

# Opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter



National klinisk retningslinje



## Hovedforfatter

Sundhedsstyrelsen

## Publiceringsinformation

v1.1 published on 07.03.2019

## Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67, 2300 København S  
sst@sst.dk  
72 22 74 00  
www.sst.dk

## Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

## Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en anden behandlingsmetode, end den anbefalede, være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

## ISBN

978-87-7014-054-6

# Indhold

Centrale budskaber .....	4
1 - Læsevejledning .....	9
2 - Indledning.....	11
3 - Overvejelser før afprøvning af opioidbehandling hos patienter med kroniske non-maligne smerter .....	13
4 - Afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter .....	28
5 - Patienter med et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug .....	39
6 - Patienter med aktuel psykiatrisk sygdom .....	47
7 - Patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.....	56
8 - Begrænsning af opioiddosis til 100 mg morfinekvivalenter hos patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider.....	64
9 - Begrænsning af opioiddosis til 50 mg morfinekvivalenter hos patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider.....	71
10 - Omlægning til andre opioider .....	77
11 - Patienter i behandling med 100 mg morfinekvivalenter eller mere .....	82
12 - Problemer med aftrapning .....	86
13 - Baggrund.....	89
14 - Eksempler på patient cases .....	90
15 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer .....	92
16 - Beskrivelse af anvendt metode.....	94
17 - Implementering.....	95
18 - Arbejdsgruppen .....	96
19 - Monitorering.....	97
20 - Forkortelser og begreber .....	98
21 - Opdatering og videre forskning.....	101
Referencer .....	102

# Centrale budskaber

## 1 - Læsevejledning

## 2 - Indledning

## 3 - Overvejelser før afprøvning af opioidbehandling hos patienter med kroniske non-maligne smerter

### Stærk anbefaling

Optimer non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at starte opioid behandling hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande.

*Andre farmakologiske behandlingsmuligheder end opioider kan for nogle patienter med neuropatiske smerter være tricykliske antidepressiva og antikonvulsiva. Til patienter med nociceptive smerter kan der i særlige tilfælde anvendes NSAID i mindst mulig dosis i kortest mulige tid og i henhold til anbefalingerne i Sundhedsstyrelsen Nationale Rekommandationsliste for behandling af kroniske nociceptive smerter med NSAID [215].*

*Evidensprofilen for paracetamol er ikke undersøgt i denne guideline, men af Sundhedsstyrelsen Nationale Rekommandationsliste for behandling af patienter med nociceptive smerter [215] fremgår det, at der ikke foreligger studier, der belyser langtidseffekten (> 6 uger) af paracetamol, ligesom der ikke er fundet studier, der sammenligner effekten af opioider med effekten af paracetamol. Andre farmakologiske behandlingsmuligheder, der heller ikke er undersøgt i denne guideline er serotonin-noradrenalinoptagshæmmere (SNRI), lidokain plaster og capsicinplaster. I Sundhedsstyrelsen Nationale Rekommandationsliste for behandling af patienter med neuropatiske smertetilstande er evidensen for SNRI og lidocainplaster gennemfremgået, og konklusionen er, at duloxetin kan anvendes til patienter med perifere neuropatiske smerter. Venlafaxin kan anvendes til samme patientgruppe, hvis duloxetin ikke har effekt. Lidocainplaster kan anvendes i særlige tilfælde hos patienter med neuropatiske smerter. Begge rekommandationslister kan findes på Sundhedsstyrelsen hjemmeside.*

*Non-farmakologisk behandling kan f.eks. være træning, neuromodulation, psykologisk behandling, mindfulness baseret stress reduktion, tværfaglig rehabilitering, manipulationsbehandling og akupunktur.*

## 4 - Afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter

### Svag anbefaling

Overvej afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter, når anden non-farmakologisk og farmakologisk behandling er afprøvet uden tilstrækkelig effekt.

