

Veileder

IS-2077

# Bruk av opioider

## - Ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter

Heftets tittel:    Bruk av opioider

Utgitt:    [Måned/år, eks. xx/xxxx]

Bestillingsnummer:    IS- 2077  
[fås av Trykksaksteamet, tlf. 24 16 33 68]

ISBN-nr. [xx-xxxx-xxx-x] [fås av Trykksaksteamet]

Utgitt av:Helsedirektoratet  
Kontakt: Avdeling for medisinsk utstyr og legemidler  
Postadresse:   Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo  
Besøksadresse:Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050  
Faks: 24 16 30 01  
www.helsedirektoratet.no

Hftet kan bestilles hos:           Helsedirektoratet  
v/ Trykksaksekspedisjonen  
e-post: trykksak@helsedir.no  
Tlf.: 24 16 33 68  
Faks: 24 16 33 69  
Ved bestilling, oppgi bestillingsnummer: IS-2077

Forfattere:           [Fornavn Etternavn (linjeskift mellom flere)]

Illustrasjon:       [Fornavn Etternavn (linjeskift mellom flere)]

Utgitt i samarbeid med:  
Firmanavn eller logo               Firmanavn eller logo               Firmanavn eller logo

Forord  
Skrives senere

<b>1</b>	<b>Om veilederen (Topptekst)</b>	<b>4</b>
1.1	Innledning	4
1.2	Bakgrunn for veilederen	6
1.3	Overordnende anbefalinger	7
1.4	Rettslig grunnlag for veilederen	8
<b>2</b>	<b>Grunnleggende emner</b>	<b>9</b>
2.1	Definisjoner	9
2.2	Forekomst og klassifisering av langvarig smerte	12
2.3	Omfang av legalt opioidbruk i Norge	14
2.4	Relevant klinisk farmakologi	15
2.5	Farer og bivirkninger	19
2.6	Skifte av opioider	20
<b>3</b>	<b>Før oppstart av opioidbehandling</b>	<b>21</b>
3.1	Alternativer til opioider	21
3.2	Seleksjon av pasienter	23
3.3	Eldre pasienter	24
3.4	Yngre pasienter	25
3.5	Somatisk komorbiditet	26
3.6	Pasienter med psykiske problemer og lidelser	27
3.7	Pasienter med ruslidelse	28
3.8	LAR-pasienter	29
3.9	Pasienter som har langvarige smerter etter vellykket kreftbehandling	30
3.10	Gravide og ammende	31
<b>4</b>	<b>Ved oppstart av behandling</b>	<b>32</b>
4.1	Definere felles behandlingsmål	32
4.2	Informasjon og kommunikasjon	33
4.3	Prøvebehandling	34
4.4	Svake, kortvirkende opioider	35
4.5	Sterke, lengevirkende opioider	36
4.6	Kortvirkende vs. lengevirkende opioider	37
4.7	Flere opioider samtidig?	39
4.8	Plan for smertetopper og forverringer	40
4.9	Ikke-aktuelle opioidbehandlingsregimer	41
<b>5</b>	<b>Spesielle utfordringer</b>	<b>42</b>
5.1	«Andregangs-resepten»	42
5.2	Når dosene blir høye	44
5.3	Vurdering av problemer	45
5.4	Nedtrapping	46
5.5	Omlegging til et mer strukturert opplegg	47
5.6	Henvisning	48
5.7	Bilkjøring	49
5.8	Opioidbehandling iverksatt av andre	50
5.9	Mistanke om uforsvarlig foreskriving	51
<b>6</b>	<b>Aktører/samarbeidspartnere</b>	<b>52</b>
6.1	Fastleges rolle	52
6.2	Tverrfaglige smerteklinikkens rolle	53

6.3	Rollen til spesialistene i somatisk medisin	54
6.4	Psykologer, psykiatere og DPS	55
6.5	Farmasøyt	56
6.6	Tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelproblemer – TSB	57
6.7	HELFO	58
<b>7</b>	<b>Verktøykasse</b>	<b>60</b>
7.1	Pasientinformasjon	60
7.2	Evalueringsverktøy	61
7.3	Forenklet tabell for konvertering	62
7.4	Opioidavtale	63
7.5	Nedtrappingsregime av opioider der pasientene frykter mer smerte samt abstinens	64
7.6	Dekning av A- og B-preparater på blå resept	65
<b>8</b>	<b>Kort versjon (Topptekst)</b>	<b>66</b>
<b>9</b>	<b>Lover og regler (Topptekst)</b>	<b>68</b>
<b>10</b>	<b>Vurdering av administrative og økonomiske konsekvenser</b>	<b>70</b>
<b>11</b>	<b>Referanser</b>	<b>71</b>

# 1 Om veilederen (Topptekst)

## 1.1 Innledning

Oppdraget om oppdatering av veileder for bruk av opioider i behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter er forankret i Helsedirektoratets spesialistdivisjon og er en del av tiltakene på vanedannende legemidler som er forankret i Prop. 1 S (2010-2011) (53).

### **Målgruppe**

- Rekvirenter (leger)
- Sykepleiere, fysioterapeuter og psykologer som arbeider ved enheter som har mange pasienter med langvarige smertetilstander
- Farmasøyter
- Bør også være av interesse for pasienter og pårørende

### **Mål**

Hensikten med denne veilederen på bruk av opioider i behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter er å ha nasjonale råd om hva som anses som god praksis, samt supplere veileder IS-2014 på bruk av opioider.

### **Avgrensninger**

Veilederen er en oppdatert versjon av Statens legemiddelverks terapianbefaling om bruk av opioider i behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter. Veilederen inneholder gode råd for praksis basert på arbeidsgruppas samlede erfaring og et oppdatert systematisk kunnskapsgrunnlag.

I tillegg gir veilederen en oversikt over alternative strategier (både ikke-medikamentelle og legemidler) for behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter.

### **Arbeidsgruppa**

Arbeidsgruppa som har utarbeidet forslaget til oppdatering har bestått av:

Leder: Petter Christian Borchgrevink, avdelingsoverlege, professor, Avdeling for smerte og sammensatte lidelser, St. Olavs hospital og NTNU

Borrik Schjødt, psykologspesialist, Seksjon for smerte og palliasjon, Haukeland sykehus, Norsk psykologforening.

Jana Middelfart Hoff, overlege Nevrologisk avdeling, Haukeland sykehus, Representerer norsk nevrologisk forening.

Hilde Frøyland, avdelingsleder cand. farm. Diakonhjemmets sykehusapotek. Oslo.

Representerer Norges farmaceutiske forening.

Olav Fredheim, Overlege ved Anestesi- og akuttklinikken, Universitetssykehuset i Oslo og professor dr. med. ved NTNU. Representerer Nasjonalt kompetansetjeneste for sammensatte symptomlidelser.

Jan Kolflaath, seksjonsoverlege ved Anestesiavdelingen, Sykehuset Østfold. Representerer Norsk forening for smertemedisin.

Audun Stubhaug, avdelingssjef, professor dr. med. Smerteavdelingen,

Universitetssykehuset i Oslo. Representerer Norsk smerteforening.

Fuk-Tai Poon Sundvor, Spesialist i allmennmedisin, Oslo. Representerer Norsk forening for allmennmedisin.

Lars Gramstad, avdelingsoverlege dr. med. Statens legemiddelverk

Funksjonshemmede fellesorganisasjon er invitert, men har ikke deltatt i arbeidsgruppen.

### **Arbeidsgruppas habilitet**

Ingen av medlemmene i gruppa har rapportert inhabilitetsproblemer.

### **Metode**

Veilederen baserer seg på ulike kunnskapskilder som vitenskapelige artikler, kunnskapsoppsummeringer, andre lands retningslinjer og veiledere. Ved oppstart av arbeidet ble det gjort et kvalifisert søk og det framkom 730 artikler. Alle «abstracts» av disse er lest samt de mest relevante artiklene i sin helhet. Det er lite god forskning på dette fagområdet og veilederen har i mange tilfeller måttet bygge på konsensus om det arbeidsgruppa oppfatter som god klinisk praksis.

### **Utforming**

Denne veilederen er utarbeidet med tanke på html-format i Helsedirektoratets maler.

### **Implementering**

Veilederen vil implementeres sammen med veileder IS-2014 Vanedannende legemidler – forskrivning og forsvarlighet og som del av nasjonal tiltaksplan for riktig bruk av vanedannende legemidler 2013-2015.

### **Revisjon**

Etter hvert som ny kunnskap kommer på fagfeltet, vil veilederen revideres.

### **Evaluering**

Helsedirektoratet vil følge med på legenes rekvireringsmønster og på epidemiologisk forskning knyttet til rekvirering og bruk av opioider i behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter.

### **Referanser**

53. Helse- og omsorgsdepartementet. Prop. 1 S (2010-2011): proposisjon til Stortinget (forslag til storingsvedtak) for budsjettåret 2011. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/pages/14271452/PDFS/PRP201020110001HODDDDPDFS.pdf>

## 1.2 Bakgrunn for veilederen

Grunnen til at en rekke vestlige land har spesifikke veiledere for akkurat denne gruppa vanedannende legemidler, er at behandling med opioider mot langvarige ikke-kreftrelaterte smerter i sjeldne tilfeller er nødvendig til tross for at faren for alvorlige bivirkninger og avhengighetssyndrom er stor. Hvis behandlende helsepersonell ikke følger veiledende anbefalinger er det en dyrekjøpt erfaring at pasienter som allerede har store lidelser, påføres enda større problemer.

Veilederen forsøker å formidle at behandlende helsepersonell bør ha to tanker i hodet samtidig. På den ene siden bør pasienter med sterke, spesifikke og langvarige smerter som har prøvd all annen behandling kunne få prøve opioider når indikasjonene er oppfylt. På den andre siden må behandlende helsepersonell alltid være oppmerksom på at opioider er sterkt vanedannende. Etter noen uker med døgkontinuerlig bruk utvikles fysisk avhengighet og etter lengre tids bruk vil en del pasienter utvikle problematisk bruk og i noen tilfeller et avhengighetssyndrom.

I motsetning til pasienter som i livets slutfase trenger opioider mot sine sterke, kreftrelaterte smerter, har pasientene med sterke, langvarige smerter oftest lang livsprognose. I tillegg til sine smerter har de ofte psykososiale problemer og lavt funksjonsnivå. Mens leger ved sterke kreftrelaterte smerter må være rask med å starte opp med opioider, må legen tenke seg nøye om før man starter slik behandling mot langvarige smerter som ikke skyldes kreft. WHO's analgetikatrapp (lenke: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>) som anbefaler at det alltid skal gås opp til trinn III ved sterke smerter, er forbeholdt kreftrelaterte smertetilstander. Det samme er tilfelle for regelen om at det skal suppleres med raskt virkende opioider i tillegg til lengevirkende opioider når det foreligger gjennombruddssmerter. Disse behandlingsprinsippene er forbeholdt pasienter med kort forventet levetid og bør ikke anvendes ved langvarige, ikke-kreftrelaterte smertetilstander.

Veilederen omtaler både råd om langtidsbehandling med opioider og tiltak for å forhindre eller redusere problemene ved vanedannelse. Når det gjelder førstnevnte, omtales sterke lengevirkende opioidpreparater som skal tas til faste tider, men også kortvirkende svake opioider, som er langt vanligere å bruke i Norge. Denne veilederen er ikke ment for langtidsbrukere som benytter lave og stabile doser med svake opioider med god terapeutisk effekt. Med lave doser menes det her daglige doser inntil 120 mg kodein og 150 mg tramadol.



### 1.3 Overordnende anbefalinger

#### **Vurdering før eventuell oppstart**

- Hvis det er behov for strukturert behandling av langvarig smerte, er ikke-medikamentelle tiltak den korrekte behandlingen for de aller fleste, eventuelt i kombinasjon med ikke-opioidholdige legemidler. (Kap. 3.1)
- Dersom all annen aktuell behandling ikke fører fram og det er sikret en tett oppfølging, kan moderate doser opioider være et behandlingsalternativ for selekterte pasienter med sterke, langvarige smerter. (Kap. 3.2)
- Behandling med opioider er i hovedsak bare aktuelt ved sterke smerter med påvisbar somatisk årsak, som ved artrose og ved noen nevrologiske smertetilstander. (Kap. 3.2)
- Pasienter med uspesifiserte smertetilstander og alvorlige psykososiale problemer må ikke starte behandling med opioider. (Kap. 3.2)
- Pasienter som er langtidsbrukere av benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende hypnotika må slutte med disse legemidlene før de kan begynne med langtidsbehandling med opioider. (Kap. 3.2, 3.6 og 3.7)
- Hvis en annen lege enn pasientens faste lege vurderer behandling med opioider til en pasient med sterke, langvarige smerter, må dette først drøftes med fastlegen, som er ansvarlig for at en individuell behandlingsplan følges opp i samarbeid med pasienten. (Kap 5.8, 6.2)

#### **Ved prøvebehandling**

- Det må på forhånd inngås en avtale med pasienten om kriterier for om behandlingen skal fortsette eller avsluttes etter en prøvebehandling på 4-6 uker. (Kap 4.3)
- For å redusere risiko for problematisk opioidbruk hos pasienter med sterke, langvarige og stabile smerter, bør pasienten begynne med lavest effektive daglige totaldose av et lengevirkende opioidpreparat. (Kap 4.4)
- Hvis pasienten i løpet av et døgn har sterke, periodevise smerter og lite smerter innimellom, kan det være fordelaktig å bruke kortvirkende opioidpreparater. (Kap 4.4)
- Det bør ikke brukes flere forskjellige opioider og/ eller ikke kort- og lengevirkende preparater. (Kap 4.7, 4.8)
- Hvis sikker effekt av prøvebehandling uteblir og/eller det oppstår vesentlige bivirkninger, må behandlingen avsluttes. (Kap 4.6)

#### **Oppfølging av opioidbehandling**

- Nøye oppfølging av behandlingen med opioider er viktig for å kontrollere og forebygge bivirkninger og komplikasjoner slike som obstipasjon og avhengighetssyndrom. (Kap 5.4)
- Hvis pasienten angir sterke smerter til tross for at dosen er økt til 100 mg morfin-ekvivalenter oralt per døgn i løpet av tre måneder, bør rekvirent vurdere hjelp fra en tverrfaglig smerteklinikk. (Kap 5.2)
- Ved sterke og økende smerter til tross for opioid-behandling, bør slik terapivikt heller føre til nedtrapping og avslutning av behandlingen enn til opptrapping av dosene. (Kap 5.4) Døgndosen bør ikke under noen omstendighet økes ut over ekvivalenteriske doser svarende til 300 mg morfin oralt. (Kap 6.2)

#### 1.4 Rettslig grunnlag for veilederen

Helsedirektoratet skal utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

Retningslinjer og veiledere skal baseres på kunnskap om god praksis og skal bidra til kontinuerlig forbedring av virksomhet og tjenester (Spesialisthelsetjenesteloven §7-3 (<http://lovdata.no/lov/1999-07-02-61/§7-3>), Helse- og omsorgstjenesteloven §12-5 (<http://lovdata.no/lov/2011-06-24-30/§12-5>)).

Helsedirektoratets faglige retningslinjer og veiledere er ikke rettslig bindende for tjenesteyterne, men beskriver nasjonale helsemyndigheters oppfatning av for eksempel hva som er god faglig praksis, hvordan relevant regelverk skal tolkes, og hvilke prioriteringer mv. som er i samsvar med vedtatt politikk på helse- og omsorgstjenesteområdet.

(<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/prop/2010-2011/prop-91-l-20102011/47.html?id=639424>)

## 2 Grunnleggende emner

### 2.1 Definisjoner

#### **Smerte**

«International Association for the Study of Pain» (IASP) definerer smerte som «en ubehagelig sensorisk eller følelsesmessig opplevelse assosiert med faktisk eller truende vevsskade, eller beskrevet som dette».

#### **Langvarig smerte**

Begrepet langvarig smerte benyttes i Norge synonymt med det internasjonale begrepet «chronic pain». Den blir vanligst definert som smerte som har vart over et halvt år, men noen setter grensen til tre måneder. For å benytte begrepet skal smerten være av kontinuerlig eller stadig tilbakevendende karakter. Hvor hyppig tilbakevendende smerten skal være for at den skal oppfattes som langvarig/ «chronic», er ikke definert i sin alminnelighet, men «International headache society» bruker begrepene «chronic tension headache» og «chronic migraine» når pasienten har anfall 15 dager eller mer per måned i minst tre måneder.

Langvarig smerte kan ha startet i forbindelse med en identifiserbar hendelse, men i mange tilfeller kan ikke en slik foranledning beskrives. Hvis smertetilstanden har startet med en skade eller annen sykdom, har den vært beskrevet som langvarig hvis den kontinuerer etter at vevsskaden antas å ha leget. Til sammenligning defineres akutte smerter å være slike som starter i forbindelse med skade eller annen sykdom, som avtar gradvis og som opphører når vevsskaden har leget, som oftest innen 12 uker.

#### **Opioider**

Opioidholdige analgetika er en fellesbetegnelse på stoffer med morfinlignende virkning, som enten er naturlige opiater dannet fra opium (som morfin og kodein) eller er syntetisk fremstilt. De binder seg til opioidreseptorer i det sentrale og perifere nervesystem og i tarmkanalen.

#### **Toleranse**

Ved jevnlig bruk av vanedannende stoffer kan brukeren oppleve at effekten blir mindre, når stoffet tas i samme doser, eller at brukeren må ta høyere doser for å oppnå samme effekt. Hvis brukeren opplever toleranseutvikling, vil den ved opioidbruk ofte vise seg som forkortet virkningsvarighet i forhold til tidligere og blir beskrevet som forverret smerte. Toleranse utvikles ikke bare i forhold til analgesi, men også ved andre effekter som eufori, dempet angst og sedasjon.

#### **Abstinens**

Har pasienten brukt opioider daglig i mer enn 2 uker vil rask seponering gi abstinens (lenke til IS-2014, definisjoner). Pasienten føler seg urolig, er angstfylt og kan også ha kraftige symptomer som nasal og lakrimal sekresjon, kort og rask respirasjon, svette, dilaterte pupiller og kraftig økt smerte. Noe senere kan pasienten få takykardi, tremor, kvalme, brekninger, diaré og sterk angst. Opioidholdige analgetika brukt daglig i mer enn 2 uker må derfor seponeres langsomt.

#### **Fysisk avhengighet**

Langt fra alle som bruker opioider over tid som smertebehandling utvikler et

avhengighetssyndrom (se nedenfor). Derimot utvikler alle disse avhengighet i den forstand at de får abstinenssymptomer i forbindelse med rask dosereduksjon eller seponering. Selv om fysiske og psykiske aspekter ved opioidavhengighet henger tett sammen, betegnes som fysisk avhengighet (1). Både fysisk avhengighet, toleranse og abstinens er biologiske fenomener som beskrives som naturlige konsekvenser av medikamentbruken og som utvikles både i eksperimentelle dyreforsøk og ved behandling av alle pasienter som tar opioider daglig over tid (1). De skal ikke oppfattes som komplikasjoner til, men som forventede og til dels uunngåelige konsekvenser av en langvarig opioidbehandling. Det er viktig å fastslå at ingen av disse forhold indikerer avhengighetssyndrom.

