

LÅGDOS METADON, FUNKERAR DET OCH HUR GÖR MAN?

Per Fürst
Överläkare, Doktorand
Specialist i geriatrik och palliativ medicin



Lågdos metadon, 1) Fungerar det och 2) hur gör man?

► 1) Ja

► 2) Start low, go slow!



Översikt

- ▶ Patient
- ▶ Smärtfysiologi
- ▶ Metadon
- ▶ Aktuella studier
- ▶ Kommande studier
- ▶ Hur gör man?



Gunnar

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



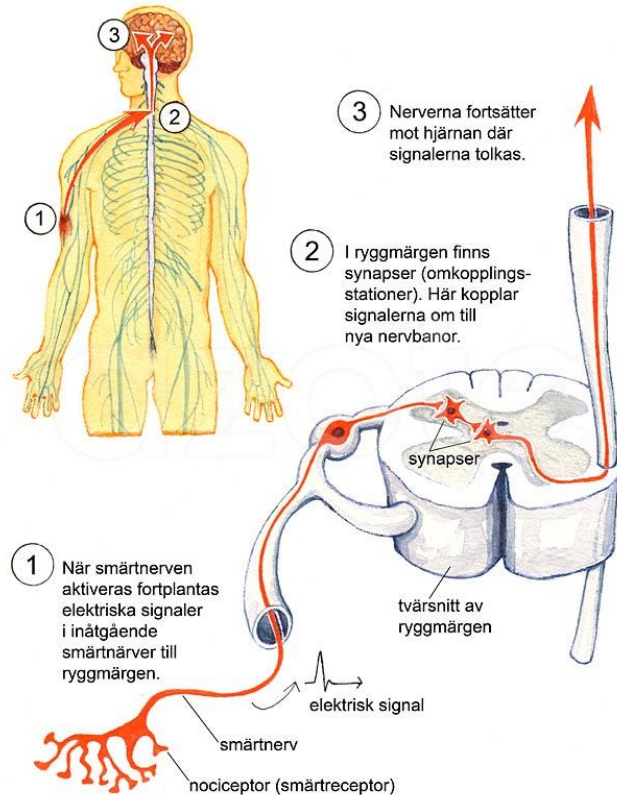
Mekanismen styr smärtbehandlingen

- ▶ Anamnes
- ▶ Status
- ▶ Rtg osv.

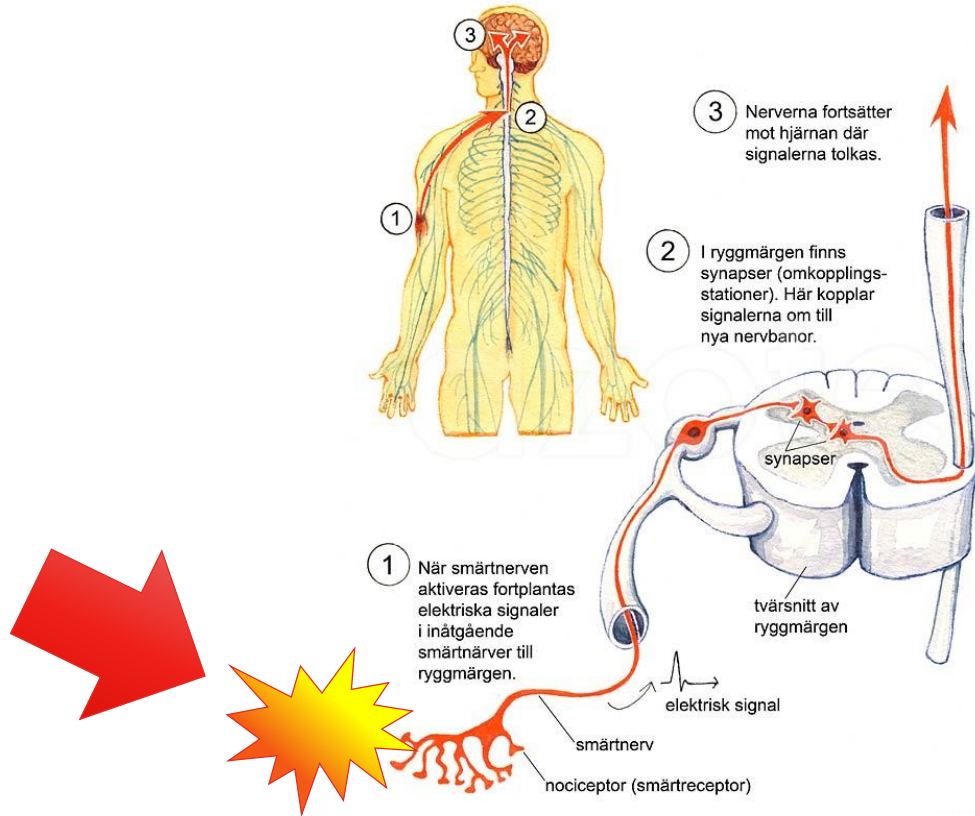
- ▶ Gunnars smärta
 - Nociceptiv
 - Neuropatisk
 - Blandning



