



Short- or long-acting opioids in chronic non-malignant pain: Which are better?

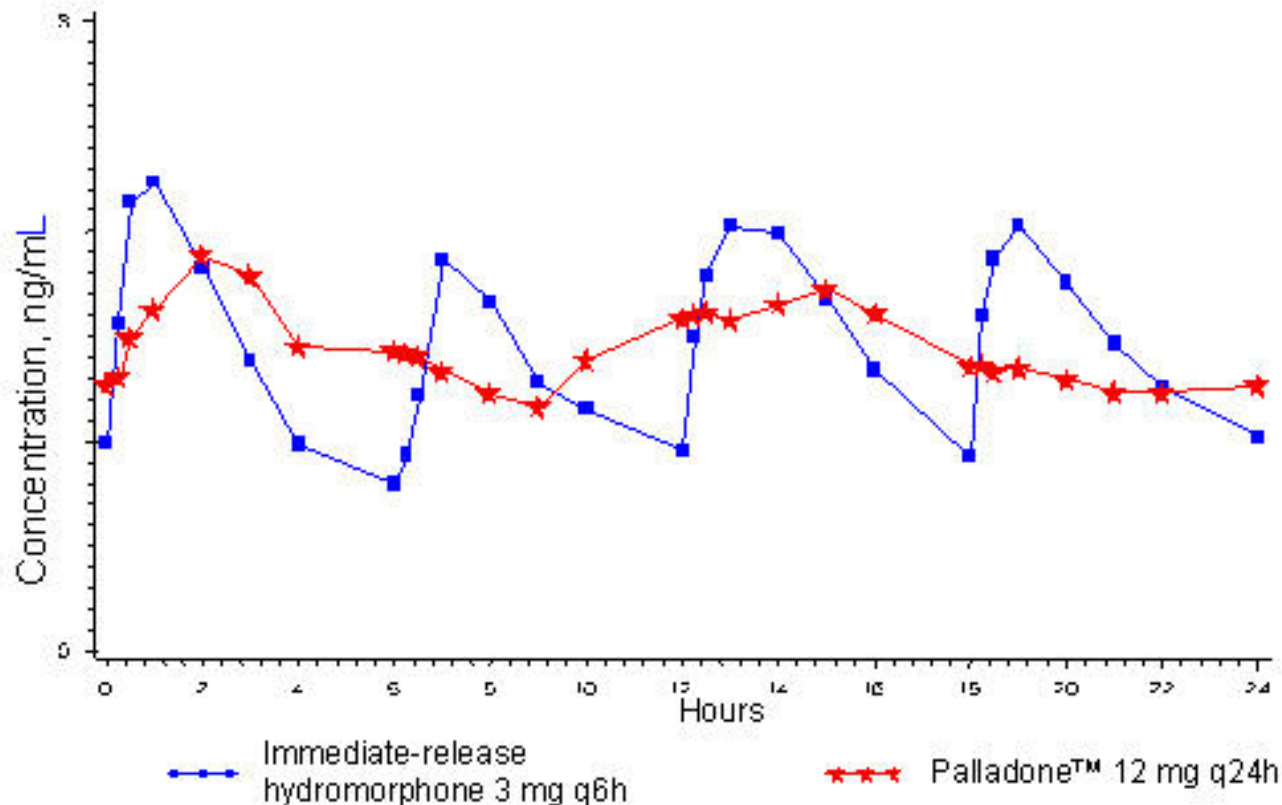
Disputas 9 september 2015

Line Pedersen, Cand. Med., PhD.

Veiledere: Olav Magnus Fredheim og Petter Borchgrevink

Lengevirkende vs kortvirkende opioidformuleringer

FIGURE 1. Steady-State Plasma Hydromorphone Concentration-Time Curves



Review Article

Long- or short-acting opioids for chronic non-malignant pain? A qualitative systematic review

L. PEDERSEN¹, P. C. BORCHGREVINK^{1,2}, I. I. RIPHAGEN³ and O. M. S. FREDHEIM^{1,4}

¹National Competence Centre for Complex Symptom Disorders, Institute of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway, ²Department of Pain and Symptom Disorders St. Olav's University Hospital, Trondheim, Norway, ³Unit for Applied Clinical Research, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway, ⁴Department of Anesthesiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Metode – Paper 1



- En kvalitativ systematisk review. Søket ble gjennomført i PubMed, EMBASE og Cochrane Central fram til Juni 2013.
- Studier som sammenlignet en lengevirkende opioidformulering (q12h eller sjeldnere) med en kortvirkende formulering (q8h eller oftere) av samme opioid, i samme totale døgndose ble inkludert.