*Opioidbehandling kan være indiceret hos en mindre gruppe patienter med svære invaliderende smerter, hvor afprøvning af opioidbehandlingen medfører effekt på såvel smerter som funktionsniveau indenfor kort tid. Beslutning om afprøvning af opioidbehandling bør altid bero på en individuel vurdering af patientens samlede tilstand.*

*Med afprøvning af opioider menes opstart, titrering samt vurdering af effekt og - såfremt der ikke opnås væsentlig reduktion af smerter og forbedring af funktionsniveau - efterfølgende seponering af opioider.*

## 5 - Patienter med et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug

Stærk anbefaling

MOD

Anvend ikke opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter og et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug

*Det underliggende alkohol- og/eller stofmisbrug bør bringes under kontrol, inden behandling med opioider overvejes.*

## 6 - Patienter med aktuel psykiatrisk sygdom

Svag anbefaling

Overvej afprøvning af opioider, når anden non-farmakologisk og farmakologisk behandling er afprøvet, hos patienter med kroniske non-maligne smerter og aktuel psykiatrisk sygdom (men først når den psykiatriske sygdom er under kontrol).

*Psykiatrisk ko-morbiditet og følelsesmæssige problemer er almindelig hos patienter med kroniske non-maligne smerter [200][142], og patienter med kroniske smerter og samtidig psykiatriske lidelser rapporterer stærkere smerter end personer uden psykiatriske lidelser [142][157].*

*Problemer med humør og tanker samt personlighedsforstyrrelser bør adresseres, inden klager over kroniske smerter behandles med opioider. Klinisk erfaring viser, at smerterne ofte vil aftage eller eventuelt forsvinde helt, når disse forhold er håndteret. Antidepressiv behandling af en komplicerende ledsagedepression bør således som minimum være iværksat og have begyndende effekt, en komplicerende angsttilstand og eventuelle psykotiske symptomer bør være under kontrol, inden opioidbehandling overvejes. Følelsesmæssig belastning og traumatiske oplevelser bør også adresseres først, ofte med et lignende resultat på smerteklagerne.*

*På grund af en potentiel øget risiko for psykisk afhængighed hos patienter med psykiatriske sygdomme skal der udvises særlig opmærksomhed på denne komplikation til opioidbehandlingen.*

## 7 - Patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug

Svag anbefaling

Overvej afprøvning af opioider, når anden non-farmakologiske og farmakologisk non-opioidbehandling er afprøvet, hos patienter med kroniske non-maligne smerter og tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.

*Tæt opfølgning af patienten med hensyn til overdosering og psykisk afhængighed er nødvendig.*

## 8 - Begrænsning af opioiddosis til 100 mg morfinekvivalenter hos patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider

### Stærk Anbefaling

Overskrid ikke max dosis på 100 mg morfinekvivalenter for patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider.

Ved behov for øgning af dosis til mere end 100 mg morfinekvivalenter anbefales konference med speciallæge med særlig erfaring med behandling af patienter med kroniske smertetilstande.

Oversigt over ekvianalgetiske doser [215]:

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR/IR	30 mg	60 mg
hydromorphon	PO/SR/IR	4 mg	8 mg
oxycodon	PO/SR/IR	12,5 mg - 20 mg	32,5 mg (25 mg - 40 mg)
fentanyl <sup>a</sup>	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorfin <sup>a</sup>	SL/IR <sup>b</sup>	0,4 mg - 0,6 mg	1,0 mg (0,8 mg - 1,2 mg)
	TD/PL	15 µg/time - 30 µg/time	45 µg/time (30 µg/time - 60 µg/time <sup>c</sup> )
tramadol	PO/SR	100 mg - 150 mg	250 mg (200 mg - 300 mg)
tapentadol	PO/SR	90 mg - 100 mg	190 mg (180 mg - 200 mg)
petidin	PO/IR	150 mg - 300 mg	225 mg (300 mg - 600 mg)
kodein	PO/IR	200 mg - 300 mg	500 mg (400 - 600 mg)
ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten	PO/IR	15 mg - 30 mg	45 mg (30 mg - 60 mg)

Forkortelser: IR korttidsvirkende, SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral, SL sublingual, PL plaster, TD transdermal. Med equianalgetisk dosis menes doser som vurderes at have samme (ekvivalent) smertelindring (analgesi).

<sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens. <sup>b</sup> Buprenorfin resorbibletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende gr. halveringstiden på 20 til 36 timer og dermed en depotlignende virkning.

<sup>c</sup> Specialistgruppens vurdering: for buprenorfinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdet usikre.

## 9 - Begrænsning af opioiddosis til 50 mg morfinekvivalenter hos patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider

### Svag anbefaling

Overvej at begrænse dosis af opioider til 50 mg morfinekvivalenter for patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider.

## 10 - Omlægning til andre opioider

### Svag anbefaling

Overvej omlægning til et andet opioid hos patienter med kroniske non-maligne smerter i opioidbehandling, som fortsat har invaliderende smerter og/eller uacceptable bivirkninger.

