effectivness of opioid analgesics in chronic noncancer pain». Forfatter har valgt publikasjoner siste fem år (2014-2019) og «research articles». Endelig søk genererte 24 studier som senere er manuelt gjennomgått.

Skjermdump 2

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND chronic pain[MeSH Terms])) AND ("2014/01/01"[Date - Publication] : "2019/04/01"[Date - Publication])) Sort by: Best Match Filters: Clinical Trial; Clinical Study; Humans; English; Adult: 19+ years	120	04:35:05
#9	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND chronic pain[MeSH Terms])) AND ("2014/01/01"[Date - Publication] : "2019/04/01"[Date - Publication])) Sort by: Best Match Filters: Clinical Trial; Clinical Study; Humans; English	130	04:34:59
#8	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND chronic pain[MeSH Terms])) AND ("2014/01/01"[Date - Publication] : "2019/04/01"[Date - Publication])) Sort by: Best Match Filters: Clinical Trial; Clinical Study; Humans	133	04:34:55
#7	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND chronic pain[MeSH Terms])) AND ("2014/01/01"[Date - Publication] : "2019/04/01"[Date - Publication])) Sort by: Best Match Filters: Clinical Trial; Clinical Study	133	04:34:50
#4	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND chronic pain[MeSH Terms])) AND ("2014/01/01"[Date - Publication] : "2019/04/01"[Date - Publication]))	1108	04:34:30
#2	Add	Search (opioids[MeSH Major Topic] AND chronic pain[MeSH Terms])	1497	04:33:05
#1	Add	Search opioids[MeSH Major Topic]	27181	04:32:26

Skjermdump 2 viser søkeresultater i Pubmed knyttet til effektspørsmålet. Man har benyttet stikkordene «opioids» og «chronic pain». Man har her begrenset søket til publikasjoner mellom 01.01.2014 og 01.04.2019, voksne pasienter (alder ≥ 19 år), engelskspråklige studier, og kliniske studier på mennesker. Endelig søk genererte 120 studier som senere er manuelt gjennomgått.

Skjermdump 3

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#8	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND overdose[MeSH Terms])) AND chronic pain) Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years; Humans; English; Adult: 19+ years	58	06:14:23
#7	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND overdose[MeSH Terms])) AND chronic pain) Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years; Humans; Adult: 19+ years	58	06:14:03
#6	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND overdose[MeSH Terms])) AND chronic pain) Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years; Humans	146	06:13:47
#5	Add	Search (((opioids[MeSH Major Topic] AND overdose[MeSH Terms])) AND chronic pain) Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years	147	06:13:35
#3	Add	Search ((opioids[MeSH Major Topic] AND overdose[MeSH Terms])) AND chronic pain	160	06:12:53
#2	Add	Search (opioids[MeSH Major Topic] AND overdose[MeSH Terms])	992	06:12:30
#1	Add	Search opioids[MeSH Major Topic]	27136	06:12:06

Skjermdump 3 viser søkeresultatene i Pubmed knyttet til risikospørsmålet. Man har her benyttet stikkordene «opioids», «overdose» og «chronic pain». Forfatter valgte å begrense søket til siste ti år, voksne pasienter ≥ 19 år, studier på mennesker og engelskspråklige studier. Endelig søk genererte 58 studier som senere er manuelt gjennomgått.

Skjermdump 4

Find articles with these terms

Year: 2009-2019 Title, abstract, keywords: opioid, overdose, chronic pain
[Advanced search](#)

50 results

[Set search alert](#)

Refine by:

Years

2019 (9)
 2018 (12)
 2017 (4)
[Show more](#)

Article type

Research articles (50)

Publication title

The Journal of Pain (6)
 Drug and Alcohol Dependence (5)
 International Journal of Drug Policy (4)
[Show more](#)

Access type

Open access (2)

[Clear all filters](#)

[Download selected article](#)

Research article • Full text ac
 Distribution of naloxone for
 Preventive Medicine, Volume
 Marion A. Coe, Sharon L. Wall
[Download PDF](#) [Abstract](#)

Research article • Full text ac
 Randomized comparison of
 risk groups
 Preventive Medicine, In press,
 Cecilia L. Bergeria, Andrew S.
[Download PDF](#) [Abstract](#)

Want a richer search experien
 Sign in for personalized recor
[Sign in](#)

Research article • Full text ac
 Changes in Provider Prescri
 The Journal of Emergency Me
 Scott R. Osborn, Julianna Yu,
[Download PDF](#) [Abstract](#)

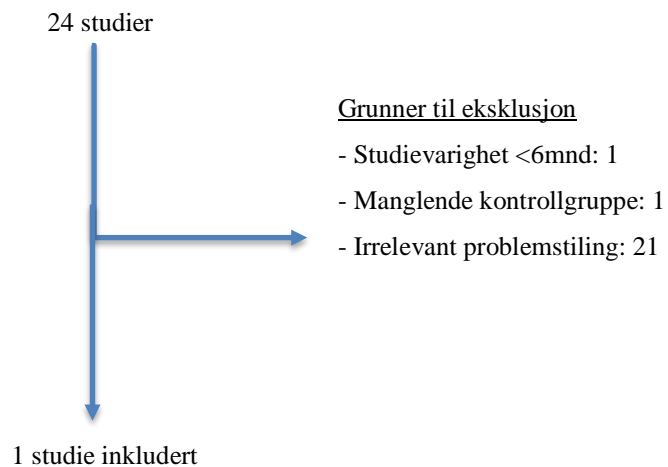
Research article • Abstract or

Skjermdump 4 viser søkeresultatene i Embase knyttet til risikospørsmålet. Man har her benyttet stikkordene «opioids», «overdose» og «chronic pain». Forfatter har i tillegg begrenset søket til siste ti år og «research articles». Søket genererte 50 studier som senere er manuelt gjennomgått.

6.3 Flytskjema for vurdering av potensielle studier

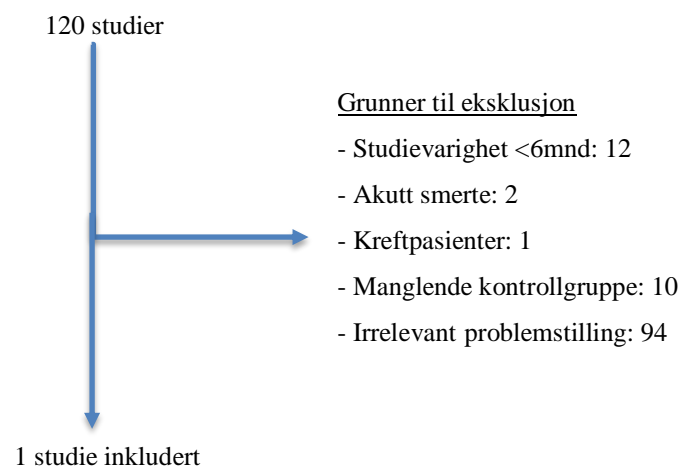
Flytskjema 1

Flytskjema 1 viser antall studier som var potensielle for inklusjon (24) vedrørende effektspørsmålet etter søk i Embase. Deretter viser det årsaken til at studiene ikke ble inkluderte i studien og følgelig antall studier som ble inkludert i studien (1). Ofte var det flere årsaker til eksklusjon og da er hovedårsak valgt som årsak.



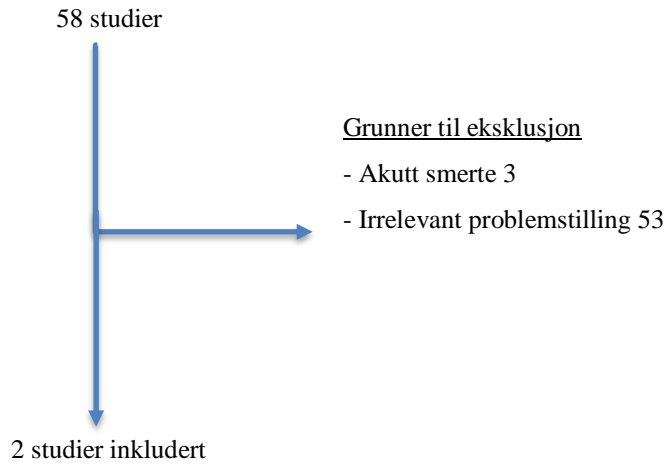
Flytskjema 2

Flytskjema 2 viser antall studier som var potensielle for inklusjon (120) vedrørende effektspørsmålet etter søk i Pubmed. Deretter viser det årsaken til at studiene ikke ble inkluderte i studien og følgelig antall studier som ble inkludert i studien (1). Ofte var det flere årsaker til eksklusjon og da er hovedårsak valgt som årsak.



