

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V04200225

# Opioider mod refraktær dyspnø i palliativ fase

Birgit Aabom<sup>1</sup>, Elisabeth Bendstrup<sup>2</sup>, Per Sjøgren<sup>3</sup>, Anders Løkke<sup>4</sup>, Saher Burhan Shaker<sup>5</sup>, Torgny Wilcke<sup>5</sup>, Bodil Abild Jespersen<sup>6</sup>, Ole Hilberg<sup>4</sup> & Kristoffer Marsaa<sup>7</sup>

1) Klinisk Onkologi og Palliative Enheder, Sjællands Universitetshospital Roskilde 2) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 3) Palliativt Afsnit, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, 4) Lungemedicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, 5) Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, 6) Enhed for Lindrende Behandling, Aarhus Universitetshospital, 7) Afdeling for Lindrende Behandling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V04200225

### HOVEDBUDSKABER

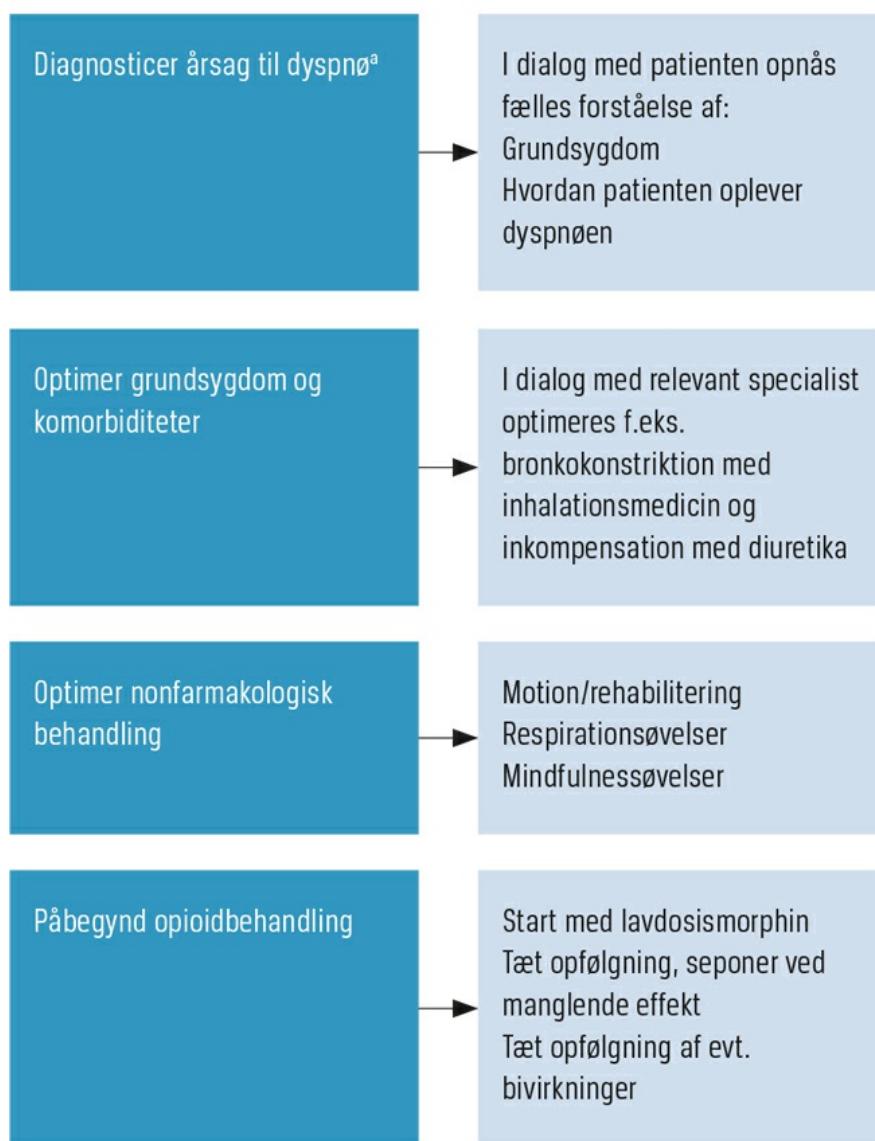
- Refraktær dyspnø betegner den dyspnø, som resterer, når reversible tilstande er behandlet.
- Behandling med lavdosis opioid kan forsøges off-label mod refraktær dyspnø uden risiko for respirationshæmning.
- Der foreslås udvidelse af den formelle indikation til udvalgte patientgrupper.

