

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Palliativ smertebehandling

Lene Jarlbæk¹ og Anna Weibull²

Mange patienter med en eller flere livstruende, fremadskridende sygdomme har smerter. Denne artikel handler om palliativ tilgang til farmakologisk smertebehandling af voksne patienter med en forventet restlevetid på højst 6-12 måneder. Restlevetiden omtales i denne artikel som »den sidste tid«, og afgrænsningen er valgt ud fra følgende overvejelser:

- Den sidste tid inden død er ofte præget af tiltagende problemer med fysiske symptomer, herunder smerter [1-3]
- En antagelse om, at tilvalg eller fravalg af behandlinger i forbindelse med smertelindring er præget af den forventede korte restlevetid

Smertebehandling i den sidste tid er speciel af flere grunde:

- Smerter i den sidste tid er ofte både vedvarende, progredierende og foranderlige
- Nociceptive og neurogene smerte-

karakteristika kan være til stede enkeltvis eller samtidig

- Både akutte, intermitterende og kroniske smertemekanismer kan være i spil samtidig
- Andre symptomer hos patienten kan påvirke strategien for smertebehandling, fx kvalme, opkastning, angst, depression, åndenød
- Kognitiv påvirkning kan besværliggøre behandlingen (nedsat kompliance)
- Organpåvirkning, vægttab og nedsat appetit kan påvirke lægemidlernes omsætning

Boks 1. »Den totale smerte«.

Inden for palliation er »den totale smerte« et centralt, helhedsorienteret begreb, som påpeger, at smerteoplevelsen hos patienter med behov for palliation ikke kun er udløst af fysiske symptomer, men også præges af mental lidelse og sociale eller åndelige problemer [4].

Farmakologisk smertebehandling i den sidste tid

Analgetikas virkningsmekanismer (farmakodynamik) er ikke specielle for patienter i den sidste tid; dog

kan risikoen for interaktioner med andre lægemidler være øget pga. polyfarmaci hos disse patienter [5]. Sygdommens påvirkning af patientens krop kan have betydning for lægemidlernes omsætning (farmakokinetikken) og dermed virkning [6].

En veltilrettelagt smertebehandling skal tilgodese patientens »totale smerte« (Boks 1), hvilket kræver indsigt i og omtanke for patientens sygdom og livssituation, herunder komorbiditet, mentale tilstand og formåen og sociale netværk. Når der er lagt en plan for den farmakologiske behandling (Boks 2), er det væsentligt, at:

- Afstemme forventningerne til behandlingen (patientens, pårørendes, egne), hvor målet ofte er tilfredsstillende lindring og ikke nødvendigvis smertefrihed
- Bruge tid på at informere om dosis, virkning/bivirkninger og tid for forventet effekt
- Aftale en plan for opfølgning i forhold til effekt og bivirkninger

Smertestillende lægemidler – set i forhold til behandling i den sidste tid

Der findes tre kategorier af smertestillende lægemidler: nonopioider,

1) REHPA, Videncenter for Rehabilitering og Palliation, Region Syddanmark og Syddansk Universitet

2) Praktiserende læge, Åbylægerne, Grenaa

Boks 2. Valget af smertestillende lægemidler afhænger af disse punkter.

- Smerternes årsag (kendt eller ukendt)
- Smerteanamnesen og den objektive undersøgelse for at afklare smerternes:
 - lokalisation
 - karakter (nociceptiv, neuropatisk)
 - tidsmæssighed (akutte, intermitterende – herunder gennembrudssmerter – og/eller kroniske)
 - sværhedsgrad
 - udløsende faktorer, fx toiletbesøg eller havearbejde
- Indsigt i sygdommen og dens forventede forløb (fokus for behandlingen)
- Patientens tidligere erfaringer med analgetika
- Faktorer, der kan påvirke lægemidlernes omsætning
- Anden behandling, herunder andre lægemidler (interaktioner)
- Patientens præferencer

opioider og sekundære analgetika, fx prednisolon, tricykliske antidepressiva, antikonvulsiva.