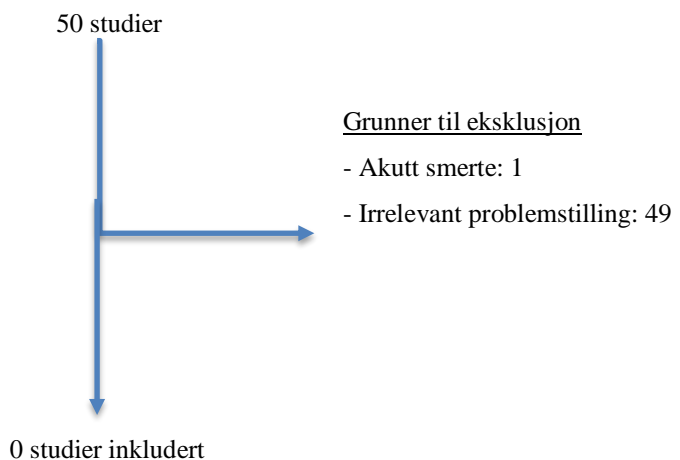
Flytskjema 3

Flytskjema 3 viser antall studier som var potensielle for inklusjon (58) vedrørende risikospørsmålet etter søk i Pubmed. Deretter viser det årsaken til at studiene ikke ble inkluderte i studien og følgelig antall studier som ble inkludert i studien (2). Ofte var det flere årsaker til eksklusjon og da er hovedårsak valgt som årsak.



Flytskjema 4

Flytskjema 4 viser antall studier som var potensielle for inklusjon (50) vedrørende risikospørsmålet etter søk i Embase. Deretter viser det årsaken til at studiene ikke ble inkluderte i studien og følgelig antall studier som ble inkludert i studien (0). Ofte var det flere årsaker til eksklusjon og da er hovedårsak valgt som årsak.



6.4 Tabeller

Tabell 1

Table 2. Patient-Reported Primary and Secondary Outcomes Among Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain Randomized to Opioid vs Nonopioid Medication

Outcome	Opioid Group, Mean (SD) (n = 119)	Nonopioid Group, Mean (SD) (n = 119)	Between-Group Difference (95% CI) ^a	Overall P Value ^b
Pain-Related Function (Primary Outcome)				
BPI interference scale (range, 0-10; higher score = worse) ^c				
Baseline	5.4 (1.8)	5.5 (2.0)	-0.1 (-0.6 to 0.4)	.58
3 mo	3.7 (2.1)	3.7 (2.2)	0.0 (-0.6 to 0.6)	
6 mo	3.4 (2.1)	3.6 (2.4)	-0.2 (-0.8 to 0.4)	
9 mo	3.6 (2.2)	3.3 (2.4)	0.4 (-0.2 to 1.0)	
12 mo	3.4 (2.5)	3.3 (2.6)	0.1 (-0.5 to 0.7)	
Pain Intensity (Secondary Outcome)				
BPI severity scale (range, 0-10; higher score = worse) ^d				
Baseline	5.4 (1.5)	5.4 (1.2)	0.0 (-0.4 to 0.3)	.03
3 mo	4.3 (1.8)	4.0 (1.7)	0.3 (-0.2 to 0.7)	
6 mo	4.1 (1.8)	4.1 (1.9)	0.0 (-0.5 to 0.5)	
9 mo	4.2 (1.7)	3.6 (1.7)	0.7 (0.2 to 1.2)	
12 mo	4.0 (2.0)	3.5 (1.9)	0.5 (0.0 to 1.0)	

Tabell 1 er hentet fra studien til Krebs og medarbeidere fra 2018 (88). Tabellen viser gjennomsnittlige verdier for smerterelatert funksjon (primærutfall) og smerteintensitet (primært sekundærutfall) ved studiestart og ved 3, 6, 9 og 12 måneder. Tabellen viser at ikke-opioidgruppen hadde en signifikant større reduksjon i smerteintensitet etter 12 måneder. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller vedrørende primærutfallet smerterelatert funksjon. Forkortelser: BPI (Brief Pain Inventory), CI (confidence interval) og SD (standard deviation).

Tabell 2

Variables	Opioid users (N=371), [N (%)]	Opioid non- users (N=117), [N (%)]	Differences in Proportions (95% CI)	P value	
Pain symptom	221 (57.1)	85 (71.7)	.130 (.030, .230)	.004	
Physical function	Lower body	169 (45.5)	43 (36.7)	.088 (-.015, .191)	.168
	Upper body	75 (20.2)	17 (14.5)	.057 (-.024, -.138)	.276
Family/social disability	169 (46.0)	55 (47.0)	.014 (-.090, -.118)	.598	
Role emotional disability	125 (33.7)	49 (41.9)	.082 (-.018, -.182)	.077	
Satisfaction Outcome with	Care	239 (64.4)	55 (47.0)	.174 (.072, .276)	.004
	Care	209 (56.3)	54 (46.1)	.101 (-.003, -.205)	.140
BPI	Interference	222 (57.4)	73 (62.3)	.026 (-.076, -.128)	.396
	Severity	198 (53.4)	69 (59.0)	.056 (-.047, -.159)	.172

Tabell 2 er hentet fra studien til Veiga og medarbeidere fra 2018 (92). Den viser både absolutt antall og prosentvis andel pasienter i opioidgruppen og ikke-opioidgruppen som hadde

reduksjon i flere ulike smerterelaterte symptomer etter 24 måneder sammenliknet med studiestart. Ikke-opioidgruppen hadde signifikant lavere smerteintensitet etter 24 måneder sammenliknet med opioidgruppen (p:0,004). Forkortelser: CI (confidence interval) og BPI (Brief Pain Inventory).

Tabell 3

Opioid Dose	Patients Who Overdosed, n	Person-Years	Overdose Rate (95% CI) per 100 000 Person-Years	Hazard Ratio for All Overdose Events (95% CI)†	Hazard Ratio for Serious Overdose Events (95% CI)†‡
None	6	16 780	36 (13–70)	0.31 (0.12–0.80)	0.19 (0.05–0.68)
1 to <20 mg/d	22	13 770	160 (100–233)	1.00	1.00
20 to <50 mg/d	6	2311	260 (95–505)	1.44 (0.57–3.62)	1.19 (0.40–3.60)
50 to <100 mg/d	6	886	677 (249–1317)	3.73 (1.47–9.50)	3.11 (1.01–9.51)
≥100 mg/d	11	614	1791 (894–2995)	8.87 (3.99–19.72)	11.18 (4.80–26.03)
Any opioid use	45	17 582	256 (187–336)	5.16 (2.14–12.48)	8.39 (2.52–27.98)

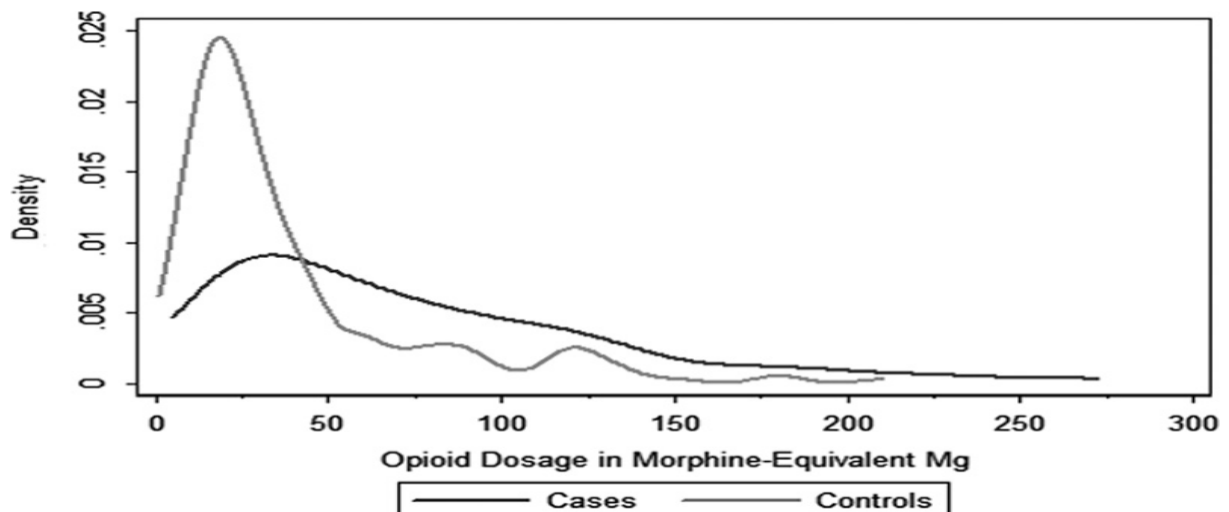
* Opioid-related overdose death or nonfatal event.