Dyspnø er et hyppigt forekommende symptom hos patienter med mange forskellige sygdomme. Dyspnø forekommer hos alle patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) relateret til sværhedsgrad [1], det er et kardinalsymptom ved hjertesvigt [2] og forekommer hos op mod 80% af patienterne med kræft i palliativ fase afhængigt af diagnosetype [3]. Dyspnø er multifaktoriel og er en subjektiv følelse af åndedrætsbesvær, som ofte varierer over tid og sted. Gennembrudsdysspø beskrives som anfaldsvis forværring af kronisk dyspnø karakteriseret ved hyppige, kortvarige anfald udløst af fysisk aktivitet eller angst og uro [4, 5]. Både kronisk dyspnø og gennembrudsdysspø har betydelig indflydelse på livskvaliteten, og hyppige daglige gennembrud kan være funktionshæmmende og psykisk belastende for såvel patient som pårørende [6]. Det er naturligvis vigtigt at sikre diagnostik og behandling af potentielt reversibile tilstande f.eks. ved at anvende antibiotika mod pneumoni, pleuradrænage ved pleuraeffusion, tømning af ascites og bronkodilatation ved bronkospasme. Når de reversibile tilstande er behandlet, resterer der imidlertid en gruppe patienter, som har refraktær dyspnø i hvile eller ved minimal aktivitet. Helt centralt i behandlingen af dyspnø er imidlertid nonfarmakologiske tiltag, herunder rehabilitering med fysisk træning (**Figur 1**), dyspnømestring, brug af positive expiratory pressure-fløjte o.a. afhængigt af patientens almentilstand samt iltterapi, hvis patienten har hypoksæmi. Disse behandlinger bør naturligvis tænkes ind i al behandling af patienter med dyspnø [7, 8]. På trods af at en del patienter med dyspnø ville kunne profitere af lavdosis opioid, er nogle læger forståeligt nok tilbageholdende med at ordinere opioider mod dyspnø. Det kan bl.a. skyldes, at Dansk Lægemiddelinformation A/S betegner morphin (og andre opioider) som kontraindiceret ved respirationsinsufficiens. Opioider virker da også både stimulerende og hæmmende på det samlede respirationsarbejde, og de foreliggende studier er modsatrettede både angående effekt og risiko for alvorlige bivirkninger. Imidlertid er den samlede konklusion i studierne, at opioider i lav dosering dvs. morphin givet i doser under 10-20 mg/døgn ikke har betydende respirationsdeprimerende effekt [9, 10]. I de danske og internationale kliniske guidelines i palliation og lungemedicin, som løbende opdateres, anbefales

lavdosismorphin [11, 12].

Formålet med denne artikel er at præsentere aktuel viden om og argumenter for at anvende opioid i lav dosering ved refraktær dyspnø hos patienter i palliativ fase.

### **FIGUR 1 /** Behandling af refraktær dyspnø.



a) Hvis patienten er svært begrænset pga. alvorlig fremskreden sygdom og har kort restlevetid, kan behandling med lavdosisopioid umiddelbart forsøget evt. i kombination med benzodiazepin.

#### **HVAD ER EVIDENSEN FOR OPIOIDBEHANDLING AF DYSPNØ?**

Overordnet anbefalede European Society for Medical Oncology i 2015, at opioid skal være farmakologisk førstevælg ved dyspnø hos patienter med fremskreden kræft, og at hovedparten af den foreliggende litteratur