Non-opioider (paracetamol og NSAIDs) hæmmer cyclooxygenaser

Paracetamol og nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) hæmmer produktionen af prostaglandiner (PG) via hæmning af forskellige cyclooxygenaser [7], herunder PGE₂, der medierer smerte [8]. Nogle patienter oplever betydelig smertelindring af enten paracetamol eller NSAIDs på visse af deres smertetyper. Hos andre udebliker effekten [9], i så fald seponeres behandlingen. Virkningsprofilen af stofferne er muligvis bedre, hvis de ikke indtages samtidig med føde-midler [10].

Virkning og bivirkninger af paracetamol og NSAIDs som behandling i den sidste tid har ikke været genstand for systematiske reviews hverken som enkeltbehandling eller i kombination. Anbefalinger for stoffernes anvendelse i den sidste tid baserer sig derfor på ekstrapolation af evidensen fra systematiske reviews for andre, specifice-rede patientpopulationer.

Ordination af enten paracetamol eller NSAID i palliativ smertebehandling bør basere sig på den enkelte patients erfaring med virkning og bivirkninger, den forventede be-

handlingsvarighed, samt hvorvidt stofferne tænkes anvendt ved behov eller kontinuerligt.

Paracetamol

Nyere reviews understøtter ikke, at bestemte smertetilstande skulle være særligt følsomme for paracetamol [11, 12-18]. Det er en klinisk erfaring, at mange patienter har opfattet, at paracetamol og opioid altid skal indtages samtidig, fordi stofferne potenserer hinandens effekt (synergistisk virkning). Det er udokumenteret [19, 20-22], og det kan indimellem føre til uhensigtsmæssig anvendelse af enten paracetamol eller opioid, når patienten har brug for p.n.-dosing.

Anbefalede doser af paracetamol er 1.000 mg, maks. × 4/døgn. Dosisreduktion anbefales til patienter med svær leverpåvirkning, især hvis de er underernærede, ikke spiser eller vejer under 50 kg [23].

Nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler

En gennemgang af nyere reviews finder ikke klar evidens for, at et NSAID har større smertelindrende effekt end et andet ved forskellige smertetilstande [13-17, 22]. Der er ingen evidens for, at NSAIDs har bedre effekt end paracetamol ved smerter fra knoglemetastaser [24]. NSAIDs bør ikke være førstevalg til smertebehandling i den sid-

ste tid. NSAIDs har mange bivirkninger, som formentlig skyldes stoffernes hæmning af fysiologisk vigtige prostanoider [25]. Det betyder, at NSAIDs skal anvendes med omtanke eller evt. fravælges.

Kombinationsbehandling

Medmindre der er tale om visse postoperative smerter [26], er den eksisterende evidens for kombinationsbehandling af dårlig kvalitet [27], og i reviews omhandlende effekt af paracetamol og NSAIDs på forskellige smertetilstande omtales kombinationsbehandling slet ikke [9, 28]. Et randomiseret studie viste, at ibuprofen/paracetamol var bedre end paracetamol til knæsmarter, men ibuprofen/paracetamol var ikke bedre end ibuprofen alene [29]. I retningslinjen fra American College of Rheumatology for behandling af slidgigtsmerter anbefales, at der enten vælges NSAIDs eller paracetamol [30]. Hverken med hensyn til effekt eller bivirkninger er der således fundet evidens, der kan støtte, at NSAIDs og paracetamol anvendes samtidig i palliativ smertebehandling. I behandlingen af cancer-smerter er der ikke tilstrækkelig evidens for effekten af hverken paracetamol eller NSAIDs til enten at kunne anbefale eller fraråde behandling med stofferne alene eller i kombination med opioider [11, 19, 31].