† Adjusted for smoking, depression, substance abuse, comorbid conditions, pain site, age, sex, recent sedative-hypnotic prescription, and recent initiation of opioid use.

‡ Opioid-related overdose death or serious nonfatal event (n = 40).

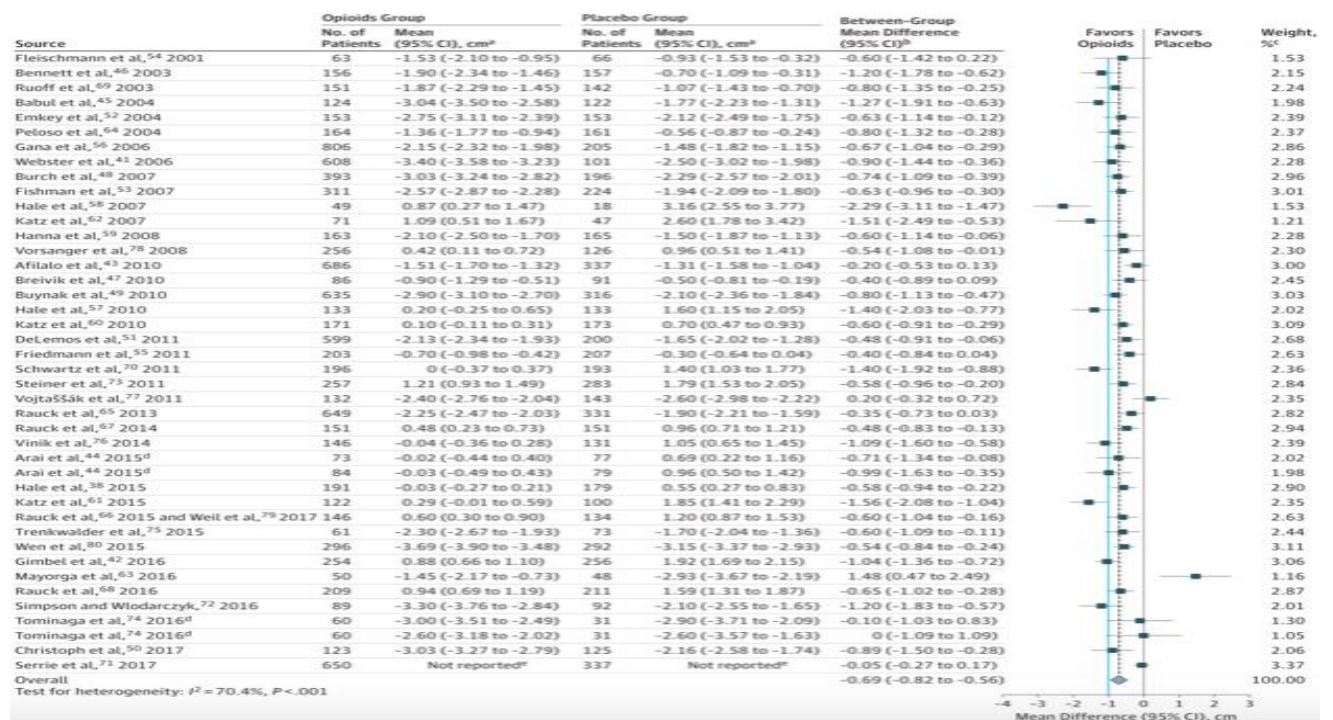
Tabell 3 er hentet fra studien til Dunn og medarbeidere fra 2010 (93). Tabellen viser både alle og alvorlige opioidrelaterte overdoser i de ulike doseringsintervallene. I tillegg er det regnet ut justert hasard ratio (HR) for alle opioidrelaterte overdoser og alvorlige opioidrelaterte overdoser. Studien viser en klar økt risiko for både alle opioidrelaterte overdoser og alvorlige opioidrelaterte overdoser ved økte daglige doser. Forkortelser: CI (confidence interval).

Tabell 4



Tabell 4 er hentet fra studien til Bohnert og medarbeidere fra 2016 (95). Grafen viser et *Kernel density plot* hos caser og kontroller der de som brukte >300 orale morfinekvivalente enheter (OMEE) er fjernet. Man ser at casegruppen brukte en høyere daglig dose opioid enn kontrollene. Flere caser brukte likevel <40 OMEE, noe som tyder på at det ikke finnes noen sikker nedre dosering.

Tabell 5



Tabell 5 viser et forest plot fra en metaanalyse i en systematisk gjennomgang av Busse og medarbeidere fra 2018, der de undersøkte effekten av opioider vs. placebo i 42 randomiserte kontrollerte studier med oppfølgingstid på tre til seks måneder (86). Gjennomsnittlig reduksjon i smerteintensitet bedømt via visuell analog skala (VAS) hos opioidgruppen > placebogruppen var 0,69 poeng (KI: 0,90-0,68). Forkortelser: CI (confidence interval).

Tabell 6

Table 3. Cox Proportional Hazards Models of Risk of Death by Prescription Opioid Overdose^a

	Risk of Opioid Overdose Death, HR (95% CI)			
	Chronic Pain (n = 111 759)	Cancer (n = 36 803)	Acute Pain (n = 29 739)	Substance Use Disorders (n = 15 491)
Opioid fill type				
Regularly scheduled only	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
As needed only	1.10 (0.85-1.43)	2.75 (1.31-5.78)	0.94 (0.59-1.49)	0.97 (0.64-1.46)
Simultaneous as needed and regularly scheduled	1.34 (0.99-1.79)	1.84 (0.83-4.05)	1.12 (0.68-1.86)	1.22 (0.72-2.05)
Maximum prescribed daily opioid dose, mg/d				
1-<20	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
20-<50	1.88 (1.33-2.67)	1.74 (0.69-4.35)	1.58 (0.87-2.86)	1.42 (0.85-2.38)
50-<100	4.63 (3.18-6.74)	6.01 (2.29-15.78)	4.73 (2.55-8.79)	2.76 (1.54-4.94)
≥100	7.18 (4.85-10.65)	11.99 (4.42-32.56)	6.64 (3.31-13.31)	4.54 (2.46-8.37)
Pain-related diagnoses				
Cancer	0.99 (0.72-1.36)		0.66 (0.35-1.23)	1.03 (0.63-1.69)
Chronic bodily pains	0.69 (0.35-1.33)	1.53 (0.74-3.16)	0.56 (0.34-0.94)	0.74 (0.46-1.21)
Headache	1.02 (0.74-1.41)	0.72 (0.29-1.80)	1.17 (0.69-1.98)	0.76 (0.43-1.34)
Neuropathy	0.64 (0.38-1.08)	0.21 (0.03-1.56)	0.84 (0.40-1.79)	0.43 (0.16-1.18)
Injuries and acute pain	1.37 (1.08-1.74)	0.94 (0.50-1.77)		1.24 (0.86-1.80)
Other diagnoses				
Substance use disorders	2.53 (1.99-3.22)	3.08 (1.73-5.51)	2.27 (1.55-3.34)	
Other psychiatric disorders	1.87 (1.48-2.38)	1.68 (0.95-3.00)	1.77 (1.19-2.65)	1.73 (1.10-2.72)
COPD, CVD, and sleep apnea	0.63 (0.50-0.80)	0.73 (0.38-1.42)	0.77 (0.50-1.16)	1.01 (0.66-1.54)
Male sex	1.43 (0.91-2.24)	1.58 (0.44-5.63)	2.83 (0.99-8.06)	1.19 (0.50-2.85)
Age, y				
18-29	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
30-39	0.56 (0.27-1.17)	0.85 (0.09-7.86)	0.51 (0.18-1.45)	0.33 (0.11-1.02)
40-49	0.94 (0.49-1.80)	0.33 (0.04-2.96)	0.68 (0.28-1.65)	0.32 (0.12-0.83)
50-59	0.43 (0.22-0.83)	0.22 (0.03-1.93)	0.37 (0.15-0.93)	0.16 (0.06-0.44)
60-69	0.18 (0.08-0.40)	0.06 (0.01-0.64)	0.11 (0.03-0.42)	0.06 (0.02-0.25)
≥70 ^b	0.06 (0.02-0.18)		0.12 (0.03-0.52)	
Race				
White	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Black	0.37 (0.24-0.59)	0.76 (0.32-1.83)	0.53 (0.27-1.03)	0.34 (0.17-0.65)
Other/missing	1.00 (0.69-1.44)	0.72 (0.22-2.38)	1.21 (0.63-2.30)	0.63 (0.28-1.41)
Hispanic ethnicity	0.84 (0.45-1.56)	2.59 (0.84-7.93)	0.87 (0.31-2.44)	0.49 (0.15-1.59)

Abbreviations: CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease; HR, hazard ratio.