*Med uacceptable bivirkninger menes sedation, påvirkning af kognitiv funktion, kvalme og/eller opkastninger. Forekomst af disse bivirkninger bør medføre dosisreduktion eller omlægning til et andet opioid, således at bivirkningen forsvinder.*

*Med acceptable bivirkninger menes fx obstipation, der bør behandles med laksantia, eller mundtørhed. Så længe disse bivirkninger er acceptable for patienten, nødvendiggør de ikke omlægning eller dosisreduktion.*

## 11 - Patienter i behandling med 100 mg morfinekvivalenter eller mere

### Svag anbefaling

Overvej aftrapning af opioidbehandlingen hos patienter med kroniske non-maligne smerter fremfor at fortsætte med uændret dosis. Denne overvejelse bør især foretages hos patienter, som er i behandling med 100 mg morfinekvivalenter eller mere.

Indikation for aftrapning kan være:

- Manglende effekt på smerter og/eller funktionsniveau
- U hensigtsmæssig høj dosering
- Manglende overholdelse af behandlingsplanen
- Tegn på misbrug
- Alvorlige opioidrelaterede bivirkninger som kognitiv dysfunktion, forstyrrelse i endokrine funktion
- At patienten ønsker at trappe ned

## 12 - Problemer med aftrapning

### Svag anbefaling

Overvej tværfaglig indsats for patienter i opioidbehandling for kroniske non-maligne smerter, som ønsker at trappe ud af behandlingen, men som oplever svære udfordringer hermed.

**13 - Baggrund**

**14 - Eksempler på patient cases**

**15 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer**

**16 - Beskrivelse af anvendt metode**

**17 - Implementering**

**18 - Arbejdsgruppen**

**19 - Monitorering**

**20 - Forkortelser og begreber**

**21 - Opdatering og videre forskning**



## 1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

### 1. Lag - Anbefalingen

#### Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

#### Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

#### Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

#### Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

#### God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

### 2. Lag – Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

**Evidensprofilen:** De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

**Sammenfatning:** Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

#### Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

**Nøgleinformation:** Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

**Rationale:** Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

**Praktiske oplysninger:** Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

**Adaption:** Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

**Diskussion:** Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

**Referencer:** Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. <http://www.gradeworkinggroup.org>

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

## 2 - Indledning

### Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En national klinisk retningslinje indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på *ressourcerne* og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram, et referenceprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Denne retningslinje er udarbejdet på grundlag af en eksisterende canadisk guideline ”The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain” og tilpasset danske forhold, hvor det har været relevant og muligt. Den canadiske guideline er udarbejdet efter GRADE metoden på baggrund af tidligere publicerede guidelines ([150][139][167][195][172][184][196] samt systematiske oversigter og meta-analyser til besvarelse af de fokuserede spørgsmål.

Denne kliniske retningslinje udgør et supplement til Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler [216] og den Nationale Rekommandationsliste for behandling af kroniske nociceptiver smerter [215]. Formålet med retningslinjen er at give evidensbaserede anbefalinger om, hvornår i behandlingsforløbet og til hvilke kroniske smertepatienter opioider kan gives, samt give evidensbaserede anbefalinger om begrænsning af opioiddosis, om skift til andet opioid og om aftrapning af opioider.

### Afgrænsning af patientgruppen

Retningslinjen omhandler behandling af voksne med kroniske non-maligne smertetilstande, dvs. smertetilstande, som har varet mere end 3 måneder og som ikke er led i eller forårsaget af en cancersygdom.

Retningslinjen omfatter således ikke behandling af cancersmerter, opioidbehandling som led i behandling af patienter med stofmisbrug (heroin-afhængighed), behandling af akutte eller subakutte smertetilstande med varighed mindre end 3 måneder samt behandling af smerter som led i palliativ behandling.

### Målgruppe/brugere

Denne retningslinje henvender sig til sundhedsprofessionelle, som beskæftiger sig med behandling af patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. Dette indebærer en bredt sammensat gruppe af fagfolk, der møder patienter med kroniske non-maligne smerter i praksis- og hospitalssektoren samt i kommunerne, såsom læger, psykologer, sygeplejersker, fysioterapeuter. Derudover henvender denne retningslinje sig til beslutningstagere på området og kan tjene som information til andre involverede parter.