gælder morphin [3]. I *Ekström et al's* systematiske review fra 2015 konkluderedes endvidere, at opioider havde dyspnølindrende effekt, men dette var kun undersøgt i små populationer (7-48 patienter) [13]. Et Cochrane-review fra 2016 viste svag evidens for effekt af oral eller parenteral opioid mod dyspnø, men fremhævede samtidigt, at studierne var af svingende kvalitet ofte med få inkluderede patienter, og der blev efterlyst større randomiserede kontrollerede studier (RCT) [14]. I 2018 problematiseredes det pågældende Cochrane-review, og ved reanalyse af data fandtes en klinisk meningsfuld lindring af dyspnø ved behandling med lavdosisopioid [15]. I oktober 2019 blev et depotmorphin for første gang godkendt til lindring af refraktær dyspnø af de australske myndigheder. Godkendelsen blev baseret på delresultater fra et multicenter-RCT, det såkaldte BEAMS-studie [16]. I resultatet af det færdige multicenterstudie [17] kunne der imidlertid ikke påvises signifikant effekt. Interventionsstudier i de seneste år (2019-2020) lægger sig op ad de tidlige konklusioner med svag evidens for opioiders lindrende effekt ved dyspnø. I studierne har man testet forskellige opioider, oftest morphin, i forskellige formuleringer inden for et bredt udvalg af diagnoser (**Tabel 1**). Der er en række generelle problemstillinger ved studier med den patientpopulation, der er i palliation. Patienter i sen fase af KOL, hjerteinsufficiens og kræft ønsker ofte ikke at bruge deres sidste tid i forskningsprojekter, så inklusionen kan, for at opnå tilstrækkelig styrke, være langvarig i de større studier. Eksempelvis i *Currow et al's* studie [17] hvor de, for at opnå tilstrækkelig styrke, måtte udvide inklusionskriterierne med patienter med lettere dyspnø (Medical Research Council Dyspnea Score (MRC) 2-4 i stedet for MRC 3-4). En anden væsentlig problemstilling var, at adskillige patienter ikke kunne gennemføre studierne pga. tiltagende symptomatologi. Og netop patienternes skrøbelighed kan gøre det udfordrende at opnå godkendelse i de etiske komitéer. F.eks. var det i samme studie et krav fra Etisk Komité, at patienterne havde mulighed for p.n.-behandling. Det viste sig imidlertid, at p.n.-forbruget i kontrolgruppen var signifikant højere og kunne benyttes som udtryk for morphins dyspnølindrende effekt. Også i *Ferreira et al's* studie [18] af oxycodon var der inklusionsproblemer og ikke signifikant effekt, men som i *Currow et al's* studie fandtes der et signifikant øget p.n.-forbrug i kontrolgruppen. *Takahashi et al*[19] påviste signifikant effekt af morphin efter 30, 60 og 120 min hos 76% af patienter med kræft, og *Hui et al*[20] undersøgte fentanyl indtaget i form af sublingval spray før fysisk aktivitet i høj og lav dosering og fandt dyspnølindring og øget gangdistance hos personer, der fik den høje dosis. Der må på nuværende tidspunkt konkluderes, at der fortsat kun er svag evidens for effekt af opioider til refraktær dyspnø og nærværende gennemgang af de nyeste, store interventionsstudier viser, hvilke udfordringer der er for at opnå sikker evidens.

**TABEL 1 /** Nationale kliniske retningslinjer.

Lægemedicinsk selskab: opdateringsår	Opioid	Formulering	Vejledning
Dansk Lungemedicinsk Selskab: 2017	Morphin	Tablet, dråber, depot	Palliation ved KOL for patienter, som ikke i forvejen er i behandling med morphin (opioidnaive) 2,5-5 mg som tablet eller dråber Herefter øges dosis til bedst mulig effekt med færrest mulige bivirkninger Ved fast behov kan depotformuleringer afprøves Til patienten som i forvejen behandles med opioid anbefales 25-50% af deres normale p.n.-dosis når indikationen er dyspnø
Dansk Selskab for Palliativ Medicin: 2019	Morphin	Tablet, dråber, depot	På baggrund af litteraturen har det ikke været muligt at lave en anbefaling om dosis og arbejdsgruppen vurderer ud fra konsensus flg. som god praksis i forhold til dosis ved brug af opioider til behandling af dyspnø hos patienter med fremskreden cancer: Patienter der er opioidnaive: dosis svarende til 5 mg oral morphin pr. dosis Patienter der i forvejen er i opioidbehandling: 25-50% af p.n.-dosis <sup>a</sup>
Dansk Selskab for Almen Medicin: 2017	Morphin	Tablet, dråber, depot	Hos patienter med meget fremskreden KOL uden effekt af andre tiltag kan man primært forsøge 2,5-5 mg morphin p.n. i form af f.eks. morphinmikstur, der optages hurtigt peroralt Hvis p.n.-opioid har effekt vil fast morphin med depotvirkning være passende, 5-10 mg × 2 dgl.
Lægehåndbogen, åndedrætsbesvær: 2020	Morphin, andre opioider	Tablet, dråber, depot	Åndedrætsbesvær ved kræft/lungekræft og KOL: hos en patient som ikke i forvejen er i behandling med morphin kan man starte med morphin 2,5-5 mg peroralt × 6 med lavere doser til ældre og til patienter med nyreinsufficiens Hos dem som allerede får morphin kan man lægge 25-50% af p.n.-dosis <sup>a</sup> Alle opioider anses at have samme symptomlindrende effekt Røde dråber <sup>b</sup> : guttae morphin 20 mg/ml Patienter der ikke er i opioidbehandling i forvejen: 3-5 dråber, titreres op til effekt Patienter der i forvejen er i opioidbehandling: 5-10 dråber, titreres op til effekt

KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom.

a) Beregnet som  $\frac{1}{2}$  af døgndosis, dvs. brug af  $\frac{1}{4}$  eller  $\frac{1}{2}$  af p.n.-dosis.

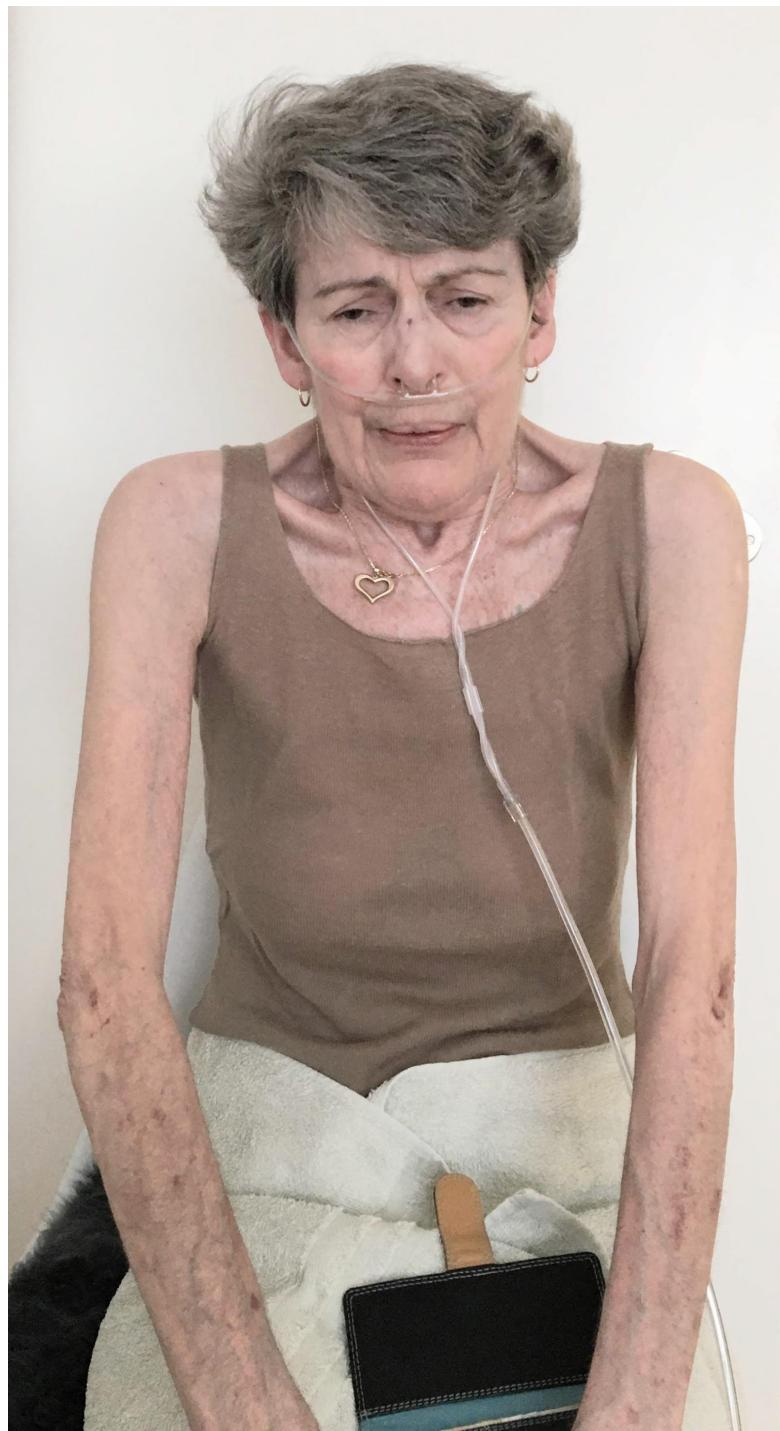
b) Røde dråber er et magistrelt præparat, der kan bestilles på alle apoteker.