Opioider virker via opioidreceptorer

Opioider er lægemidler med analgetisk virkning via my-receptorerne, som kan findes overalt i kroppen. Stofferne har vidt forskellig affinitet til my-receptorerne, hvilket delvist forklarer de store forskelle i de ækvianalgetiske doser. Stoffernes aktivering af andre opioidreceptorer kan bidrage til individuelle forskelle i virknings-/bivirkningsprofiler. De hyppigst anvendte opioider i Danmark er codein, tramadol, morphin,

Boks 3. Forslag til start af opioidbehandling til en opioidnaiv* patient.

- Oral behandling foretrækkes hvis det er muligt
- Dosering og dosisintervaller afhænger af smerteanamnesen
- Start med morphin i mindre doser:
 - p.n.-doser af hurtigtvirkende morphin, hvis patienten har lejlighedsvis smerter, fx 5-10 mg p.n.
 - langtidsvirkende morphin (depotmorphin), hvis patienten har konstante smerter, fx 10-40 mg i døgnet
- P.n.-morphin ordineres som regel også sammen med depotmorphin enten til behandling af gennembrudssmerter og/eller stigende smerteintensitet (doser på 1/10-1/6 af døgndosis)
- Bed patienten om at skrive tidspunkt og dosis ned for p.n.-dosering; det giver en god vejledning i forbindelse med senere justering af dosis
- Depotmorphin doseres 2 × i døgnet med 11-13 timers mellemrum

* En patient, som ikke er i opioidbehandling.

oxycodon, transdermal (TD) fentanyl og TD buprenorphin [32].

Opioiderne har som regel effekt på nociceptive smerter, og i den palliative indsats observeres ofte også effekt på smerter med neuropatiske karakteristika, selv om evidensen er sparsom [24, 33-35].

Start af opioidbehandling til opioidnaive patienter

Den tilgængelige evidens peger på, at effekt og bivirkninger af de forskellige opioider overordnet set er ens, når stofferne gives i ækvivalenteriske doser [36, 37]. Det kan derfor diskuteres, om en opioidbehandling skal starte med mindre potente stoffer eller tilsvarende små doser af mere potente stoffer (Boks 3) [38].

Generelt om opioidbehandling

- Spørg ind til patientens tidligere erfaringer med opioider
- Informer altid grundigt om forventet effekt/bivirkninger ved behandlingsstart eller ændringer, fx at virkningen af hurtigtvirkende tabletter først indtræder efter 20-30 min og er maks. efter 1-1½ time
- Omtal risiko for afhængighed og forskellen på fysisk og psykisk afhængighed
- Læg en relevant plan for at afklare, om smerterne er opioidfølsomme, og for at følge op på bivirkninger

somme, og for at følge op på bivirkninger

- Ved opioidfølsomme smerter, men uacceptable bivirkninger, ændres til et andet opioid (opioidrotation)
- Undlad at ændre i en etableret, veltolereret og effektiv opioidbehandling; ændringer må vente, til der opstår et behov for justering

Ved manglende effekt kan det være vanskeligt at afgøre, om smerterne ikke er opioidfølsomme, eller om dosis af opioid er for lav. Ved ikke-opioidfølsomme smerter skal opioiderne seponeres. Ved for lav dosis i forhold til intensiteten af opioidfølsomme smerter skal dosis øges.

Depotopioid

Depotopioid (slow release-opioid) er oftest udviklet til dosering to gange dagligt med henblik på at øge komplians. Hvis det anses for nødvendigt at dosere tre gange dagligt, skyldes det som regel, at morgen- og aftendosis ikke er titreret op i takt med øget smerteintensitet.

Transdermal opioid

TD opioid er en god administrationsform, hvis patienten har problemer med at tage oral medicin, fx pga. kvalme, opkastning, synkebesvær eller nedsat komplians, fx pga. demens. TD behandling kan medføre utilsigtede hændelser, som ikke ses

ved tabletbehandling, fx er dosisjustering vanskeligere, dels pga. større spring i dosis ved justering, dels fordi det kutane depot under plasteret frigiver stoffet mere ukontrollerbart fx ved febrilia eller adhæsiionsproblemer. Plasterformen medfører også, at nogle patienter ikke er bevidste om, at de er i opioidbehandling, hvilket kan have uheldige konsekvenser, fx ved indlæggelse.