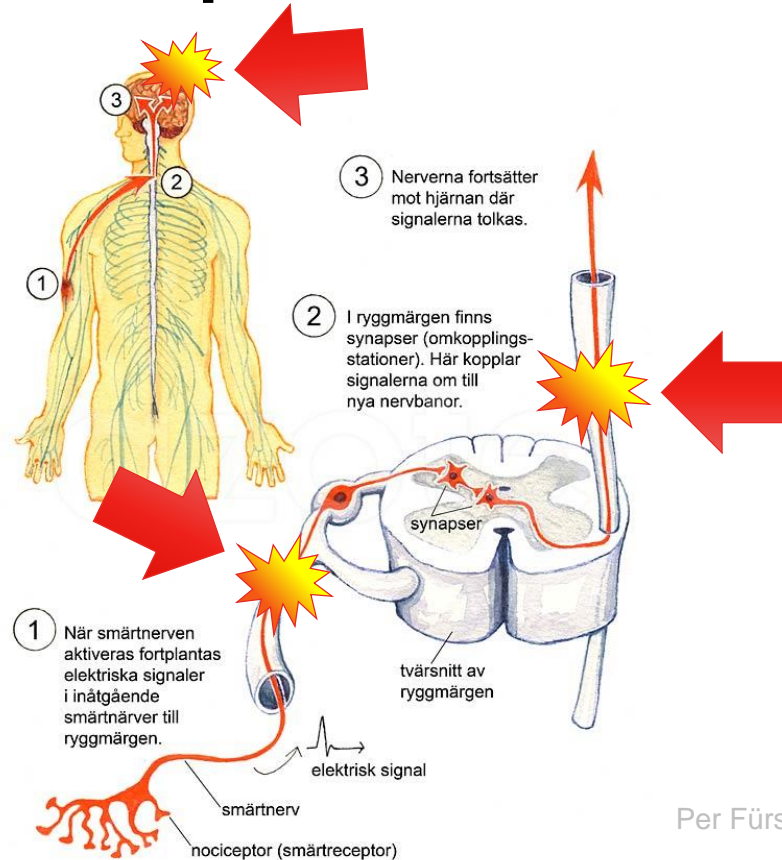
Smärtsignalen



Nociceptiv smärta

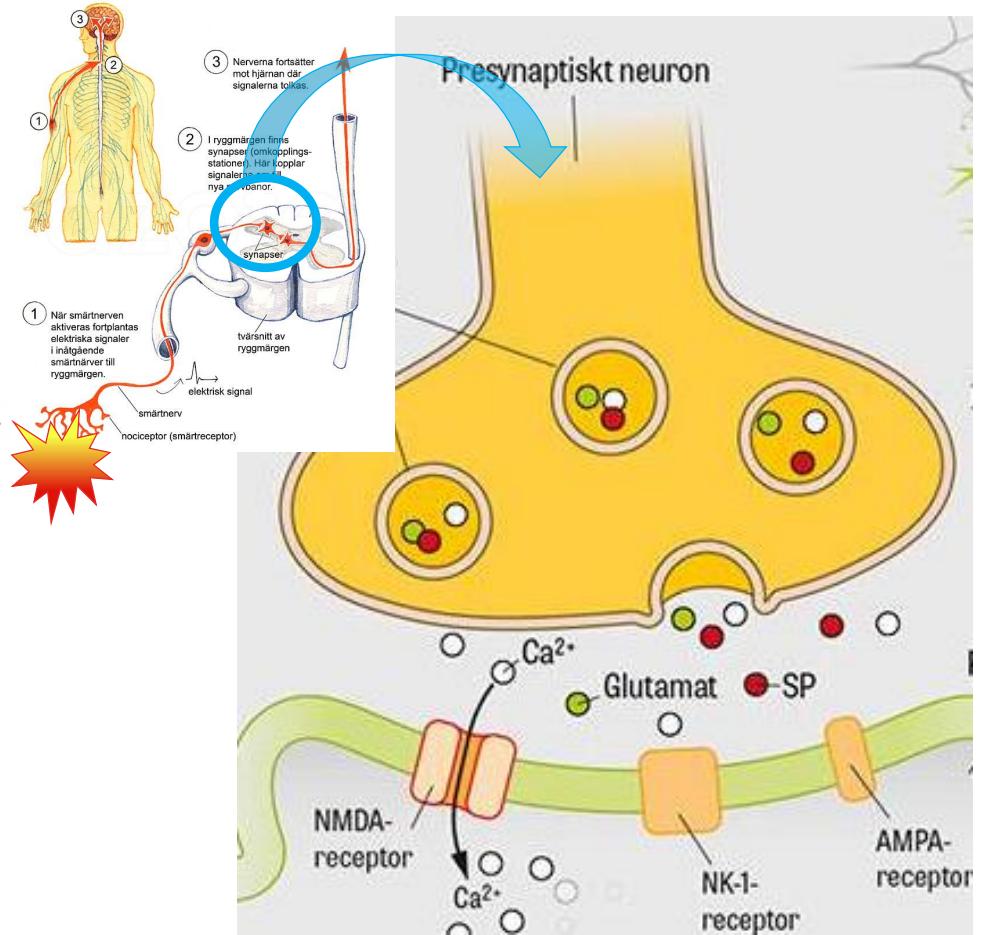


Neuropatisk smärta



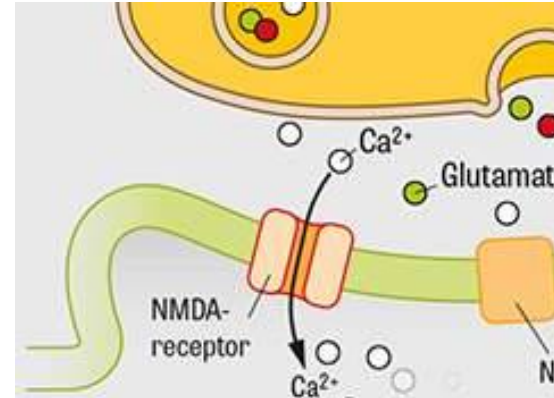
Central sensitisering

- Uppstår vid ihållande nociceptiv eller neuropatisk smärtsignalering
- Sensitisering är överretbarhet i perifera eller centrala neuron
- NMDA-receptorer aktiveras:
 - Sänkta retningströsklar och ökad signalering
 - Abnorm ömhet (allodyni)
 - Abnorm smärta (hyperalgesi)



NMDA-receptorn

- ▶ Stimulering ger
 - Allodyn och hyperalgesi
 - Opioidtolerans
 - Opioidresistent neuropatisk smärta⁽¹⁾
- ▶ Komplex smärta...
- ▶ Läkemedel med effekt på NMDA-receptorn
 - Bl.a. Ketamin, Metadon



1. Mao J, Price DD, Mayer DJ: Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain 1995;62:259-74.

Metadon

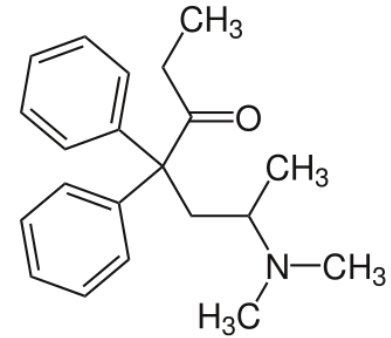
► Stark opioid

- Stimulerar μ -receptorer, effekt som morfin
- Har även icke-opioidreceptoreffekter
 - NMDA-blockerare ^(1,2)
 - Monoaminåterupptagshämning spinalt

► Unika farmakologiska egenskaper

- $T_{1/2}$ 8-75 timmar
- Lång tid till steady-state
- Smärtreducerande effekt kan komma snabbt eller efter flera dagar
- Risk för opioidöverdosering, även vid ganska låga doser metadon
- Delirium och sedering risk p.g.a. relativ överdosering
- Kan associeras med beroendebehandling

► Metadon verkar lite läskigt och svårstyrt?