### ***Avhengighetssyndrom i følge ICD-10***

Et syndrom av fysiologiske, atferdsmessige og kognitive fenomener der bruken av en substans eller en klasse av substanser får mye høyere prioritet for en person enn annen atferd som tidligere var av stor verdi. Et sentralt beskrivende kjennetegn for avhengighetssyndromet er ønsket (ofte sterk, noen ganger overveldende) om å ta psykoaktive stoffer (som kan eller ikke kan ha vært medisinsk foreskrevet), alkohol eller tobakk.

Diagnosen er knyttet til at man oppfyller minimum tre av seks kriterier:

- *et sterkt ønske eller følelse av tvang til å innta substansen*
- *problemer med kontrollere bruk, mengde og tidspunkt*
- *abstinensproblemer*
- *toleranseutvikling*
- *økende likegyldighet overfor andre gleder eller interesser som følge av bruken*
- *at den økende bruken opprettholdes til tross for åpenbare tegn på negative konsekvenser*

Disse kriteriene passer best for personer som bruker illegale stoffer eller store mengder alkohol. Man må være oppmerksom på faren for overdiagnostisering av pasienter som under behandling får problemer under opioidbehandling for langvarige smerter. Dette fordi de to kriteriene abstinensproblemer og toleranseutvikling utvikles hos alle som bruker opioider daglig over tid, også de som får slik behandling helt forskriftsmessig, for eksempel i palliativt øyemed. Dessuten er det fare for overdiagnostisering fordi tre av de fire gjenværende kriteriene kan forveksles med adferden til pasienter som fortsatt har sterke smerter til tross opioidbehandling.

Hvis legen mistenker men ikke er sikker på at pasienter er i ferd med å utvikle et avhengighetssyndrom, kan legen i stedet for sette en diagnose, benytte det mindre stigmatiserende begrepet problematisk opioidbruk, som ikke er noen diagnose .

### ***Problematisk opioidbruk***

Begrepet brukes for å beskrive opioidbruken til pasienter med smerter som har betydelige avvik fra behandlingsplanen. Kjennetegn på at en pasient med langvarig smerte har utviklet problematisk opioidbruk (2):

- *Pasienten er overdrevent opptatt av å diskutere opioider med legen. Dette opptar en uforholdsmessig stor del av tiden under legebesøk. Det forhindrer eller forsinker fremgang ved andre aspekter ved smertetilstanden som legen forsøker å hjelpe med.*
- *Pasienten vil gjentatte ganger be om fornyet resept på opioider før avtalt tid eller vil eskalere dosen uten at det er holdepunkter for at smertetilstanden forverres.*
- *Det oppstår et mønster med reseptproblemer. Slike problemer kan være at pasienten «har mistet resepten», «har mistet medisinen» eller er blitt «frastjålet medisinen».*
- *Pasienten har andre kilder til opioidholdige analgetika enn sin faste lege (legevakt, forfalsket resept, illegale kilder).*

## **Referanser**

1. O'Brien CP. *Drug Addiction. I: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12. utg. New York: McGraw Hill Medical; 2011. s. 649-68.
2. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007;129(3):235-55.

## 2.2 Forekomst og klassifisering av langvarig smerte

En stor andel av befolkningen rapporterer langvarige smerter som ikke skyldes kreft - i Norge opp mot 30% (3-5). Langvarige smerter er forbundet med nedsatt funksjon, men det er uklart hvor mange som trenger helsehjelp. Når det gjelder arbeidsevne, viser tall fra NAV at muskelskjelett-lidelser som domineres av smerter, er den vanligste årsaken til tap av inntektsevne, og utgjør 42% av alle langtids-sykemeldinger og 31% av all uføretrygging (6). Langvarig smerte kan klassifiseres på forskjellig vis, men en vanlig måte er å skille mellom nociseptiv, nevropatisk og idiopatisk smerte.

### Nociseptive smerter

Nociseptive smerter skyldes stimulering av smertereseptorer (nociseptorer) i forbindelse med vevsødeleggelse eller stimuli fra en prosess som kan føre til vevsødeleggelse. Dette er en normal og nødvendig reaksjon på vevsskade. Smerten kan skyldes direkte mekanisk stimulering av nociseptorer eller stimulering via kjemiske substanser som produseres i vevet pga. skaden eller den potensielle vevsødeleggelsen. Ved for eksempel kronisk degenerative tilstander og ved inflammasjon kan smertereseptorene aktiveres over år, og det foreligger da langvarige, nociseptive smertetilstander.

### Nevropatisk smerter

En annen veldefinert gruppe langvarige smertetilstander er nevropatiske smerter som skyldes skade eller sykdom i nervevev, enten i sentralnervesystemet eller i det perifere nervesystemet. Nevropatiske smerter kan være spontane og uavhengige av stimuli, vedvarende, anfallsvis eller utløst av stimuli som vanligvis ikke er smertefulle (allodyni). Eksempler på sentrale nevropatiske smertetilstander er smerter etter hjerneslag og smerter ved multippel sklerose. Eksempler på perifere nevropatiske smerter er slike som skyldes innklemming av perifere nerver, for eksempel ved canalis carpi-syndrom, og smertefulle polyneuropatier ved diabetes mellitus. Postherpetisk nevralgi har både sentrale og perifere komponenter.

### Idiopatiske smerter

De fleste pasientene som oppsøker lege på grunn av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter rapporterer disse uten at legene på en enkel måte kan forstå patogenesen. Siden legen ofte hverken kan gi en klar somatisk eller psykologisk forklaring, er tendensen å benytte nøytrale begrep om disse smertetilstandene, som idiopatisk smerte, medisinsk uforklarte plager og symptomer eller sammensatt symptomlidelse. Eksempler på langvarig, idiopatisk smerte er fibromyalgi, uspesifikke rygg- og nakkesmerter, andre uspesifikke muskelsmerter, tensjonshodepine, irritabel tykktarm med flere.

### Forholdet mellom forskjellige typer langvarige smerter

De opplysningene som foreligger om forholdstall mellom forskjellige typer langvarige smertetilstander, bygger i stor grad på selvrapportering fra befolkningsstudier eller på en rekke enkeltstudier som hver for seg har sett på en eller noen få langvarige smertetilstander. Det er derfor fortsatt stor usikkerhet om fordelingen mellom forskjellige spesifikke og idiopatiske smertetilstander. Det er en vanlig oppfatning at muskel-skjelett-lidelser dominerer, og at de vanligste lokalisasjonene er rygg, nakke, skuldre, hofter og knær.

Det er et stort innslag av sammensatte, idiopatiske smertetilstander som henvises til de tverrfaglige smerteklinikkene. De spesifikke langvarige smertetilstandene blir i større grad henviset til andre instanser innen spesialisthelsetjenesten. Det gjelder for eksempel de nociseptive tilstandene artrose og artritt og de spesifikke nakke- og rygglidelsene der det foreligger rotaffeksjon. Allikevel er det vanligvis et større innslag av nevropatiske smerter i en smerteklinikkpopulasjon enn de ytterst få prosentene i normalbefolkningen.

### **Forholdet mellom langvarige smerter og psykiske lidelser**

Kombinasjonen av langvarige smerter og psykiske lidelser er utbredt. I et representativt utvalg fra den amerikanske befolkningen var forekomsten av psykiske lidelser 29 %, mens 35 % av de som rapporterte langvarige smerter i nakke og rygg rapporterte komorbid psykisk lidelse. Videre viste studien at kombinasjonen av langvarig smerte og psykisk lidelse spiller en vesentlig rolle i å forklare selvrapportert tap av funksjon (7).

### **Referanser**

3. Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study. *Pain* 2011;152(10):2241-7.
4. Rustøen T, Wahl AK, Hanestad BR, Lerdal A, Paul S, Miaskowski C. Prevalence and characteristics of chronic pain in the general Norwegian population. *Eur J Pain* 2004;8(6):555-65.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333.
6. Tall fra Statistikkportalen. Oslo: NAV; 2013. Tilgjengelig fra: <http://www.nav.no/Om+NAV/Tall+og+analyse/Statistikkportal>.
7. McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 2003;106(1-2):127-33.

## 2.3 Omfang av legalt opioidbruk i Norge

For å beskrive forbruksmønsteret for opioider, må det differensieres mellom opioidbruk mot:

- kreftsmerte
- postoperativ smerte,
- annen akutt og subakutt smerte,
- langvarige intraktable smerter som er forskriftsmessig og gir grunnlag for utskrivelse på blå resept
- uklare, langvarige smertetilstander der opioidbruken ikke er forskriftsmessig.

Mens det er stor enighet om en null-målsetning i opioidforbruket for sistnevnte gruppe, er det ikke ønskelig men en tilsvarende nedgang i forbruk for de to førstnevnte gruppene. Tvert i mot viser undersøkelser at det brukes for lite opioider både ved postoperative og kreftrelaterte smerter på norske sykehus.

Ifølge en norsk undersøkelse fikk 470.638 nordmenn utlevert opioider fra apotek i 2007, tilsvarende 9,7% av befolkningen (8). 13.220 personer (2,8 % av alle) fikk opioider for kreftsmerte. Blant personer som ikke hadde kreft, tok 77% bare ut én resept eller mindre enn 50 DDD/år (DDD = Definerte DøgnDoser), mens 15% mottok fra 50 til 200 DDD/år.

Avhengig av definisjon viser en annen studie at det er mellom 0,2 og 1% av den norske befolkningen som bruker opioider fast (9). Nederste grense i den videste definisjonen tilsvarer 2 tabletter kodein-paracetamol/dag (30 mg/500 mg/tablett) paracetamol eller 15 mg morfin oralt/dag. En tredje norsk studie har vist at i underkanten av 2.000 personer gjennom året får en mengde kodein-paracetamol (30-/500 mg/tablett) som tilsvarer 8 eller flere tabletter/dag (10), noe som er over anbefalt dosering og trolig en spesifikk indikator på problematisk opioidbruk.

Det er kun et mindretall av pasientene som bruker opioider fast som mottar refusjon på blå resept (11). Denne diskrepansen innebærer enten at mange pasienter ikke får oppfylt sine trygderettigheter eller at mange pasienter bruker opioider fast uten å fylle kriteriene for refusjon. Pasienter som ikke fyller kriteriene for refusjon på blå resept (se kap 7.6) bør ikke behandles med opioider over tid.

### Referanser

8. Fredheim OM, Skurtveit S, Breivik H, Borchgrevink PC. Increasing use of opioids from 2004 to 2007 - pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *Eur J Pain* 2010;14(3):289-94.
9. Svendsen K, Skurtveit S, Romundstad P, Borchgrevink PC, Fredheim OM. Differential patterns of opioid use: defining persistent opioid use in a prescription database. *Eur J Pain* 2012;16(3):359-69.
10. Fredheim OM, Skurtveit S, Moroz A, Breivik H, Borchgrevink PC. Prescription pattern of codeine for non-malignant pain: a pharmacoepidemiological study from the Norwegian Prescription Database. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(5):627-33.



## 2.4 Relevant klinisk farmakologi

Alle markedsførte opioidholdige analgetika i Norge er  $\mu$ -reseptor-agonister (som gir smertelindring og respirasjonsdepresjon); buprenorfin er i tillegg antagonist på  $\delta$ - og  $\kappa$ -reseptoren. Nalokson fortrenger opioider fra alle reseptorer og er en effektiv antidot. Opioidene har samme type opioidrelaterte bivirkninger (se kap. 2.5). Til tross for sterke likheter, er der likevel noen klinisk-relevante forskjeller, ofte grunnet i farmakokinetiske forhold (12-14).

Klinisk relevante interaksjoner er gjerne farmakodynamiske og gjelder særlig samtidig bruk av andre CNS-dempende stoffer, slik som hypnotika, sedativa eller alkohol, med fare for alvorlige bivirkninger.

### **Svake kortvirkende opioider**

*Kodein* brukes i Norge hovedsakelig i kombinasjon med paracetamol i forholdet 30 mg / 400-500 mg. Maksimumsdosen ved økt smertelindringsbehov bestemmes av paracetamolinnholdet som gir leverskade ved overdosering. Kodein er et «prodrug» hvor ca. 10 % omdannes til morfin via enzymet CYP2D6.

Omtrent 7 % av den kaukasiske befolkningen har redusert evne til å omdanne kodein til morfin, og får dermed manglende smertelindrende effekt av kodein. På den annen side har omtrent 1 % av den kaukasiske befolkningen ultrahurtig metabolisme via CYP2D6, noe som gir forhøyet morfinkonsentrasjon i plasma med økt analgesi og samtidig større risiko for opioid-bivirkninger. Det er etniske forskjeller i CYP2D6-aktivitet, noe som betyr at enkelte grupper har annen risiko for upassende dosering med kodein.

Legemidler som hemmer CYP2D6, kan motvirke effekten av kodein. Enkelte antidepressiva, som paroksetin, er blant legemidler med slik hemmende effekt. Farmakokinetiske interaksjoner kan sjekkes på Statens legemiddelverks interaksjonsdatabase (<http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Interaksjoner.aspx>)

Ved alvorlig leversvikt kan omdannelsen til morfin være nedsatt. Også ved nyresvikt bør kodein unngås. Ved sterkt nedsatt nyrefunksjon skjer en opphopning av metabolitter, inkludert det aktive morfin-6-glukuronid.

*Tramadol* virker via 3 aktive komponenter. Den racemiske modersubstansen utgjøres av 2 enantiomerer som har henholdsvis en serotonerg og en noradrenerg effekt. Den ene enantiomeren omdannes via CYP2D6 til et svakt opioid. Som for kodein, vil omtrent 7 % av den kaukasiske befolkningen ha langsom omdanning til aktiv metabolitt, og får således mindre analgetisk virkning av legemidlet. Tramadol skal ikke kombineres med monoaminoksidasehemmere (MAO), og bør brukes med forsiktighet sammen med trisykliske antidepressiva (TCA), selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og selektive noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) på grunn av fare for serotonergt syndrom. Ved nyre- eller leversvikt elimineres tramadol langsommere og bør ikke brukes ved sterkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### **Svake lengevirkende opioider**

*Tramadol* foreligger også som lengevirkende depotformuleringer. En type depottabletter har særlig langsom frisetting av virkestoffet, som muliggjør én dosering daglig; ellers er dosering hver 12 time vanlig.

### **Sterke kortvirkende opioider**

En rekke sterke opioider foreligger som hurtig- og kortvirkende formuleringer til bruk ved akutte smertetilstander eller ved smertetopper hos kreftpasienter eller andre med kort forventet levetid. Slike preparater er svært sjeldent indisert ved kroniske ikke-kreftrelaterte

smerter (se kap. 2.1, 4.6 og 4.8)

### **Sterke lengevirkende opioider (depotformuleringer)**

*Morfin (depottabletter og depotgranulat til mikstur)* er vanligvis førstevalget ved behandling med sterke opioider. Absorpsjonen ved peroral tilførsel varierer mye, og biotilgjengeligheten ved depottabletter og depotgranulat til mikstur er 10-50 %. Virketiden for depotformuleringene er 8-12 timer. Det vil si at enkelte pasienter trenger 3 daglige doseringer istedenfor 2.

Morfin omdannes i leveren til metabolitter som utskilles renalt, hvorav morfin-6-glukuronid (M6G) er aktiv. Ved svekket nyrefunksjon nedsettes utskillelsen av blant annet M6G, og dose-reduksjon anbefales ved moderat nyresvikt. Hos pasienter med alvorlig nyresvikt bør man unngå morfin. Ved sterkt nedsatt leverfunksjon bør dosen reduseres.

*Hydromorfon (depotkapsler)* er strukturelt nokså likt morfin, men er vesentlig mer potent. Effekt og bivirkninger tilsvarer det man ser ved morfin. Virketiden for depotformuleringen er 13-14 timer, slik at dosering 2 ganger i døgnet anbefales. Legemidlet elimineres hovedsakelig ved omdannelse til antatt inaktive metabolitter i leveren. Elimineringen av hydromorfon nedsettes også ved nyresvikt. Erfaring hos pasienter med lever- eller nyresvikt er begrenset. Slike pasienter vil trenge lavere initialdosering og god oppfølging ved opptitrering av dose.

*Oksykodon (kapsler og depottabletter)* likner morfin, men har bedre biotilgjengelighet peroralt (50-90%) (15). Depottablettene gir terapeutisk plasmakonsentrasjon i omtrent 12 timer og den kliniske dokumentasjonen er basert på dosering 2 ganger i døgnet. Oksykodon omdannes i leveren til metabolitter som antas å ha liten klinisk betydning. Metaboliseringen skjer hovedsakelig via CYP3A4 med bidrag av CYP2D6; og interaksjoner med legemidler som involverer disse enzymene kan ha klinisk betydning. Ved leversvikt øker plasmakonsentrasjonen slik at initialdosen bør reduseres (til omtrent 1/3-1/2 av vanlig dose) og deretter opptitreres under god oppfølging. Ved nyresvikt øker også plasmakonsentrasjonen av oksykodon (ca 50 % økning ved kreatinin-clearance < 60 ml/min), slik at doseringen bør justeres ned.

Oksykodon foreligger også som depottablett kombinert med nalokson. Nalokson binder seg til opioid-reseptorer i tarmen og motvirker opioid-indusert obstipasjon. På grunn av høy first-pass effekt påvirkes den systemiske effekten av oksykodon minimalt.

*Fentanyl (depotplaster)* er et potent syntetisk opioid (omtrent 100 ganger mer potent en morfin) og kan doseres transdermalt med depotplaster. Legemidlet brukes som vedlikeholdsbehandling ved sterk smerte, fortrinnsvis hos pasienter som allerede er tilvendt opioidbruk. Erfaring hos opioid-naive pasienter er begrenset, og ved eventuelt behandlingsstart hos slike pasienter bør laveste initialdose benyttes (12 µg/time). Plasteret skiftes hver 72. time og gir maksimal plasmakonsentrasjon fra 24 til 48 timer etter påsetting. Fentanyl omdannes i leveren via CYP3A4 til norfentanyl og andre inaktive metabolitter. Ved levercirrhose har man påvist økt plasmakonsentrasjon med over 50 % etter en enkeltdose, slik at nedsatt leverfunksjon bør medføre dosereduksjon. Ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon kan man bruke vanlig dosering, mens alvorlig nyresvikt medfører lavere dose-behov. Samtidig bruk av fentanyl og andre legemidler som involverer CYP3A4 kan gi klinisk betydningsfulle interaksjoner, spesielt med risiko for fentanyl-intoksikasjon med CYP3A4-hemmere.

*Buprenorfin (depotplaster)* er en partiell µ-agonist. Agonist-effektene dominerer ved lavere doser, mens høyere doser gir mer antagonistiske effekter på grunn av lang bindingstid til reseptoren. På grunn av den partielle µ-antagonismen kan buprenorfin teoretisk motvirke opioid-effekter, men data viser liten påvirkning for morfin opptil 120 mg daglig parenteralt. Enkelte data kan tyde på at det foreligger en "ceiling"-effekt med hensyn til analgetisk effekt. Effekt-dokumentasjonen for buprenorfin viser god analgesi ved moderate og til dels ved

sterke smerter. Ved transdermal dosering med smerteplaster avgis virkestoffet langsomt med maksimal plasmakonsentrasjon etter 3 dager og varighet over 1 uke, slik at plasteret skiftes hver 7. dag. Buprenorfin metaboliseres i leveren i hovedsak ved glukuronidering og i mindre grad via CYP3A4. Hemmere av dette enzymet vil i noen grad forsterke buprenorfinvirkningen. Moderat leversvikt kan forsterke intensitet og varighet av legemiddeleffekten. Erfaring mangler hos pasienter med alvorlig leversvikt. Nedsatt nyrefunksjon innebærer ingen doseringsendring.