## MORPHIN OG ANDRE OPIOIDERS FARMAKODYNAMIK OG -KINETIK VED DYSPNØ

Opioiders virkningsmekanisme bag lindring af dyspnø er ganske kompleks og kun delvist klarlagt.

Virkningsmekanismen menes at være nedsat CO<sub>2</sub>-sensitivitet, perifer vasodilatation, mindsket venøst tilbageløb, reduktion af hjertets iltbehov, hostedæmpende effekt, mindsket vejrtrækningsarbejde, angstdæmpning og smertelindring. Administrationsvej og formulering har imidlertid stor indflydelse på den hastighed, hvormed en effektiv koncentration og dermed dyspnolindring kan forventes. Morphintabletter, som indtages oralt, har begyndende effekt efter 20-30 min. og maksimal effekt efter 60-100 min. Morphin anvendes hyppigt i dråbeform spesielt inden for palliativ medicin (1 dråbe ~ 1,2 mg morphin). Morphindråber (»røde dråber«) har været kendt siden 1800-tallet som smertelindring. Hvornår netop »røde dråber« er blevet anvendt off-label til dyspnø er uklart. Dråberne eigner sig til selvadministration og til patienter, som har svært ved at sluge tabletter. Der mangler imidlertid evidens, hvad angår både formuleringens farmakokinetik og -dynamik. Et nyt studie tyder på, at morphindråber, som er tilsat ethanol, kan give en hurtigere optagelse via mundslimhinden [21].

Intravenøst givet morphin (og for praktiske formål subkutan injektion) har maksimal effekt efter mindre end 10 min. og har sin plads under indlæggelse – f.eks. i forbindelse med, at patienten kan kooperere og til understøttelse af noninvasiv ventilation og ved akutte dyspnøanfalder [9]. Tabletter og dråber kan anvendes uden for hospital af patienten selv, hvor selvadministrationen giver tryghed for både patient og pårørende.



Patient med refraktær dyspnø. Foto er gengivet med tilladelse.

Morphintabletter (og formentlig -dråber) har en biotilgængelighed på 20-60% pga. en udalt first pass-metabolisme i leveren. Da morphin desuden er udalt vandopløseligt, er optagelsen i mundslimhinden og gastrointestinalkanalen relativt langsom. Sublingval biotilgængelighed af morphin er kun 9% i forhold til intramuskulær injektion [22], og i en test af plasmaniveauet efter administration i munnen i dyremodeller opnåedes der ikke et forventeligt terapeutisk niveau [23]. Nyere hypoteser er, at mere lipofile lægemidler, dvs. lægemidler, som let passerer mund- og næseslimhinden, er bedst egnede til hurtig lindring af dyspnø. I flere studier har man i de senere år undersøgt fentanyl, fortsat dog uden sikker konklusion [24, 25]. Et fase 2-studie fra Tyskland [26] viste en signifikant forbedret dyspnølindring ved fentanyltablet, som blev indtaget sublingvalt,

men det planlagte fase 3-studie er foreløbigt ikke udført bl.a. pga. manglende interesse og finansiell støtte fra industrien.

## BIVIRKNINGER VED BEHANDLING MED LAVDOSISOPIOD MOD DYSPNØ

Næsten alle kliniske studier af opioidbivirkninger er registreret i smertebehandlingsstudier. Der er ikke grund til at tro, at lavdosisopiod givet på dyspnøindikationen har andre bivirkninger end de allerede registrerede. Formentlig vil skrøbelige patienter med kræft og KOL betydeligt oftere have mere belastende komorbiditet og dermed muligvis flere bivirkninger end kroniske smertepatienter. De hyppigste bivirkninger er obstipation, kvalme, dyspepsi, hovedpine, træthed, sedation, urinretention og seksuel dysfunktion. Varigheden af bivirkningerne ved langtidsbrug varierer. Således er der betydelig toleransudvikling over for træthed og kvalme, mens forstoppelse, som forekommer meget hyppigt, kun sjældent reduceres over tid [27]. Flere problemstillinger fremkommer ved længere tids brug. Der er således stigende evidens for påvirkning af immunsystemet [28], og der er øget risiko for udvikling af afhængighed ved langtidsbrug af opioider [29]. Især misbrugspotentialet må naturligvis altid haves i mente ved længerevarende behandling. I et stort registerstudie af patienter, som havde KOL og startede på opioidbehandling til lindring af dyspnø, blev der dog ikke fundet tegn på overdødelighed eller hyppigere indlæggelser, ligesom man i de tidligere omtalte RCT med morphin og oxycodon ikke har fundet alvorlige bivirkninger. Den individuelt varierende effekt og bivirkningsprofil gør, at opioidbehandling bør reserveres til patienter med refraktær dyspnø. Patienter, som har usikker eller lang forventet restlevetid, skal følges tæt, idet erfaringer fra USA viser, at hvis man ikke styrer start- og vedligeholdelsesbehandling, kan misbrug blive et betydeligt problem [30].