Viden om evidensbaseret behandling kan være med til at øge opmærksomheden på korrekt henvisning til specialiseret behandling af kroniske smertetilstande. Patienter og pårørende kan ligeledes orientere sig i retningslinjen.

### Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger (’punktnedslag i patientforløbet’). Denne NKR er en adaptering af en canadisk guideline og tager udgangspunkt i de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Den nationale kliniske retningslinje beskæftiger sig således med udvalgte dele af behandlingsindsatser for kroniske non-maligne smertetilstande. Der er ikke tale om en udtømmende beskrivelse af evidensbaseret behandling af kroniske non-maligne smerter, og det er ikke en guideline eller klinisk behandlingsstandard for hele behandlingsforløbet.

Behandling af patienter med moderate og svære kroniske non-maligne smertetilstande er i høj grad tværfaglig. I denne retningslinje har fokus været på den farmakologiske behandling med henblik på, hvilke lægemidler og andre behandlingsmuligheder, der bør overvejes inden opioidbehandling påbegyndes, særlige patientgrupper som patienter med alkohol og/eller stofmisbrug, aftrapning af opioider samt problemer med aftrapning. Den farmakologiske behandling kan sjældent stå alene. Behandlingen bør være flersporet og omfatte en kombination af biologiske, psykologiske og sociale forhold. Behandling af patienter med moderate og svære kroniske non-maligne smertetilstande bør opbygges omkring et tværfagligt og et tværsektorielt samarbejde mellem praktiserende læger, fysioterapeuter, psykologer etc. samt de tværfaglige smerteklinikker og – centre.

Følgende tolv fokuserede spørgsmål er undersøgt:

1. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande tilbydes behandling med NSAID før afprøvning af opioider?
2. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande tilbydes behandling med tricykliske antidepressiva før afprøvning af opioider?

3. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande tilbydes behandling med antikonvulsiva før afprøvning af opioider?
4. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande uden tidligere eller aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug og uden aktuel alvorlig psykiatrisk lidelse med vedvarende ukontrollable smerter, hvor non-farmakologisk og anden farmakologisk behandling er optimeret, tilbydes afprøvning af opioider?
5. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande med aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug med vedvarende ukontrollable smerter, hvor non-farmakologisk og anden farmakologisk behandling er optimeret, tilbydes afprøvning af opioider?
6. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande med aktuel psykiatrisk lidelse med vedvarende ukontrollable smerter, hvor non-farmakologisk og anden farmakologisk behandling er optimeret, tilbydes afprøvning af opioider?
7. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug med vedvarende ukontrollable smerter, hvor non-farmakologisk og anden farmakologisk behandling er optimeret, tilbydes afprøvning af opioider?
8. Bør dosis af opioider begrænses til et specifikt maksimum hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande med vedvarende ukontrollable smerter?
9. Bør dosis af opioider begrænses til et specifikt maksimum hos patienter, der skal opstarte opioidbehandling?
10. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande med vedvarende ukontrollable smerter og/eller uacceptable bivirkninger tilbydes opioidrotation?
11. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande, som er i behandling med opioider i doser på 100 mg morfinekvivalenter dagligt eller mere, tilbydes aftrapning af opioider?
12. Bør patienter med kroniske non-maligne smertetilstande, som er i behandling med opioider i doser på 100 mg morfinekvivalenter dagligt eller mere, som er motiveret for aftrapning af opioider, men som oplever svære problemer hermed, tilbydes tværfaglig indsats?

To af de canadiske fokuserede spørgsmål er ikke medtaget i denne danske tilpasning. Det drejer sig om behandling med nabilone og mexiletin, da ingen af disse præparater er markedsført i Danmark.

Til at vurdere effekten af de undersøgte behandlingsformer er der udvalgt centrale outcome (udfald), som denne retningslinje fokuserer på. På alle spørgsmål består de kritiske outcomes af smerter og fysisk funktion. I det fokuserede spørgsmål vedrørende patienter med aktivt alkohol- og/eller stofmisbrug er psykisk afhængighed også vurderet som et kritisk outcome. De øvrige vigtige outcome er gastro-intestinale bivirkninger, afhængighed, dødelig og ikke-dødelig ovedosis samt illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

### Patientperspektivet

Det er vigtigt, at patientens værdier og præferencer løbende inddrages i patientforløbet.