Parenteral opioid

Parenteral (PA) opioid er ofte anvendt til smertelindring i livets sidste dage/få uger [39]. Subkutan (SC) administration er nemt og velfungerende. SC og epidural administration er for praktiske formål de eneste PA behandlinger, som gives uden for sygehusregi i Danmark. Tryghedskassen [40] indeholder både remedier og morphin til start af SC administration. Patienter med behov for intravenøs og/eller intratekal behandling må for nuværende indlægges.

I 2012 udgav det europæiske selskab for palliation EAPC 16 rekommandationer for brugen af opioider til cancerrelaterede smerter [36]. Rekommandationerne kan i vidt omfang anvendes til andre med behov for palliativ smertelindring.

Kort om bivirkninger og afhængighed

En del patienter mener, at de enten ikke tåler eller er allergiske over for morphin, fordi de tidligere har reageret med udtalt kvalme. Kvalme er ikke allergi, men en hyppig bivirkning [37], der sædvanligvis forsvinder i løbet af den første uges behandling, og som bør behandles med kvalmestillende medicin [41]. De fleste bivirkninger plejer at forsvinde helt eller reduceres i løbet af de første behandlingsuger [42]. Vanlig klinisk brug medfører sjældent respirationsdepression, tolerance og psykisk afhængighed [43]. Ved akutte smerter, som kræver ekstra morphin, er akutte bivirkninger sjældne og uforudsigelige [44]. Patienters og pårø-

rendes frygt for afhængighed af opioider [45] bør adresseres, så de forstås, at fysisk afhængighed er vidt forskellig fra psykisk afhængighed. Fysisk afhængighed ses rutinemæssigt ved længerevarende behandling [43]. Det betyder, at ophør med opioider skal ske ved udtræning og ikke som en brat seponering [42].

Obstipation skal altid nævnes som en mulig, forventelig og vedvarende bivirkning. Derfor hører en opioidordination altid sammen med information om og ordination af laksantia [46].

Kort om fordele og ulemper ved de hyppigst anvendte opioider

Tramadol og codein

Tramadol er et opioid, som skal anvendes med helt samme omhu og omtanke som alle de øvrige opioider, og der kan være argumenter både for og imod dets anvendelse [47]. Tramadol har desuden en SNRI-effekt, som øger risikoen for serotonergt syndrom ved samtidig anvendelse af lignende lægemidler eller lægemidler, der hæmmer omsætningen gennem CYP2D6, fx duloxetin og sertralin [48]. Tramadol har en anbefalet øvre dosisgrænse på 400 mg/døgn (ækvivalentalgetisk med ca. 80 mg morphin), hvilket medfører behov for skift til et mere potent opioid, hvis patienten har brug for højere døgnoser.

Da codein omdannes til morphin, er der ingen gode argumenter for at anbefale codein frem for morphin i den palliative smertebehandling.

Både tramadol og codein skal omsættes via leverens enzymesystemer for at virke, og her spiller især CYP2D6 en stor rolle. I Danmark kan 5-10% af befolkningen ikke omsætte stofferne og dermed opnå smertelindring pga. en mutation i genet for CYP2D6.

Morphin og oxycodon

Morphin kaldes referencestoffet for opioider. Oxycodon er ca. 1½-2 gange mere potent end morphin.

Hvis man tager højde for potensforskellen i dosering, er der ikke dokumentation for, at det ene er mere effektivt eller tåles bedre end det andet [49].

