


MORTALITA MEZI PACIENTY S DLOUHODOBÝM UŽÍVÁNÍM OPIOIDNÍCH ANALGETIK V NORSKU

Gabriela Rolová^{1,2,7}, Anders Engeland^{3,4}, Line Pedersen^{5,6}, Ingvild Odsbu^{3,7},
Aleksi Hamina^{7,8}, Svetlana Skurtveit^{3,7}

Funding Source: Research Council of Norway [grant no. 320360]; Operační program Jan Amos Komenský (OP JAK) – MSCA Fellowship CZ – UK3, [no. CZ.02.01.01/00/22_010/0008820]

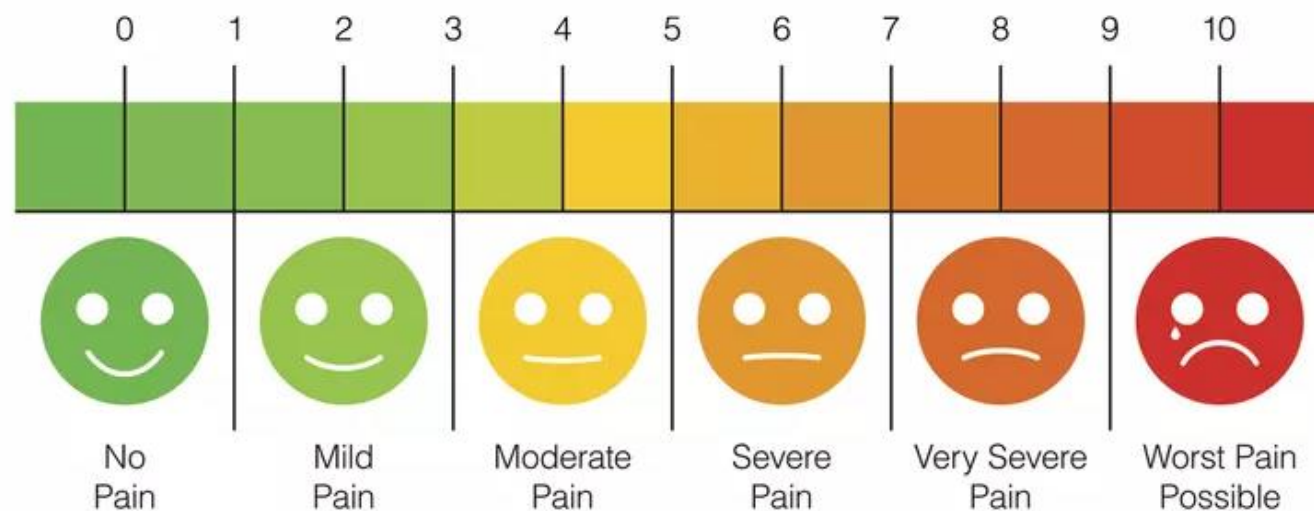
Conflict of Interest: None to declare

Chronická nenádorová bolest (CNCP)

- **CNCP** → bolest trvající > 3 měsíce
- ~20–30 % dospělé populace v Evropě (více ); prevalence roste s věkem
- ↓ duševní zdraví, multimorbidita, kouření, ↑ užívání alkoholu, obezita, ↓ spánek, pracovní neschopnost, ↓ SES
- Dopad na kvalitu života – omezené fyzické i psychosociální fungování
- Multimodální léčba – psychoterapie, rehabilitace, edukace, farmakoterapie
 - U části pacientů **opioidní analgetika**, pokud selhávají jiné přístupy

Opioidní analgetika (OA)

- Zásadní pro zvládnání středně silné až silné akutní a postoperační bolesti a bolesti spojené s rakovinou
 - „slabé opioidy“ kodein, tramadol; „silné opioidy“ morfin, fentanyl, oxykodon, buprenorfin
- **Opioidy u pacientů s CNCP** → rozšířené, účinnost ale sporná, zejména při dlouhodobém užívání



Dlouhodobá léčba opioidy a s ní spojená rizika

- Závažné, potenciálně život ohrožující **nežádoucí účinky**
 - Závratě, kognitivní poruchy, rozvoj tolerance, závislost
 - CNS účinky – sedace a útlum dechu → riziko předávkování
 - Dysfunkce imunitního a endokrinního systému, prodloužení QT intervalu a komorové arytmie, a (vzácně) serotoninový syndrom
 - Imunosupresivní účinek některých opioidů může zvyšovat riziko vzniku nádorových onemocnění a infekcí, například pneumonie



Lékové interakce

- Benzodiazepiny a alkohol → zesilují sedativní účinky opioidů
- Interagují s některými antibiotiky, antidepresivy, psychofarmaky, antiepileptiky, antihistaminiky a antiretroviroty

CNCP a dlouhodobá léčba opioidy v Norsku

- CNCP prevalence ~30%
- > 330 000 dlouhodobých uživatelů OA během poslední dekády
- Zvyšující se předepisování silného opioidu oxycodonu
- Zaznamenán nárůst úmrtí z předávkování spojených s OA

(Hamina et al., 2022; Landmark et al., 2012; Muller et al., 2019; Skurtveit et al., 2022)

Figure 2 Number of patients who have opioids reimbursed for chronic pain per year in Norway

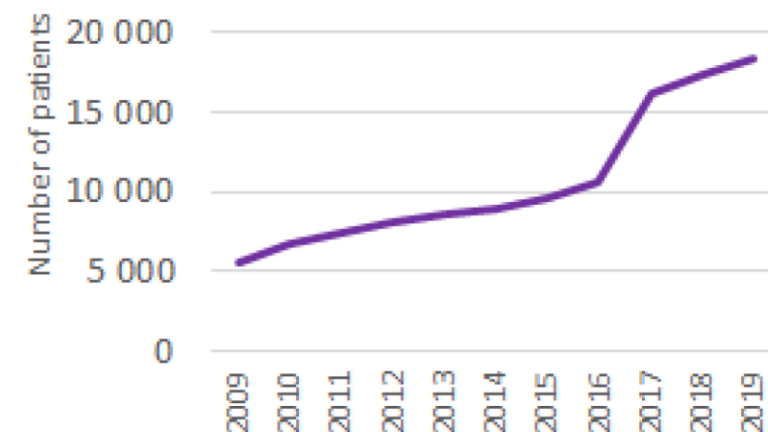
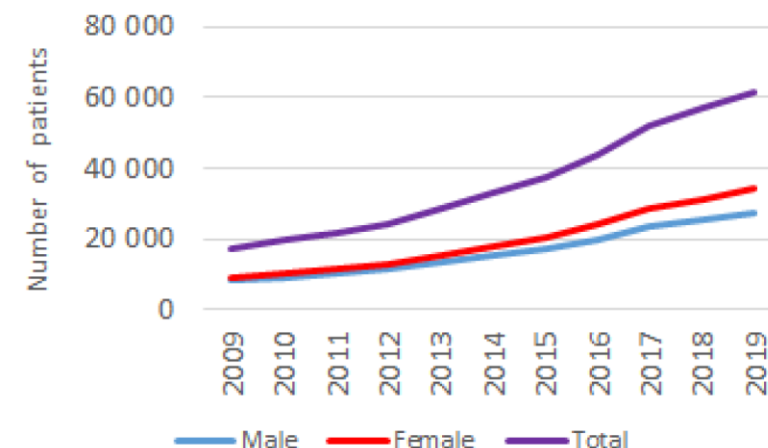


Figure 1 Number of patients who have been dispensed oxycodone per year in Norway



Cíle

→ **Chybí studie, které by kvantifikovaly nadměrnou mortalitu u pacientů s CNCP dlouhodobě léčených OA na populační úrovni**

1. Odhadnout celkovou a specifickou mortalitu u neonkologických pacientů s dlouhodobým užíváním OA
2. Porovnat mortalitu mezi dlouhodobými uživateli OA a běžnou populací

Design, výzkumný soubor, zdroje dat

- **Design:** celonárodní studie využívající data ze zdravotních registrů
- **Výzkumná populace** (N = 116,006): všichni pacienti (15–69 let) s alespoň jednou epizodou dlouhodobého užívání OA (ATC skupina N02A) v Norsku, 2011–2019
 - Pacienti s onkologickou dg. (MKN-10 kódy C00–C97) kdykoli před první epizodou dlouhodobého užívání opioidů byli vyřazeni
- Individuální data o pacientech pocházela z několika propojených norských zdravotních a populačních registrů
 - Norwegian Prescribed Drug Registry, Norwegian Cause of Death Registry, Norwegian Registry for Primary Health Care (KPR), Norwegian Patient Registry, Cancer Registry of Norway, Statistics Norway

Měření a analýza dat

- **Mortalita ze všech příčin**
- **Specifická mortalita**
 - **Úmrtí z přirozených příčin** (MKN-10 kapitoly A00-R99)
 - **Úmrtí z nepřirozených příčin** (V01-Y98): náhodné otravy (X40-X49), sebevraždy (X60-X84; Y87.0), ostatní externí příčiny vč. nehod (V01-X59; Y85-Y86)

Co to počítáme?