^aAll variables entered simultaneously into 1 model for each subgroup.

^bThere were not enough cases among patients 70 years and older in the cancer or substance use disorder subgroups to estimate the effect of being in this age group on overdose risk.

Tabell 6 er hentet fra studien til Bohnert og medarbeidere fra 2011 (97). Tabellen viser en justert cox proporsjonal hasard regresjonsmodell for risiko for fatale opioidrelaterte overdoser ved bruk av legeforskrevede opioider for ulike smertetilstander, der underkategorien «chronic pain» er det som er relevant i denne oppgaven. Tabellen viser en klar økt risiko for fatale opioidrelaterte overdoser ved økende daglig dosering av opioider. I tillegg er flere andre faktorer assosiert med både økt og redusert risiko.

Tabell 7

Visual analogue pain scale score at all time intervals

Time	Paracetamol group Mean (SD) VAS score (n=28)	Morphine group Mean (SD) VAS score (n=27)	p Value on Student t test
0	76.4 (15.0)	70.1 (9.9)	0.16 (NSD)
15	69.9 (17.8)	61.6 (19.8)	0.13 (NSD)
30	63.5 (22.3)	55.0 (29.7)	0.19 (NSD)
45	59.7 (23.5)	49.7 (26.9)	0.14 (NSD)
60	52.9 (27.4)	44.0 (22.6)	0.28 (NSD)

• VAS, visual analogue scale; NSD, no significant difference.

Tabell 7 er hentet fra studien til Craig og medarbeidere fra 2012 (105). Tabellen viser gjennomsnittlig smerteintensitet i begge gruppene etter 0, 15, 30, 45 og 60 minutter. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ved noen tidspunkter. Forkortelser: SD (standard deviation).

6.5 GRADE

Referanse: Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. Ann Intern Med. 2010;152(2):85-92.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet LAV
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å estimere raten av opioid-overdoser og assosiasjonen med gjennomsnittlig forskrevet dose, hos pasienter som får opioider for kroniske ikke-krefrelaterte smerter (KIKS).</p>	<p>Populasjon 9940 pasienter i USA med kroniske ikke-krefrelaterte smerter (KIKS) som startet behandling med opioider i perioden 1997-2005. Deltakerne ble rekruttert fra Group Health Cooperative (GHC). Dette er et helsenettverk som tilbyr medisinsk behandling til 500 000 mennesker i Washington, US. Studiepopulasjonen bestod av 60% kvinner og gjennomsnittlig alder var 54 år. De ble i gjennomsnitt fulgt 42 måneder (1-119). 61% ble fulgt fra inklusjon til stopp av studie eller inntil hendelse, 32% forlot GHC databasen underveis og 7% døde.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier Inklusjonskriterier: Pasientene måtte være ≥18år, ikke ha brukt opioider siste 6 måneder før inklusjon i studien, fått en diagnose på KIKS hos lege siste 2 uker før oppstart med opioider. De måtte også ha mottatt tre eller flere resepter på opioider for sine smerter innen de første 90 dagene etter første legebesøk for å bli inkludert i studien.</p> <p>Kohorter Inkluderte pasienter ble allokert til forskjellige grupper ut fra daglige orale morfinekvivalente enheter (OMEE). Bruken av andre opioider enn morfin ble omregnet via en konverteringstabell OMEE.</p>	<p>Hovedfunn Gjennomsnittlig daglig OMEE i hele kohorten var 13,3 mg. I 51,2% av observasjonstiden brukte kohorten i snitt opioider, hhv. 40% av tiden i gruppe 2, 6% i gruppe 3, 2,6% i gruppe 4 og 1,8% i gruppe 5. 74% fikk hypnotiske legemidler en/flere ganger i løpet av studietiden.</p> <p>Det ble observert 6 fatale og 74 ikke-fatale overdoser i studietiden. Det ble ved gjennomgang av journal funnet at 51 pasienter hadde en opioidrelatert overdose, der 40 av disse hadde ført til en alvorlig hendelse. Alle oppgitte verdier nedenfor er justerte for en rekke konfunderende faktorer (se originalartikkelen).</p> <p>Ifht. gruppen 1-19 OMEE som ble satt som standard, hadde gruppen 50-99 OMEE en hasard ratio (HR) på 3,73 (KI:1,47-9,50), og gruppen ≥100 OMEE en HR på 8,87 (KI:3,99-19,72) for alle opioidrelaterte overdoser.</p> <p>Ifht. gruppen 1-19 OMEE som ble satt som standard hadde gruppen 50-99 OMEE en HR 3,11 (KI:1,01-9,51) og gruppen ≥100 OMEE en HR 11,18 (KI: 2,52-27,98) for alvorlige opioidrelaterte overdoser.</p> <p>Absolutt risiko for en overdose per person per år var 0,16% i 1-19 OMEE gruppen, 0,26% i 20-</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? NEI • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) JA • Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? JA • Var studien prospektiv? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Endel som falt fra underveis. • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? JA • Tror du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? JA
Konklusjon			
Pasienter som fikk forskrevet høye doser opioider har en forhøyet risiko for overdoser, noe som understreker viktigheten av nær oppfølging hos disse pasientene.			
Land			
USA			
År data innsamling			
1997– 2006			

Farmakologiske data ble hentet fra GHC sin egen farmakologiske database. Denne dekker >90% av alle resepter til sine kunder. Det ble forventet at pasienten tok sine medisiner som forskrevet på resepten. Hver observasjonsperiode varte 90 dager og pasienten kunne underveis bytte gruppe avhengig av forbruk siste 90 dager. Gruppe 1 brukte 0 OMEE, gruppe 2 1-19 OMEE, gruppe 3 20-49 OMEE, gruppe 4 50-99 OMEE, og gruppe 5 ≥ 100 OMEE.

Hovedutfall

Primærfallet var overdose eller dødsfall grunnet opioider. Overdoser ble funnet via *International Classification of Diseases* (ICD)-koding i elektroniske journaler, og videre manuelt gjennomgått for verifisering. Det ble også identifisert fatale dødsfall via dødsregisteret. Observatør var blindet for opioidstatus ved gjennomgang av journal.

Viktige konfunderende faktorer

Det ble ved inklusjon registrert spesifikk smertediagnose, andre diagnoser, kjønn, alder, etnisitet, bruk av tobakk og historie på avhengighet av legemidler/rusmidler. Det ble også kalkulert bruk av hypnotiske midler for hver 90 dagers periode. Pasienter i gruppen ≥ 100 OMEE var i forhold til gruppen 1-19 OMEE oftere menn (48 vs. 39%), oftere røykere (40 vs. 28%), hadde oftere en historie med depresjon (32 vs. 26%) og hadde tidligere misbruk av rus/medisiner (13 vs. 5%).

Statistiske metoder

Statistisk ble det benyttet en proporsjonal cox hasard modell for å estimere risiko for overdose sett i forhold til gjennomsnittlig daglig forbruk siste 90 dager. Opioidbruk ble satt som en tidsendrende covariabel som ble kontinuerlig oppdatert for vært 90 dagers eksponeringsvindu.

49, 0,68% i 50-99 og 1,8% i ≥ 100 gruppen. Hos ikke-brukere var risikoen 0.04%.

Flest overdoser ble likevel observert i gruppen 1-19 OMEE, trolig grunnet langt større eksponering (personår) i denne gruppen.

Bifunn

Det var også en sammenheng mellom bruk av hypnotiske legemidler og alle overdoser, men denne viste ikke noe dose-respons forhold. HR 3,4 (KI: 1,6-7,2) for 1-22 dagers bruk, HR 0,9 (KI: 0,2-4,0) for 23-44 dagers bruk, HR 3,7 (KI: 1,6-8,9) for 45-71 dagers bruk og HR 2,7 (KI: 1,2-6,0) for >72 dagers bruk). Antall dager gjelder her per 90 dagers periode.