*Tapentadol (depottabletter)* produseres som en enantiomer som har en dobbelvirkning – både som en opioid  $\mu$ -agonist og som en noradrenalin reopptaks-hemmer. Preparatet gis hver 12. time, og det oppnås en tilnærmet steady-state konsentrasjon etter 3.dose. Døgndoser utover 500 mg er ikke undersøkt. Legemidlet ble godkjent i EØS i 2011 til behandling av sterke kroniske smerter, mens det er godkjent til behandling av moderate til sterke smerter i blant annet USA og andre land. Legemidlet er i hovedsak sammenliknet mot oksykodon hos pasienter med moderat til sterke smerter, hvor legemidlene viser seg å ha tilsvarende smertelindrende effekt. Studiene indikerer at gastrointestinale bivirkninger kan være færre for tapentadol. Tilsvarende som for tramadol skal tapentadol ikke kombineres med monoaminoksidasehemmere (MAO), og bør brukes med forsiktighet sammen med trisykliske antidepressiva (TCA), selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og selektive noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) på grunn av fare for serotonergt syndrom. Tapentadol metaboliseres i leveren hovedsakelig ved glukuronidering til inaktive metabolitter som utskilles renalt. Ved moderat nedsatt leverfunksjon bør doseringsintervallet økes til 24 timer og med lavere døgndose. Erfaring mangler hos pasienter med alvorlig leversvikt. Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon innebærer ingen doseringsendring. Erfaring mangler ved alvorlig nyresvikt (16;17).

*Metadon* er nylig godkjent som 5 mg og 20 mg tabletter til behandling av sterke kroniske smerter som kun kan håndteres på en tilfredsstillende måte med opioidanalgetika. Metadon foreligger også som mikstur. I tillegg til å være en effektiv opioid  $\mu$ -agonist, er metadon også en N-metyl-D-aspartatreseptorantagonist (NMDA) med usikker klinisk betydning. Metadon har en lang og varierende halveringstid (10-55 timer, med enkelte større avvik). Den langsomme eliminasjonen kan gjøre legemidlet egnet for kronisk smertebehandling, men variasjonen kan samtidig kan gjøre dosetilpassing krevende. Metadon omdannes i leveren, primært via CYP3A4 og i mindre grad via CYP2D6 og CYP2B6. Dette åpner for en rekke farmakokinetiske interaksjoner. Ved nedsatt leverfunksjon nedsettes metabolismen slik at dosering og effekt må følges nøye. Også nedsatt nyrefunksjon nedsetter dosebehovet. Metadon kan gi hjerterytmeforstyrrelser med forlenget QT-tid og risiko for *torsades de pointes* arytmi (18).

## Referanser

12. Leung R, Kuczyńska J. Which opioids can be used in renal impairment? London: NHS; 2012. Tilgjengelig fra: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Medicines%20Q%20&%20A/Opioids%20in%20RI%20July%202012%20FINAL.doc>
13. FDA Approved Drug Products [database]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration [oppdatert 22 Oct 2013; lest 22 Oct 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
14. Legemiddelsøk [database]. Oslo: Statens legemiddelverk [oppdatert 22 Oct 2013; lest 22 Oct 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx>
15. Fredheim OM, Dale O, Kaasa S, Borchgrevink PC. Morfin eller oxycodone tabletter mot smerte? Tidsskr Nor Legeforen 2010;130(15):1479-81.
16. Palaxia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Yantil retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Tapentadol. Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2012. Decentralised Procedure Public Assessment

Report DE/H/2020-2021/004-008/DC. Tilgjengelig fra:

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5\\_de20200408palexia.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5_de20200408palexia.pdf)

17. Tapentadol (Palexia) for moderate to severe acute pain. *Drug Ther Bull* 2012;50(3):30-3.
18. Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(7):879-89.

## 2.5 Farer og bivirkninger

Restriktiv rekvirering av opioider er ønskelig fordi opioider er vanedannende og har uttalte bivirkninger. Pasienter med langvarige smerter som behandles med opioider står dermed i fare for å utvikle avhengighetssyndrom. Dette gjelder spesielt ved manglende effekt. Hos pasientene som responderer godt på opioidbehandlingen, er denne risikoen mindre.

I kontrollerte studier av opioider i behandling av langvarige smerter er det dokumentert stor variasjon i virkningen på smerter, i gjennomsnitt omkring 30% reduksjon av smerteintensiteten. En norsk oppfølgingsstudie viser at bare en fjerdedel av de som starter opp langtidsbehandling med sterke opioider fortsetter med dette fire år seinere (19). Dette er trolig fordi bivirkninger overskygger den smertelindrende virkningen eller fordi den smerte- og livskvalitetsforbedrende virkningen er for dårlig, eller alternativt, fordi smertetilstanden er blitt bedre.

Opioidindusert gastrointestinal dysfunksjon oppstår ofte med langsom ventrikkeltømming, kvalme, refluks, dyspepsi, og hårdnakket obstipasjon. Obstipasjon må forebygges eller lindres med daglig fibertilskudd og mykgjørende midler som laktulose. Sekresjons- og peristaltikkstimulerende laksantia (bisakodyl eller sennaglykosid) vil ofte være nødvendig én til to ganger per uke. I uttalte tilfeller er det nødvendig med kombinasjon av sterkerevirkende midler (osmotisk laksantium som makrogol og kontaktlaksantium som natriumpikosulfat). Opioidantagonist som bare virker utenfor blod-hjernebarrieren (metylnaltrekson), eller kombinasjoner i depottabletter av sentraltvirkende opioidagonist og opioidantagonist som metaboliseres nesten fullstendig ved første passasje gjennom leveren, kan være effektive i vanskelige tilfeller. Oksykodon kombinert med nalokson som depotpreparat er et slikt legemiddel.

Langvarig opioidbehandling kan også ha negative virkninger på endokrine funksjoner, blant annet med senket testosteronproduksjon og libido hos begge kjønn. Immunologiske funksjoner kan svekkes og stemningsleie kan senkes. Depresjon og nedstemthet (anhedoni) kan vedvare lenge etter seponering av opioidbehandling.

Akutt overdosering med uttalt respirasjonsdepresjon og sedasjon kan også skje i forløpet av en langvarig behandling. (lenke til: <http://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger>)

### Referanser

19. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Mahic M, Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: A study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013;154(11):2487-93.

## 2.6 Skifte av opioider

Det kan være indikasjon for å skifte fra et opioid til et annet når effekten er utilstrekkelig og/eller pasienten opplever uakseptable bivirkninger.

Ved oppstart av opioidbehandling har noen få studier vist at andelen pasienter som oppnår akseptabel balanse mellom effekt og bivirkninger øker når det forsøkes andre opioider hos de pasientene som har en uakseptabel balanse mellom effekt og bivirkninger fra førstelinjeopioidet (15). Legen bør titrere dosen av førstelinjeopioidet til en moderat til høy dose eller til uakseptable bivirkninger før et alternativt opioid forsøkes. Hos pasienter med initialt god effekt av et førstelinjeopioid, men som så har avtagende effekt og/eller behov for økende doser, er det også vist bedret smertelindring ved å bytte til annet opioid. Ingen studier har sammenlignet opioidrotasjon med andre behandlingstiltak hos slike pasienter, og ikke alle pasienter har effekt av å forsøke et annet opioid. Ved opioidrotasjon må man være oppmerksom på at tabeller for ekvianalgesi og konverterings-ratioer kun er veiledende. Det er store interindividuelle forskjeller, og ethvert bytte innebærer risiko for enten underbehandling med økt smerte eller overdosering med mulighet for respirasjonsdepresjon. Mesteparten av forskningen på bytte mellom opioider er gjort hos pasienter med kreftrelatert smerte.

### Referanser

15. Fredheim OM, Dale O, Kaasa S, Borchgrevink PC. Morfin eller oxycodone tabletter mot smerte? *Tidsskr Nor Legeforen* 2010;130(15):1479-81.

## 3 Før oppstart av opioidbehandling

### 3.1 Alternativer til opioider

Når pasienter oppsøker lege for langvarige smerter, er det innledningsvis viktig å formidle at analgetika ikke er hovedbehandlingen mot slike smerter (20;21). Uansett hvilke videre behandlingstiltak det tilslutt velges, bør legen først kartlegge pasientens plager, tanker og atferd i forhold til smertetilstanden. Det er spesielt viktig å identifisere frykt, helseangst og verstefallstenkning samt vurdere nedsatt funksjon og annen endret atferd. Mange pasienter med langvarige, sterke smerter har erfaringsmessig svært mange dramatiske forestillinger og tolkninger som det tar tid å få fram. Først når dette er gjort, kan behandlende helsepersonell imøtegå og bearbeide pasientens oppfatninger av smertens årsaker og konsekvenser for atferd. Målet med disse samtalene, som i hovedsak bør gjennomføres av pasientens fastlege, er at pasienten skal kunne endre tolkninger av smertene og gjenoppta mange av de funksjonene de hadde før de ble syke.

#### **Ikke-medikamentelle tiltak**

Det bør alltid settes inn ikke-medikamentelle tiltak for pasienter med langvarige smerter. Dette er tiltak som har som mål å bidra til bedret psykisk, fysisk og sosial funksjon, økt opplevd kontroll, bedret søvn og eventuelt mindre smerteplage. Også hos pasienter som mottar langvarig behandling med opioider, er de ikke-medikamentelle tiltakene sentrale. Eventuelle opioider er et supplement til ikke-medikamentell behandling, ikke et alternativ.

**Fysisk aktivitet** - Generell aktivitet og veiledet trening bidrar til økt funksjon og/eller smertelindring hos en stor andel pasienter (22). Aktiviteten bør være individuelt tilpasset, og fortrinnsvis veiledet av fastlege eller fysioterapeut. Inaktivitet er i seg selv en forverrende faktor.

**Psykologiske tilnærminger** har en viss effekt som holder seg over lengre tid. Det synes å være sentralt å gi pasienten en opplevelse av å kunne kontrollere konsekvensene av plagene. Ulike former for kognitiv atferdsterapi og motiverende intervjuing har vist seg egnet (23).

**Avspenning** brukes blant annet i forbindelse med kognitiv atferdsterapi og fysioterapi. Det er en gjennomgående klinisk erfaring at avspenning kan bidra til redusert smerteplage og økt opplevd kontroll. Systematisk forskning på området er ikke god nok.

**TENS (transcutan elektrisk nerverestimulering)** kan virke smertelindrende og bidra til bedre fysisk funksjon. Best effekt har behandlingen når pasienten får informasjon/ opplæring og oppfølging av terapeut med optimale kunnskaper om TENS. Studier viser god lindring ved nevropatiske smerter (24). TENS brukes også ved ledd- og muskulære smerter.

#### **Medikamentelle alternativer**

- *Norsk Legemiddelhåndbok (lenke) (25)*

#### **Nociseptive smerter**

- Ikke-opioidholdige analgetika:
  - Paracetamol/NSAID

### **Nevropatisk smerte. Co-analgetika:**

- Antidepressiva: TCA, SSRI, SNRI, Amitriptylin
- Antiepileptika: Karbamazepin, gabapentin, pregabalin
- Lokalbehandling
- Lidokainplaster
- Capsaisin plaster og krem

### **Referanser**

20. *Chronic pain syndromes. BMJ Best Practice [database]. London: BMJ Publishing group [oppdatert 9 Oct 2013; lest 21 Jan 2014]*
21. *Rosenqvist EWK. Overview of the treatment of chronic pain. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [oppdatert 26 Sep 2013; lest 21 Jan 2014]*
22. *Bahr R, red. Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/aktivitetshandboken-fysisk-aktivitet-i-forebygging-og-behandling/Publikasjoner/aktivitetshaandboka.pdf>.*
23. *Steiro A, Strøm V, Dahm KT, Reinart LM. Psykologisk behandling ved kroniske smertetilstander. Oslo: Kunnskapssenteret; 2012. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 18-2012. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/psykologisk-behandling-ved-kroniske-smertetilstander>*
24. *Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010;74(2):173-6.*
25. *Norsk legemiddelhandbok. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2013. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/>.*



## 3.2 Seleksjon av pasienter

En strukturert, langvarig behandling med opioider kan være aktuelt for en selektert gruppe pasienter. Det er en forutsetning at fastlege er involvert i beslutningen og er villig til å følge opp behandlingen. Indikasjonene er:

- Pasienten må ha sterke, langvarige smerter.
- Smertetilstanden og pasientens totale livssituasjon skal være nøye kartlagt. Pasienten må ha nødvendig innsikt og evne til ansvar.
- Pasientens livskvalitet, fysiske og psykiske funksjonsevne må være vesentlig redusert på grunn av smertetilstanden.
- Mulig kausal behandling og rehabiliteringstiltak skal være utprøvd.
- Andre ikke-medikamentelle og legemidler må være utprøvd.
- Kroniske smertetilstander som vanligvis responderer best på opioidbehandling er de som har påvisbar årsak, slike som artrose, kroniske sårddannelser, osteoporose og noen nevrologiske smertetilstander.
- (Unntaksvis kan det være aktuelt å prøve ut opioidbehandling ved noen smertetilstander der årsaken er uklar.)
- En del pasienter med sterke langvarige smerter bør allikevel vanligvis ikke bruke opioider fast, selv om alle andre muligheter er utprøvd, fordi opioider virker dårlig og sannsynlig vil påføre dem enda et problem. Eksempler er:
  - Pasienter med store, sammensatte psykososiale problem i tillegg til sin smertetilstand.
  - Pasienter med uklare, generaliserte kroniske smertetilstander.
  - Kronisk hodepine, blant annet tensjonshodepine.
  - Pasienter som er avhengig av andre vanedannende legemidler eller stoffer.
- Pasienter som starter på et standardisert opioidregime, bør seponere andre vanedannende legemidler.
- Overfor yngre pasientene bør forsiktighet og årvåkenhet utvises, (se nedenfor) og da er det spesielt viktig at vurderingene skjer i samråd med fastlegen.
- Opioidbehandling er aktuelt som smertebehandling til eldre, men de er i større grad utsatt for bivirkninger (se nedenfor)
- For eldre pasienter med avklart smerteproblem av langvarig karakter, kan allmennlege initiere prøvebehandling, følge opp et fast opioidregime og søke om blåreseptdekning.
- Ved tvil om pasienter skal bruke opioider, bør pasienten vurderes ved en tverrfaglig smerteklinikk.

### 3.3 Eldre pasienter

Eldre pasienter rapporterer smerte oftere enn yngre. Artrose og andre muskel/skjelett-smerter er vanligste årsak til smertene (26).

Paracetamol er førstevalg som smertelindrende legemiddel til eldre. Systemiske NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler) bør unngås på grunn av betydelig øket risiko for alvorlige bivirkninger som gastrointestinal blødning og forverring av hjertesvikt og nyresvikt. Trisykliske antidepressiva (TCA) anbefales vanligvis heller ikke på grunn av antikolinerg effekt og risiko for delirium (27). Antiepileptika i lav dose kan være aktuelt ved nevropatiske smerter (link til nevropatiske smerter)

Lidocain-plaster og NSAID-gel lokalt kan forsøkes før systemisk behandling der hvor det er aktuelt. Hos eldre med sterke smerter er opioider ofte et alternativ, hvis paracetamol og lokalbehandling ikke gir tilstrekkelig effekt. Som hos andre aldersgrupper er ikke langtidseffekter av opioider godt dokumentert. Bivirkninger av opioider kan være mer uttalte hos eldre. Obstipasjon kan ofte være ekstra vanskelig på grunn av liten aktivitet og dehydrering. Opioider kan også gi kognitive effekter og bidra til utvikling av delirium. Opioider er ett av flere legemidler som kan øke risikoen for fall, spesielt i kombinasjon med benzodiazepiner og andre psykotrope legemidler og alkohol (27) Ved rekvirering av opioider til eldre er det viktig å starte med lav dose, trappe opp svært langsomt og vurdere nøye effekten av eventuelt redusert lever- og nyrefunksjon («start low, go slow») (26).

Lengevirkende opioider anbefales ved jevne smerter, men hos pasienter med vesentlig aktivitetsutløste smerter kan vanlige opioidtabletter være et alternativ. Dokumentasjon på forskjeller mellom legemidlene er svak.

#### Referanser

26. *American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. Pain Med 2009;10(6):1062-83.*
27. *STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions): screeningverktøy for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre. Oslo: Den norske legeforening; 2010. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/PageFiles/2465/her.doc>.*

### 3.4 Yngre pasienter

Rekvirering av opioider ved langvarig smerte hos unge (de under 30 år) medfører økt risiko for bruk av opioider i svært mange år og dermed for et problematisk opioidbruk. Bruk av opioider til barn og tenåringer er såpass spesielt og sjeldent at det ikke omfattes av denne veilederen. En prøveperiode kan vurderes hvis følgende kriterier er oppfylt:

- Det skal foreligge en veldefinert nociseptiv eller nevropatisk smertetilstand.
- Smertetilstanden medfører en betydelig nedsatt livskvalitet
- Ikke-opioide behandlingsalternativer har ikke hjulpet tilstrekkelig.
- Risiko for problematisk opioidbruk er vurdert som lav.
- Tett oppfølging er en forutsetning.
- Det skal være regelmessige konsultasjoner mellom fastlege og organspesialist og/eller tverrfaglig smerteklinikk.

Risikofaktorer for problematisk opioidadferd hos unge er:

Få år på skole og mye fravær, risikopreget adferd, alvorlig depresjon, regelmessig bruk av cannabis eller alkohol.

Problematiske opioidbruk og overdoser kan reduseres:

- Opplæring av pasient og familie. Aldri ekstra doser.
- Være spesielt årvåken på at det brukes som forskrevet.
- Titrer sakte
- Unngå kombinasjon med benzodiazepiner
- Strukturert opioidbehandling med behandlingsavtaler og behandlingsmål.
- Hold doseringen lav.
- Eventuell kontroll gjennom urinprøver.
- Vurder å avslutte behandlingen hvis behandlingen ikke gir bedret funksjon og/eller vesentlig reduksjon i smerte.
- Søk hjelp hos helsearbeidere med erfaring i ungdomsarbeid.
- Suppler behandlingen med annen relevant ikke-medikamentell behandling.

### 3.5 Somatisk komorbiditet

- Lungesvikt med forhøyet pCO<sub>2</sub> vil oftest være en kontraindikasjon. Eventuelt gjennomføres behandling i samråd med lungelege.
- Ved nyresvikt vil morfin være kontraindisert. (se kap 1.4)
- Alvorlig lever og/eller nyresvikt vil gjøre opioidbehandling vanskelig og bør eventuell gjennomføres i samråd med organspesialist. (se kap1.4)
- Søvnapne vil medføre økt risiko ved opioidbehandling.
- Ved kognitive forstyrrelser øker komplikasjonsfarene.
- Alkoholmisbruk og illegal legemiddelbruk vil ved samtidig opioidbruk forsterke farene for opioidoverdose og dødsfall.