- **Hrubá míra úmrtnosti (CMR)** = počet úmrtí na 100 000 osoboroků ve sledované populaci
- **Věkově standardizovaný poměr úmrtnosti (SMR)** = kolikrát je úmrtnost ve sledované populaci vyšší (nebo nižší) ve srovnání s běžnou populací stejného věku
 - SMR = 1,5 úmrtnost je vyšší (o 50 %) než by byla v běžné populaci
 - SMR = 1,0 úmrtnost je stejná jako v běžné populaci
 - SMR = 0,8 úmrtnost je nižší (o 20 %) než v běžné populaci

Vybrané charakteristiky kohorty (n, %)

	Muži N = 54,535	Ženy N = 61,471
Věkové skupiny		
15-34	8620 (15.8)	21652 (35.2)
35-54	25797 (47.3)	25049 (40.7)
55-69	20118 (36.9)	13688 (22.3)
Nezaměstnaní	21165 (38.8)	28737 (46.7)
Invalidní důchod	13513 (24.8)	20462 (33.3)
Předchozí medicínské diagnózy		
Deprese	5850 (10.7)	9528 (15.5)
Úzkosti	4153 (7.6)	6925 (11.3)
Problémy se spánkem	6733 (12.3)	8353 (13.6)
Bolest zad	22923 (42.0)	23379 (38.0)
Neuropatická bolest	3320 (6.1)	3520 (5.7)
Bolesti břicha a pánve	5705 (10.5)	11194 (18.2)
Artritida	6842 (12.5)	9738 (15.8)
Migrény	3544 (6.5)	7900 (12.9)
Předchozí medikace		
BZDRs	19811 (36.3)	26683 (43.4)
Zemřelí	2491 (4.6)	1680 (2.7)

CMRs na 100,000 osobo-roků

	Muži			Ženy		Rozdíl
	MKN-10	CMR	95% CI	CMR	95% CI	
	<i>Osobočas (roky)</i>	208717.3		232105.6		
Celková mortalita		1193.5	1146.6-1240.3	723.8	689.2-758.4	1.6
Přirozené příčiny úmrtí	A00-R99	930.4	889.1-971.8	610.5	578.7-642.3	1.5
Nepřirozené příčiny úmrtí	V01-V98	220.9	200.7-241.0	100.8	87.9-113.7	2.2
Sebevraždy	X60-X84; Y87.0	75.7	63.9-87.5	45.2	36.6-53.9	1.7
Nehody*	V01-Y59; Y85-Y86	141.3	125.2-157.5	53.4	44.0-62.8	2.6
Náhodné otravy	X40-X49	91.5	78.5-104.5	35.8	28.1-43.5	2.6

↑ míra úmrtnosti než

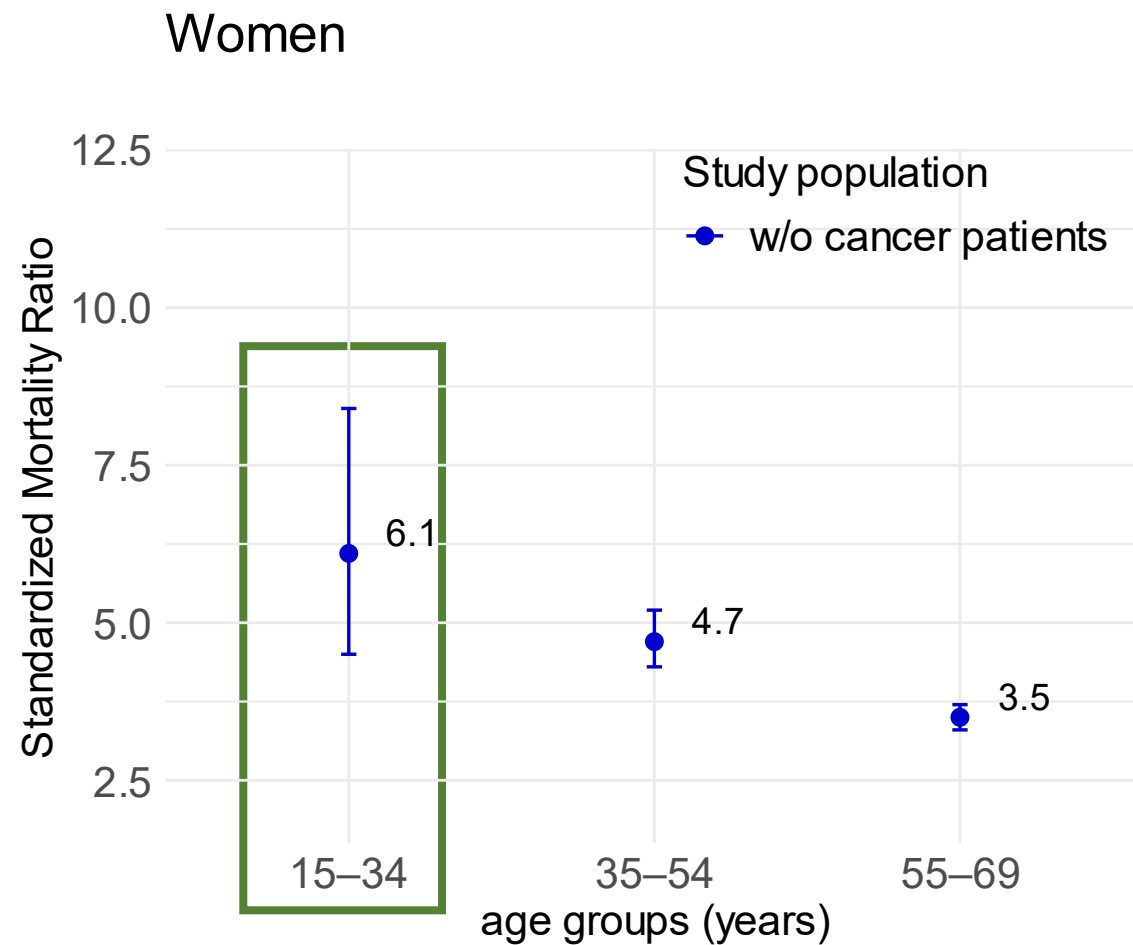
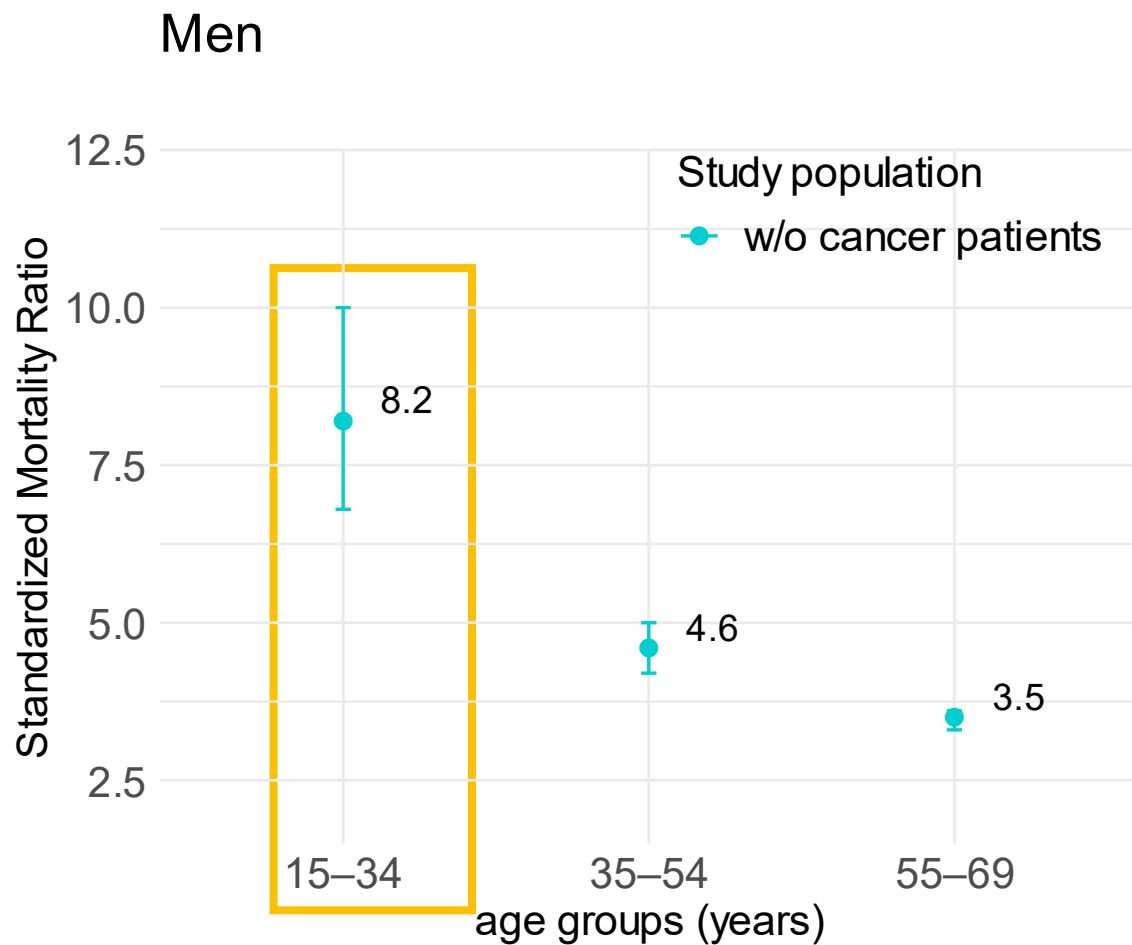
*včetně náhodných otrav (X40-X49, ICD-10)