Resultat – Paper 1

- Søket gav 1281 unike publikasjoner.
- Inkludert: 6 randomiserte studier med varighet 3-8 uker.
- Smerteintensitet var primære utfallsmål i 4 av 6 studier, antall respondere i 1 studie og forbruk av “rescue” medisiner i 1 studie. -> ingen forskjell.
- Søvnkvalitet eller søvnforstyrrelser ble undersøkt i 3 studier -> ingen forskjell.
- Bivirkninger ble ikke registrert systematisk i noen av studiene.
- Ingen sammenlignet risikoen for avhengighet eller misbruk mellom de ulike formuleringene.



PAIN[®] 155 (2014) 881–888

PAIN[®]

www.elsevier.com/locate/pain

A randomized, double-blind, double-dummy comparison of short- and long-acting dihydrocodeine in chronic non-malignant pain

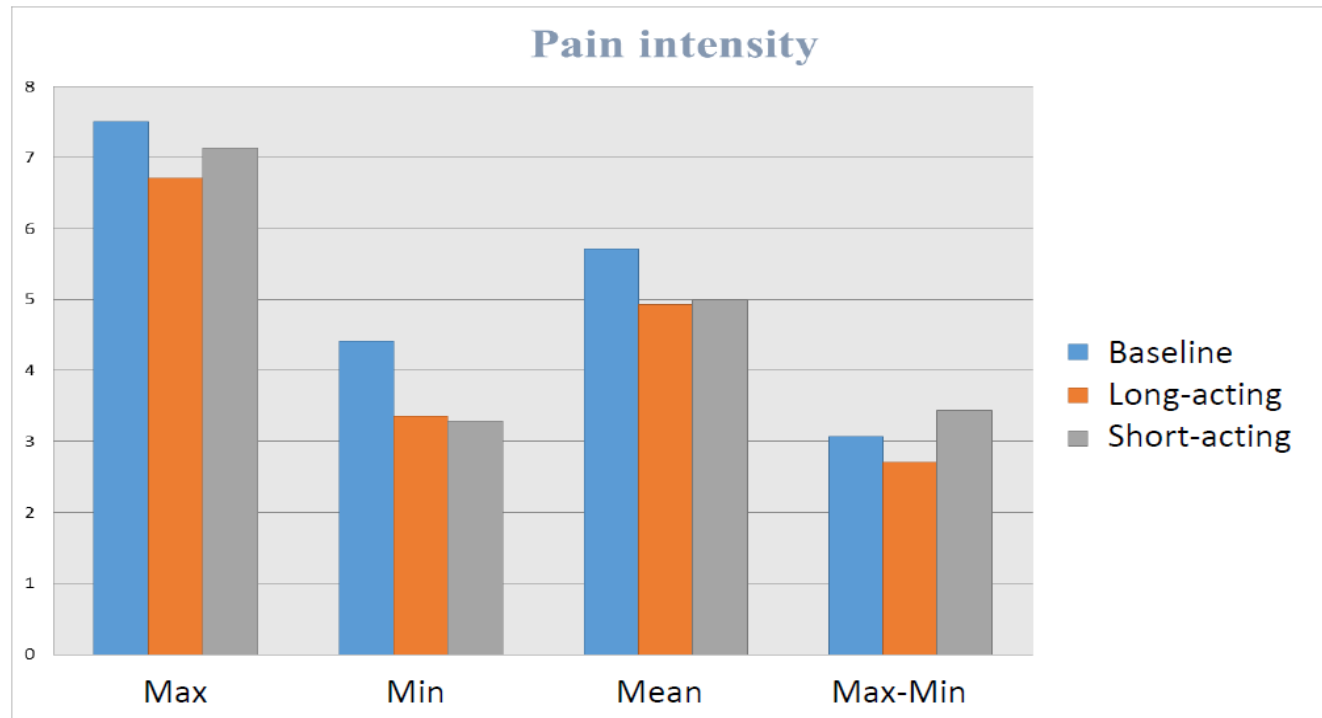


Line Pedersen^{a,b,c,*}, Petter Christian Borchgrevink^{a,b,d}, Harald Petter Breivik^{e,f},
Olav Magnus Søndena Fredheim^{a,b,f}

Metode – Paper 2

- Randomisert, kontrollert, dobbel blind og dobbel dummy studie. Varighet 8 uker. Inklusjonskriterier: 18 - 75 år, forbruk av 5-10 paralgin/pinex forte pr dag mot kroniske, ikke-maligne smerter.
- Lengevirkende dihydrokodein hver 12 time versus kortvirkende dikydrokodein hver 4-6 time. Samme døgndose i begge grupper.
- Primære utfallsmål: stabilitet i smertelindring målt som værste smerte – minste smerte ila 24 timer. NRS fra 0-10. I tillegg smertedagbok i 1 uke med spm 4-6 fra Brief Pain Inventory (BPI).
- Helse-relatert livskvalitet (Short Form-8), depresjon (Beck Depression Inventory) og søvnkvalitet (Pittsburgh Sleep Quality Index).