*(RS)-6-(dimethylamino)-
4,4-difenyloheptan-3-on*



1. Davis MP, Walsh D: Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer. 2001;9(2):73-83.
2. Sotgiu ML, Valente M, Storchi R, Caramenti G, Biella GE: Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. Pharmacol Res. 2009;60(4):284-90.

Lågdos metadon som tillägg till ordinarie opioid

- ▶ Förekommer i specialiserad palliativ vård vid komplexa smärtor – blandsmärtor
- ▶ Används ibland som första preparat mot neuropatisk smärta

Evidens:

- ▶ Tillägg av lågdos metadon till annan opioid ⁽¹⁻³⁾
 - Ger förbättrad smärtkontroll
 - Säkert och tolereras väl
 - Förhindrar eskalerande opioiddoser och hyperalgesi

¹Wallace et al. Addition of Methadone to Another Opioid in the Management of Moderate to Severe Cancer Pain: A Case Series. *Journal of Palliative Medicine* 2013;16:1-5.

²Courtemanche et al. Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients. *Journal of Palliative Medicine* 2016; 19:972-978.

³Fürst et al. Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment. *Journal of Palliative Medicine* 2018 Feb;21(2):177-181.



Färskaste studien

Författare	Metod	Resultat	Diskussion
Fürst, Lundström, Strang. 2018 ⁽¹⁾ (Stockholm)	<ul style="list-style-type: none">• Retrospektiv journalstudie• Palliativ slutenvård, cancersmärta• Sen palliativ fas• Lågdos metadon tillägg• Bedömningar av smärta, delirium och sedering dagligen i 7 dagar	<ul style="list-style-type: none">• 80 patienter, livets slutskede• 80% snabbt bättre smärtkontroll• Metadon median dag1: 10 mg, dag 7: 10 mg• Sedering dag 0: 23%, dag 7: 54%• Delirium dag 0: 19%, dag 7: 47%• Kort överlevnad = mer sedering/delirium• Ingen andningsdepression	<ul style="list-style-type: none">• Svårt sjuka. Sen fas.• Säkert• Talar för att effekt finns hos utvalda patienter

¹Fürst et al. Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment. *Journal of Palliative Medicine* 2018 Feb;21(2):177-181.



Vi vill veta mer

- ▶ För vilka patienter används och fungerar lågdos metadon?
- ▶ Vad kombinerar man med?
- ▶ Vilka doser används?
- ▶ Ser man biverkningar?
- ▶ Kan man starta i öppenvård?
- ▶ Finns det andra problem eller förutfattade meningar?
- ▶ Hur fungerar metadon i smärtpump?

På Stockholms Sjukhem arbetar vi med:

- ▶ Metadonenkät palliativregistret
- ▶ Intervjustudie med läkare i specialiserad palliativ vård
- ▶ Prospektiv studie om metadon i smärtpumpar i specialiserad palliativ vård



Men hur vet vi verkligen om lågdos metadon fungerar?

I framtiden:

- ▶ Behövs minst en randomiserad kontrollerad dubbelblind studie med tillräckligt stort antal patienter
- ▶ Jämföra tillägg av lågdos metadon mot tillägg av annan opioid i låg dos
- ▶ Multicenter



Gunnar

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



Gunnar

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



Hur gör man?



- ▶ Utvalda fall – bör ha övervägt andra åtgärder
- ▶ T. metadon 5mg ½ tabl x 2 (= 2,5 mg x 2)
- ▶ Gärna måndag eller tisdag
- ▶ Om effekt, kommer inom ngt dygn upp till en vecka. Oftast 3-4 dagar.
- ▶ Följ patienten dagligen
- ▶ Överväg reducera ordinarie opioiddos till ca 75%
- ▶ Ofta kommer smärtlindring först
- ▶ Därefter kognitiv påverkan och sedering – relativ opioidöverdos
- ▶ Sänk först grundopioiden, inte metadonet
- ▶ Efter 3-5 dagar, vid behov, överväg öka metadon till 5 mg x 2



Sammanfattning

- ▶ Mekanismen styr smärtbehandlingen
- ▶ Central sensitisering komplicerar smärtan
- ▶ NMDA-receptorerna hämmas av metadon
- ▶ Lågdos metadon i tillägg till annan opioid:
 - Kan minska och stabilisera smärta vid central sensitisering
 - Föreslagen startdos metadon 2,5 mg x 2
 - Säkert
 - Följ patienten
 - Minska först grundopioiden vid tecken till opioidöverdosering