SMRs pro mortalitu ze všech příčin a specifických příčin pro celou populaci (15–69 let) dle pohlaví

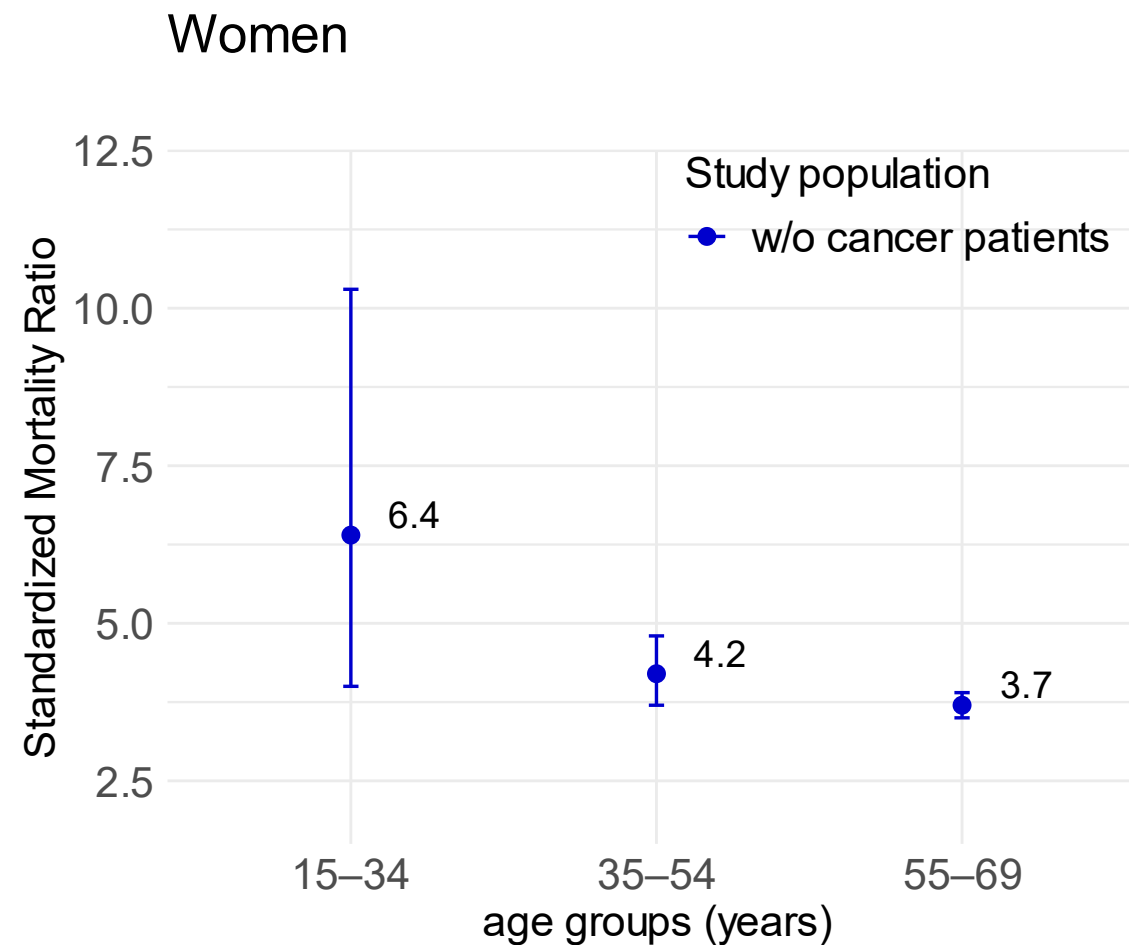
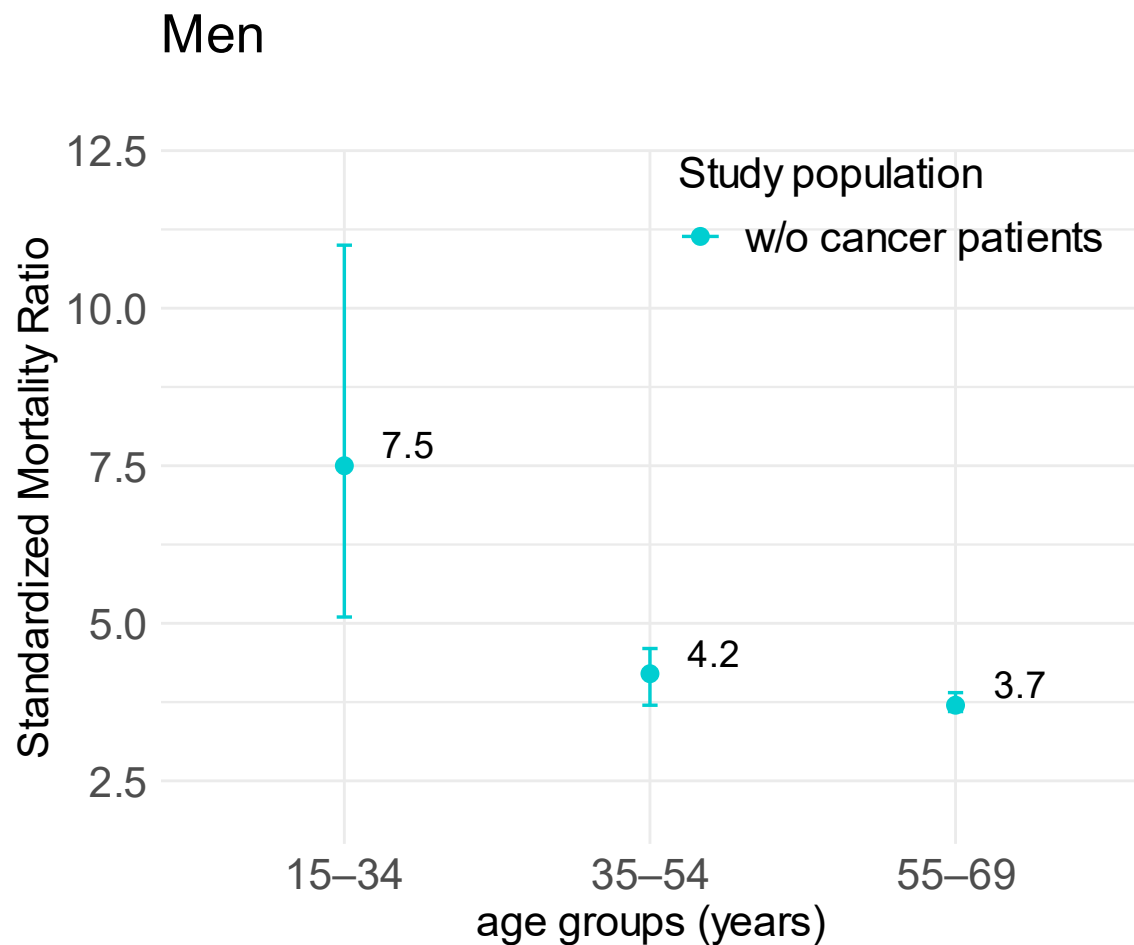
	MKN-10	15-69 let		
		Počet úmrtí	SMR	95% CI
Muži				
Celková mortalita		2491	3.8	3.6-3.9
Přirozené příčiny úmrtí	A00-R99	1942	3.8	3.7-4.0
Nepřirozené příčiny úmrtí	V01-V98	461	5.0	4.6-5.5
Sebevraždy	X60-X84; Y87.0	158	4.3	3.7-5.1
Nehody*	V01-Y59; Y85-Y86	295	5.6	5.0-6.2
Náhodné otravy	X40-X49	191	9.1	7.9-10.5
Ženy				
Celková mortalita		1680	3.7	3.5-3.9
Přirozené příčiny úmrtí	A00-R99	1417	3.8	3.6-4.0
Nepřirozené příčiny úmrtí	V01-V98	234	5.5	4.8-6.3
Sebevraždy	X60-X84; Y87.0	105	5.5	4.5-6.6
Nehody*	V01-Y59; Y85-Y86	124	5.7	4.8-6.8
Náhodné otravy	X40-X49	83	8.7	7.8-10.7