Tabell 3 på side 35 viser en oversikt over risikoen for opioidrelaterte overdoser i de ulike doseringsgruppene.

- **Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Samstemmer med annen litteratur publisert i nyere tid, men få studier på temaet.**

Hva betyr resultatene for endring av praksis?

En ganske klar sammenheng mellom dosering og risiko for overdoser, selv om antallet overdoser er liten og konfunderende faktorer mange. Likevel forteller dette at vi må være spesielt påpasselige med å skrive ut høye doser opioider, spesielt til risikogrupper, sett i lys av dårlig litteraturgrunnlag for smertelindrende effekt.

Hva diskuterer forfatterne/jeg som: Styrker

- Aktiv kontrollgruppe med lavere bruk for å sikre blinding ved gjennomgang av journal
- Dose-respons forhold

Svakheter

- Få overdoser totalt sett. Økt forskrivning hos enkelte leger kunne derfor ha påvirket utfallet, men dette ble ikke funnet i denne studien
- Sammenheng med faktorer som man ikke kunne kontrollere for i en slik studie
- Man kan ikke utelukke at pasientene med høyere doser i større grad brukte illegale opioider, hadde høyere suicidalfare eller ikke fulgte forskrivningen
- Kommer ikke frem om de ulike dosegruppene brukte ulike opioider
- Overdosetilfeller der personer som ikke fikk legehjelp eller døde ble ikke med i studien. Kan ha gitt et konservativt estimat?
- Overdoser de 90 første dagene etter oppstart av opioider ble heller ikke med da studien starter ved dag 90

Kommentar til GRADE: Studien viser en sterk sammenheng mellom dose og risiko for overdoser, samt et godt dose-respons mønster. Studien har justert for flere bakgrunnsfaktorer. Det var få overdosetilfeller noe som reduserer sikkerheten/presisjonen i estimatene. Man velger på bakgrunn av dette å opprettholde en LAV GRADE for denne studien.

Referanse: Bohnert AS, Logan JE, Ganoczy D, Dowell D. A Detailed Exploration Into the Association of Prescribed Opioid Dosage and Overdose Deaths Among Patients With Chronic Pain. Medical care. 2016;54(5):435-41.		Studiedesign: Kasus-kontroll	
		Grade – kvalitet	LAV
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å undersøke sammenhengen mellom legeforskrevet daglig dose opioid og risiko for fatale aksidentelle overdoser hos pasienter med kroniske ikke-kreftrelaterte smerter (KIKS).</p>	<p>Populasjon Pasienter ble rekruttert via Veterans Health Administration (VHA) i Minneapolis, USA. Studien utgjøres dermed av 98% menn. Gjennomsnittlig alder var 48 år.</p> <p>Kasus Alle pasienter som døde mellom 2004 og 2009 der legeforskrevde opioider ble vurdert som medvirkende eller hovedårsak til død. Data om død ble hentet inn fra det nasjonale dødsårsaksregisteret og medisinske koder som viste at legeforskrevde opioider var medvirkende eller hovedårsak til død ble hentet via manuell gjennomgang av elektronisk journal. Totalt 399 caser møtte inklusjon- og eksklusjonskriteriene. En rekke caser (n:178) ble ekskluderte da man ikke kunne finne en adekvat kontroll. Man endte dermed opp med 221 case-control par som var like på en rekke bakgrunnsfaktorer. Disse er tilgjengelige i originalartikkelen. 195 av disse hadde en sikkert aksidentell overdose, mens 26 hadde en usikker årsak (kunne ikke skille suicidalitet eller aksidentell).</p> <p>Kontroller («fri for sykdom») Totalt 483 278 potensielle kontroller ble hentet fra VHA-systemet og måtte ha et aktivt forbruk av opioider ved casets dødsdag (også kalt indeks dato). Kontrollene måtte være i live og under risiko for overdoser ved indeks dato.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Inklusjonskriterier: ICD-9 diagnose på KIKS, vært i VHA-systemet minst 2 år før sin nye resept på opioider og ikke fått opioider i løpet av de siste 2 årene i systemet, fått minst en resept på opioider ilt studieperioden 2004-2009 og, måtte ha et aktivt bruk av opioider ved indeks dato.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Pasienter med sannsynlig suicidal overdose, pasienter bosatt på eldreheim eller er i en palliativ setting, og pasienter som kun brukte opioidene tramadol og/eller buprenorfin.</p> <p>Hovedeksponering: Daglig bruk av opioider ble regnet om til OMEE via en konverteringstabell ved dagen</p>	<p>Hovedfunn Casene hadde et signifikant høyere opioidbruk den dagen de døde sammenliknet med sine kontroller; 98,1 vs. 47,7 OMEE (p<0.001). I en subanalyse av 206 par med <300 OMEE (man hadde fjernet dem som brukte >300 OMEE) var tallene 74,7 vs. 40,2 OMEE (p<0.001). Tabellen 4 på side 35 viser OMEE ved indeks dato hos alle inkluderte caser og kontroller</p> <p>Det ble utført en ROC-kurve for å angi hvor stor del av årsaken til fatale overdoser forskjellen mellom gruppenes OMEE kunne forklare i dette datasettet. Arealet under kurven (AuC) var 71% (KI: 0,66-0,76) noe som indikerer at 71% av forskjellen mellom gruppene skyldes ulik OMEE.</p> <p>Bifunn Flere overdoser fant sted ved doser under 40 OMEE, der hele 24% av alle caser brukte under 40 OMEE ved indeks dato.</p> <p>Hosmer-Lemeshow-godness of fit-testen indikerte en modell som passet bra ($\chi^2=13.37$, $P=<0.01$), noe som indikerer at forskjellen mellom caser og kontroller i rimelig stor grad skyldtes forskjellig opioiddosering.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? JA • Er kasus-kontroll design egnet for formålet? JA • Er kasus rekruttert på en «god» måte? Delvis, kunne vurdert en annen måte å matche case og kontroll for å hindre ekskludering av mange caser. • Validert endepunkt? JA, men trenger kun være relatert og ikke hovedårsak (de fleste overdoser involverer ko-intoksikasjon). Flere dødsfall kan også være falt ut («missing») p.g.a. krav om diagnosekode som tilsier at legeforskrevde opioider var relatert. • Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? JA • Kan det utelukkes at kontrollgr. var fri for aktuelle sykdom? (classific. bias) I stor grad, men som overnevnt involverer mange overdoser ikke kontakt med helsevesenet og heller ikke registrering av diagnosekode om at opioider var involvert. • Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? JA • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Sannsynligvis, men kun etter eksklusjon av mange caser. Kan heller ikke utelukke at det finnes andre forskjeller mellom gruppene som ikke vurderte. • Er main exposure validert? Usikkert, benyttet analyser ut fra reseptforskrevde midler som forventet brukt per forskrivning. Man vet ikke faktisk bruk ved indeks dato. • Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? JA • Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? JA • Var den som målte eksponering/samlet inn data blindet m.t.p. hvem som var kasus/kontroll? NEI