Resultat – Paper 2



- Ingen forskjeller mellom gruppene for depresjon, søvnkvalitet eller helse-relatert livskvalitet.

Randomized, double blind, double dummy comparison of the change in mood state after short-acting opioids and placebo in chronic pain patients on long-term opioid treatment.

Authors:

Line Pedersen, MD ^{a, b, c}

Petter Christian Borchgrevink, PhD ^{a, b, d}

Harald Petter Breivik, PhD ^e

Olav Magnus Søndena Fredheim, PhD ^{a, b, f}

Metode – Paper 3

- Samme pasient populasjon som studie 2.
- Sammenligning av pasientenes stemningsleie rett før og 1 time etter inntak av paralgin forte, dihydrokodein og placebo.
- Stemningsleie ble målt med Profile of Mood States.

Resultat – Paper 3

	Immediately before intake of codeine-paracetamol Median (IQR)	One hour after intake of codeine-paracetamol Median (IQR)	P-values
Tension-Anxiety	7 (5 – 13)	6 (4 – 12)	0.009
Depression-Dejection	5 (1 – 14)	3 (0 – 11)	0.000
Anger-Hostility	4 (4 – 11)	4 (3 – 8)	0.007
Vigour-Activity	11 (7 – 17)	12 (7 – 18)	0.011
Fatigue-Inertia	13 (7 – 17)	11 (6 – 17)	0.047
Confusion-Bewilderment	5 (3 – 8)	5 (3 – 7)	0.809
Total mood disturbance score	28 (11 – 47)	22 (6 – 33)	0.000

- Signifikant bedre stemningsleie 1 time etter inntak av opioid. Samme mønster for kortvirkende dihydrokodein, ingen forskjell etter placebo.

Analgetika med refusjon ved kroniske smerter

BAKGRUNN Prevalensen av kronisk ikke-malign smerte i Norge er 24–30 %. Andelen av befolkningen som bruker opioider fast mot ikke-malign smerte er omtrent 1 %. Målet for vår studie var å undersøke hvor mange som fikk analgetika på blåresept med refusjonskode -71 (kronisk ikke-malign smerte) i 2009 og i 2010, hvilke analgetika som ble forskrevet og om forskrivningen var i tråd med nasjonale retningslinjer.

MATERIALE OG METODE Vi hentet pseudonymiserte data fra Reseptregisteret om alle som fikk medikamenter med refusjonskode -71 i 2009 og 2010. Dataene inneholder informasjon om medikament, dose, formulering, refusjonskode og tidspunkt for utlevering.

RESULTATER I 2010 fikk 90 731 pasienter refusjon for uttak av medikamenter på indikasjonen kronisk ikke-malign smerte. Av disse fikk 6 875 utlevert opioider, 33 242 fikk paracetamol, 25 865 ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-midler), 20 654 amitriptylin og 16 507 gabapentin. Oksykodon var det hyppigst utleverte opioidet, fulgt av buprenorfin, tramadol og kodein-paracetamol. Av dem som fikk utlevert opioider, fikk 4 047 (59 %) hovedsakelig lengevirkende opioider, 2 631 (38 %) fikk samtidig benzodiazepiner og 2 418 (35 %) fikk benzodiazepinlignende sovemidler.

KONKLUSJON Antallet som fikk analgetika og opioider på blåresept var lavt sammenliknet med andelen i befolkningen som har kronisk smerte og med andelen som har fast opioid- bruk. 38 % av dem som fikk opioider refundert, brukte også benzodiazepiner, noe som er i strid med offisielle norske retningslinjer.