### 3.6 Pasienter med psykiske problemer og lidelser

Det er en høy forekomst av angst og depresjon blant personer med langvarige smerter. Behandlende helsepersonell bør vurdere om pasienten har psykiske plager, og sette inn tiltak i forhold til disse, før oppstart av opioider vurderes.

Langvarig bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika, som er svært vanlig blant opioidbrukere, øker faren for utvikling av avhengighetssyndrom.

Opioidene kan ha en dempende effekt på angst og annet psykisk ubehag. I dette ligger det en økt fare for utvikling av problematisk opioidbruk eller avhengighetssyndrom. Pasienter med ulike psykiske vansker har derfor større sjanse for å utvikle problematisk bruk av opioider. Behandling bør først rettes mot disse forholdene, og det kan eventuelt opprettes samarbeid mellom distriktpsykiatrisk senter (DPS), tverrfaglig smerteklinikk og fastlege.

Ved posttraumatisk stresslidelse (PTSD) er det stor fare for utvikling av avhengighetssyndrom. Det er også en økt risiko ved angst og depresjon.

- Det er høyere forekomst av angst (28) og depressive plager (29) blant pasienter med kroniske smerter som får opioider. De er mer hemmet i funksjon og er større forbrukere av helsetjenester enn andre (30). Depressive symptomer er også assosiert med økt forekomst av problematisk opioidbruk.
- Det er høye forekomster av avhengighetssyndrom blant personer med posttraumatisk stresslidelse (PTSD). En australsk survey (10.641 respondenter) viste at 34,4% av personene med PTSD hadde et avhengighetssyndrom, en stor andel av dem knyttet til opioider (31).

#### Referanser

28. Colasanti A, Rabiner EA, Lingford-Hughes A, Nutt DJ. Opioids and anxiety. *J Psychopharmacol* 2011;25(11):1415-33.
29. Grattan A, Sullivan MD, Saunders KW, Campbell CI, Von Korff MR. Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Ann Fam Med* 2012;10(4):304-11.
30. Ballantyne J, Sullivan M. Is chronic opioid therapy comfort care? I: Tracey I, red. *Pain 2012: Refresher Courses, 14th World Congress on Pain*. Seattle, WA: IASP Press; 2012. s. 307-11.
31. Mills KL, Teesson M, Ross J, Peters L. Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):652-8.

### 3.7 Pasienter med ruslidelse

Mange pasienter med rus- og alkoholalidelser har smerteproblemer. For enkelte har smerteplage medført opioidbehandling og påfølgende avhengighetssyndrom. Opioider er generelt ikke indisert for personer med avhengighetssyndrom. Dersom opioider skal vurderes benyttet (bør være i unntakstilfeller) må kriteriene være strenge og tett oppfølging være påkrevd.

Hvis det allikevel er nødvendig med opioidbehandling hos personer med avhengighetssyndrom eller problematisk bruk, bør det brukes depotpreparater. Etter akuttbehandling av smerter på sykehus med sterke analgetika, må sykehuslegen ta ansvar for at det finnes en plan for nedtrapping i epikrisen som sendes til fastlegen.

Det bør settes inn behandling mot avhengighetssyndrom før det gis behandling av smerteproblemet. Dette kan gjøres som et samarbeid mellom rusmedisin, tverrfaglig smerteklinikk og fastlege. Generelt bør den instans i helsevesenet som har satt i gang opioidbehandling og påført en person problematisk bruk eller et avhengighetssyndrom ta ansvar for å hjelpe slik at forbruket kommer under kontroll.

Pasienter med rusavhengighet skal også gis god smertebehandling, men opioidbehandling skaper ytterligere problemer. Et samarbeid mellom ruspoliklinikk og tverrfaglig smerteklinikk vil være nødvendig og pasienter bør henvises til en universitetspoliklinikk. Et samarbeid som minimum omfatter rusmedisin, tverrfaglig smerteklinikk og fastlege vil være nødvendig. Hvis det er nødvendig med opioidbehandling hos personer med avhengighetssyndrom, bør det brukes depotpreparater med lavt potensiale for misbruk.

### 3.8 LAR-pasienter

Personer som på grunn av avhengighet til opioider er i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) behandles med en substitusjonsdose av metadon, buprenorfin (Subutex) eller buprenorfin/nalokson (Subuxone). I LAR titreres dosen av substitusjonsopioidet slik at pasienten oppnår tilstrekkelig reseptorstimulering til å unngå abstinenser.

Selv om dosene i LAR er relativt høye, gir disse opioiddosene, hvis de er riktig titrert, ingen smertelindrende effekt slik at det må rekvireres andre legemidler i tillegg. Pasienter i LAR har dårligere helse enn den generelle befolkningen og forekomsten av kronisk smerte er derfor sannsynligvis høyere enn i normalbefolkningen. Pasienter som har hatt et skadelig bruk av opioider over lang tid vil ofte være vanskelige å smertelindre med opioider. Og hos disse pasientene er det også bekymring for at opioidbehandling av akutt eller kronisk smerte kan bidra til redusert rusmestring. Det er derfor svært viktig at legen i forkant av opioidbehandling for en smertetilstand forsøker ikke-opioidholdige analgetika og i ikke-medikamentell behandling. Dersom opioidbehandling vurderes for en langvarige smerter hos en pasient i LAR, må det skje i et samarbeid mellom lege ved smerteklinikk, lege i LAR-tjenesten og fastlegen.

Det vil vanligvis være mest hensiktsmessig å bruke samme opioid til substitusjonsbehandling og til smertebehandling (32). Det innebærer at doseringen blir høyere enn ved vanlig substitusjonsbehandling. Fordi det terapeutiske intervallet (serumkonsentrasjon) synes å være smalere for smertebehandling enn for substitusjonsbehandling, vil det ofte være nødvendig å dosere to til fire ganger daglig i smertebehandling.

For mer om behandling av LAR-pasienter vises det til LAR-retningslinjen (<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet/Sider/default.aspx>.)

#### Referanser

32. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Nordstrand B, Clausen T, Skurtveit S. Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: a pharmacoepidemiological study. *Drug Alcohol Depend* 2011;116(1-3):158-62.

### **3.9 Pasienter som har langvarige smerter etter vellykket kreftbehandling**

En del pasienter som har blitt behandlet vellykket for kreft fortsetter å ha smerter og/eller å bruke opioider. Det kan være smerter på grunn av behandlingen eller mer vanskelig forklarbare smerter. Hvis pasienten fortsetter å bruke opioider etter at kreftsykdommen anses for å være kurert må det gjøres en individuell vurdering i samråd med lege som har behandlet kreftsykdommen.

Pasienten skal i størst mulig grad gå tilbake til et normalt liv og bør, hvis det ikke foreligger sterke og spesifikke smerter, trappe ned og slutte med opioider (se kap. 5.6). Hvis det foreligger sterke, kroniske smerter som følge av strålebehandling, cytostatika eller operasjon, derimot, kan det vurderes å etablere et fast opioid-regime. Vanligvis bør man stille inn dosen med henblikk på lange leveutsikter og et lavere nivå enn da pasienten hadde aktiv kreftsykdom. Hvis pasienten har fått raskt virkende opioider i tillegg til opioidbehandling med depotpreparater, bør disse avsluttes. (Se kap. 5.3 og 5.7).



### 3.10 Gravide og ammende

Legen bør gi den gravide som bruker opioider informasjon om fordeler og ulemper ved vedvarende opioidbehandling under svangerskapet (33). Legen bør oppmuntre kvinnen til å bruke lavest mulig dosering og helst bør opioider nedtrappes og seponeres i løpet av svangerskapsuke 14 til 32, med mindre de potensielle fordelene ved fortsatt opioidbehandling er større enn ulempene (34). Behandling skal foregå med tett oppfølging av gynekolog og/eller smerteklinikk. Det må utarbeides en plan for hvordan eventuelle abstinenser hos barnet skal behandles etter fødsel, hvis rekvirering av opioider fortsetter til termin.

Legen må nøye kartlegge kvinnens bruk av opioider (forskrevne og/eller illegale) under svangerskapet. Mesteparten av litteraturen som omhandler bruk av opioider under svangerskapet er for kvinner i LAR (legemiddelassistert behandling). Det er ingen prinsipiell forskjell på legemidlene benyttet i LAR; metadon eller buprenorfin og andre opioider. Behandlingen av den enkelte kvinne og rådene som gis til henne, vil avhenge av den totale situasjonen kvinnen befinner seg i, inkludert grad av opioidavhengighet og andre eventuelt kompliserende faktorer (33;34).

#### Referanser

33. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. *Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain*. *J Pain* 2009;10(2):113-30.
34. *Nasjonal retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering(LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder*. Oslo: Helsedirektoratet; 2011. IS-1876. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-lar-og-oppfolging-av-familiene-frem-til-barnet-nar-skolealder/Publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-lar-og-oppfolging-utgave-som-trykkes-lar-15-mars.pdf>

## 4 Ved oppstart av behandling

### 4.1 Definere felles behandlingsmål

Pasienten og legen bør snakke om hvilke forventninger og tanker pasienten har omkring sin opioidbehandling. Målet med smertebehandlingen bør fokusere på at pasienten skal få økt sosial og fysisk funksjon og bedre livskvalitet enn på reduksjon av smerte. Ved at legen får fatt i pasientens tanker omkring behandlingen, økes pasientens forståelse og etterlevelse. Behandlingsmålene bør så langt det er mulig settes av pasienten selv i samtale med legen. Pasienten skal være enig i at disse må oppnås og vedlikeholdes for at opioidbehandlingen skal fortsette.

Behandlingsmål kan være:

- En generell bedring i velbefinnende og livskvalitet
- En bedring i fysisk funksjon
- En bedring i mental funksjon
- En bedring i sosial funksjon
- Redusert smerteintensitet

Målet skal være klart definert før oppstart av behandlingen. Behandlingsmålet bør så langt det er mulig settes av pasienten selv i samtale med legen. Behandlingsmålene bør fokusere primært på bedring av funksjonsnivå enn på reduksjon av smerte. Bedring av funksjon kan eksempelvis handle om bedring av mental, fysisk og/eller sosial funksjon. Pasienten og legen bør bli enige seg i mellom om konkrete mål på bedring av funksjonsnivå.

Det henvises til 6.2 Evalueringsverktøy: Utdrag fra Norsk smerteforenings minimumsspørreskjema (<http://www.norsksmerteforening.no/Smerteskjema.php>)

## 4.2 Informasjon og kommunikasjon

### **Samtale mellom pasient og lege ved oppstart av opioidbehandling**

#### *Kartlegging av pasientens og nære familiemedlemmers psykiske status*

Ved oppstart bør legen snakke med pasienten om psykiske status særlig med hensyn til angst, depresjon, tidligere erfaringer med vanedannende stoffer, og psykiske traumer. Det er også viktig å kartlegge disse fenomenene i pasientens nære familie.

### **Varighet og avslutning av behandlingen**

Legen og pasienten bør bli enige om hvor lenge behandlingen skal vare og i hvilke tilfeller behandlingen bør trappes ned og/eller avsluttes. Tema som toleranseutvikling, forverring/bedring av smerter, doseøkning, dosereduksjon og problem ved bråseponering, er naturlig å komme inn på under dette punktet.

### **Bivirkninger**

«Pasienten skal informeres om mulige risikoer og bivirkninger ved behandlingen» (Pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2; <http://lovdata.no/all/tl-19990702-063-003.html#3-2>), faren for avhengighetssyndrom, obstipasjon, vanligvis forbigående bivirkninger som kvalme, dødsighet. Før langstidsbehandling settes i gang bør det også informeres om mulig senbivirkninger som hormonelle forstyrrelser, negativ påvirkning av mentale funksjoner. Samtalen om bivirkninger bør handle om korttids- og langtidseffekter. Pasienten bør rådes til å unngå bråseponering selv om bivirkninger oppstår.

Bruk av andre legemidler samtidig: Legen bør informere pasienten om mulige følger ved samtidig legemiddelbehandling til opioider, spesielt andre legemidler i reseptgruppe A og B samt alkohol.

### **Graviditet og amming**

Hvis aktuelt skal legen informere pasienten om risikoer forbundet med opioidbehandling under graviditet og amming.

### **Bilkjøring**

Legen skal informere pasienten om at:

- ved opioidbruk og samtidig bruk av andre beroligende eller bedøvende midler eller legemidler er **ikke** førerkortforskriftens helsekrav oppfylt.
- Ved bruk av opioider er det ikke tillatt å kjøre bil de første 2 ukene etter oppstart av legemiddelbruk eller ved doseøkninger.
- døgndoser over 300 mg morfinekvivalenter er som regel ikke forenlig med å kjøre bil.
- Legens har meldeplikt på brudd på førerkortforskriftens helsekrav (helsepersonellovens § 34, (<http://www.lovdata.no/all/tl-19990702-064-006.html#34>), Førerkortforskriftens helsekrav §2 nr. 5 (<http://www.lovdata.no/for/sf/sd/td-20040119-0298-015.html>))

### **Oppfølging av pasienten**

Første oppfølgingssamtale bør skje etter 4-6 uker (se kap 4.3). Pasienten og legen må bli enige om oppfølging av behandlingen så sjeldnere samtaler etter hvert som dosen er riktig innstilt og funksjonsnivået bedret.

### **Dokumentasjon i journal**

Oppstartssamtalen med pasienten skal dokumenteres i pasientens journal. Man bør være særlig nøye med å dokumentere behandlingsmål og kriterier for henholdsvis å fortsette behandlingen og å trappe ut behandlingen. Det vises her til journalføringsplikten i Helsepersonellovens § 39 (<http://www.lovdata.no/all/hl-19990702-064.html#39>) og Forskrift om pasientjournal (<http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20001221-1385.html>) .

### 4.3 Prøvebehandling

- Når pasienten starter opp med et sterkt opioid eller med en høy dose med et svakt opioid vil en prøveperiode på 4-6 uker kunne gi svar på om opioidbehandling vil gi positive virkninger for pasientens smertetilstand, funksjonsevne og livskvalitet.
- Fastlegen og pasienten skal sammen delta i vurderingen og beslutningen om oppstart og oppfølging av en prøveperiode med opioidbehandling, og om denne i neste omgang skal forlenges (lenke: Pasient- og brukerrettighetsloven <http://www.lovdato.no/all/nl-19990702-063.html>).
- Pasienten skal informeres grundig skriftlig og muntlig om virkninger og bivirkninger av langvarig behandling med opioider (lenke: Pasient- og brukerrettighetsloven <http://www.lovdato.no/all/nl-19990702-063.html>). Det henvises her til måter å gi muntlig (se over) og skriftlig informasjon pasientinformasjon/Kap 7.1. Dette skal dokumenteres i journalen sammen med vurderingen som ligger til grunn for at behandlingen fortsettes etter prøveperioden (lenke: Pasientjournalforskriften <http://www.lovdato.no/for/sf/ho/xo-20001221-1385.html>).
- En forutsetning for meningsfull prøvebehandling er at behandlingsmålene er tydelig definerte.
- Som ledd i prøvebehandlingen kan det være aktuelt å titrere dosen inntil effekt eller bivirkninger.

#### 4.4 Svake, kortvirkende opioider

- Hvis dosen med kortvirkende, svake opioider ut over en minstedøgn-kontinuerlig dose må økes, bør et strukturert opplegg slik som beskrevet for lengevirkende opioider, innføres. Det vil si prøvebehandling med definerte behandlingsmål og systematisk evaluering av effekt og bivirkninger.
- En del pasienter med sterke, langvarige smerter har betydelige smertevariasjoner og ikke behov for full døgndekning med opioider. Eksempler er smerter i forbindelse med fysisk aktivitet og/eller nattlige smerter. Ved smerter utløst av fysisk aktivitet er et alternativ å bruke korttidsvirkende opioider. Alternativet ved nattlige smerter er en 10-12 timers depottablett om kvelden.
- Hvis kodein virker dårlig, er det viktig å være klar over at nesten 10 % av den kaukasiske befolkningen har redusert metaboliseringsevne til morfin. For tramadol er det tilsvarende problemer når det gjelder genetiske forskjeller i leverens enzymaktivitet. (se kap 1.4)
- Tramadol, som har tilsvarende vanedannelse som kodein, finnes også som depotpreparat.
- Dosene bør ikke overskride 240 mg kodein tilsvarende åtte kodein/paracetamol tabletter (30 mg/400-500 mg) eller 300 mg tramadol per døgn. Dette på grunn av faren for henholdsvis paracetamoltoksisitet og serotonergt syndrom, men også på grunn av faren for utvikling av problematisk opioidbruk.

#### 4.5 Sterke, lengevirkende opioider

- Hos pasienter som ikke er vant til å bruke opioider (opioid-naïve) er egnede startdoser
  - 10-20mg x 2 morfin depottabletter.
  - 5-10 mg x 2 oksykodon depottabletter.
  - 5-10 mikrogram per time buprenorfin plaster (7 dagers varighet).
  - Fentanyl plaster (omkring 3 dagers varighet) 12 mikrogram per time er mer potent og bør benyttes med forsiktighet. [hyperlenker: tabell for konvertering – tabell for ekvianalgesi].
- Hvis pasienten på forhånd har brukt kortvirkende, svake opioider, trengs erfaringsmessig opp til 50-100 % høyere doser enn de som angis over.
- Ved bruk av lengevirkende sterke opioider bør man vanligvis ikke kombinere med andre opioider (se kap 4.7).
- Pasienter som tross full dekning med adekvat lengevirkende opioid har intense smertetopper, bør fortrinnsvis behandles med et tillegg av ikke-opioidholdige analgetika eller ikke-medikamentelle tiltak. Ved spesielt vanskelige tilfeller bør slike pasienter henvises til en tverrfaglig smerteklinikk.
- Det er svært sjeldent indikasjon for å bruke sterke kortvirkende opioider ved behov for langvarig ikke-kreftrelaterte smerte. Når det gjøres – bør det være i samarbeid med tverrfaglige smerteklinikker ved universitetssykehus.

## 4.6 Kortvirkende vs. lengevirkende opioider

Ved lave døgndoser kan det være akseptabelt å bruke kortvirkende svake opioider ved behov. Ved høyere døgndoser (døgnkontinuerlig bruk) er det vanligvis indisert å velge depotformuleringer av sterke opioider, men det vil i sjeldne tilfeller i stedet kunne være aktuelt å bruke sterke, kortvirkende. Dette er spesielt indisert ved smerter som varierer mye i løpet av døgnet. Se kap. 4.5 Sterke, lengevirkende opioider om egnede behandlingsregimer.