*včetně náhodných otrav (X40-X49, ICD-10)

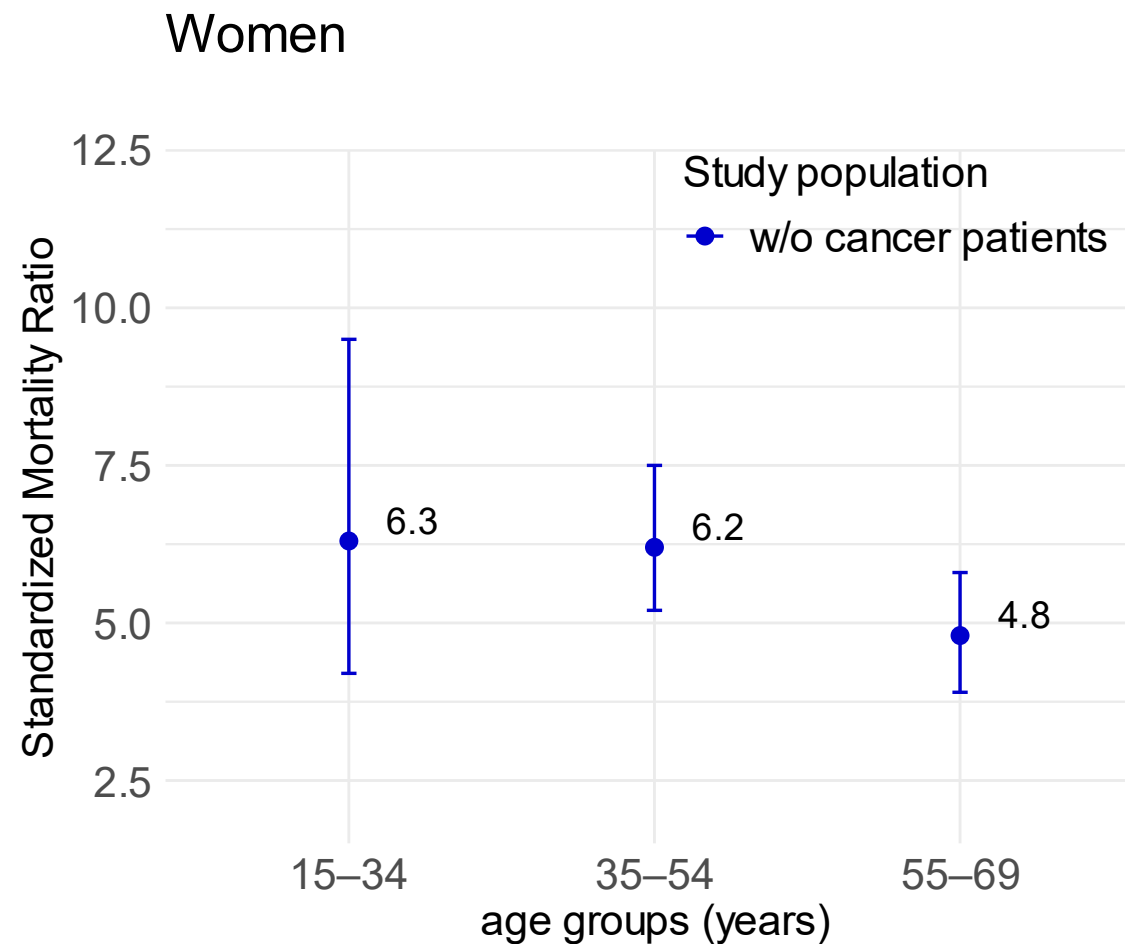
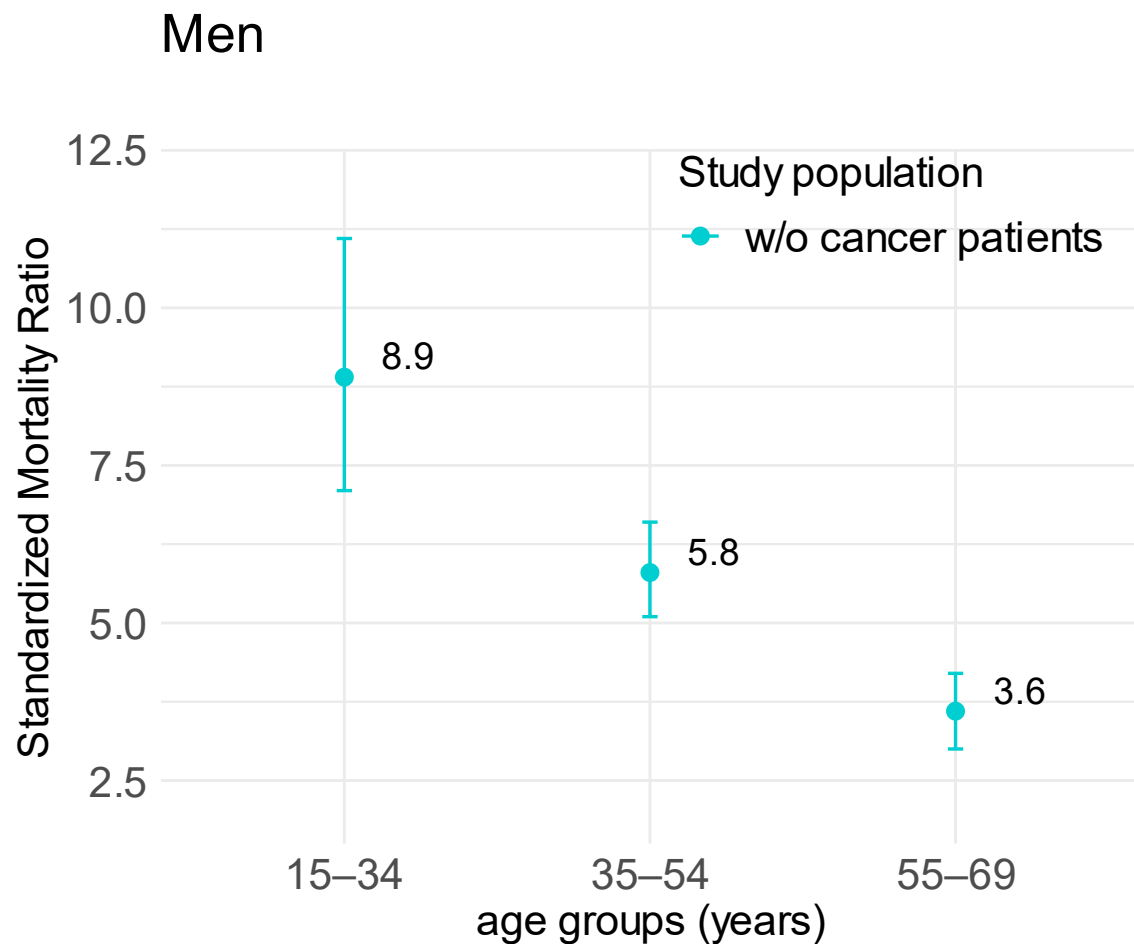
SMRs pro **mortalitu ze všech příčin** dle pohlaví a věkových skupin