Transdermal fentanyl

Fentanyl angives flere steder som værende ca. 100 gange så potent som morphin. I så fald er et plaster på 25 µg/time ækvipotent med 60 mg morphin/døgn. Da biotilgængeligheden af TD fentanyl varierer meget [50], er det formentlig mere retvisende, hvis 25 µg/time vurderes som værende ækvivalentalgetisk med 30-90 mg oral morphin/døgn [51, 52]. TD fentanyl er ikke mere effektivt end andre opioider, og der er ikke dokumenteret betydende forskelle i bivirkninger mellem fentanyl og de øvrige opioider [36]. TD fentanyl er udviklet til skift hvert tredje døgn. Hvis effekten ikke varer ved i tre døgn, betyder det som regel, at plasterdosis skal øges. At ugens syv dage ikke passer med et tredages skift, betyder ikke, at det er acceptabelt at skifte plaster med uens tidsintervaller.

Buprenorphin

Buprenorphin kan være endnu en mulighed i valget af opioid, fx som fjerdelinjeopioid efter morphin, oxycodon og TD fentanyl. I forhold til cancersmerter er evidensen for effekt bedst ved sublingual administration eller som injektion og mere tvivlsom ved TD administration [53].

Methadon

Methadon anvendes i stigende omfang i den palliative smertebehandling. Anvendelsen kræver særligt kendskab til stoffets specielle farmakokinetik. I praksis betyder det, at initiering af smertebehandling med methadon anses for en specialtopgave [54].

Sekundære analgetika

Sekundære analgetika kan forsøges ved forskellige smerteindikationer,

fx antidepressiva eller antikonvulsiva til neurogene smerter, bisfosfonater til smerter fra knoglemetastaser eller benzodiazepiner, hvor angst påvirker smerteopfattelsen i udtalt grad. Ordinationen af disse stoffer i den sidste tid indbefatter samme overvejelser som for opioider og nonopioider.

Prednisolon

Prednisolon i moderate til høje doser (40-100 mg) kan indimellem have en eklatant effekt hos kræftpatienter, som lider af stærke smerter pga. et stort tumortryk. Effekten er ikke veldokumenteret, men virkningen skyldes formentlig den antiinflammatoriske effekt med reduktion af ødemdannelse omkring tumorstoffet [55, 56]. Hvis der ikke ses effekt efter 1 til 2 dage, bør behandlingen seponeres.

Konklusion

Farmakologisk behandling af smerter i den sidste levetid skal ske med omtanke for »den totale smerte« hos den enkelte patient. Modstridende informationer om smerter og smertebehandling fra forskellige fagpersoner bør undgås. Det skaber utryghed hos patienter og pårørende, og det mindsker mulighederne for at opnå en optimal lindring. Optimalt set bør det kun være én læge, som styrer den farmakologiske smertebehandling. Lindringen af patientens »totale smerte« kan derimod med fordel ske i et multidisciplinært og/eller tværfagligt samarbejde på tværs i »systemet« (tværsektorielt).

Korrespondance

Lene Jarlbæk Lene.jarlbæk@rsyd.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Se referencer og forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk

Referencer

1. Wajnberg A, Ornstein K, Zhang M et al. Symptom burden in chronically ill homebound individuals. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:126-31.
2. Seow H, Barbera L, Sutradhar R et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011;29:1151-8.
3. Ryan T, Ingleton C, Gardiner C et al. Symptom burden, palliative care need and predictors of physical and psychological discomfort in two UK hospitals. *BMC Palliat Care* 2013;12:11.
4. Saunders C. The evolution of palliative care. *J R Soc Med* 2001;94:430-2.
5. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S et al. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:1145-59.
6. Franken LG, de Winter BC, van Esch HJ et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:669-80.
7. Graham GG, Davies MJ, Day RO et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21:201-32.
8. Twycross R, Pace V, Mihalyo M et al. Acetaminophen (paracetamol). *J Pain Symptom Manage* 2013;46:747-55.
9. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ et al. Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2015;19:1213-23.
10. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ et al. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrrone, paracetamol and NSAIDs – a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:381-8.
11. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012637.
12. Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB et al. Acetaminophen for chronic pain: a systematic review on efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;118:184-9.
13. Chou R, Deyo R, Friedly J et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017;166:480-92.
14. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD011534.
15. Jones P, Dalziel SR, Lamdin R et al. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD007789.
16. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46-54.
17. Makris UE, Abrams RC, Gurland B et al. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2014;312:825-36.
18. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017;390:e21-e33.
19. Nabal M, Librada S, Redondo MJ et al. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012;26:305-12.
20. Moore RA, Derry CJ, Derry S et al. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *Eur J Pain* 2012;16:585-91.
21. Axelsson B, Stellborn P, Strom G. Analgesic effect of paracetamol on cancer related pain in concurrent strong opioid therapy. A prospective clinical study. *Acta Oncol* 2008;47:891-5.
22. McNicol E, Strassels SA, Goudas L et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD005180.
23. Hayward KL, Powell EE, Irvine KM et al. Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:210-22.
24. Hauser W, Bock F, Engeser P et al. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:732-40.
25. Korotkova M, Jakobsson PJ. Characterization of microsomal prostaglandin E synthase 1 inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114:64-9.
26. Ong CK, Seymour RA, Lirk P et al. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010;110:1170-9.
27. Ramiro S, Radner H, vdHeijde DM, Buchbinder R, Aletaha D, Landewe RB. Combination Therapy for Pain Management in Inflammatory Arthritis. *J Rheumatol* 2012;90:47-55
28. McQuay HJ, Moore RA. Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:271-8.
29. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, Reader S. A randomized controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1534-1541
30. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee. *Arthritis Care & Research* 2012;64(4):465-474
31. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012638.
32. Jarlbæk L. Morfinlignende lægemidler – en undersøgelse af registerdata vedrørende forbrug, brugere og aldersfordelinger i Danmark 2003-2013. 2015. <http://pavi.dk/Files/Udgivelser%20PAVI/Morfinlignende%20l%C3%A6gemidler%20-%20en%20unders%C3%B8gelse%20af%20registerdata%20vedr%C3%B8rende%20forbrug,%20brugere%20og%20aldersfordelinger%20i%20DK%202003-2013.pdf> (21. okt 2017).
33. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB.

- Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006;10:667-76.
34. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043-52.
 35. Afsharimani B, Kindl K, Good P et al. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer* 2015;23:1473-81.
 36. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-e68.
 37. Wiffen PJ, Wee B, Derry S et al. Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012592.
 38. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436-42.
 39. Jansen K, Haugen DF, Pont L et al. Safety and effectiveness of palliative drug treatment in the last days of life – a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 2018;55:508-21.e3.
 40. Tryghedskassen.
 41. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM et al. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32(suppl 1):53-63.
 42. Stein C. Opioids, sensory systems and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 2013;716:179-87.
 43. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain* 2017;21:3-19.
 44. Bounes V, Charriton-Dadone B, Levraut J et al. Predicting morphine related side effects in the ED: an international cohort study. *Am J Emerg Med* 2017;35:531-5.
 45. Flemming K. The use of morphine to treat cancer-related pain: a synthesis of quantitative and qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:139-54.
 46. Jarlbaek L, Johnsen B, Hansen OB et al. Obstipation hos patienter i palliativ behandling er en behandlingsmæssig udfordring. *Ugeskr Læger* 2016;178:V03160218 .
 47. Miotto K, Cho AK, Khalil MA et al. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 2017;124:44-51.
 48. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.
 49. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S et al. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD003870.
 50. Solassol I, Bressolle F, Caumette L et al. Inter- and intraindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72-hour transdermal applications in cancer pain patients. *Ther Drug Monit* 2005;27:491-8.
 51. Donner B, Zenz M, Tryba M et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64:527-34.
 52. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:59-89.
 53. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M et al. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD009596.
 54. Nicholson AB, Watson GR, Derry S et al. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003971.
 55. Lossignol D. A little help from steroids in oncology. *J Transl Int Med* 2016;4:52-4.
 56. Paulsen O, Aass N, Kaasa S et al. Do corticosteroids provide analgesic effects in cancer patients? A systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:96-105.