

Smärtlindring vid akut pankreatit – en förstudie

Akut pankreatit är en plötslig inflammation i bukspottkörteln, vilket resulterar i smärta och förhöjda nivåer av amylas och lipas i blodet. Incidensen varierar geografiskt och är cirka 35–40 per 100 000 invånare och år i Sverige [2]. Magtarmcentrum på Karolinska Universitetssjukhuset har ställt en fråga till HTA Region Stockholm om smärtlindring vid akut pankreatit. Det finns svenska riktlinjer från specialistföreningen Svensk Gastroenterologisk Förening från 2020 som prioriterar morfin över NSAID för smärtlindring vid akut pankreatit [3]. Riktlinjerna genomgår en revidering under 2024 och europeiska riktlinjer planeras att publiceras under 2025. HTA Region Stockholm har därför gjort bedömningen att en fullskalig systematisk översikt från oss inte skulle komma rätt i tiden. Däremot har vi granskat de nyaste systematiska översikterna som undersökt effekten av smärtlindring vid akut pankreatit som stöd för klinisk praxis och pågående svenskt riktlinjearbete.

Vår bedömning är att det finns ett behov av en ny systematisk översikt på området, vilket troligen kommer att genomföras inom det europeiska riktlinjearbetet 2025. Vi har funnit en översikt från 2021 [1] där vi bedömer att vissa delar är framtagna och redovisade på ett adekvat sätt. Översikten behöver dock uppdateras och resultaten för fler utfall behöver sammanställas på ett tillräckligt transparent sätt för att kunna vara användbara.

De resultat från översikten [1] som vi bedömer är framtagna på ett adekvat sätt rör effekten på smärta. Dessa visar inte några belägg för att den smärtlindrande effekten skiljer sig mellan NSAID och opioider (det vill säga morfin eller morfinliknande medel). I klinisk praxis finns dock en oro över att NSAID skulle vara förenat med ökade risker för negativa effekter (till exempel multiorgansvikt) vilket översikten inte kan besvara då resultaten på utfallen inte är sammanställda på ett tillräckligt transparent sätt.

Effekten på smärta som redovisas i översikten rör andel personer som får extra smärtlindring vid genombrottsmärter (på engelska "rescue analgesia") vilket inte skiljer sig statistiskt mellan opioider och NSAID (OR=0,56; 95%KI=0,24 till 1,32; 4 studier; n=167). Dock presenteras enbart relativa effekter, vilket gör det svårt att bedöma om det är brist på data eller en faktisk frånvaro av betydande skillnader som gör att resultaten inte är statistiskt säkerställda. Översiktens resultat är baserade på studier där en stor andel patienter hade mild akut pankreatit.

För jämförelserna mellan opioider och lokalbedövningsmedel (administrerat i dropp) samt paracetamol är resultaten osäkra på grund av ett mycket litet antal studier och deltagare.

Vad gäller översiktens övriga resultat, bedömer vi att risken för bias är för hög. Detta gäller även översiktens huvudresultat där de jämför opioider med icke-opioider (NSAID, lokalbedövningsmedel samt paracetamol). Jämförelsen bedömer vi som problematisk eftersom skillnaden ser ut att variera beroende på vilken icke-opioid man jämför med.

Metod

Syftet med denna förstudie var att få en övergripande bild av evidensläget. Sökningen är därför begränsad och gallring och granskning har utförts av endast en person.

I januari 2024 sökte HTA Region Stockholm i databaserna PubMed och Embase efter systematiska översikter publicerade de senaste tio åren.

Sökträffarna har gallrats av en informationsspecialist som tagit fram de systematiska översikter som undersökt effekten av smärtlindring vid akut pankreatit.

I ett första steg har en informationsspecialist granskat översikternas sökdokumentation och gallrat bort de som inte kunnat visa att de haft möjlighet att finna alla relevanta studier.

I nästa steg har en specialist inom evidenssynthes granskat översikterna för risk för bias med en fördefinierad mall (ROBIS; [4]). Nedan har vi sammanställt resultaten av dessa granskningar.

Identifierade översikter

I träffarna från sökningen fanns tre systematiska översikter [1, 5, 6] som undersökt smärtlindring vid akut pankreatit. Endast en av översikterna hade en adekvat sökstrategi. Översikten var publicerad 2021 av Cai och medarbetare. [1].