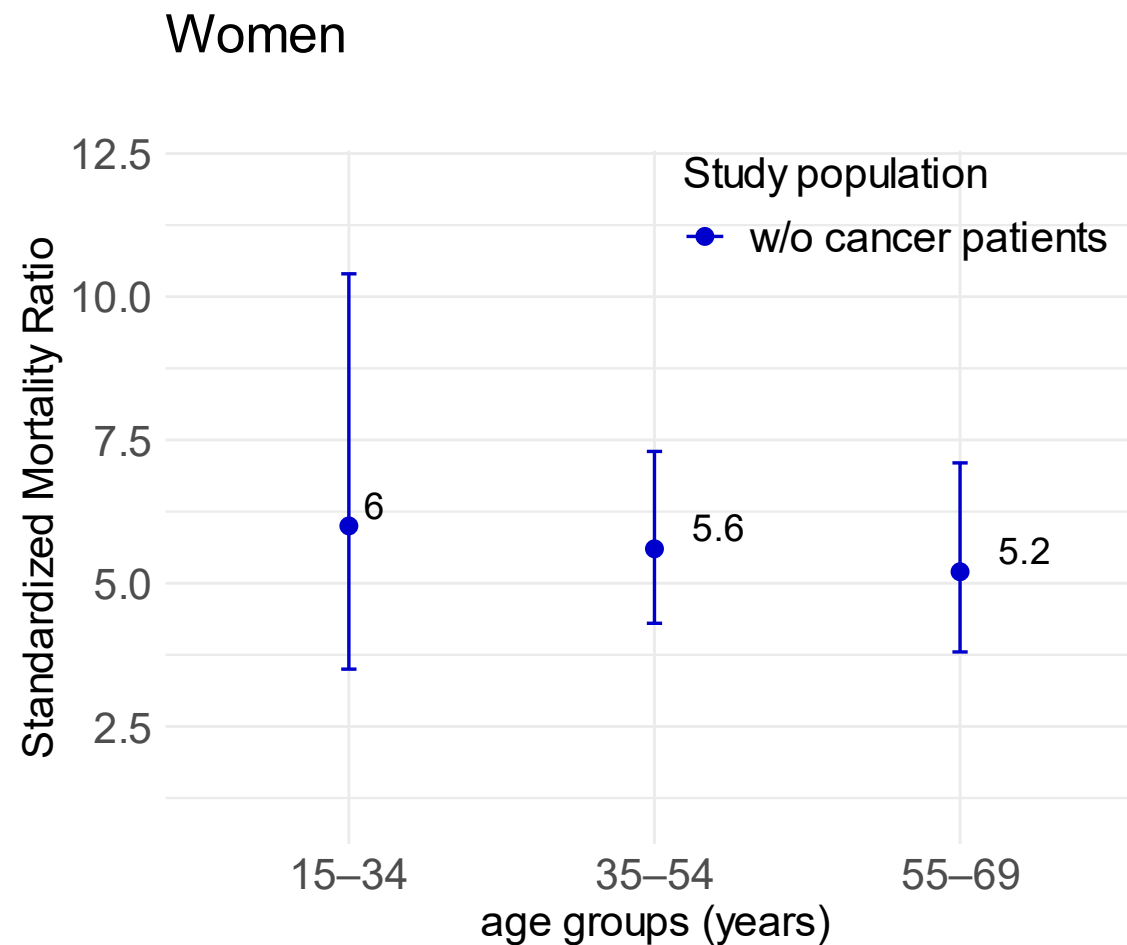
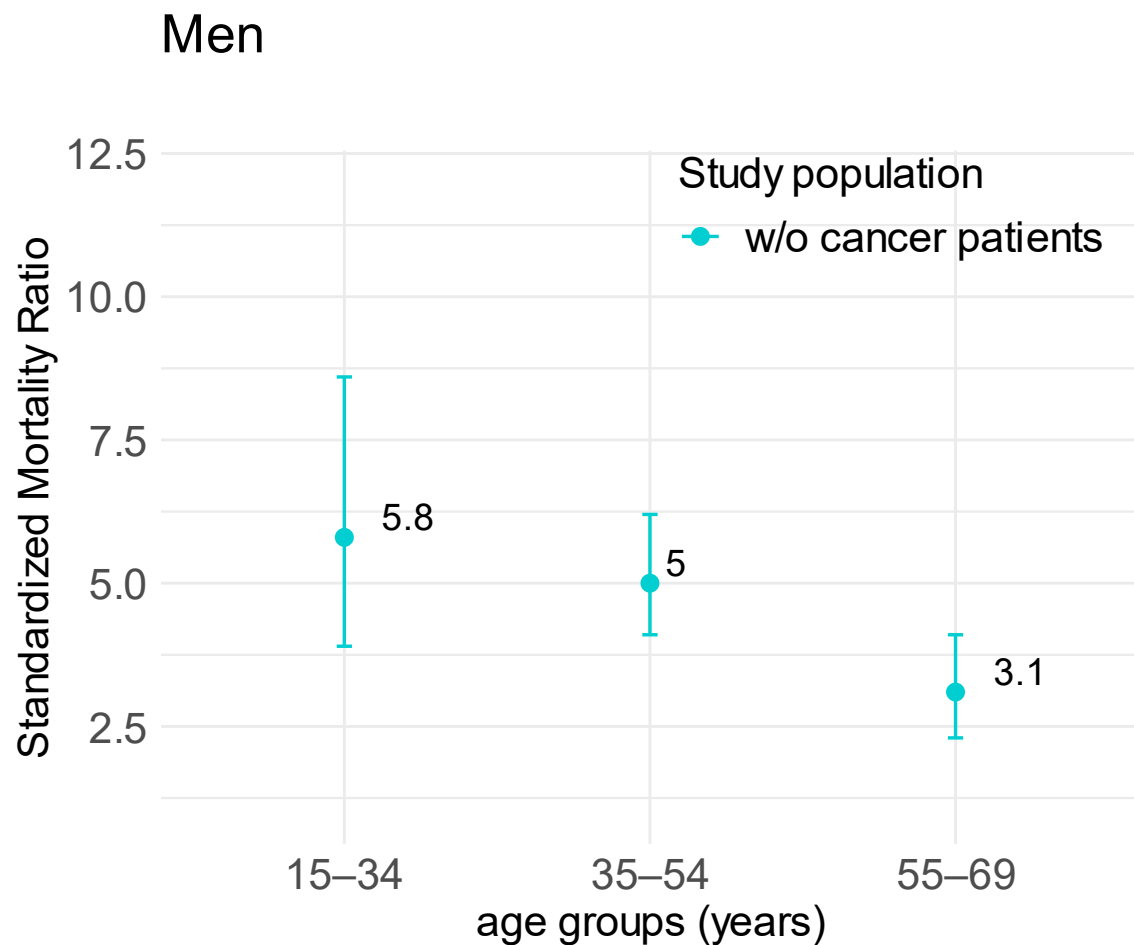
SMRs pro přirozené příčiny úmrtí