Opioider finnes i hovedsak i to typer formuleringer: 1) normalformuleringer som gir en forholdsvis kortvarig, men hurtig innsettende effekt; 2) depotformuleringer (vanligvis tabletter eller plastre) som gir en langvarig og stabil, men langsommere innsettende effekt. De fleste retningslinjer for opioidbehandling ved kroniske ikke-kreftrelaterte smerter anbefaler bruk av depotformulering. Kunnskapsgrunnlaget er begrenset, men det er gjort noen randomiserte kontrollerte studier (35-42). Disse studiene som har randomisert mellom å bruke samme døgndose av samme opioid i to ulike formuleringer, har ikke vist forskjeller i effekt eller bivirkninger. Imidlertid er oppfølgingstiden for kort til å vurdere om de ulike behandlingene innebærer forskjell i risiko for utvikling av avhengighetssyndrom over tid. Faren for utvikling av avhengighetssyndrom er hovedargumentet for depotformuleringer. Det finnes også en studie (43) som har sammenlignet depotformulering brukt etter klokka med en normalformulering av enten samme opioid eller et annet opioid brukt ved behov. Ved et slikt studiedesign er det ikke mulig å vite om forskjeller i effekt og bivirkninger skyldes ulik formulering, ulik døgndose eller eventuelt ulikt virkestoff. Også denne studien har for kort observasjonstid til å sammenligne risiko for utvikling av avhengighetssyndrom. Imidlertid har enkelte studier vist at døgndosen ved bruk av kortvirkende ved behov er lavere. Dette taler for at det hos utvalgte pasienter som ikke har behov for døgnkontinuerlig medisinering eller som bare bruker opioider i kortere perioder, kan vurderes å bruke kortvirkende opioider i stedet for å bruke depotformuleringer. I slike tilfeller vil det være svake opioider som er mest aktuelt. Det er svært sjeldent indisert å bruke sterke kortvirkende opioider ved behov for kroniske ikke-kreftrelaterte smerter.

### Referanser

35. Gostick N, Allen J, Cranfield R, Currie J, Grillage M, Hildebrand PJ. A comparison of the efficacy and adverse effects of controlled-release dihydrocodeine and immediate-release dihydrocodeine in the treatment of pain in osteoarthritis and chronic back pain. I: *The Edinburgh symposium on pain control and medical education : proceedings of a symposium sponsored by Napp Laboratories, held in Edinburgh, October 1988.* London: Royal Society of Medicine Services; 1989. s. 137-43.
36. Pedersen L, Borchgrevink PC, Riphagen E, Fredheim O. Long or short acting opioids for chronic non-malignant pain? A qualitative systematic review. *Acta Anaesthetica Scandinavica.* Under publisering 2014.
37. Pedersen L, Borchgrevink PC, Breivik HP, Fredheim OM. A randomized, double-blind, double-dummy comparison of short- and long-acting dihydrocodeine in chronic non-malignant pain. *Pain* 2013;Dec 15 [Epub ahead of print]
38. Sorge J, Stadler T. Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clin Drug Investig* 1997;14(3):157-64.
39. Raber M, Hofmann S, Junge K, Momberger H, Kuhn D. Analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release capsules in patients with moderate to severe chronic low back pain. *Clin Drug Investig* 1999;17(6):415-23.
40. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26(4):862-9.
41. Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol*

2002;29(10):2196-9.

42. *Etropolski MS, Okamoto A, Shapiro DY, Rauschkolb C. Dose conversion between tapentadol immediate and extended release for low back pain. Pain Physician 2010;13(1):61-70.*

43. *Beaulieu AD, Peloso P, Bensen W, Clark AJ, Watson CP, Gardner-Nix J, et al. A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. Clin Ther 2007;29(1):49-60.*



#### 4.7 Flere opioider samtidig?

Det er vanligvis ikke indikasjon for å kombinere to ulike opioider, verken to ulike formuleringer av samme virkestoff eller to ulike virkestoff.

Kombinasjoner med to ulike opioider eller to ulike opioidformuleringer kan være aktuelt av to årsaker. Enten farmakodynamiske årsaker, eller på grunn av farmakokinetiske forskjeller mellom preparatene.

Kombinasjonsbehandling begrunnet i farmakodynamiske mekanismer er det gjort enkelte studier av i behandling av kreftsmerte og postoperativ smerte. I de studiene er depotformuleringer av to preparater eller injeksjonsformuleringer av to preparater kombinert. Dokumentasjonen for nytte av slik kombinasjonsbehandling sammenlignet med monoterapi er svært sparsom i disse pasientpopulasjonene og det mangler studier på pasienter med langvarige ikke-kreftrelaterte smerter. Slik behandling må derfor regnes som eksperimentell ved behandling av langvarig ikke-kreftrelaterte smerte og bør ikke initieres utenfor de tverrfaglige smerteklinikkene ved universitetssykehus som kan drive forskning på om dette har noe for seg.

Kombinasjonsbehandling med to opioider/formuleringer med forskjellig farmakokinetisk profil begrunnes i et ønske om å kombinere basisbehandling ("grunnsmering") med et depotpreparat med et opioid med kortere virketid for å behandle smertetopper. Slik kombinasjonsbehandling er veletablert praksis ved kreftsmerte og ved postoperativ smerte. Ved behandling av kreftsmerte omtales plutselige og kortvarige økninger i smerteintensitet som gjennombruddssmerte.

Ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerte er det derimot ingen enighet om å bruke begrepet gjennombruddssmerte om endringer i smerteintensitet, og begrepet bør derfor ikke brukes i denne pasientgruppa. Mens kombinasjonsbehandling med depotformulering og kort- og hurtigvirkende formulering skal gis rutinemessig ved kreftrelatert smerte, er slik kombinasjonsbehandling ikke regnet som god praksis ved kroniske ikke-kreftrelatert smerter. Årsaken er at i denne pasientpopulasjonen er det erfart at kort- og hurtigvirkende formuleringer i vesentlig større grad enn depotformuleringer disponerer for utvikling av avhengighetssyndrom. En slik utvikling ville imidlertid ta lang tid, og er derfor ikke mulig å studere i kliniske randomiserte kontrollerte studier. Altså er dette rådet som går igjen i de aller fleste retningslinjer på feltet, basert på et føre-var prinsipp.

#### 4.8 Plan for smertetopper og forverring

Det bør ikke gis sterk kortidsvirkende opioider på toppen av lengevirkende opioider. Pasienter som skal bruke lengevirkende opioider til faste tider og som er engstelig for smertetopper og forverring, bør i stedet få god informasjon og opplæring i mestringsferdigheter med vekt på opplevelse av trygghet.

Mange pasienter som har ønske om å starte et regime med lengevirkende sterke opioider tatt til faste tider, vil spørre om hva man skal gjøre når det kommer ekstra sterke smerter. Som oftest har disse i forkant brukt svake, kortvirkende opioider og er vant med å møte smertetopper med inntak av tablett.

I noen tilfeller vil en kombinasjon med et depotopioid og paracetamol og/eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) ved behov være nyttig, men enkelte pasienter vil reise spørsmål om å få bruke kortvirkende sterke opioider i tillegg. Disse pasientene må forklares at en slik kombinasjon erfaringsmessig øker sjansen for rask eskalering slik at legemiddelbruken kommer ut av kontroll. Faren for problematisk opioidbruk og avhengighetssyndrom må gjennomgås ekstra nøye med disse pasientene.

Pasienter som synes at tanken på å gi avkall på å ta opioider ved behov er vanskelig å bære, bør få betenkningstid om de allikevel vil fortsette med en begrenset legemiddelbruk med kortvirkende opioider.

Andre pasienter vil respondere positivt på tanke- og atferdsendrende samtaler som bør gjentas i ny konsultasjon. De må da tenke igjennom hvordan de skal møte perioder på dagen der smertene blir verre. Noen vil medgi at disse periodene med forverring alltid går tilbake og at det kan være en hjelp å forberede seg tankemessig på dette på forhånd.

#### **4.9 Ikke-aktuelle opioidbehandlingsregimer**

Petidin og ketobemidon anbefales ikke på grunn av kort virketid og høy risiko for problematisk feilbruk.

Injeksjoner av opioidholdige analgetika har ingen plass ved langvarige smerter på grunn av stor fare for problematisk opioidbruk, avhengighetssyndrom og risiko for andre komplikasjoner.

Fentanyl buccalt og nasalt har ingen plass ved behandling av langvarige smerter med lang livsprognose.

Hydromorfon depotkapsler og metadon er alternativer som smerteklinikkspesialister kan velge i spesielle tilfeller.

## 5 Spesielle utfordringer

### 5.1 «Andregangs-resepten»

Ved akutte, sterke smerter er det viktig å kunne bruke opioider. For å hindre at det utvikles et langvarig problematisk opioidbruk, er det viktig med en planmessig nedtrapping. Dette gjelder både under sykehusopphold, i et samarbeid med fastlegen etter utskriving, og når behandlingen bare foregår i allmennpraksis. Legen som starter behandling med opioider for akutte, sterke smerter må informere pasienten om planlagt behandlingsvarighet og nedtrapping.

#### ***Vurdering av rekvirering av andregangsresepten på opioider***

Dersom pasienten som fikk opioider for en akutt smertetilstand, kommer tilbake med ønske om mer opioider, må legen både vurdere om smertetilstanden kan være spesielt langtrukket og om pasienten kan ha utviklet problematisk opioidbruk. Allerede etter to til fire uker med døgntilstandlig opioidbruk oppstår det fysisk avhengighet. Nedtrapping i løpet av to til fire dager kan føre til at pasienten unngår abstinens i denne tidlige fasen.

Selv etter store operasjoner og skader, vil inflammasjonen avta betydelig etter én uke eller to, og ved fortsatte smerter, som ikke er uvanlig, kan man oftest slutte med opioider og fortsette med paracetamol og et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAIDs). Hvis de sterke smertene vedvarer, må det gjøres en grundig vurdering om ønsket om mer opioider har utgangspunkt i smerter på grunn av forsinket vevstilheling, smertefulle komplikasjoner eller lignende, eller om det er et begynnende avhengighetssyndrom.

Vurderes det å fortsette opioidbehandlingen hos en pasient der det synes klart at en akutt smerte er i ferd med å etablere seg til en kronisk smertetilstand, slik som ved postherpetisk nevralgi og etter multitraumer med omfattende nerveskader, bør man drøfte behandlingen med lege ved et større smertesenter/-avdeling (se henvisningssteder). I en slik situasjon med behov for tilnærmet døgntilstandlig dosering vil det være indisert å bytte til en lengevirkende opioidformulering. Langvarig smerte etter skader og kirurgi kan ofte være nevropatiske, og da er ikke opioider førstevalget.

#### ***Kunnskapsgrunnlag***

En stor farmakoepidemiologisk studie viser at 686 av de 245.006 personene som startet med svake opioider fire år tidligere, ble faste brukere og at en fjerdedel av disse utviklet problematisk opioidbruk (44).

Når akutt bruk blir kronisk

Dersom en pasient først er blitt behandlet med kortvirkende opioider, men så på grunn av vedvarende smerte skal bytte til en depotformulering, bør doseringen ta utgangspunkt i ekvivalengetisk døgndose (45). Legg spesielt merke til at flere studier har indikert at lavt dosert transdermalt buprenorfinplaster vanligvis ikke gir tilstrekkelig effektiv smertelindring hos pasienter som har stått på svake opioider en tid (46).

## Referanser

44. Skurtveit S, Furu K, Borchgrevink P, Handal M, Fredheim O. To what extent does a cohort of new users of weak opioids develop persistent or probable problematic opioid use? *Pain* 2011;152(7):1555-61.
45. Skurtveit S, Furu K, Kaasa S, Borchgrevink PC. Introduction of low dose transdermal buprenorphine - did it influence use of potentially addictive drugs in chronic non-malignant pain patients? *Eur J Pain* 2009;13(9):949-53.
46. Nordbø A, Skurtveit S, Borchgrevink PC, Kaasa S, Fredheim OM. Low-dose transdermal buprenorphine - long-term use and co-medication with other potentially addictive drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(1):88-94.

## 5.2 Når dosene blir høye

Til pasienter som ikke er vant til å bruke opioider er det vanlig å starte med de laveste dosene: 10-20 mg x 2 morfin depottabletter, 5-10 mg x 2 oksykodon depottabletter og 5-10 mikrogram per time buprenorfinplaster (7 dagers varighet). Fentanylplaster (omkring 3 dagers varighet) 12 mikrogram per time er mer potent og bør benyttes med forsiktighet (se konverteringstabeller). Hvis pasienten på forhånd har brukt kortvirkende, svake opioider, trengs erfaringsmessig opp til 50-100 % høyere doser enn de som angis over.

Erfaringer viser imidlertid at en god del av pasientene som prøver ut et sterkt opioid mot langvarige smerter, erfarer lite effekt og ofte også sjenerende bivirkninger. Da står legen i dilemmaet om å øke dosen eller avslutte behandlingen.

Reseptregisteret viser at blant pasientene som fortsetter med sterke opioider og blir langtidsbrukere, er det en stor andel som over tid vil øke dosen betydelig og en stor andel ender opp med å kombinere ulike opioider og/eller opioidformuleringer eller samtidig bruk av benzodiazepiner.

Flere studier har også vist at en betydelig andel av pasientene trapper ned opioiddosen over tid. Redusert smerte etter oppstart av opioider kan gi pasienten overskudd til mental og fysisk opptrening, noe som over tid kan føre til redusert behov for opioider.

**Hvor mye kan opioiddosen økes de første tre månedene?** Doseøkning må vurderes etter måloppnåelse som skal ta hensyn til både evaluering av smerte, funksjon og livskvalitet (se kap 4.1). Når pasienter angir lite effekt og ber raskt om doseøkning, kan dette skyldes at smertetilstanden krever mer opioider, men det kan også være at opioidene virker dårlig og/eller at det er uttrykk for at pasienten står i fare for å utvikle problematisk opioidbruk eller et avhengighetssyndrom. Hvis døgndosene etter tre måneder har kommet opp i 100 mg morfin-ekvivalenter, skal det svært gode grunner for ytterligere økning, og da må pasientene henvises til en tverrfaglig smerteklinikk.

**Hva kan over tid aksepteres når det gjelder økning av dose?** Over tid kan toleranseutvikling føre til behov for økt dose hos enkelte pasienter. Imidlertid gir ikke toleranseutvikling grunnlag for å øke med mer enn 10-20% per år. Ved avtagende effekt vil det oftere være riktig å trappe ut behandlingen fordi den ikke virker, enn å øke dosen vesentlig. Dosering over 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn gir erfaringsmessig lite ytterligere effekt og bør vanligvis ikke forekomme ved langvarige ikke-kreftrelaterede smerter.

### 5.3 Vurdering av problemer

57% av nordmenn som bruker opioider fast, (27 283 personer) bruker mellom 180 DDD / 4500 orale morfinekvivater og 365 DDD / 9000 orale morfinekvivalenter per år, som tilsvarer omtrent mellom to og fire kodein-paracetamoltabletter (30 mg/400-500 mg) per dag. En moderat og konstant dose med kortvirkende, svake opioider som ikke overskrider en minste døgnkontinuerlig dose på 120 mg kodein eller 150 mg tramadol per døgn, er akseptabelt. Et eksempel er en fast utskrivning på 100 tabletter kodein-/paracetamol-tabletter i måneden. En undersøkelse viser imidlertid at nesten halvparten av disse bruker benzodiazepiner og/eller z-hypnotika mer og mindre fast i tillegg (47). For at disse pasientene skal fortsette med opioider i lav dose, bør de slutte med samtidige bruk av benzodiazepiner.

Det finnes en rekke internasjonale skjema for å vurdere en pasients risiko for å utvikle avhengighetssyndrom generelt, og for å vurdere om pasienter med langvarige smerter står i fare for å utvikle problematisk opioidbruk eller avhengighetssyndrom og om pasienten bør slutte med opioider. De beste av disse tar hensyn til følgende momenter:

**Foreligger det allerede avhengighetssyndrom?** (se kap 2.1.)

**Hva slags smertetilstand har pasienten?**

Her må det vurderes om det foreligger

- nociseptiv smerte (se kap. 2.2)
- nevropatisk smerte (se kap. 2.2)
- uspesifikke smerter (idiopatisk) (se kap. 2.2)

Psykososiale forhold (se kap 3)

- Foreligger det psykisk lidelse som sannsynligvis kom forut for eller uavhengig av smertetilstanden?
- Foreligger det psykososiale problemer som sannsynligvis er knyttet opp mot og delvis kan forklares av smertetilstanden?

**Hva slags disposisjon har pasienten for avhengighetssyndrom?**

- Foreligger det pågående bruk av benzodiazepiner eller z-hypnotika?
- Pågående eller tidligere alkohol- og/eller stoffproblem.
- Avhengighetsproblemer i slekt og/eller miljø.

Ved klare nociseptive og nevropatiske smerter uten psykososiale problemer og uten disposisjon for avhengighetssyndrom, vil pasienten i større grad kunne fortsette med opioider enn ved uklare smertetilstander, store psykiske lidelser eller disposisjon for avhengighetssyndrom, der nedtrapping er et mer aktuelt tiltak.

#### Referanser

47. Mellbye A, Svendsen K, Borchgrevink PC, Skurtveit S, Fredheim OM. Concomitant medication among persistent opioid users with chronic non-malignant pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(10):1267-76.

## 5.4 Nedtrapping

### ***Følgende momenter taler sterkt for å avslutte opioidbehandlingen***

- Det foreligger psykososiale problemer som sannsynligvis har kommet forut for eller uavhengig av smertetilstanden.
- Pasienten har en sammensatt smertetilstand med uklar opprinnelse.
- Pasienten har generaliserte smerter kombinert med en rekke andre kroppslige symptomer.
- Ikke-medikamentell smertebehandling og rehabilitering er ikke prøvd ut.
- Intense smerter og lavt funksjonsnivå til tross for høye doser opioider.

Når det er åpenbart at et langvarig opioidbruk ikke kan fortsette, bør legen i første omgang overbevise pasienten om at opioidbehandling ikke kan gi god smertelindring og bedring av funksjon, men tvert i mot alvorlige bivirkninger og problematisk avhengighet. Noen ganger kan nedtrapping skje på en enkel måte over for eksempel to–tre måneder, (lenke til nedtrapping). Andre ganger må avvenningen skje som ledd i en strukturert poliklinisk behandling. For strukturerte nedtrappingsregimer, se punkt 6.5 og IS-2014 Veileder «Vanedannende legemidler: forskrivning og forsvarlighet» (48).

### **Referanser**

48. *Vanedannende legemidler: forskrivning og forsvarlighet. Oslo: Helsedirektoratet; Under publisering 2014. IS-2014.*



## 5.5 Omlegging til et mer strukturert opplegg

- Når en smertepasient har utviklet problematisk opioidbruk, men det fortsatt er indisert med opioidbehandling, må faste rammer og kontrollert utlevering sikres.
- Hvis pasienten velger å fortsette, bør legemiddel og dose justeres.
- I første omgang må legen slutte å rekvirere benzodiazepiner og/ eller z-hypnotika som ikke har analgetisk effekt, men som øker faren for problematisk avhengighet.
- Det bør inngås klare(re) avtaler (se forslag til kontrakt).
- Det bør tilstrebes monoterapi, enten (og fortrinnsvis) lengevirkende opioider, eventuelt kortvirkende, men ikke begge deler.
- Om pasienten fortsatt viser symptom eller tegn på problematisk bruk, må behandlingen revurderes nøye.
- Om tilliten mellom fastlege og pasient er blitt svekket, kan porsjonsutlevering av opioid fra apoteket og hjelp fra spesialisthelsetjenesten være aktuelt.
- Dersom problematisk opioidbruk fortsetter tross ovenstående tiltak, bør opioidbruken trappes ned og avsluttes.