## KONKLUSION

I nationale lungemedicinske og palliative kliniske vejledninger anbefales lavdosisopiod (morphin) til behandling af refraktær dyspnø hos patienter i palliativ fase (Tabel 2). På nuværende tidspunkt er evidensen svag, om end mange studier peger i samme retning. En baggrund for svag evidens kunne være morphins begrænsede biotilgængelighed, hvor andre mere lipofile opioider (specielt fentanyl) muligvis ville give hurtigere lindring. Lavdosisopiod anvendes for øjeblikket off-label mod dyspnø. Det foreslås, at indikationen for opioid, ud over smerter, udvides med lavdosisopiod til behandling af refraktær dyspnø som led i palliativ behandling. Under alle omstændigheder anbefales flere behandlingsforsøg med lavdosisopiod mod refraktær dyspnø hos patienter, som er i palliativ behandling.

**TABEL 2 /** De nyeste randomiserede, kontrollerede studier.

Reference	Design: inkluderede, n	Diagnoser	Opioid	Formulering: dosis	Opioids effekt på dyspnø
Currow et al, 2020 [17]	Multicenter, RCT: 284	KOL Cancer End-stage hjertesvigt	Morphin	Depot: 20 mg 1 × dgl.	Inklusionskriterier måtte udvides, ingen effekt på VAS Sekundært outcome: placebogruppen anvendte mere p.n.
Ferreira et al, 2020 [18]	Multicenter, RCT: 155	Respiratorisk Kardiologisk Palliativt	Oxycodon	Depot: 5 mg hver 8. t.	Inklusionsproblemer og ingen effekt på VAS efter 5-7 dage Sekundært outcome: placebogruppen anvendte mere p.n.
Takahashi et al, 2019 [19]	Multicenter, observations- studie: 71	Cancer	Morphin	Tablet: afhængig af den behandlende læge	Signifikant fald i VAS efter hhv. 30, 60 og 120 min
Hui et al, 2019 [20]	RCT: 50	Rehabilitering Torakisk medicinsk onkologi	Fentanyl	Sublingval spray: 35-45% af dgl. dosis	Signifikant dyspnølindring og signifikant øget gangdistance før fysisk træning

KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; RCT = randomiseret kontrolleret studie; VAS = visuel analogskala.

**KORRESPONDANCE:** Birgit Aabom. E-mail: baabom@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 18. august 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 28. september 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Opioids for refractory dyspnoea in palliation

Birgit Aabom, Elisabeth Bendstrup, Per Sjögren, Anders Løkke, Saher Burhan Shaker, Torgny Wilcke, Bodil Abild Jespersen, Ole Hilberg & Kristoffer Marsaa

Ugeskr Læger 2020;182:V04200225

Dyspnoea is cardinal symptom in chronic obstructive lung disease and common in palliative phases of cancer and other chronic medical diseases. Low-dose opioids is frequently used off-label. This review examines the evidence and safety as well as administration forms and pharmacokinetics using low dose opioids for dyspnoea. Conclusively, there seems to be clinical efficacy although further studies are needed. Furthermore, the authors recommend Danish Medical Agency to legislate low-dose morphine to palliative patients with refractory dyspnoea.

## LITTERATUR

1. Lopez-Campos JL, Soler-Cataluna JJ, Miravitles M. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: future challenges. Arch Bronconeol 2020;56:65-7.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2016;18:891-975.
3. Kloke M, Cherny N, on the behalf of the ESMO (European Society for Medical Oncology) Guidelines Committee. Treatment of dyspnea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015;26(suppl 5):v169-v173.