Konklusjon	på casets død, og samtidig for deres control.		
Casene hadde signifikant høyere doser opioid enn kontrollene, men det ble ikke funnet en klar daglig dose som ga dramatisk økt risiko for fatale aksidentelle overdoser. Det anbefales at man ikke benytter doser over 100 orale morfinekvivalente enheter (OMEE). Man skal likevel være klar over at selv lave doser er assosiert med aksidentelle fatale overdoser.	<p>Opioidbruken ble regnet ut fra uthentede resepter fra VHAs egen database. Det ble forventet at pasienten tok sine medisiner som forskrevet og alle behovsmedisiner som ”forskrevet”.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer 178 potensielle caser ble ekskluderte grunnet vansker med parring med kontroll. Disse casene skilte seg fra inkluderte caser ved at de bl.a. oftere hadde rusmiddelavhengighet (37 vs. 20%), depresjon (39 vs. 20%), andre psykiatriske diagnoser (41 vs. 33%), akutte smerter (22 vs. 9%) og i større grad brukt benzodiazepiner (32 vs. 25%).</p> <p>For inkluderte caser og kontroller var det ingen forskjeller mellom gruppene på inkluderte variabler.</p> <p>Statistiske metoder Et Kernel density plot ble laget basert på OMEE hos de to gruppene caser og kontroller, og plottet basert på en Gausk funksjon.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Tror du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til praksis? Usikkert, begrenset generaliserbarhet m.t.p. at kun menn er inkluderte og en rekke caser ble ekskludert. • Støtter litteraturen resultatene? Det som finnes av litteratur støtter denne konklusjonen, men på generell basis svært begrenset litteraturgrunnlag. • Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA
Land	Også utført en Receiver Operating		
USA	Characteristic (ROC)-kurve via logistisk		
År data innsamling	regresjon der det ble justert for bakgrunnsfaktorer for å se forskjellig		
2002-2009	<p>OMEE blant caser og kontroller. Inkluderte kasuser og kontroller ble i tillegg delt inn i 10 grupper basert på predefinert risiko for å være et overdose-tilfelle basert på en logistisk regresjonsmodell. Deretter ble det utført en ”Hosmer-Lemeshow-godness of fit X2-test” for å vurdere om observert antall caser i hver gruppe var lik predefinert risiko. Lav χ^2-verdi og høy P-verdi tyder på en modell med god predikasjonsverdi.</p>		<p>Hva diskuterer forfatterne/jeg som:</p> <p>Styrker - Daglig OMEE beregnet som en kontinuerlig og ikke kategorisk variabel - Justert for en rekke bakgrunnsfaktorer</p> <p>Svakheter - Eksklusjon av en rekke caser som skilte seg fra inkluderte caser. - Streng definisjon for inklusjon. Flere dødsfall der man ikke visste om opioider var involvert eller ble kodet, er trolig ekskluderte. - Inkluderte dødsfall med usikker årsak, noe som betyr at enkelte suicid trolig er inkludert. - Pasientene tar sjelden sine medisiner som forskrevet. Vet ikke faktisk forbruk ved indeks dato.</p> <p>Kommentar til GRADE: Dette er en case-control-studie med rimelig godt studiedesign, der det er justert for en rekke bakgrunnsfaktorer for å redusere risikoen for skjevhet. Studien har av samme grunn ekskludert flere caser p.g.a. vansker i matching med kontroll, og disse skilte seg fra inkluderte caser. Man har dermed trolig en seleksjon i inkluderte caser. Det er ikke funnet noe klar dose-respons kurve og flere caser hadde doseringer under 40 OMEE, noe som tyder på at også andre faktorer enn daglig opioiddosering er viktige i utviklingen av overdoser. Man velger dermed å opprettholde en LAV GRADE for denne studien.</p>

Referanse: Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. <i>Jama</i> . 2018;319(9):872-82.			Studiedesign: RCT
Grade – kvalitet			MIDDELS
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenlikne langtidseffekten (12 måneder) av opioide og ikke-opioide legemidler på smerterelatert funksjon, smerteintensitet og deres bivirkninger.	<p>Rekruttering av deltakere Pasientene ble rekruttert fra 62 primærlegekontor i Minneapolis fra juni 2013 til desember 2015. Man gjennomgikk elektronisk journal fra kontaktene med allmennlegene ved disse legekontorene siste måneden. Aktuelle kandidater ble kontaktet per telefon og innlemmet i studien dersom de ønsket og passet kriteriene under.</p> <p>Inklusjon-/eksklusjonskriterier Inklusjonskriterier: Alder >18 år, artroserelaterte smerter i rygg, hofter og/eller kne som primærfokus. Moderate eller sterke smerter med varighet >6 måneder, der langtidsbruk av andre ikke-opioide legemidler ikke ga tilstrekkelig effekt.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Langtidsbruk av opioider, kontraindikasjon til noen av legemidlene i studien, faktorer som kunne påvirke oppfølgingen (f.eks. beregnet livstid <12 måneder og kognitiv svikt), alvorlig psykiatrisk sykdom, og forventet kirurgi mot smerteområdet innen 12 måneder.</p> <p>Randomiseringsprosedyre Pasientene ble tilfeldig fordelt til en av gruppene opioide legemidler og ikke-opioide legemidler ved hjelp av et tilfeldig nummer som passet en av gruppene. Pasient og behandler fikk kjennskap til gruppetilhørighet. De som skulle vurdere behandlingseffekt var blindet for gruppetilhørighet.</p> <p>Datagrunnlaget De inkluderte 240 personer som ble fordelt til to ulike grupper med 120 personer i hver. Av studiepopulasjonen var 87% menn grunnet rekruttering via helsesystemer som behandler militærveteraner. Gjennomsnittlig alder var 58 år, og 98% fikk oppfølging over ett år.</p> <p>Eksponeringsvariabler Opioidgruppen: Aktuelle medikamenter var kort- og langtidsvirkende morfin, kort- og langtidsvirkende oksykodon, fentanylplaster, og kombinasjonspreparatet hydrokodon/paracetamol. Det ble benyttet en eller flere opioider avhengig av respons. Det ble også byttet mellom de ulike opioidene dersom behov. Dosen ble titrert til effekt. Dosering utover 100 orale morfinekvivalente enheter (OMEE) var ikke tillatt.</p>	<p>Hovedutfall Med BPI Interference Scale fant man en gjennomsnittlig reduksjon i smerterelatert funksjon fra 5,4 til 3,4 i opioidgruppen, og fra 5,5 til 3,3 i ikke-opioidgruppen etter 12 måneder. Dette utgjorde ingen signifikant gruppeforskjell (p:0,58). Tabell 1 på side 34 viser hovedresultatene i studien.</p> <p>Bifunn Smerteintensiteten falt i signifikant større grad i ikke-opioidgruppen over 12 måneder (p:0,03). Gjennomsnittlig fall var fra 5,4 til 4,0 i opioidgruppen, og fra 5,4 til 3,5 i ikke-opioidgruppen, vurdert via BPI Severity Scale.</p> <p>Opioidgruppen hadde signifikant flere bivirkninger (p:0,03) gjennom studietiden. Ingen signifikante forskjeller i alvorlige bivirkninger eller risiko for overforbruk ble funnet.</p> <p>Opioidgruppen viste en større reduksjon i angstsymptomer over 12 måneder vurdert ut fra instrumentet General Anxiety Disorder-7 (GAD-7), enn ikke-opioidgruppen (p:0,03).</p> <p>Det ble utført en post-hoc analyse der man tok høyde for ulik røykeprevalens i de ulike gruppene. Dette endret ikke estimatene i primærstudien nevneverdig.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? JA • Hvem er inkludert/ekskludert? Bred gruppe pasienter fra flere legekontor. Pasienter med psykiatriske diagnoser ble også inkludert. Svært få kvinner. • Var gruppene like ved starten? NEI, enkelte viktige forskjeller mellom gruppene. • Randomiseringsprosedyre? Tilsynelatende god. Tilfeldig nummer som avgjorde, men likevel var det gruppeforskjeller ved studiestart. • Ble deltakere/studiepersonell blindet m.t.p. gruppetilhørighet? Verken pasient eller behandler var blindet. Kun den som vurderte behandlingseffekt. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? NEI, gruppen ikke-opioider fikk i løpet av studien flere ulike medikamenter enn opioidgruppen. I tillegg enkelte forskjeller i bruk av andre ikke-studierelaterte helsetjenester (psykiatritjeneste og rehabiliteringsspesialister). • Primære endepunktet – validert? JA • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? JA • Hva er resultatene? At opioider ikke har bedre effekt enn ikke-opioide legemidler ved kroniske ikke-kreftrelaterte smerter i hofter, rygg eller knær. • Kan resultatene overføres til klinisk praksis? Det ble tillatt noe slingsmonn ved valg av behandling. Dette for å være mer overførbart til klinisk praksis, på bekostning av økt skjevhet/konfundering. Man kan bemerke at det var få kvinner, noe som gjør studien mindre generaliserbar. • Ble alle utfallsmål vurdert? JA • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? JA
Konklusjon			
Behandling med opioider var ikke bedre enn ikke-opioide legemidler til å bedre smerterelatert funksjon. Resultatene støtter ikke bruk av opioider for moderate eller sterke kroniske rygg, hofter, eller artroserelaterte knesmerter.			
Land			
USA			
År data innsamling			