## 5.6 Henvisning

"Pasienter med langvarige smerter og et problematisk opioidbruk eller avhengighetssyndrom, må få hjelp. Tilbudene er ulikt organisert i ulike deler av landet. De fire viktigste aktørene er rusmedisin, smertesentra, psykisk helsevern og fastlegen. Hvem som skal pålegges hvilket ansvar må avklares mellom partene, og er blant annet avhengig av hvordan det problematiske bruket eller avhengighetssyndromet framtrer."

Hovedoppleggene må enten bli å få bruk av vanedannende legemidler under kontroll eller å starte avvenningsbehandling. Det må understrekes at dette må skje i samarbeid med fastlegen, som må følge opplegget videre over tid.

## 5.7 Bilkjøring

Opioidene har en viss sederende og på enkelte brukere ruslignende virkning som kan gå ut over bilfører oppmerksomhet og dømmekraft. Det skjer imidlertid en betydelig tilvenning når det gjelder disse virkningene. Ved bruk av opioider alene, innenfor veiledende dosegrenser, vil derfor ikke meldeplikten etter helsepersonellovens § 34 (lenke: <http://www.lovdatab.no/all/tl-19990702-064-002.html#34>) bli utløst. Ved oppstart av behandling med opioider og ved hver doseøkning vil førerretten ikke være oppfylt i minst to uker. Legen har derfor plikt til å gjøre pasienten oppmerksom på dette. Hvis legemidlet brukes over tid i fast døgndose som tilsvarer 300 mg orale morfinekvivalenter eller mindre, og på klar medisinsk indikasjon, vil tilvenning kunne skje slik at førerkortforskriftens helsekrav vil kunne være oppfylt.

Hvis legen vurderer at legemidlet gir sedasjon eller annen virkning som er trafikkfarlig, for eksempel hvis pasienten er syk, svekket eller gammel, inntreer likevel meldeplikten etter Helsepersonellovens §34 (lenke: <http://www.lovdatab.no/all/tl-19990702-064-002.html#34> . Hvis legen er i tvil, er det anbefalt at fylkesmannen må få melding (se alternativ nedenfor).

Det ovenstående gjelder lavere førerkortklasser. Ved gruppe 2 og 3 vil førerkortforskriftens helsekrav ikke være oppfylt ved bruk av opioider, selv ved vanlige terapeutiske doser.

Ved samtidig bruk av andre beroligende eller bedøvende midler, eller legemidler som kan antas å ha innvirkning på kjøreevnen, er ikke førerkortforskriftens helsekrav oppfylt (lenke: lovdatab), og meldeplikten inntreer (lenke lovdatab).

En del pasienter bruker en kombinasjon av lavere doser av opioider og trisykliske antidepressiva (TCA) eller gabapentinoider med god effekt der legen ikke ser noen tegn til at pasienten er kognitivt påvirket av dette. I så fall kan det være en mulighet å henvise pasienten til en enkel test til en autorisert kjørelærer som er vant til lignende oppdrag for å vurdere kjøreevnen til svært gamle sjåførere og lignende. Det samme gjelder de pasientene som har langvarige ikke-kreftrelaterte smerter og som unntaksvis bør ha doser som overskrider 300 mg morfinekvivalenter oralt.

## **5.8 Opioidbehandling iverksatt av andre**

Fastlegen vil enkelte ganger måtte overta pasienter som bruker opioider. Noen ganger framstår behandlingen som fornuftig og uproblematisk.

Andre ganger vil fastlegen være mer usikker på om slik behandling er medisinsk velbegrunnet. Ofte vil det være riktig å ta kontakt med den lege eller instans som startet opp behandlingen. Det kan være organspesialist på sykehus, annen fastlege eller en smerteklinikk. Hensikten er å kartlegge indikasjonen, startdosen, behandlingsavtaler og målsetting ved behandlingen. Slik informasjon kan gjøre den videre oppfølging av pasienten bedre og lettere for begge parter.

## 5.9 Mistanke om uforsvarlig foreskrivning

I følge Helsepersonelloven §4 (lenke: <http://www.lovdatab.no/all/tl-19990702-064-002.html#4>) skal helsepersonell «utføre sitt arbeid i samsvar med de krav til faglig forsvarlighet og omsorgsfull hjelp som kan forventes ut fra helsepersonellens kvalifikasjoner, arbeidets karakter og situasjonen for øvrig». Det finnes ikke objektive beskrivelser av hva som er ikke-forsvarlig rekvireringspraksis.

Dersom helsepersonell har mistanke om eller er vitne til det man vurderer som uforsvarlig rekvirering av opioider, har man i følge Helsepersonelloven plikt til å handle. I

Helsepersonellovens §17 (<http://www.lovdatab.no/all/tl-19990702-064-002.html#17>) heter det at «Helsepersonell skal av eget tiltak gi tilsynsmyndighetene informasjon om forhold som kan medføre fare for pasienters sikkerhet»

### **Kontroll og tiltak bør foregå i minst tre trinn:**

- a) den enkelte lege må kvalitetssikre sin egen praksis, og treffe tiltak hvis den vurderes som ikke forsvarlig.
- b) hvis helsepersonell har mistanke om eller mener at det forekommer uforsvarlig rekvirering, bør det tas opp direkte med den det gjelder.
- c) hvis det er tatt opp med den det gjelder uten resultat, eller det av ulike grunner er vanskelig å ta opp med den det gjelder, skal man melde det til tilsynsmyndighetene, det vil si Fylkesmannen.

Meldingene bør være konkrete. I den videre saksbehandlingen kan Fylkesmannen se seg nødt til å referere til melder, og melder kan ikke forvente å være anonym.

## 6 Aktører/samarbeidspartnere

### 6.1 Fastleges rolle

Det er nærmere 30 millioner konsultasjoner hos fastlegene i året i Norge. Den vanligste årsak til at pasienten oppsøker sin fastlege er smerteproblematikk. Fastlegen er som regel den første kontakt pasienten møter med helsevesenet. Fastlegen er også den fagperson i helsevesenet som har lengst sammenhengende relasjon til sine pasienter (49). Slik kontinuitet i pasient/fastlege-relasjonen er en styrke i fastlegesystemet, og danner fundamentet for å skape tillitt og trygghet hos pasienter generelt.

#### Råd til fastleger utover de overordnede anbefalingene

Langvarige smerter i allmennpraksis må i all hovedsak behandles med ikke-medikamentelle tiltak, eventuelt i kombinasjon med ikke-opioidholdige legemidler.

Dersom all annen aktuell behandling ikke fører fram og det er sikret en tett oppfølging, kan man vurdere bruk av kodein-paracetamol-preparater eller tramadol, men sette et tak på maksimalt fire (a 30 mg kodein) og tre tabletter (a 50 mg tramadol) daglig. Forutsetningen må være at man ikke bruker andre vanedannende legemidler fast, inklusive benzodiazepin-lignende sovetabletter.

Hvis man vurderer økning av svake opioider ut over nevnte maksimaldose, eller å starte opp med sterke opioider, må de generelle anbefalingene i denne veilederen følges.

Hvis allmennlegen er i tvil, bør det vurderes å konsultere eller henvise til en tverrfaglig smerteklinikk som behersker ikke-medikamentelle behandlings-alternativer.

Hvis sterke opioider eller store doser svake opioider er i ferd med å startes opp av andre, bør man understreke at det er fastlegen er den som skal avgjøre om slik behandling skal fortsette.

Pasienter som over tid får slik behandling før ha kontrolltimer minst hver annen måned. Nøye oppfølging er viktig for å kontrollere og forebygge bivirkninger og komplikasjoner slike som obstipasjon og avhengighetssyndrom.

Hvis man mistenker at pasienten er i ferd med å utvikle et avhengighetssyndrom bør man konsultere en tverrfaglig smerteklinikk som behersker ikke-medikamentelle behandlingsmetoder.

Hvis man er overbevist om at pasienten har utviklet avhengighetssyndrom og andre alvorlige bivirkninger, bør behandlingen avsluttes.

#### Referanser

49. Finnvold JE, Svalund J, Paulsen B. Etter innføring av fastlegeordningen: brukervurdering av allmennlegetjenesten. Oslo: Statistisk sentralbyrå; 2013. Rapport 1/2005. Tilgjengelig fra: [http://www.ssb.no/a/publikasjoner/pdf/rapp\\_200501/rapp\\_200501.pdf](http://www.ssb.no/a/publikasjoner/pdf/rapp_200501/rapp_200501.pdf)

## 6.2 Tverrfaglige smerteklinikkens rolle

Helsedirektoratets «Veileder for organisering og drift av tverrfaglige smerteklinikker» (50) fra 2014 deler inn smerteklinikker i tverrfaglige smertesentre ved universitetssykehus som har et regionalt ansvar og tverrfaglige smerteklinikker som skal dekke et helseforetak eller sykehusområde.

Når det gjelder tverrfaglige smertesentre bør disse drive opplæring og heve kompetansen i hele helseregionen når det gjelder bruk av opioider til pasienter med langvarige smerter. Disse bør i samarbeid mellom enhet for rusmedisin, psykisk helsevern og fastlegen gi et tilbud til pasienter som har utviklet et avhengighetssyndrom og til rusavhengige med sterke smerter. Dette er pasienter «Helsedirektoratets prioriteringsveileder for pasienter med langvarige smerter som ikke skyldes kreft» tilkjenner rett til prioritert helsehjelp.

Helsedirektoratet anbefaler at det etableres en tverrfaglig smerteklinikk i hver helseregion som blant annet må hjelpe fastlegene med riktig bruk av opioider til pasienter med langvarige smerter som ikke skyldes kreft. I følge Helsedirektoratets «Veileder for organisering og drift av tverrfaglige smerteklinikker» (50) skal det være ansatt leger, sykepleiere, psykologer/psykiatere og fysioterapeuter som må ha kunnskaper om hvordan biologiske, psykologiske og sosiale/kontekstuelle faktorer bidrar i forhold til smerteproblemer. De må kunne sikre optimal håndtering av alle biomedisinske og psykososiale aspekter ved smertebehandling. Behandlingens mål bør være å lindre smerter og/eller gi bedre smertemestring, men også å forbedre pasientens fysiske, psykologiske, yrkesmessige og sosiale funksjon.

En etablert tverrfaglig smerteklinikk etter ovennevnte standard bør kunne motta henvisninger på pasienter eller rådspørres der det er spørsmål om å starte med sterke opioider og om pasienter med problematisk opioidbruk. En nylig publisert undersøkelse viser at en stor andel av de som begynner med sterke opioider som fast medikasjon trapper opp raskt og kommer opp i svært høye doser (19). Tverrfaglige smerteklinikker bør veilede og hjelpe fastlegen og bidra til at dosen ikke øker ut over 30% i løpet av to år og at den ikke overskrider 300 mg orale morfinekvivalenter.

Når denne veilederen skrives er det ytterst få tverrfaglige, multidisiplinære smerteklinikker i Norge, men mange unidisciplinære virksomheter, både offentlige og private. Anbefalingene gjelder også disse virksomhetene.

### Referanser

50. *Veileder for organisering og drift av tverrfaglige smerteklinikker*. Oslo: Helsedirektoratet; Under publisering 2014.
19. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Mahic M, Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: A study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013;154(11):2487-93.

### 6.3 Rollen til spesialistene i somatisk medisin

Pasienter med langvarige smertetilstander finnes innenfor alle fag – og er ofte en utfordring. For å kunne møte disse pasientene på best mulig måte, er det viktig å legge opp omsorgen så godt som mulig: Kontinuitet og god samhandling både med fastlege og pårørende er nøkkelord her. Legen må unngå vilkårlig rekvirering av opioider, fastlegen skal være koordinator og rekvirering gjøres i samråd med denne. Det er også viktig at spesialister har en god dialog med nærmeste smerteklinikk og god kjennskap til henvisningsrutiner.

Pasienter med progredierende tilstander/degenerative sykdommer utgjør ofte en ekstra utfordring, fordi sykdommens karakter gjør at det må forventes ytterligere forverring av symptomer. I tillegg kommer depresjon og angst knyttet til funksjonstap, som i seg selv forsterker smertene. Her er det viktig å være tidlig ute med å legge ned retningslinjer for senere omsorg.

Når det gjelder oppfølging og utskrivning av opioider, må hovedregelen være at dette skal være fastlegens oppgave og at spesialisten gjør pasienten oppmerksom på dette ved polikliniske konsultasjoner. Når pasienten skrives ut fra sykehus, bør hun eller han hjelpes med en begrenset mengde opioider samt timeavtale til fastlege slik at denne raskt kan ta over ansvaret for opioidrekvireringen.



## 6.4 Psykologer, psykiatere og DPS

Det er overhyppighet av psykiske vansker, overgrepserfaring og omsorgssvikt blant personer med langvarige smerter. Som en hovedregel anbefales det samtidig behandling av smerter og psykiske vansker. Det er 3 viktige samarbeidspartnere når det gjelder behandling av psykiske vansker:

### ***Distriktpspsykiatriske sentre (DPS)***

DPS skal ha et hovedansvar for tilbudet innen psykisk helsevern for voksne, både i akutsituasjoner og på bakgrunn av henvisninger. De skal også bistå kommunehelsetjenesten med råd og veiledning, og ivareta kontinuiteten i spesialisthelsetjenesten, dvs være veien ut og inn av psykisk helsevern.

### ***Spesialister innen psykologi og psykiatri***

Avtalespesialister er spesialister innen psykologi og psykiatri. De finansieres gjennom offentlige tilskudd, og er en del av spesialisthelsetjenesten. Helseforetakene har lagt ut kontaktinformasjon til avtalespesialistene på sine nettsider. Ventetid varierer betraktelig. Privatpraktiserende psykologer og psykiatere uten driftshjemmel kan gjerne tilby samme tjenester, men pasienten må betale mer.

### ***Ruspoliklinikkene***

Ruspoliklinikkene har hovedansvar for personer med vedvarende rusavhengighet som primærlidelse kombinert med psykisk lidelse og er en viktig samarbeidspartner for DPS.

## 6.5 Farmasøyt

Det er mulig å avtale delutlevering av legemidler med apoteket. Dette sikrer at pasienten kun benytter seg av ett bestemt apotek og at pasienten ikke har for mye legemiddel liggende hjemme, samtidig som fastlegen slipper å rekvirere små mengder av gangen.

Ved ferie/høgtider hvor fastlegen ikke kan treffes, bør legen forsikre seg om at pasienten har nok doser gjennom denne perioden. Legen bør være særlig oppmerksom på disse forholdene når det gjelder pasienter som benytter hjemmetjenesten til utlevering av legemidler.

### **Rekvirering av legemidler i reseptgruppe A og B**

Rekvirering av legemidler i reseptgruppe A og B er regulert i Rekvirerings- og utleveringsforskriften (<http://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1998-04-27-455>)

### **E-resept**

både A- og B-preparater. Ingen spesielle reseptblanketter trengs, ingen mengdebegrensning

### **Telefonresept**

For B-preparater kan minste standardpakning eller en mengde tilsvarende vanlig terapeutisk dose for 7 døgns forbruk rekvireres. A-preparater: minste standardpakning eller mengde tilsvarende vanlig standarddose for 3 døgns forbruk

### **Telefaksresept**

For B- preparater minste pakning eller 7 døgns forbruk. A-preparater er ikke mulig å rekvirere via telefaks

### **Hvit papirsept**

Både A- og B-preparater. Husk å fylle ut A-resept blankett

### **Blå papirsept**

både A- og B-preparater. Husk å skrive ut både blåresept og A-resept

A-reseptblanketter bestilles hos Andvord Grafisk: <http://www.andvordgrafisk.no/>

### **Multidose**

For pasienter som ikke kan håndtere legemidlene sine selv er multidose et alternativ. For å ha en best mulig kontroll på doseringen til pasienten kan det i noen tilfeller være bedre å pakke smertestillende legemidler som faste legemidler i multidoserullen enn å gi legemidlet ved behov. Behovslegemidler har en tendens til å bli glemt eller rekvirert i for store mengde til multidosepasienter siden behovslegemidler ikke pakkes i multidoserullen, men gis ved siden av.

## **6.6 Tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelproblemer – TSB**

Tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelproblemer (TSB) er en selvstendig spesialisthelsetjeneste for rusrelaterte lidelser. Organiseringen av behandlingen varierer mellom helseregionene.

Alle henvisninger til TSB skal rettighetsvurderes på vanlig måte. Pasienter som får rett til prioritert helsehjelp blir tilbudt behandling i poliklinikk eller institusjon. Institusjonsbehandling er vanligvis inndelt i akuttmottak (1-2 døgn), avrusning (1-2 uker), differensiert behandling (2-4 måneder) og langtidsbehandling, for eksempel i kollektiv (omkring 1 år).

Poliklinisk behandling er vanligvis inndelt i ordinær ruspoliklinikk (avhengighet av rusmidler og legemidler, avhengighet av pengespill, tilbud til pårørende), Psykiatrisk Ungdomsteam (aldersgruppe 15-30, oftest med samtidige psykiske lidelser) og Legemiddelassistert Rehabilitering (LAR).

De fleste behandlingssenheter tilbyr begrenset behandling av psykiske lidelser, men kan vanligvis ikke håndtere av utredning eller behandling av alvorlige lidelser som innebærer mye uro eller behov for intensiv behandling.

Ruspoliklinikkene har hovedansvar for personer med vedvarende rusavhengighet som primærlidelse kombinert med psykisk lidelse og er en viktig samarbeidspartner for DPS.

## 6.7 HELFO

I Norge var det frem til 2008 bare pasienter med enkelte spesifikke diagnoser som artrose eller revmatoid artritt som fikk ikke-opioidholdige smertestillende legemidler via blåreseptordningen. I samme periode var det på individuell basis mulig å søke særskilt om refusjon av utgifter til langvarig behandling med opioider.

Fra 2008 førte endringer i blåreseptordningen til at pasienter med kroniske smerter og betydelig nedsatt livskvalitet og funksjonsevne kunne få smertestillende legemidler gjennom blåreseptordningen med refusjonskode -71 (kronisk ikke-malign smerte). Denne ordningen gjelder for alle typer sterke, kroniske smerter og er ikke begrenset til enkelte diagnoser. For refusjon av opioider kreves det i tillegg at faren for avhengighet er vurdert av spesialist eller sykehusavdeling som underordnet behovet for smertelindring jmf. folketrygdloven § 5-14. Individuell søknad må sendes HELFO som gir følgende informasjon om hva som kreves for godkjenning, som for øvrig kan leses i sin helhet på Helfos hjemmeside (51).