4. Simon ST, Braunswein C, Schildmann E et al. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review. *J Pain Sympt Manage* 2013;45:516-78.
5. Mercadente S, Fusco F, Caruselli A et al. Background and episodic breathlessness in advanced cancer patients followed at home. *Curr Med Res Opin* 2017;33:155-60.
6. Hutchinson A, Barclay-Klinge N, Galvin K et al. Living with breathlessness: a systematic literature review and qualitative synthesis. *Eur Respir J* 2018;51:1701477.
7. Vatwani A. Pursed lip breathing exercise to reduce shortness of breath. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:189-90.
8. McCarthy B, Casey D, Devane D et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003793.
9. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017;50:1701153.
10. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ* 2014;348:g445.
11. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-vejledning-2017.html> (27. feb 2020).
12. [www.dmcgpal.dk/files/kliniske-retningslinjer/dyspnoe/farma\\_dyspn\\_\\_til\\_publikation-1.pdf](http://www.dmcgpal.dk/files/kliniske-retningslinjer/dyspnoe/farma_dyspn__til_publikation-1.pdf) (27. feb 2020).
13. Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1079-92.
14. Barnes H, McDonald J, Smallwood N et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD011008.
15. Ekström M, Bajwah S, Bland JM et al. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax* 2018;73:88-90.
16. Currow D, Watts J, Johnson M et al. A pragmatic, phase III, multisite, double blind, placebo-controlled, parallel-arm, dose increment randomized trial of regular, low-dose extended-release morphine for chronic breathlessness: breathlessness, exertion and morphine sulfate (BEAMS) study protocol. *BMJ Open* 2017;7:018100.
17. Currow D, Louw S, McCloud P et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2020;75:50-6.
18. Ferreira DH, Louw S, McCloud P et al. Controlled-release oxycodone in the treatment of chronic breathlessness – a multisite randomized placebo controlled trial. *J Pain Sympt Manage* 2020;59:581-9.
19. Takahashi K, Kondo M, Ando M et al. Effects of oral morphine on dyspnea in patients with cancer: response rate, predictive factors, and clinically meaningful change (CJLSG1101). *Oncologist* 2019;24:e583-e589.
20. Hui D, Hernandez F, Larsson L et al. Prophylactic fentanyl sublingual spray for episodic exertional dyspnea in cancer patients: a pilot double-blind randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2019;58:605-13.
21. Aabom B, Laier G, Christensen PL et al. Oral morphine drops for prompt relief of breathlessness in patients with advanced cancer – a randomised, double blinded, crossover trial of morphine sulfate oral drops vs. morphine hydrochloride drops with ethanol (red morphine drops). *Supportive Care Cancer* 2020;28:3421-8.
22. Weinberger DS, Inturrisi CE, Reidenberg B et al. Sublingual absorption of selected opioid analgetics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:335-42.
23. McCulloch R, Sattar M, Henderson EM et al. Use of buccal morphine in the management of pain in children with life-limiting conditions: results of a laboratory study. *Palliat Med* 2018;32:554-8.
24. Reisfeld GM, Wilson GR. Rational use of sublingual opioids in palliative medicine. *J Palliat Med* 2007;10:465-75.
25. Benitez R, Rosa-González I, González-Dálila E et al. Fentanyl treatment for end-of-life dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2019;27:157-64.
26. Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B et al. EffenDys-fentanyl buccal tablet for the relief of episodic breathlessness in patients with advanced cancer: a multicenter, open-label, randomized, morphine-controlled, crossover, phase II trial. *J Pain Sympt Manage* 2016;52:617-25.
27. Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P. Opioids analgesics. I: Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C et al, red. *Textbook of palliative medicine and supportive care*. 2. udg. CRC Press, 2015:395-407.
28. Diasso PDK, Birke H, Nielsen SD et al. The effects of long-term opioids treatment on the immune system in chronic non-

- cancer pain patients: a systematic review. Eur J Pain 2020;24:481-96.
29. Højsted J, Ekholt O, Kurita GP et al. Addictive behaviors related to opioid use for chronic pain: a population-based study. Pain 2013;154:2677-83.
30. Jones GH, Bruera E, Abdi S et al. The opioid epidemic in the United States – overview, origins, and potential solutions. Cancer 2018;124:4279-86.