<p>2013-2016</p>	<p>Ikke-opioidgruppen: Alle pasienter startet med paracetamol eller et NSAID. Dersom effekt uteble, la man enten til et annet medikament, endret dosering eller byttet medikament. Andre midler som ble gitt var pregabalin, gabapentin, duolexetin, amitriptylin, nortriptylin, tramadol, og de topikale midlene capsaicin og lidokain.</p> <p>Hovedutfall Primærutfallet var smerterelatert funksjon vurdert ut fra "Brief Pain Inventory (BPI) Interference Scale", mens smerteintensitet var viktigste sekundærutfall, og ble vurdert ut fra "Brief pain Inventory Severity Scale". Begge variablene var basert på skalaer 0-10 (0=god funksjon/ingen smerte, 10=verst tenkelige funksjon/smerteintensitet). Begge disse verktøyene er anbefalte og validerte for å følge behandlingseffekten ved kroniske smertetilstander.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Opioidegruppen hadde ved studiestart flere røykere (21% vs. 11%), færre som brukte rusmidler siste året (7% vs. 13%), og færre som ønsket opioider dersom de kunne velge behandlingsgruppe ved studiestart (21 vs. 37%).</p> <p>Statistiske metoder Alle analysert til allokert gruppe. To sidet t-test og χ^2-test ble benyttet for å vurdere gruppeforskjeller ved hvert enkelt måletidspunkt. Hovedanalyser basert på middelverdier fra alle måletidspunkt ble utført med flere modeller (Logistisk, Poissonsk og Gaussk regresjon). Ved hovedanalyser justerte man for ulike basisverdi på vurdert instrument ved studiestart og brukte tid som «fiksede» og verdiene som «random» effekt. Resultatene var ikke justerte for andre gruppeulikheter enn ulike basisverdi på gitt instrument ved studiestart. SAS 9.2 ble benyttet som analyseverktøy.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Annen litteratur som styrker resultatene? JA, men stort sett kun observasjonsstudier med lengre varighet og randomiserte kontrollerte studier med kortere varighet. • Har resultatene plausible forklaringer? <p>Studien understreker at opioider trolig har en begrenset effekt ved kroniske ikke-kreftrelaterte smerter, ofte ikke bedre enn andre medikamenter som ofte gir mindre bivirkninger og har lavere risiko. Ved denne behandling angriper man kun det biologiske, mens den psykososiale biten som man vet er en stor komponent med kroniske smerter ikke blir behandlet. Dette stemmer overens med den biopsykososiale modellen og annen litteratur på området vedrørende effekt.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne/jeg som:</p> <p>Styrker</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inkluderte også pasienter med komorbide psykiatriske symptomer/diagnoser. - Fleksibiliteten i bruk av medikamenter likner klinisk praksis - Behandling titrert til effekt - Svært lavt frafallsfrekvens <p>Svakheter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Forskjeller i gruppen etter randomisering - Pasient eller behandler er ikke blindet for gruppetilhørighet - Subjektiv rapportering som potensielt favoriserer opioider - Kun 13% kvinner totalt i studien - Pasienter som allerede stod på opioider ble ekskludert - Pasientene kunne motta annen ikke-farmakologisk behandling under studien <p>Kommentar til GRADE: Studien har en god randomiseringprosedyre, men det er likevel enkelte vesentlige forskjeller mellom gruppene etter allokering. Behandler og pasient er ikke blindet for gruppetilhørighet. Dette introduserer høyere risiko for skjevhet og gjør at denne studien nedgraderes til en MIDDELS GRADE.</p>
------------------	--	--	--

Referanse: Veiga DR, Monteiro-Soares M, Mendonca L, Sampaio R, Castro-Lopes JM, Azevedo LF. Effectiveness of Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Two-Year Multicenter, Prospective Cohort Study With Propensity Score Matching. J Pain. 2018			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet VELDIG LAV
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Studien ønsket å undersøke langtidseffekten ved bruk av opioider ved kroniske ikke-kreftrelaterte smerter (KIKS) med bruk av validerte endepunkter fra IMMPACT konsensusmøtet.</p> <p>Konklusjon Opioider har ingen effekt på fysisk funksjon eller livskvalitet hos KIKS- pasienter over annen multidisiplinær behandling. Opioider har trolig en rolle innen KIKS, men denne er mindre enn tidligere antatt, og det kreves nøye seleksjon og oppfølging for å finne disse pasientene.</p>	<p>Populasjon Studiepopulasjonen var voksne pasienter med KIKS henvisst til fire multidisiplinære smerteklinikker i Portugal grunnet smerter som ikke lot seg behandle adekvat i primærhelsetjenesten. Totalt 808 pasienter ble inkludert, og 488 (61%) av disse fikk oppfølging over to år og er inkludert i analysene. Av alle 808 pasienter var 73% kvinner med gjennomsnittlig alder rundt 60 år.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier Inklusjonskriterier: Diagnose på KIKS, smertevarighet ≥ 3 måneder, og alder ≥ 18 år.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Pasienter som var kognitivt svekket eller hadde annen sykdom som kunne påvirke datainnsamlingen.</p> <p>Kohorter En gruppe pasienter (n:371) ble behandlet med multidisiplinær behandling samt opioider, mens den andre gruppen (n:117) kun fikk multidisiplinær behandling. Det er ikke oppgitt hva multidisiplinær behandling innebar, og om den var lik i de ulike gruppene. 60% av populasjonen brukte opioider ved studiestart, i hovedsak svake opioider (44%), men 16% brukte sterke opioider. Etter 24 måneder brukte 70% opioider, i hovedsak sterke opioider (43%), men 28% brukte svake opioider. Det ble startet bruk av opioider dersom det av deres behandler ble vurdert som det beste for pasienten. Pasientene ble fulgt opp med klinisk intervju ved studiestart, og telefonintervju etter 6, 12 og 24 måneder. De ble i tillegg fulgt opp med konsultasjoner ved behov, men antall og eventuelle forskjeller mellom gruppene er ikke oppgitt.</p> <p>Hovedutfall Primærutfallet var en rekke smerte relaterte faktorer (bl.a. smerteintensitet, smertepåvirket funksjon i over- og underekstremitet, sosiale og emosjonell funksjon, og fornøydhet med behandling og utfall) bedømt med de validerte instrumentene Short Form</p>	<p>Hovedfunn Etter 24 måneder oppga ikke-opioid gruppen signifikant større reduksjon i smerteintensitet sett mot studiestart (p:0,004). 57% i opioid og 72% i ikke-opioidgruppen hadde smertereduksjon i forhold til studiestart ved 24 måneder. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene ved 24 måneder for utfallet fysisk funksjon, men en trend i favør opioid-gruppen (p:0,17 for fysisk funksjon i overkropp og p:0,28 for fysisk funksjon i underkropp). Ingen av de andre primærutfallene viste noe signifikante forskjeller mellom gruppene.</p> <p>Tabell 2 på side 34 illustrerer andelen pasienter i de ulike gruppene som hadde forbedring av sine symptomer/plager fra studiestart til 24 måneder basert på BPI og S-TOPS.</p> <p>Bifunn Opioidgruppen var etter 24 måneder signifikant mer fornøyd med utfallet av behandlingen (p:0,004). Totalt 64% i opioid og 47% i ikke-opioidgruppen var fornøyd med effekten av behandlingen etter 24 måneder.</p> <p>Ikke-opioidgruppen oppga signifikant større reduksjon i smerteintensitet etter 12 måneder enn opioidgruppen (p:0,14). Ikke-opioidgruppen oppga også signifikant mer positiv endring i fysisk funksjon i underkropp etter 12 måneder (p:0,14), men ikke overkropp (p:0,79) sett mot studiestart, enn opioidgruppen. Opioidgruppen var signifikant mer fornøyd med både selve behandlingen (p:0,04) og utfallet (p:0,03) av behandlingen etter 12 måneder enn ikke-opioidgruppen. I tillegg hadde ikke-opioidgruppen en signifikant større reduksjon i smerteintensitet bedømt via BPI etter 12 måneder (p:0,001) i forhold til opioidgruppen.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) JA • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias) JA, etter justering. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? NEI • Var studien prospektiv? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Høyt frafall, men kjørt "frafallsanalyser" med like resultater. • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) JA • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? JA • Tror du på resultatene? JA • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Trolig, det var en selektert gruppe som var henvisst til spesialisthelsetjenesten, men ofte vil det være for disse pasientene opioider er relevant. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA, annen litteratur på området støtter denne konklusjonen, men svært begrenset litteraturgrunnlag. • Hva betyr resultatene for endring av praksis?
Land	Portugal		
År data innsamling	Ukjent, etter 2010.		

Outcomes Treatment of Pain System (S-TOPS) og Brief Pain Inventory (BPI).