<b>Indikasjon:</b>	<b>Kroniske sterke smerter.</b> ICD-10: -71/ ICPC-2: -71
Hjemmel:	Se henvisning 3.
Tidsbegrensning:	2 år fra søknadsdatoen
Vilkår:	<ul style="list-style-type: none"><li>- faren for avhengighet skal være vurdert og funnet underordnet</li><li>- det skal bekreftes at konkret behandlingsplan foreligger</li><li>- det skal bekreftes at smerteanalyse er utført</li><li>- dose/dosespenn for preparat (-ene) som skal benyttes skal oppgis</li><li>- hvilke leger/legekontor/sykehus som skal kunne rekvirere legemiddel (-ene) til pasienten skal oppgis</li></ul>
Spesialistkrav:	<p>Søknad fra spesialist i anesthesiologi, barnesykdommer, fysikalsk medisin og rehabilitering, fødselshjelp og kvinnesykdommer, generell kirurgi, indremedisin, kjevekirurgi og munnhulesykdommer, nevrokirurgi, nevrologi, onkologi, ortopedisk kirurgi, plastikkirurgi, psykiatri, revmatologi eller øre-nese-halssykdommer eller tilsvarende sykehusavdeling, (se unntak i rundskriv).</p> <p>Dersom pasienten har behov for å fortsette behandlingen ut over to år kan allmennlegen etter å ha konferert med relevant spesialist utforme den nye erklæringen til HELFO. Dette gjelder kun dersom behandlingen er i tråd med pasientens tidligere vedtak.</p>

Ved søknad om dekning av opioider ved **kroniske, sterke smerter** er det krav til følgende tidligere behandling:

- a) Paracetamol, ATC-kode: N02B E01 og
- b) minst ett annet forhåndsgodkjent preparat fra gruppene NSAIDs (ATC-gruppe: M01A) eller amitriptylin (ATC-kode: N06A A09)

Ved alder > 80 år: paracetamol. Ikke krav til NSAIDs og amitriptylin.

Ved søknad om dekning av opioider ved **sterk nevropatisk smerte** er det krav til følgende tidligere behandling:

- a) Gabapentin (ATC-kode: N03A X12) og
- b) minst ett annet forhåndsgodkjent preparat fra gruppene: paracetamol (ATC-kode: N02B E01) eller NSAIDs (ATC-gruppe: M01A) eller amitriptylin (ATC-kode: N06A A09)

Ved alder > 80 år: gabapentin eller pregabalin og paracetamol. Ikke krav til NSAIDs og amitriptylin.

Det kan gjøres unntak fra vilkårene når særlige grunner foreligger. Med særlige grunner menes at pasienten har en annen alvorlig lidelse, annen tilstand eller bruker andre legemidler som utelukker bruk av forhåndsgodkjente legemidler. At forhåndsgodkjente legemidler ikke kan brukes på grunn av compliance (manglende evne til å ta forskrevne legemidler) kan som hovedregel ikke godtas som særlig grunn.

#### **Referanse**

51. *Legemidler [nettdokument]. Tønsberg: Helfo [oppdatert 12 Feb 2013; lest 30 Dec 2013]. Tilgjengelig fra:*  
<http://www.helfo.no/helsepersonell/lege/legemidler/Sider/default.aspx>

## 7 Verktøykasse

### 7.1 Pasientinformasjon

#### ***Forslag til skriftlig informasjon til pasienten***

Du tilbys nå å prøve ut et sterkt smertestillende legemiddel som tilhører legemiddelgruppa opioider som inneholder morfin eller morfinlignende stoffer. Dette legemidlet skal hjelpe deg til økt aktivitet, forbedret livskvalitet og gi god smertelindring.

Hvis du etter en prøveperiode på 4-6 uker med opptrappende doser til avtalt nivå får god effekt, skal det bare være fastlegen som skriver ut reseptene som hentes ut på ett bestemt apotek.

Dersom legemidlet likevel ikke gir ønsket effekt eller plagsomme bivirkninger, skal legemidlet trappes ned i samråd med legen og avsluttes. Du må aldri avslutte behandlingen på egenhånd.

#### **Virkning og dosering**

Legemidlet har en sentral smertestillende virkning. Dosen er forskjellig fra person til person og avhenger blant annet av graden av smerte, pasientens alder og tidligere bruk av smertestillende midler. Depottablettene skal svelges hele, ikke deles eller knuses.

#### **Uønskede virkninger**

Den vanligste bivirkningen av opioider er forstoppelse. Vanlige bivirkninger som i underkant av 1 av 10 pasienter opplever, er tretthet og kvalme. Disse uønskede virkningene er forbigående. Legemidlet kan også gi forstyrrelser i hormonbalansen med nedsatt seksuell funksjon og redusert seksuell lyst.

I tillegg må du vite at gir deg en kroppslig tilvenning. Dette innebærer at en rask avslutning av behandlingen fører til ubehagelige abstinensplager med rastløshet, angst, smerter i muskler og ledd, urolig søvn med marerittdrømmer, hjertebank, diaré og vondt i magen. I noen tilfeller kan det utvikles psykisk avhengighet og vansker med å klare det daglige livet. Samtidig vil du kunne oppleve et sterkt sug etter legemiddelet slik at det er vanskelig å avslutte behandlingen.

#### **Forsiktighetsregler**

Under innstilling av behandlingen må du ikke kjøre bil eller utføre aktiviteter som krever skjerpet oppmerksomhet. Ved stabil dosering vil du og din fastlege vurdere om bilkjøring er mulig.

#### **Graviditet og amming**

Under behandling med legemidlet bør du ikke planlegge graviditet da legemidlet påvirker fostret. Siden legemidlet går over i morsmelk vil barn som ammes også påvirkes. Legemidlet bør derfor ikke brukes under amming.

## 7.2 Evalueringsverktøy

Utdrag fra Norsk smerteforenings minimumsspørreskjema  
(<http://www.norsksmerteforening.no/Smerteskjema.php>)

### Kontrollspørsmål som egner seg best når man vil gjøre forespørselen muntlig:

- Hvor mye smerte har du hatt i gjennomsnitt den siste uka (fra 0 til 10 der 0 er ingen smerte og 10 er verst tenkelig smerte). Nedgang på 2 er ansett som akseptabelt resultat av opioidbehandling.

### Kort skjema som egner seg best for utfylling av pasient:

<b>Hvor sterke kroppslige smerter har du hatt i løpet av den siste uka?</b>						
Ingen	Meget svake	Svake	Moderate	Sterke	Meget sterke	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Hvordan vil du stort sett vurdere din helsetilstand i løpet av den siste uka?</b>						
Utmerket	Meget god	God	Nokså god	Dårlig	Svært dårlig	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>I løpet av den siste uka, i hvilken grad begrenset fysiske helseproblemer dine vanlige fysiske aktiviteter (spasere, gå opp trapper)?</b>						
Ikke i det hele tatt	Svært lite	En del	Mye	Kunne ikke utføre fysisk aktivitet		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>I løpet av den siste uka, i hvilken grad begrenset din fysiske helse eller følelsesmessige problemer din vanlige sosiale omgang med familie eller venner?</b>						
Ikke i det hele tatt	Svært lite	En del	Mye	Kunne ikke ha sosial omgang		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>I løpet av den siste uka, i hvilken grad har du vært plaget av følelsesmessige problemer som for eksempel å være engstelig, deprimeret eller irritabel?</b>						
Ikke i det hele tatt	Litt	En del	Mye	Svært mye		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>I forhold til før du begynte med den smertestillende medisinen: Hvordan vil du vurdere smertene dine?</b>						
Mye verre	Verre	Litt verre	Ingen forandring	Litt bedre	Bedre	Mye bedre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>I forhold til før du begynte med den smertestillende medisinen: Hvordan vil du vurdere din helsetilstand?</b>						
Mye verre	Verre	Litt verre	Ingen forandring	Litt bedre	Bedre	Mye bedre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 7.3 Forenklet tabell for konvertering

En praktisk rettet konverteringstabell for opioider til bruk i allmennpraksis:

1 tablett kodein (30 mg)+paracetamol (400-500 mg) (kp1)  $\approx$  5 mg morfin  $\approx$  50 mg tramadol

4 tabletter kp/døgn  $\approx$  20 mg morfin/døgn  $\approx$  10 mg oksykodon/døgn  $\approx$  10 mikrogram/time

transdermalt buprenorfin  $\approx$  150-200 mg tramadol/døgn

8 tabletter kp/døgn  $\approx$  40 mg morfin/døgn  $\approx$  20 mg oksykodon/døgn  $\approx$  20 mikrogram/time

transdermalt buprenorfin  $\approx$  12 mikrogram/time transdermalt fentanyl  $\approx$  3-400 mg

tramadol/døgn

80 mg morfin/døgn  $\approx$  40 mg oksykodon/døgn  $\approx$  25 mikrogram/time transdermalt fentanyl

1 kodein+paracetamol

For en mer utfyllende tabell av ekvianalgetiske doser se Norsk legemiddelhåndbok.

(<http://www.legemiddelhandboka.no/>) Kan man klikke fram den sida på direkten?



## 7.4 Opioidavtale

### **FORSLAG TIL EVENTUELL AVTALE OM BEHANDLING MED STERKE SMERTESTILLENDENDE MIDLER MELLOM**

### **OG ANSVARLIG LEGE**

Behandling med sterke smertestillende midler (opioider) i døgkontinuerlige doser innebærer risiko for bivirkninger, gradvis avtagende effekt (toleranseutvikling) og kroppslig tilvenning, feilbruk og avhengighet som kan føre til uttalt problematisk opioidbruk. Det er heller ikke mulig å oppnå full smertefrihet. Derfor er ofte slik behandling det siste man forsøker. Det er en forutsetning at du som pasient har grundig kjennskap til ulempene ved slik behandling og holder seg til reglene som angis på dette dokument.

#### **Pasienten forplikter seg å til kjenne og overholde følgende:**

- **EN LEGE.** Smertestillende, beroligende og søvngivende medisiner skal kun skrives ut av én lege, som med få unntak er pasientens faste lege.
- **DOSERING.** Medisinene skal tas som angitt av legen. Avtalt dose skal ikke overskrides. Tilleggsmedisiner skal ikke tas uten etter avtale med lege.
  
- **MEDISIN – RESEPTER.** Pasienten er alene ansvarlig for at medisiner oppbevares forsvarlig slik at de ikke kommer på avveie. Medisinen skal kun brukes av den det er utskrevet til, og aldri overlates til andre. En må ikke regne med å få fornyet resepten før avtalt tid.
- **TOLERANSEUTVIKLING.** Du skal kjenne til at det er en risiko for at effekten av medisinen gradvis kan bli dårligere (toleranseutvikling). Dette kan reduseres ved at man i perioder reduserer dosen, eller legger inn medisinfrie dager. Ved toleranseutvikling kan det bli nødvendig å gradvis redusere og slutte med medisinen i en periode, eller gå over til en annen medisin.
- **TILVENNING – AVHENGIGHET.** Sterke smertestillende midler gir kroppslig tilvenning. Opioider kan brukes feil og i sjeldne tilfeller gi opphav til svært problematisk bruk, i verste fall til ødeleggende tvangsmessig bruk av legemidlet. Da må behandlingen nedtrappes og avsluttes. Ved nedtrapping og avslutning av behandling kan man risikere en tid med abstinenssymptomer (angst, depresjon, uro, svette, hjertebank, tap av livsglede med mer).
- **PASIENTANSVAR.** Pasienten har ansvar for å holde disse forholdsreglene. Hvis forholdsreglene ikke lar seg gjennomføre, vil nedtrapping av legemidlet og avvikling av behandlingen vanligvis bli nødvendig.
- **BILKJØRING.** Medisinene kan nedsette reaksjonsevnen og bilkjøring skal bare skje etter samråd med legen. Legen har meldeplikt til Fylkesmannen ved brudd av førerkortbestemmelsene.

Jeg godtar disse forholdsreglene.

Dato \_\_\_\_\_

Signatur pasient \_\_\_\_\_

Signatur ansvarlig lege \_\_\_\_\_

## 7.5 Nedtrappingsregime av opioider der pasientene frykter mer smerte samt abstinens

Enkelte pasienter er svært engstelige for å få mer smerter og abstinensproblemer. Da kan legen på en positiv måte presentere et nedtrappingsregime som et behandlingstilbud. Behandlingen kan bestå av seks til ti påfølgende kognitivt orienterte behandlinger hver uke eller hver 14. dag etter at det er avtalt en gradvis nedtrapping av opioidene til null på et avtalt tidspunkt mellom to og fire måneder. Det kan henvises til en norsk publikasjon som viser at nedtrapping av kodein og paracetamol kan gjennomføres uten smertøkning og med oppnåelse av bedre kognitiv funksjon (52).

Behandlingen besto av seks påfølgende, én times behandlinger i løpet av en åtteukers periode. I samarbeid med pasienten ble det avtalt en gradvis nedtrapping av kodein til null innen åtte uker, med en 50 % reduksjon i løpet av de første fire ukene. Etter fire ukers behandling ble målet individuelt tilpasset avhengig av hvordan det hadde gått de første fire ukene.

Behandlingen fulgte prinsippene for kognitiv atferdsterapi. Under den første sesjonen ble pasientens bruk av kodein og annen tilbøyelighet til avhengighet vurdert. Bakgrunnen for at det er viktig å redusere / slutte med vanedannende medisiner ble forklart, og modell for smerte og kodeinrelaterte symptomer ble introdusert for å understreke forskjellen mellom fysiske symptomer, kognisjon og atferd. I de følgende sesjoner ble pasientene lært opp til å identifisere og realitetsteste sine negative automatiske tanker knyttet til smerte og kodeinrelaterte symptomer. I begynnelsen ble de oppfordret til å overvåke negative automatiske tanker knyttet til smerte og abstinenssymptomer som hjemmeoppgaver, og gradvis ble det forventet at de skulle utfordre sin egen negative tenkning. De ble også oppfordret til å teste sine negative antakelser og forventninger gjennom atferdsmessige eksperimenter. Disse eksperimentene gir muligheter for at pasientene kan utvikle mer realistiske og positive tanker om sine egne evner til å takle smerte og abstinens, og kan dermed resultere i bedre humør, bedre oppmerksomhet og generell mestring.

### Referanser

52. Nilsen HK, Stiles TC, Landro NI, Fors EA, Kaasa S, Borchgrevink PC. Patients with problematic opioid use can be weaned from codeine without pain escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54(5):571-9.

## 7.6 Dekning av A- og B-preparater på blå resept

Folketrygden dekker vanligvis ikke utgifter til legemidler som er klassifisert som A- eller B-preparat.

I tabellen under finner du en oversikt over hvilke refusjonskoder det er gjort unntak ved.

Sykdom	Refusjonskode ICD-10	Refusjonskode ICPC-2
Kroniske, sterke smerter	-71	-71
Palliativ behandling i livets slutfase	-90	-90

Ved søknad om vanedannende legemidler ved kronisk sterke smerter (-71) er det i tillegg stilt en del tilleggskrav som må være oppfylt før refusjon kan innvilges.

HELFO har laget eget tilpasset søknadsskjema som skal benyttes dersom det er behov for å søke refusjon for vanedannende legemidler ved disse lidelsene. Se under.

Vilkår for refusjon av opioider ved kronisk sterke smerter– refusjonskode -71:

- Ved første gangs søknad må søknaden være skrevet av spesialist i sykdommens fagfelt. Unntak: Ved oppstart og videreføring av behandling for pasienter over 75 år med et avklart smerteproblem av langvarig karakter, kan allmennlegen etter å ha konferert med relevant spesialist utforme erklæringen til HELFO. Det må konfereres med spesialist på ny, dersom bruker har behov for behandling utover de to årene vedtaket gjelder for.
- Ved oppstart av behandling skal spesialisten foreta en nøye, individuell medisinsk vurdering av pasienten.
- Spesialisten skal ha vurdert faren for avhengighet som underordnet pasientens behov for behandling.
- Ved endring i behandlingen (nytt virkestoff) eller av dosen/doseintervallet må det fremlegges ny søknad skrevet av spesialist.
- Dersom pasienten har behov for å fortsette behandling med samme virkestoff og dosering ut over to år kan allmennlegen søke, dersom det nylig er konferert med relevant spesialist. Dette må komme fram i søknaden.
- Smerteanalyse skal være utført.
- Det skal foreligge en behandlingsplan.
- Søknaden skal inneholde en konkret angivelse av hvilke leger/legekontor eller sykehusavdeling som kan rekvirere vanedannede smertestillende legemidler på blåresept til den enkelte pasienten.
- Et vedtak kan gjelde inntil to år om gangen.
- Det ytes stønad for den dose eller doseintervall (dersom det er aktuelt å justere dosen) som er angitt i erklæringen.
- Et vedtak kan gjelde inntil to år om gangen.

Link til søknadsskjema dekning av utgifter til vanedannende legemidler:

<http://www.helfo.no/SiteCollectionDocuments/Skjemaer/soknad-om-dekning-av-utgifter-til-vanedannende-legemidler.bm.pdf>

## 8 Kort versjon (Topptekst)

### *Vurderinger før eventuell oppstart*

- De fleste som oppsøker helsevesenet pga av langvarige smerter skal ikke ha kontinuerlig medikamentell behandling, og slett ikke fast bruk av opioider.
- I de fleste tilfeller er rådgivning og informasjon angående smertetilstanden tilstrekkelig behandling. I dette inngår også informasjon om en kombinasjon av trening og smertemestring.
- Hvis det er behov for mer strukturert behandling, er ikke-medikamentelle behandlingstiltak aktuelt, eventuelt i kombinasjon med ikke-opioide legemidler.
- Lave og stabile doser med «svake» opioider, dvs. daglige doser inntil 120 mg kodein eller 150 mg tramadol, benyttes ofte, og veilederen er ikke ment for disse.
- Moderate doser opioider (både «svake» og «sterke») kan fungere tilfredsstillende som langvarig behandling for selekterte pasienter hvis all annen aktuell behandling ikke fører fram.
- I hovedsak er det bare de som har sterke smerter med påvisbar somatisk årsak, som artrose og ved noen nevrologiske smertetilstander, som bør få opioider.
- Pasientens livskvalitet og fysiske og psykiske funksjonsevne må være vesentlig redusert på grunn av smertetilstanden.
- Pasienter med uspesifiserte smertetilstander og alvorlige psykososiale problemer må ikke starte slik behandling.
- Pasienter som er langtidsbrukere av benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende hypnotika bør slutte med slik medikasjon før de begynner med langtidsbehandling med opioider.
- Hvis annen lege enn pasientens faste lege vurderer slik behandling, må dette drøftes med fastlegen på forhånd.

### *Ved prøvebehandling*

- En prøvebehandling på 4-8 uker med et godt planlagt og kontrollert opioidregime kan vise om pasienten får endret livskvalitet og bedret fysisk, psykisk og sosial funksjon og meningsfylt smertelindring.
- Man må på forhånd ha definert kriterier for både å fortsette behandlingen og å trappe ut behandlingen etter prøveperioden. Bedret funksjonsnivå er ofte viktigere enn bedret smertelindring.
- Hvis sikker effekt av prøvebehandling uteblir og/eller det oppstår vesentlige bivirkninger, må behandlingen avsluttes.
- Fastlegen eller stedfortreder må ha ansvar for at en individuell behandlingsplan foreligger og at denne følges opp i samarbeid med pasienten.
- Når man står overfor relativt nyoppståtte og avklarte smertetilstander som med sikkerhet kan forventes å bli sterke og vedvarende, og ikke-opioidholdige analgetika har utilstrekkelig effekt, kan det mest hensiktsmessige være å starte direkte med lengevirkende, sterke opioider i stedet for kortvirkende.
- Det er trolig minst risiko for problematisk opioidbruk når man starter med lavest mulig daglig totaldose og når pasienten får en langsomt innsettende, jevn, langvarig og gradvis avtagende opioidvirkning med lengevirkende preparater.
- Hvis pasienten i løpet av et døgn har sterke, periodevise smerter og lite smerter innimellom, kan det være bedre å bruke kortvirkende opioidpreparater.