Granskning av Cai och medarbetare [1]

Samlad bedömning av risk för bias

Vår samlade bedömning av risken för bias skiljer sig för utfallet "rescue analgesia" och resterande utfall i översikten. För "rescue analgesia" är resultatet från den grupperade analysen opioider jämfört med icke-opioider, som beskrivs som översiktens huvudresultat, inte så meningsfull på grund av skillnader mellan olika typer av smärtstillande medel. Ser man i stället separat på resultaten för de specifika typerna av smärtstillande medel är risken för bias troligen acceptabel. För resterande utfall bedömer vi att risken för bias är hög.

Viktigaste svagheter

Primärstudierna har vissa risker för bias. Framför allt verkar det röra sig om att vissa studier är oblindade. Sensitivitetsanalyser där studier med högre risk för bias är borttagna är genomförda men eftersom alla studier i jämförelsen med lokalbedövningsmedel då exkluderas säger sensitivitetsanalysen inte så mycket i sig. Att ta med sig är dock att risken för bias kan anses högre i resultaten för opioider jämfört med lokalbedövningsmedel än i jämförelsen med NSAID och paracetamol.

För utfallet "rescue analgesia" är analyserna väl motiverade och data är redovisat på ett transparent sätt. Heterogenitet mellan studierna är dock ett stort problem. Subgruppsanalysen på typ av smärtstillande medel är statistiskt signifikant ($p=0,0003$) och likaså test för heterogenitet ($Tau^2=1,78$; $p=0,005$). Skillnaden mellan effekten av

opioider och icke-opioider ser alltså ut att vara olika beroende på vilken icke-opioid man jämför med. Givet detta är resultatet från den grupperade analysen opioider jämfört med icke-opioider, som beskrivs som översiktens huvudresultat, inte så meningsfull. Om man i stället ser separat på subgrupperna är heterogeniteten inte längre oroande.

För resterande utfall (skattad smärta, komplikationer, organsvikt, mortalitet, sjukhusvistelse och negativa händelser) är resultaten inte redovisade på ett tillräckligt transparent sätt för att kunna avgöra om heterogenitet är ett problem eller om det föreligger skillnader mellan olika typer av smärtlindrande medel. Författarna har i sina GRADE-bedömningar gjort avdrag för problem med samstämmigheten för alla utfall i jämförelsen opioider jämfört med icke-opioider. Detta tyder på att viktiga skillnader mellan studierna kan föreligga. Vi bedömer att risken att resultaten är snedvridna är betydande för alla andra utfall än "rescue analgesia".

Mindre problematiska områden

Översikten har avgränsningskriterier som matchar frågeställningen. Det finns dock inget förregistrerat protokoll, vilket betyder att det finns en risk att avgränsningarna ändrats efter att arbetet med översikten startat. Författarna har dock angett att det inte föreligger några jävsförhållanden att ta hänsyn till, vilket gör risken för denna typ av bias mindre. Vi bedömer att det är osannolikt att dessa problem resulterat i en betydelsefull snedvridning av resultaten.

I översikten har två personer extraherat data och bedömt risk för bias i studierna med Jadad-systemet [7] oberoende av varandra. Detta tyder på att man tagit hänsyn till studiernas risk för bias på ett transparent sätt. Vilka data som skulle extraheras var dock inte förregistrerat. Vi bedömer att det är osannolikt att dessa problem resulterat i en betydelsefull snedvridning av resultaten.

Referenser

1. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:782151.
2. Regnér S, Andersson B. Nya nationella riktlinjer för handläggning av akut pankreatit. *Läkartidningen*. 2021;118.
3. Svensk gastroenterologisk förening. Nationell riktlinje Akut pankreatit [Internet]. Svensk gastroenterologisk förening; 2020 [Available from: <https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2023/01/2020-akut-pankreatit.pdf>].
4. University of Bristol. Bristol Medical School: Population Health Sciences. ROBIS [Internet]. University of Bristol.; [Available from: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/>].
5. Almulhim M, Almulihi QA, Almumtin HS, Alghanim MH, AlAbdulbaqi DA, Almulihi FAA. The Efficacy and Safety of Using Opioids in Acute Pancreatitis: an Update on Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Arch*. 2023;77(4):281-7.
6. Thavanesan N, White S, Lee S, Ratnayake B, Oppong KW, Nayar MK, et al. Analgesia in the Initial Management of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg*. 2022;46(4):878-90.

HTA Region Stockholm är ett centrum för oberoende utvärdering av det vetenskapliga underlaget för metoder och processer inom vården. På engelska kallas det Health Technology Assessment (HTA). En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning.

HTA Region Stockholm

Tomtebodavägen 18A, 171 65 Solna
hta.sls@regionstockholm.se
hta.regionstockholm.se