SMRs pro nepřirozené příčiny úmrtí

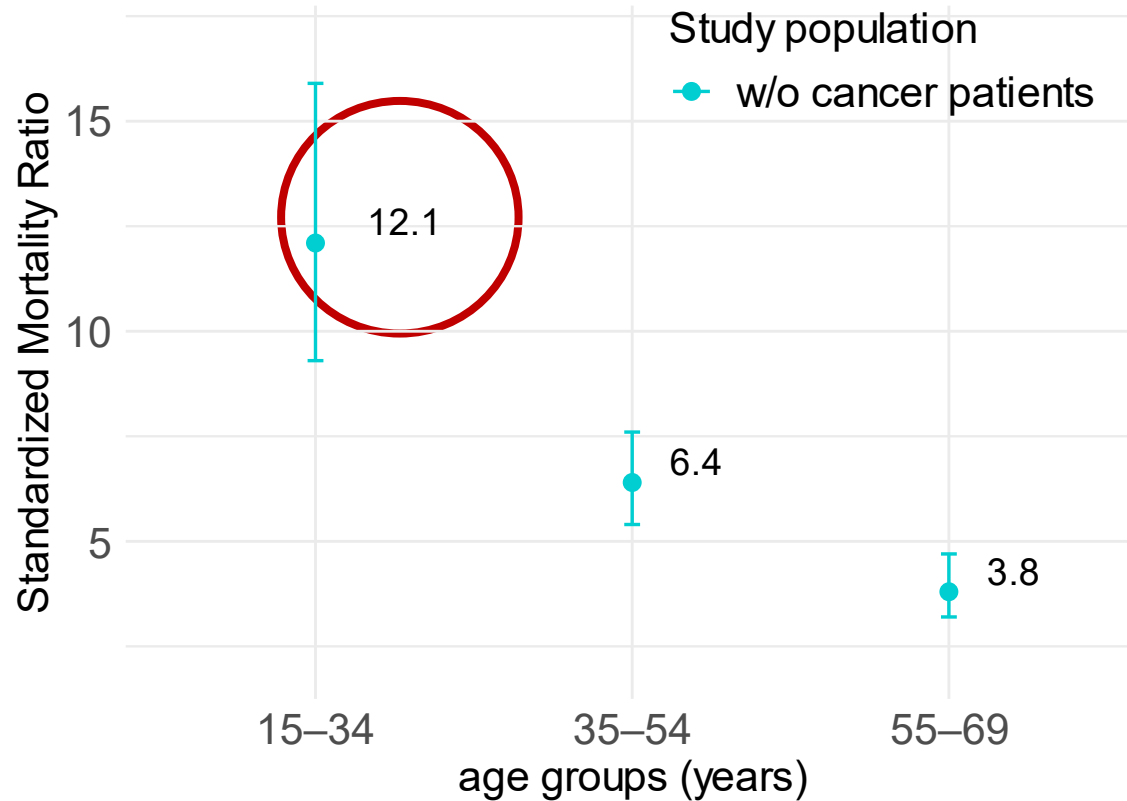


SMRs pro sebevraždy

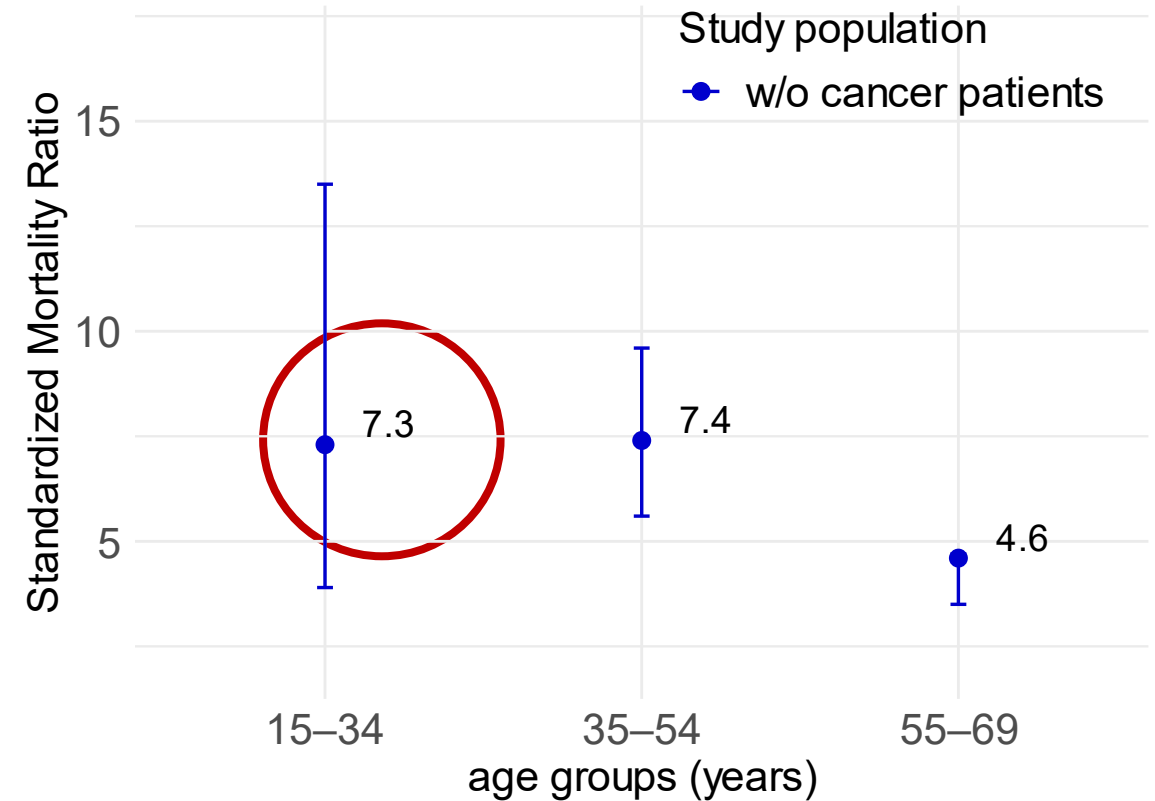


SMRs pro nehody

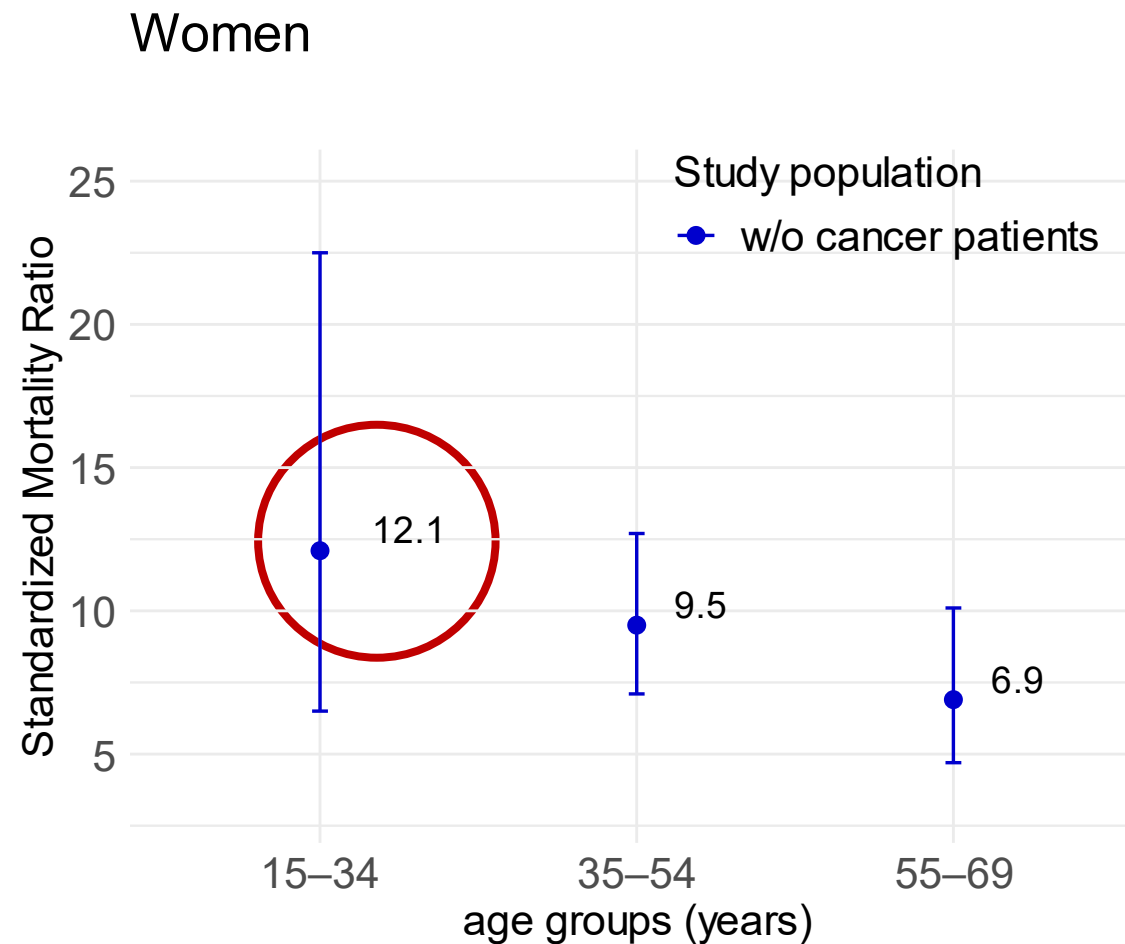