Flere epidemiologiske studier viser at prevalensen av kronisk smerte i Norge er på omtrent 24–30 % og at kun et fåtall av disse tilfellene oppgis å være kreftrelaterte (1–3). I en telefonintervju studie fra Norge, 14 andre europeiske

getika ikke gir tilstrekkelig lindring. Nasjonale retningslinjer anbefaler bruk av depotformuleringer når opioider er indisert i denne populasjonen (5, 6). Videre frarådes samtidig bruk av andre vanedannende le-

Line Pedersen

line.pedersen@ntnu.no

Anneli Borge Hansen

Kristian Svendsen

Nasjonal kompetansetjeneste for sammensatte symptomlidelser

og

Forskningsgruppe smerte og palliasjon

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Svetlana Skurtveit

Avdeling for legemiddelepideologi

Folkehelseinstituttet

og

Senter for rus og avhengighetsforskning

Universitetet i Oslo

Potter C. Borchgrevink

Olav Magnus S. Fredheim

Nasjonal kompetansetjeneste for sammensatte symptomlidelser

og

Forskningsgruppe smerte og palliasjon

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Avdeling for smerte og sammensatte

symptomlidelser

Klinikk for anestesi og akuttmedisin

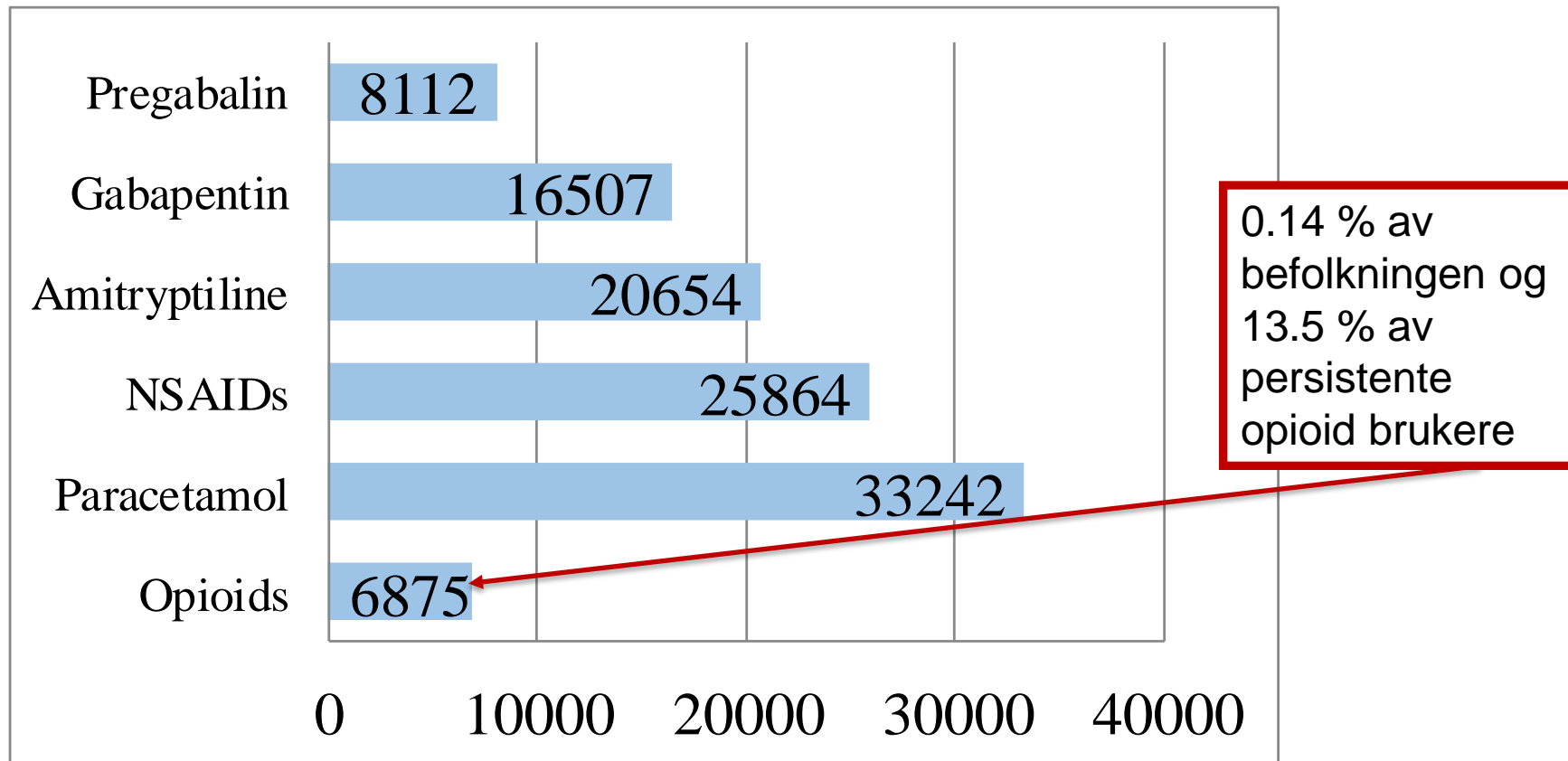
St. Olavs hospital

Metode – Paper 4

- Farmakoepidemiologisk studie.
- Datakilde: reseptregisteret.
- Alle data om alle pasienter som mottok en eller flere resepter på et opioid med refusjonskode for kroniske smerter (-71) i 2009 og 2010 ble hentet ut.