- Det bør ikke brukes flere forskjellige opioidpreparater og heller ikke kort- og lengevirkende opioider av samme slag på en gang.
- Resepter skal bare skrives ut av en lege/legekontor - som hovedregel fastlegen, og bare ett apotek skal benyttes.
- De samme forholdsregler som nevnt over gjelder dersom pasienten har brukt kortvirkende, svake opioider og man velger å øke dosen utover minste døgntkontinuerlig dose.

#### *Spesielt for svake opioider*

- Ofte utvikles langvarige smerter suksessivt og mange av de som blir opioid-langtidsbrukere, behandles fra begynnelsen med svake opioider som ikke opprinnelig er tiltenkt å bli langvarig behandling.
- Før man kontinuerer opioidbehandling, må man ta i betraktning at det ved daglig bruk over 2-4 uker utvikles fysisk avhengighet slik at pasienten får abstinensubehag ved brå avslutning.
- Når smerter som behandles med opioider vedvarer lengre enn forventet, bør man etter gjentatte rekvireringer nøye revurdere pasientens smertesituasjon, funksjon, livskvalitet, opioidbruk og fare for avhengighetssyndrom.
- Ved døgntkontinuerlige doser av svake opioider må det forventes samme typer bivirkninger og risiko for problematisk opioidbruk som av de sterke opioidene.
- Hvis rekvireringen av svake opioider skal økes ut over 120 mg kodein eller 150 mg tramadol per døgn, må de samme overveielserne gjøres som hvis man velger å skifte over til lengevirkende, sterke opioidpreparater

#### *Oppfølging av opioidbehandling*

- Fortsatt behandling med opioider forutsetter at pasienten kan vise til økt fysisk, psykisk og sosial funksjon og bedre livskvalitet.
- Nøye oppfølging av behandlingen med opioider (både svake og sterke) er viktig for å kontrollere og forebygge bivirkninger og komplikasjoner som obstipasjon og problematisk opioidbruk.
- Tilstrekkelige hyppige kontroll- og vurderingsintervaller avtales.
- En godt informert pasient må være medansvarlig for overvåking av virkning og bivirkninger og for kontroll og oppbevaring av resepter og medikament.
- Hvis pasienten angir sterke smerter til tross for at dosen er økt til 100 mg morfin-ekvivalenter per os per døgn i løpet av tre måneder, bør man vurdere hjelp fra et kvalifisert tverrfaglig smertesenter ved et universitetssykehus.
- Døgndosen bør ikke under noen omstendighet økes ut over 300 mg morfin-ekvivalenter.
- Opioidbehandling skal ikke anses som en livslang behandling, men revurderes ved hver kontroll.
- Utvikling av avhengighetssyndrom er ikke nødvendigvis ensbetydende med at opioidbehandling bør avsluttes. Det kan være aktuelt med vurdering og kvalifisert behandling av tverrfaglig smertesenter på universitetssykehus eller ved en rusmedisinsk enhet.
- Om dosejustering til et på forhånd avtalt rimelig nivå ikke gir ønsket effekt, eller det oppstår bivirkninger som overskygger smertelindringen, skal opioidbehandling trappes ned og avsluttes.
- En viss økning av opioiddose over tid som følge av toleranseutvikling kan være nødvendig, men ved sterke og økende smerter til tross for opioidbehandling bør slik terapivikt heller føre til nedtrapping av behandlingen enn til opptrapping av dosene.

## 9 Lover og regler (Topptekst)

En rekke lover og forskrifter gir rettslig grunnlag for god legemiddelbehandling. Lovverket inneholder bestemmelser om pasientenes rettigheter, helsepersonellens plikter og ansvar og krav til helseinstitusjoner på systemnivå. De viktigste lover og forskrifter som berører rekvirering, utlevering og bruk av vanedannende legemidler:

### Lover

**Pasient og brukerrettighetsloven** (<http://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63>): Lovens formål er å bidra til å sikre befolkningen lik tilgang på tjenester av god kvalitet ved å gi pasienter og brukere rettigheter overfor helse- og omsorgstjenesten.

Lovens bestemmelser skal bidra til å fremme tillitsforholdet mellom pasient og bruker og helse- og omsorgstjenesten, fremme sosial trygghet og ivareta respekten for den enkelte pasients og brukers liv, integritet og menneskeverd (§1-1). Loven hjemler pasient og brukers rett til nødvendig helsehjelp fra den kommunale helse- og omsorgstjenesten (§2-1 a.) og fra spesialisthelsetjenesten (§2-1b.). Den omhandler også pasientenes rett til all nødvendig og relevant informasjon (§3-2) og rett til å medvirke til gjennomføringen (§3-1) av helse- og omsorgstjenester.

**Lov om helsepersonell** (<http://www.lovdata.no/all/nl-19990702-064.html>):

Helsepersonelloven regulerer yrkesutøvelsen til helsepersonell. Lovens formål er å bidra til sikkerhet for pasienter og kvalitet i helsetjenesten samt sikre befolkningens tillit til helsepersonell og helsetjenesten. Av loven følger det blant annet at helsepersonell har plikt til å opptre faglig forsvarlig (§4), retten til å rekvirere legemidler (§ 11), og at uforsvarlig forskrivning kan medføre at retten tilbakekalles (§ 63).

Apotekloven: <http://www.lovdata.no/all/hl-20000602-039.html>

Helsetilsynsloven: <http://www.lovdata.no/all/hl-19840330-015.html>

Legemiddeloven: <http://www.lovdata.no/all/hl-19921204-132.html>

Pasientskadeloven: <http://lovdata.no/all/nl-20010615-053.html>

Lov om psykisk helsevern: <http://lovdata.no/all/nl-19990702-062.html>

Helse- og omsorgstjenesteloven: <http://lovdata.no/all/nl-20110624-030.html>

Lov om spesialisthelsetjenester: <http://lovdata.no/all/nl-19990702-061.html>

### Forskrifter

Fastlegeforskriften: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20120829-0842.html>

Forskrift om pliktmessig avhold: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20120504-0400.html>

Forskrift om narkotika m.v. (Narkotikalisten): <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20130214-0199.html>

§ 3 Narkotikalisten fastsettes av Statens legemiddelverk. Forskriften omtaler ikke inndelingen i gruppe A og B, men denne står Statens legemiddelverk for.

Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19980427-0455.html>

Forskrift om leges melding om at innehaveren av flysertifikat eller førerkort ikke fyller helsekravene: <http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-19840713-1467.html>

Internkontrollforskriften <http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20021220-1731.html>

Forskrift for legemiddelhåndtering: <http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20080403-0320.html>

Forskrift om faste grenser for påvirkning av andre berusede eller bedøvende midler enn alkohol: <http://www.lovdata.no/for/sf/sd/xd-20120120-0085.html>

Legemiddelhåndteringsforskriften: <http://www.lovddata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20080403-0320.html>

Apotekforskriften: <http://www.lovddata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20010226-0178.html>

### **Relevante nasjonale retningslinjer og veiledere**

Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med samtidig ruslidelse og psykisk lidelse – ROP-lidelser. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-1948.

Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-personer-med-rop-lidelser/Sider/default.aspx>

Nasjonal faglig retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidinger. Oslo:

Helsedirektoratet; 2012. IS-1925. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-utgreiing-og-behandling-av-bipolare-lidingar/Sider/default.aspx>

Nasjonal retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-1876. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-lar-og-oppfolging-av-familiene-frem-til-barnet-nar-skolealder/Sider/default.aspx>

Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Oslo:

Helsedirektoratet; 2011. IS-1701. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet/Sider/default.aspx>

Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i

primær- og spesialisthelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. IS-1561. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-retningslinjer-for-diagnostisering-og-behandling-av-voksne-med-depresjon-i-primer--og-spesialisthelsetjenesten/Sider/default.aspx>

Veileder for diagnostisering og behandling av AD/HD. Oslo: Helsedirektoratet; 2007. IS-

1244. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/veileder-for-diagnostisering-og-behandling-av-adhd/Sider/default.aspx>

Legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. Rundskriv IS-9/2008. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/legemiddelhandtering-for-virksomheter-og-helsepersonell-som-yter-helsehjelp/Publikasjoner/legemiddelhandtering-for-virksomheter-og-helsepersonell-som-yter-helsehjelp.pdf>

Veileder om legemiddelgjennomganger. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-1998. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/veileder-om-legemiddelgjennomganger/Publikasjoner/veileder-legemiddelgjennomgang.pdf>

Lov om pasientrettigheter. Oslo: Helsedirektoratet; 2004. Rundskriv IS-12/2004. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/lov-om-pasientrettigheter/Sider/default.aspx>

Helsepersonells taushetsplikt: vern av pasientens integritet i helsepersonells samtaler med

pasienten. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. Rundskriv IS-6/2010. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/helsepersonells-taushetsplikt-vern-av-pasientens-integritet-i-helsepersonells-samtaler-med-pasienten/Sider/default.aspx>

Tidlig intervensjon på rusområdet: sentrale perspektiver – aktuelle målgrupper og arenaer.

Oslo: Helsedirektoratet; 2007. IS-1455. Tilgjengelig fra:

<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/tidlig-intervensjon-pa-rusområdet/Sider/default.aspx>

## 10 Vurdering av administrative og økonomiske konsekvenser

Det vurderes at veilederens overordnede anbefalinger ikke vil innebære ekstra økonomiske ressurser for samfunn eller målgruppen, og at det vil være innenfor rammen av det som er forsvarlige helsetjenester.



## 11 Referanser

1. O'Brien CP. Drug Addiction. I: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12. utg. New York: McGraw Hill Medical; 2011. s. 649-68.
2. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007;129(3):235-55.
3. Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study. *Pain* 2011;152(10):2241-7.
4. Rustøen T, Wahl AK, Hanestad BR, Lerdal A, Paul S, Miaskowski C. Prevalence and characteristics of chronic pain in the general Norwegian population. *Eur J Pain* 2004;8(6):555-65.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333.
6. Tall fra Statistikkportalen. Oslo: NAV; 2013. Tilgjengelig fra: <http://www.nav.no/Om+NAV/Tall+og+analyse/Statistikkportal>.
7. McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 2003;106(1-2):127-33.
8. Fredheim OM, Skurtveit S, Breivik H, Borchgrevink PC. Increasing use of opioids from 2004 to 2007 - pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *Eur J Pain* 2010;14(3):289-94.
9. Svendsen K, Skurtveit S, Romundstad P, Borchgrevink PC, Fredheim OM. Differential patterns of opioid use: defining persistent opioid use in a prescription database. *Eur J Pain* 2012;16(3):359-69.
10. Fredheim OM, Skurtveit S, Moroz A, Breivik H, Borchgrevink PC. Prescription pattern of codeine for non-malignant pain: a pharmacoepidemiological study from the Norwegian Prescription Database. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(5):627-33.
11. Pedersen L, Hansen AB, Svendsen K, Skurtveit S, Borchgrevink PC, Fredheim OM. Reimbursement of analgesics for chronic pain. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012;132(22):2489-93.
12. Leung R, Kuczynska J. Which opioids can be used in renal impairment? London: NHS; 2012. Tilgjengelig fra: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Medicines%20Q%20&%20A/Opioids%20in%20RI%20July%202012%20FINAL.doc>
13. FDA Approved Drug Products [database]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration [oppdatert 22 Oct 2013; lest 22 Oct 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
14. Legemiddelsøk [database]. Oslo: Statens legemiddelverk [oppdatert 22 Oct 2013; lest 22 Oct 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx>
15. Fredheim OM, Dale O, Kaasa S, Borchgrevink PC. Morfin eller oxycodone tablett mot smerte? *Tidsskr Nor Legeforen* 2010;130(15):1479-81.
16. Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Yantil retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Tapentadol. Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2012. Decentralised Procedure Public Assessment Report DE/H/2020-2021/004-008/DC. Tilgjengelig fra: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5\\_de20200408palexia.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5_de20200408palexia.pdf)
17. Tapentadol (Palexia) for moderate to severe acute pain. *Drug Ther Bull* 2012;50(3):30-

- 3.
18. Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(7):879-89.
19. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Mahic M, Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: A study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013;154(11):2487-93.
20. Chronic pain syndromes. *BMJ Best Practice* [database]. London: BMJ Publishing group [oppdatert 9 Oct 2013; lest 21 Jan 2014]
21. Rosenqvist EWK. Overview of the treatment of chronic pain. *UpToDate* [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [oppdatert 26 Sep 2013; lest 21 Jan 2014]
22. Bahr R, red. *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/aktivitetshandboken-fysisk-aktivitet-i-forebygging-og-behandling/Publikasjoner/aktivitetshaandboka.pdf>.
23. Steiro A, Strøm V, Dahm KT, Reinart LM. *Psykologisk behandling ved kroniske smertetilstander*. Oslo: Kunnskapssenteret; 2012. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 18-2012. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/psykologisk-behandling-ved-kroniske-smertetilstander>
24. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74(2):173-6.
25. *Norsk legemiddelhandbok*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2013. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/>.
26. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med* 2009;10(6):1062-83.
27. STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions): screeningverktøy for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre. Oslo: Den norske legeförening; 2010. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/PageFiles/2465/her.doc>.
28. Colasanti A, Rabiner EA, Lingford-Hughes A, Nutt DJ. Opioids and anxiety. *J Psychopharmacol* 2011;25(11):1415-33.
29. Grattan A, Sullivan MD, Saunders KW, Campbell CI, Von Korff MR. Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Ann Fam Med* 2012;10(4):304-11.
30. Ballantyne J, Sullivan M. Is chronic opioid therapy comfort care? I: Tracey I, red. *Pain 2012: Refresher Courses, 14th World Congress on Pain*. Seattle, WA: IASP Press; 2012. s. 307-11.
31. Mills KL, Teesson M, Ross J, Peters L. Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):652-8.
32. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Nordstrand B, Clausen T, Skurtveit S. Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: a pharmacoepidemiological study. *Drug Alcohol Depend* 2011;116(1-3):158-62.
33. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10(2):113-30.
34. *Nasjonal retningslinje for gravide i legemiddelassistert rehabilitering(LAR) og oppfølging av familiene frem til barnet når skolealder*. Oslo: Helsedirektoratet; 2011. IS-1876. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-lar-og-oppfolging-av-familiene-frem-til-barnet-nar-skolealder/Publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-gravide-i-lar-og-oppfolging-utgave-som-trykkes-lar-l5-mars.pdf>
35. Gostick N, Allen J, Cranfield R, Currie J, Grillage M, Hildebrand PJ. A comparison of

- the efficacy and adverse effects of controlled-release dihydrocodeine and immediate-release dihydrocodeine in the treatment of pain in osteoarthritis and chronic back pain. I: The Edinburgh symposium on pain control and medical education : proceedings of a symposium sponsored by Napp Laboratories, held in Edinburgh, October 1988. London: Royal Society of Medicine Services; 1989. s. 137-43.
36. Pedersen L, Borchgrevink PC, Riphagen E, Fredheim O. Long or short acting opioids for chronic non-malignant pain? A qualitative systematic review. *Acta Anaesthetica Scandinavica*. Under publisering 2014.
  37. Pedersen L, Borchgrevink PC, Breivik HP, Fredheim OM. A randomized, double-blind, double-dummy comparison of short- and long-acting dihydrocodeine in chronic non-malignant pain. *Pain* 2013;Dec 15 [Epub ahead of print]
  38. Sorge J, Stadler T. Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clin Drug Investig* 1997;14(3):157-64.
  39. Raber M, Hofmann S, Junge K, Momberger H, Kuhn D. Analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release capsules in patients with moderate to severe chronic low back pain. *Clin Drug Investig* 1999;17(6):415-23.
  40. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26(4):862-9.
  41. Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002;29(10):2196-9.
  42. Etropolski MS, Okamoto A, Shapiro DY, Rauschkolb C. Dose conversion between tapentadol immediate and extended release for low back pain. *Pain Physician* 2010;13(1):61-70.
  43. Beaulieu AD, Peloso P, Bensen W, Clark AJ, Watson CP, Gardner-Nix J, et al. A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. *Clin Ther* 2007;29(1):49-60.
  44. Skurtveit S, Furu K, Borchgrevink P, Handal M, Fredheim O. To what extent does a cohort of new users of weak opioids develop persistent or probable problematic opioid use? *Pain* 2011;152(7):1555-61.
  45. Skurtveit S, Furu K, Kaasa S, Borchgrevink PC. Introduction of low dose transdermal buprenorphine -- did it influence use of potentially addictive drugs in chronic non-malignant pain patients? *Eur J Pain* 2009;13(9):949-53.
  46. Nordbø A, Skurtveit S, Borchgrevink PC, Kaasa S, Fredheim OM. Low-dose transdermal buprenorphine - long-term use and co-medication with other potentially addictive drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(1):88-94.
  47. Mellbye A, Svendsen K, Borchgrevink PC, Skurtveit S, Fredheim OM. Concomitant medication among persistent opioid users with chronic non-malignant pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(10):1267-76.
  48. Vanedannende legemidler: forskrivning og forsvarlighet. Oslo: Helsedirektoratet; Under publisering 2014. IS-2014.
  49. Finnvold JE, Svalund J, Paulsen B. Etter innføring av fastlegeordningen: brukervurdering av allmennlegetjenesten. Oslo: Statistisk sentralbyrå; 2013. Rapporter 1/2005. Tilgjengelig fra: [http://www.ssb.no/a/publikasjoner/pdf/rapp\\_200501/rapp\\_200501.pdf](http://www.ssb.no/a/publikasjoner/pdf/rapp_200501/rapp_200501.pdf)
  50. Veileder for organisering og drift av tverrfaglige smerteklinikker. Oslo: Helsedirektoratet; Under publisering 2014.
  51. Legemidler [nettdokument]. Tønsberg: Helfo [oppdatert 12 Feb 2013; lest 30 Dec 2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.helfo.no/helsepersonell/lege/legemidler/Sider/default.aspx>
  52. Nilsen HK, Stiles TC, Landro NI, Fors EA, Kaasa S, Borchgrevink PC. Patients with

- problematic opioid use can be weaned from codeine without pain escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54(5):571-9.
53. Helse- og omsorgsdepartementet. Prop. 1 S (2010-2011): proposisjon til Stortinget (forslag til storingsvedtak) for budsjettåret 2011. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/pages/14271452/PDFS/PRP201020110001HODDDDPDFS.pdf>

Veiledere fra Helsedirektoratet utarbeides innenfor helsefaglige temaområder der det er behov for utdypende beskrivelser av faglige spørsmål, løverk, administrative, organisatoriske og institusjonelle forhold. Metode for utarbeiding er beskrevet i hver enkelt veileder.

Helsedirektoratet  
Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo  
Tlf.: 810 20 050  
Faks: 24 16 30 01  
[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)