Viktige konfunderende faktorer

Pasientene i ikke-opioidgruppen hadde ved studiestart bl.a. lengre smertevarighet (5 år vs. 3 år), i mindre grad kroniske muskel-skjelettsmerter (53% vs. 66%), og en trend mot større prosentandel posttraumatisk/post-kirurgisk smerte (p:0,07). Scoring på BPI og S-TOPS ved studiestart er ikke oppgitt. Ingen signifikante forskjeller ble funnet mellom gruppene ved studiestart etter propensity score matching (PSM). Pasienter med psykiatrisk sykdom som kunne påvirke datainnsamling, er ekskluderte. Ikke spesifisert nærmere hva dette gjelder.

Statistiske metoder

Det ble foretatt PSM med en klypevidde på 0,2 for å i større grad isolere opioidbruk som variabel.

Det ble utført deskriptiv statistikk for demografiske og kliniske karakteristika. Før og etter PSM analyser vedrørende numeriske variabler ble utført med ikke-parametriske og parametriske for å teste hypoteser. Kjikvadrattest ble utført for kategoriske variabler.

SPSS versjon 24 ble benyttet som analyseverktøy.

Studien støtter restriktiv bruk av opioider til pasienter med KIKS. Retningslinjer bør implementere en restriktiv bruk av opioider, trolig større enn i dagens praksis, spesielt i land med utstrakt bruk og hos risikopasienter. Pasienter som starter opioider bør regelmessig følges opp, og bruken avsluttende ved manglende effekt.

Hva diskuterer forfatterne/jeg som:

Styrker

- Lang oppfølgingstid
- Likner dagens kliniske praksis
- Benyttet propensity score matching for å redusere risikoen for konfunderende faktorer
- Benyttet endepunkter som anbefalt fra IMMPACT-konsensusmøtet for å vurdere flere ulike pasientrelaterte aspekter ved smerte

Svakheter

- Observasjonell studie og kan ikke etablere kausalitet
- Ikke direkte overførbart til primærhelsetjenesten da dette er selekterte pasienter henvist til spesialister
- Høyt frafall

Kommentar til GRADE: Det er høyt frafall, det foreligger ikke informasjon om hva standard multidisiplinær behandling er, og om de to gruppene fikk lik behandling utover opioidbehandling. Studien har justert for en rekke bakgrunnsfaktorer og i større grad isolert ønsket variabel. Man har valgt å nedgradere studien til VELDIG LAV GRADE da studien har flere svakheter som gir studien risiko for skjevhet (vet vi faktisk nok om hva som i denne studien skiller de som før/underveis i studien fikk opioider og de som ikke fikk dette?).

Referanse: Craig M, Jeavons R, Probert J, Bengner J. Randomised comparison of intravenous paracetamol and intravenous morphine for acute traumatic limb pain in the emergency department. Emergency medicine journal: EMJ. 2012;29(1):37-9.			Studiedesign: RCT
			Grade – kvalitet HØY
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenlikne den smertelindrende effekten av intravenøs paracetamol mot intravenøs morfin, hos pasienter med moderate til sterke traumatiske ekstremitetssmerter.	<p>Populasjon En randomisert, kontrollert, dobbeltblindet studie i et akuttmottak i Bristol, England. 55 pasienter ble rekruttert over en 10 måneders periode. Predefinert ønsket rekruttering var 60 pasienter, men grunnet treg rekruttering gikk studiemedikamentene ut på dato. Gjennomsnittlig alder var 36 år og andelen kvinner var 45%.</p> <p>Randomiseringsprosedyre Det ble på forhånd laget 30 hetteglass med morfin 10mg, og 30 hetteglass med paracetamol 1g som alle så like ut, og var blindet for både pasient og giver. Når pasienten ble inkludert i studien fikk pasienten et tilfeldig nummer (1 til 60) som samsvarte med et gitt hetteglass. Legemidlet ble gitt over 15 minutter.</p> <p>Inklusjons- og eksklusjonskriterier Inklusjonskriterier, alle av følgende: Isolert ekstremitetstraume med visuell analog skala (VAS) $\geq 70/100$, alder 15-66 år og estimert vekt >50kg. Eksklusjonskriterier, en av følgende: Brystmerter, Glasgow Coma Scale (GCS) <15, allergi mot morfin eller paracetamol, kjent leversykdom, klinisk ikterus, alvorlig traume, kjent graviditet eller ammende, pasienten krevde umiddelbar ekstremitetskirurgi, alvorlig forvirring/angst, kommunikasjonsproblemer som forhindret samarbeid og informert samtykk (fremmedspråklig, konfusjon).</p> <p>Effekt av randomiseringsprosedyre Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende alder, kjønn, skadetype, skadelokalisasjon eller smerteintensitet etter randomisering.</p> <p>Hovedutfall Primært endepunkt: Smerteintensitet vurdert ut fra VAS score 0-100. Klinisk predefinert relevant endring var ≥ 13 på VAS. Sekundære endepunkter: Behov for annen smertelindring, uheldige bivirkninger, og om pasienten var fornøyd med smertelindringen. Definisjon uheldige bivirkninger: Systolisk blodtrykk <90mmHg, respirasjonsfrekvens</p>	<p>Hovedutfall Morfingruppen hadde en gjennomsnittlig reduksjon i VAS på 26 etter 60 minutter, mens paracetamolgruppen hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 23 etter 60 minutter. Dette utgjorde ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ($p:0,28$ i favør morfingruppen). Begge gruppene hadde en effekt over det som var predefinert som klinisk signifikant endring (≥ 13). Tabell 7 på side 37 viser smerteintensitet i de ulike gruppene ved de ulike tidspunktene.</p> <p>Bifunn Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i bruk av «rescue-medisin» grunnet inadekvat smertelindring ($p:0,95$).</p> <p>Det var en trend mot bedre pasient-fornøydhet i morfingruppen, men denne var ikke signifikant ($p:0,44$).</p> <p>Pasientene i morfingruppen hadde signifikant flere bivirkninger ($p:0,03$). Henholdsvis 8 pasienter i morfingruppen og 2 pasienter i paracetamolgruppen opplevde en eller flere predefinerte bivirkninger. De spesifikke bivirkningene er ikke nevnt.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? JA • Var gruppene like ved starten? JA • Randomiseringsprosedyre? God • Ble deltakere-/studiepersonell blindet mtp gruppetilhørighet? JA • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? JA • Primære endepunktet – validert? JA • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? JA • Hva er resultatene? Lik smertestillende effekt bedømt via VAS hos begge gruppene etter 60 minutter. • Kan resultatene overføres til praksis? Det kreves større studier, og observasjon over lengre tid etter legemiddeladministrasjon. • Ble alle utfallsmål vurdert? JA • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? JA, sannsynligvis. • Annen litteratur som styrker resultatene? TJA, en stor del av litteraturen på akutte muskel-skjelettsmerter tyder på at NSAIDs og paracetamol fungerer likt godt som opioider. Det er ikke spesifikt undersøkt effekten av intravenøs paracetamol vs. intravenøs morfin i akuttmottak hos pasienter med akutte brudd eller bløtdelsskader. <p>Hva diskuterer forfatterne/jeg som:</p> <p>Styrker Liknende resultater gjenfinnes i annen litteratur</p> <p>Svakheter - Strenge inklusjon-/eksklusjonskriterier - Få studiedeltakere - Ikke inkludert flere sentre - Morfin gitt som 10mg dose i stedet for titrert til effekt kan gi høyere risiko for bivirkninger</p>
Konklusjon			
Intravenøs paracetamol ser ut til å gi like god smertelindrende effekt som intravenøs morfin ved isolert ekstremitetstraume. Det er behov for flere større studier.			
Land			
Storbritannia			
År data innsamling			
Mellom 2004 og 2010. Eksakt år er ikke mulig å finne i studiedesignet.			

<10, GCS <13, oksygensaturasjon <95% og anafylaksi. Det ble gitt rescue-medisin» med intravenøs morfin titrert til effekt dersom det ble vurdert at pasientene ikke hadde adekvat effekt av randomisert middel.

Statistiske metoder

Analyser utført som «intention-to-treat». Forskjell i smertelindring ble vurdert ut fra T-test. Bivirkninger, behov for «rescue-medisin» og pasientfornøydhhet ble vurdert via X²-test.

- Kommer ikke frem hvordan pasientene som fikk «rescue» medisin ble analysert og vurdert
- Er studien tilstrekkelig blindet dersom pasienter får bivirkninger som er knyttet til opioider oftere i den ene gruppen?

Kommentar til GRADE: Denne studien er en RCT med god randomiseringsprosedyre og dobbelblinding, noe som gir studien lav risiko for skjevhet. Studien har inkludert få pasienter, noe som dog vil gi studien lavere statistisk tyngde. Studien vurderes til en HØY GRADE.