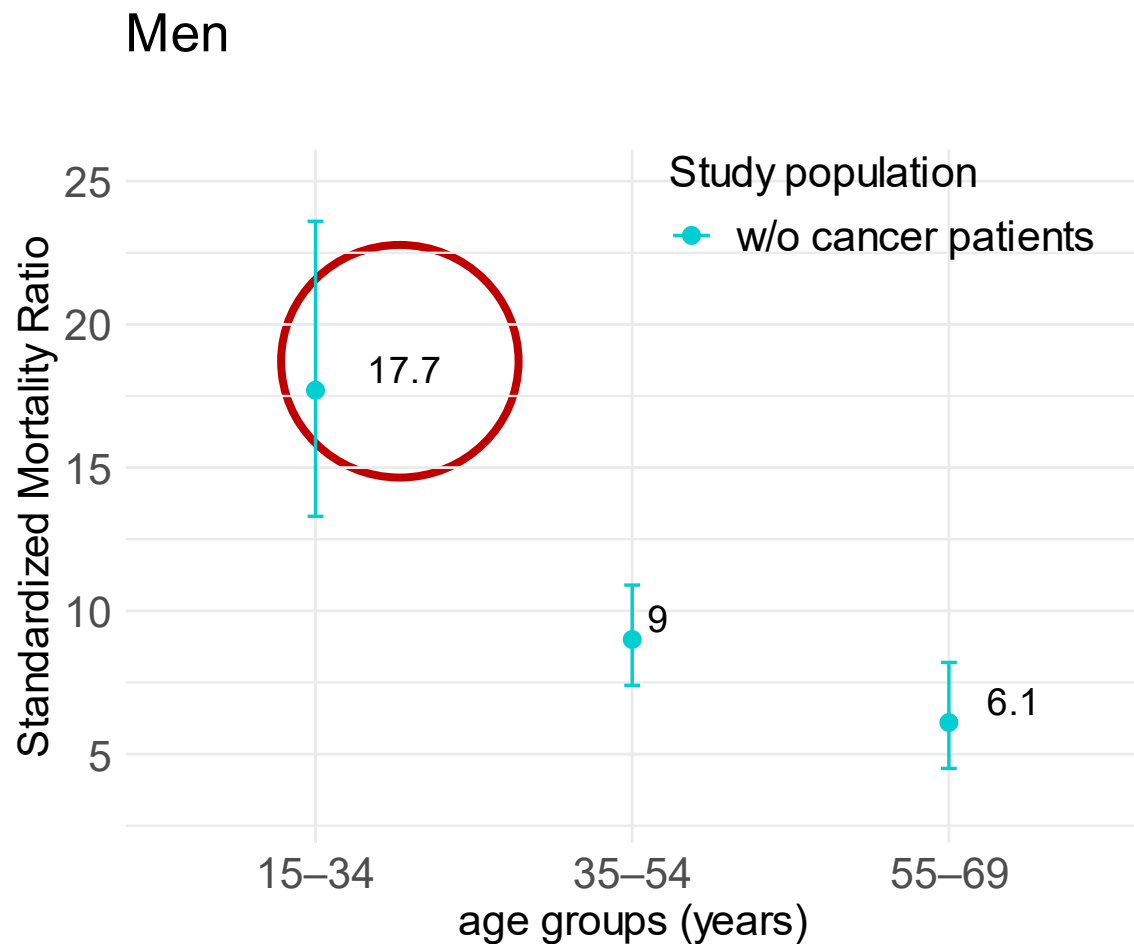
Men



Women



SMRs pro náhodné otravy



Shrnutí a závěry

- Dlouhodobé užívání opioidů na předpis je spojeno se **zvýšeným rizikem celkové i specifické úmrtnosti** ve srovnání s běžnou populací