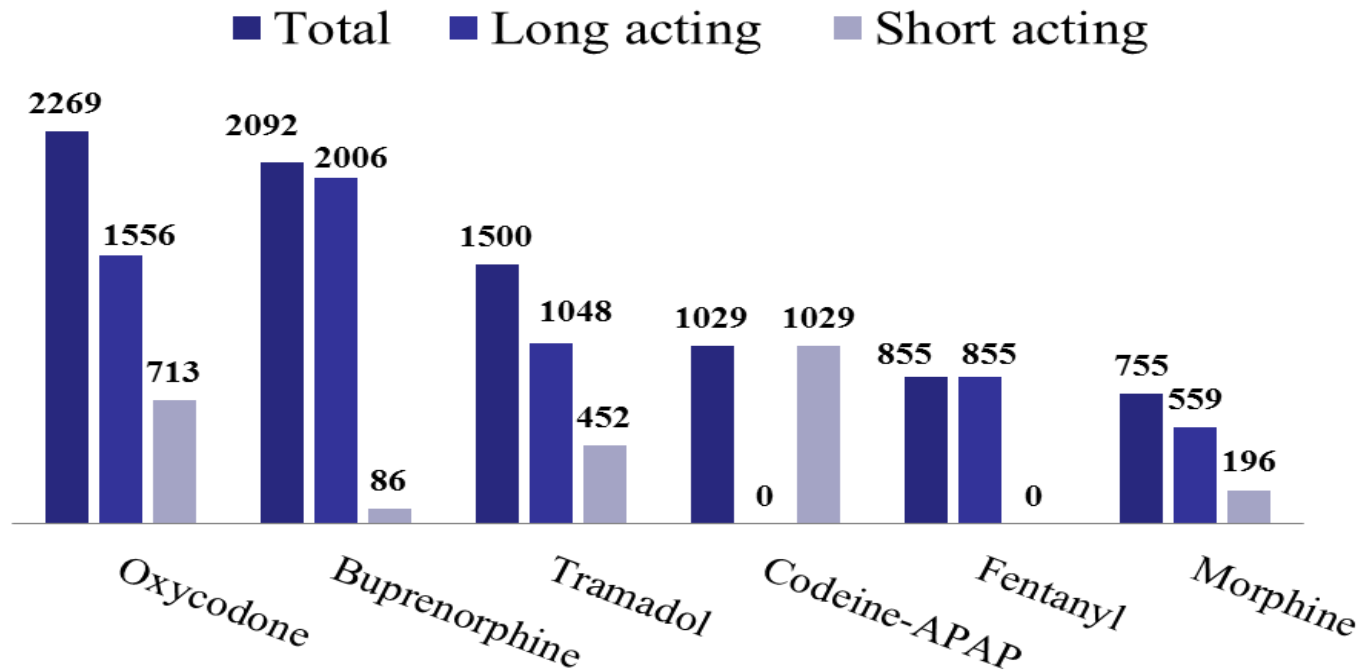
Resultat – Paper 4

- I 2010 fikk 90 731 (1,9 % av befolkningen) minst en resept på et analgetika med refusjonskode -71 (kronisk ikke-malign smerte).



Resultat – Paper 4

Opioids reimbursed in 2010



Results – Paper 4 cont.

Tabell 3 Oversikt over antall pasienter som fikk refundert opioider med refusjonskode-71 i løpet av 2010 og som i tillegg fikk utlevert minst ett av legemidlene nedenfor i tidsrommet mellom første og siste opioidresept. Stratifisert etter hvorvidt pasientene har fått utlevert hovedsakelig kortvirkende opioider, hovedsakelig lengevirkende opioider eller begge

	Hovedsakelig lengevirkende (n = 4 047)		Hovedsakelig kortvirkende (n = 1 051)		Kortvirkende og lengevirkende (n = 1 346)	
	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)
Andre opioider uten refusjon	2 350	[58]	580	[55]	949	[70]
Paracetamol	1 965	[49]	364	[35]	684	[51]
Benzodiazepiner	1 579	[39]	366	[35]	686	[51]
Z-hypnotika	1 376	[34]	490	[47]	552	[41]