Dvojitá role opioidů v celkové úmrtnosti související s CNCP

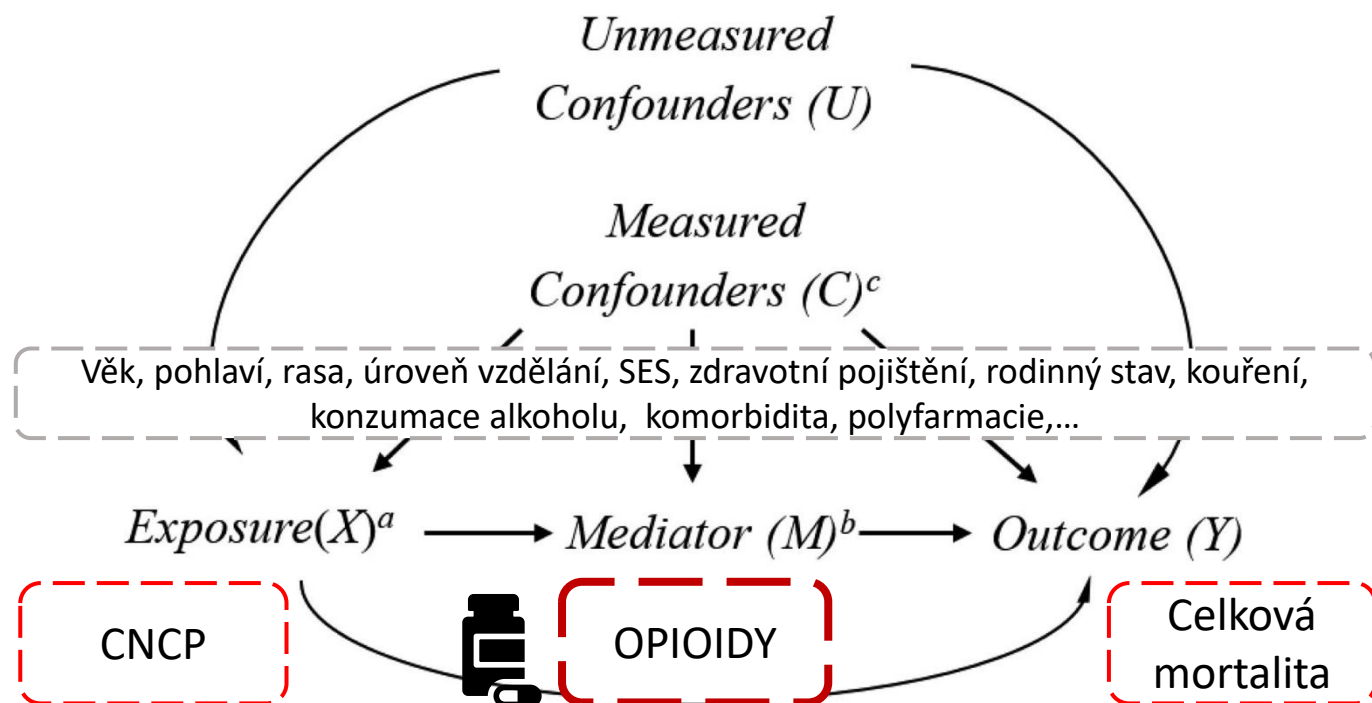
- **Opioidy jako přímá příčina úmrtí prostřednictvím toxických účinků**
- **Mediátoři:** Opioidy zprostředkovávají (mediují) vztah mezi CNCP a mortalitou

Opioidy mohou zhoršovat již existující rizika u pacientů s CNCP

CNCP je rizikovým faktorem pro celkovou, kardiovaskulární, respirační a onkologickou úmrtnost (Macfarlane, 2017)

Opioidy zprostředkovávají (mediují) vztah mezi CNCP a úmrtností (Inoue, 2022) tím, že:

- Zhoršují duševní i fyzický stav pacientů
- Zvyšují rizika zranění, předávkování a sociálního propadu
- Vedou k dalším zdravotním komplikacím



Shrnutí a závěry

- Dlouhodobé užívání opioidů na předpis je spojeno se **zvýšeným rizikem celkové i specifické úmrtnosti** ve srovnání s běžnou populací
- **Mortalita byla zvýšená u všech příčin**, zejména u sebevražd, nehod a náhodných otrav → **PREVENTABILNÍ**

Shrnutí a závěry

- SMR klesaly s věkem a byly **nejvyšší ve věkové skupině 15–34 let**, zejména u mužů
 - Závažné zdravotní potíže, které se vyskytují mladých lidí s CNCP
- Muži měli obecně vyšší CMR, ale nižší SMR než ženy ve věku nad 35 let
 - Rizikové faktory mortality se mohou u mužů a žen lišit – např. biologické rozdíly, odlišná reakce na opioidy, závažnost základního onemocnění nebo rozdíly v chování a životním stylu
 - Muži s CNCP častěji než ženy dostávají silnější opioidy a eskalují na vyšší dávky, čímž se zvyšuje riziko komplikací (Kaplovitch, 2015)
 - Podobně zvýšené SMR u obou pohlaví → **ženy mohou být vůči nežádoucím účinkům opioidů zranitelnější**
- Riziko **náhodných otrav je přítomné a významné** ve všech věkových skupinách

Otazníky

- **CNCP nebo opioidy?** (confounding by indication)
- Chybějící informace o indikacích předepisování opioidů
- Nevíme, zda pacienti léky užívali podle předpisu nebo např. užívali nelegálně získané opioidy
- Externí faktory mohly přispět k úmrtnosti (užívání benzo, alkoholu, apod.)
- Ne všechny opioidní látky mohou být spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí
- Možné nepřesnosti v uvádění příčin smrti
 - → např. sebevražda spojená s opioidy může být chybně klasifikována jako nehoda

Pro srovnání – užívání opioidních analgetik v ČR, 2023

- **5,1 %** (81,5 % uživatelů těchto léků) užívalo **OA dlouhodobě**, tj. > 6 týdnů
 - Nejvíce ve věkové skupině 65+ let (9,9 %)
- **13,7 %** celoživotní prevalence užívání OA bez lékařského předpisu/v rozporu s doporučením lékaře nebo lékárníka
 - 7,3 % v posledních 12 měsících
- **480–670 tis. osob ve věku 15+ nadužívalo OA** v roce 2023 (extrapolace z výzkumů)

Chomynová, P. (Ed.). 2025. *Zpráva o problematickém užívání psychoaktivních léků v České republice 2023*. Úřad vlády České republiky

Kolik máme problémových uživatelů v této populaci? Riziko předávkování?

gabriela.rolova@lf1.cuni.cz

¹Charles University, First Faculty of Medicine, Department of Addictology, Prague, Czech Republic;

²General University Hospital in Prague, Department of Addictology, Prague, Czech Republic,

³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

⁴Institute of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen;

⁵St. Olavs Hospital, Clinic of Emergency Medicine and Prehospital Care, Trondheim, Norway;

⁶Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Circulation and Medical Imaging, Trondheim, Norway;

⁷University of Oslo, Norwegian Centre for Addiction Research, Oslo, Norway;

⁸Niuvanniemi Hospital, Department of Forensic Psychiatry, Kuopio, Finland

Research Paper

PAIN 00 (2025) 1–8

PAIN[®]

Mortality among patients with long-term prescription opioid use in Norway: a nationwide registry-based cohort study

Gabriela Rolová^{a,b}, Anders Engeland^{c,d}, Line Pedersen^{e,f}, Ingvild Odsbu^{c,g}, Aleks Hamina^{g,h}, Svetlana Skurtveit^{c,g,*}

Abstract

The aim was to estimate all-cause and cause-specific mortality in long-term prescription opioid users compared to the general population. This nationwide registry-based cohort study used data of patients aged 15 to 69 years with no previous cancer diagnosis and a recorded episode of long-term opioid analgesics use (anatomical therapeutic chemical [ATC] group N02A; N = 116,006) in Norway between 2011 and 2019. Sex-specific crude mortality rates (CMR) and age-standardized mortality ratios (SMRs) were calculated for all-cause and cause-specific mortality, ie, natural and unnatural causes for the whole study population and for different age groups (15-34, 35-54, and 55-69 years). Overall, 4.6% (2491/54,535) of men and 2.7% (1680/61,471) of women died during the follow-up period. Crude mortality rates for all-cause mortality were 1194 and 724 deaths per 100,000 person-years (PY) in men and women, respectively. Men had higher CMRs across all causes, particularly unnatural causes (221 and 101 deaths per 100,000 PY in men and women, respectively). Patients with long-term opioid use had a 4 times higher all-cause mortality (SMR = 3.8 [95% CI = 3.6-3.9] in men and 3.7 [3.5-3.9] in women aged 15-69 years) compared to the general Norwegian population of the same age. Excess mortality was observed across all causes, particularly suicide, accidents, and accidental poisoning. Standardized mortality ratios decreased with age and were highest for the youngest age group (15-34 years), particularly among men. Long-term prescription opioid use is associated with an increased risk of death. Clinicians should weigh the risks of long-term opioid use against the benefits.

Keywords: Opioid analgesics, Chronic noncancer pain (CNCP), Mortality, Standardized mortality ratio (SMR), Registry-linkage, Observational study

<http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003653>