I denne retningslinje er patientperspektivet repræsenteret via patientforeningen Foreningen af Kroniske Smerter (FAKS), som har været repræsenteret i arbejdsgruppen. Derudover har retningslinjen været i offentlig høring, hvor FAKS havde mulighed for at afgive høringssvar i arbejdsgruppen til udkastet til den færdige retningslinje. Endvidere har en systematisk oversigt over patientværdier og præferencer vedrørende opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter dannet baggrund for den canadiske retningslinjes afsnit om dette emne ([137]). Den canadiske guideline havde endvidere en "Patient Advisory Committee", som deltog i en række diskussioner.

### 3 - Overvejelser før afprøvning af opioidbehandling hos patienter med kroniske non-maligne smerter

Langvarig opioidbehandling er forbundet med bivirkninger som forstoppelse, kognitiv dysfunktion, påvirkning af hormonsystemet samt udvikling af tolerans og fysisk afhængighed. Hos nogle patienter er der desuden risiko for udvikling af psykisk afhængighed og opioid-induceret hyperalgesi. Derfor vil opioider aldrig være førstevalg i behandlingen af kroniske smertetilstande, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes inden opioidbehandling opstartes. Det kan dreje sig om dels non-farmakologisk behandling og dels anden farmakologisk behandling.

#### Stærk anbefaling

Optimer non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at starte opioid behandling hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande.

*Andre farmakologiske behandlingsmuligheder end opioider kan for nogle patienter med neuropatiske smerter være tricykliske antidepressiva og antikonvulsiva. Til patienter med nociceptive smerter kan der i særlige tilfælde anvendes NSAID i mindst mulig dosis i kortest mulige tid og i henhold til anbefalingerne i Sundhedsstyrelsen Nationale Rekommendationsliste for behandling af kroniske nociceptive smerter med NSAID [215].*

*Evidensprofilen for paracetamol er ikke undersøgt i denne guideline, men af Sundhedsstyrelsens Nationale Rekommendationsliste for behandling af patienter med nociceptive smerter [215] fremgår det, at der ikke foreligger studier, der belyser langtidseffekten (> 6 uger) af paracetamol, ligesom der ikke er fundet studier, der sammenligner effekten af opioider med effekten af paracetamol. Andre farmakologiske behandlingsmuligheder, der heller ikke er undersøgt i denne guideline er serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI), lidokain plaster og capsaicinplaster. I Sundhedsstyrelsens Nationale Rekommendationsliste for behandling af patienter med neuropatiske smertetilstande er evidensen for SNRI og lidocainplaster gennemfremgået, og konklusionen er, at duloxetin kan anvendes til patienter med perifere neuropatiske smerter. Venlafaxin kan anvendes til samme patientgruppe, hvis duloxetin ikke har effekt. Lidocainplaster kan anvendes i særlige tilfælde hos patienter med neuropatiske smerter. Begge rekommendationslister kan findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.*

*Non-farmakologisk behandling kan f.eks. være træning, neuromodulation, psykologisk behandling, mindfulness baseret stress reduktion, tværfaglig rehabilitering, manipulationsbehandling og akupunktur.*

#### Praktiske Oplysninger

Sundhedsstyrelsen har udgivet en række nationale kliniske retningslinjer for non-farmakologisk behandling af forskellige kroniske smertetilstande:

- Lumbal spinalstenose
- Hofteartrose
- Knæartrose
- Udvalgte skulderlidelser
- Generaliserede smerter i bevægeapparatet inkl. fibromyalgi

Retningslinjerne kan findes på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

#### Nøgleinformationer

##### Gavnlig og skadelige virkninger

Anvendelse af opioider har ved behandling af kroniske nociceptive smertetilstande sammenlignelig effekt på smerter og fysisk funktion som NSAID og ved kroniske neuropatiske smertetilstande som tricykliske antidepressiva og antikonvulsiva.

Anvendelse af opioider øger forekomsten af gastrointestinale bivirkninger som kvalme, opkastninger, forstoppelse og mavesmerter sammenlignet med NSAID og antikonvulsiva.

##### Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der er en klinisk relevant risiko for udvikling af psykisk afhængighed ved anvendelse af opioider. Endvidere er der en klinisk relevant risiko for dødelig og ikke-dødelig overdosering samt for illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Til patienter med kroniske lænderygsmarter er der lav til moderat evidens for kortvarig effekt af ikke-farmakologisk behandling som træning, tai chi, yoga, mindfulness baseret stress reduktion, tværfaglig rehabilitering, manipulationsbehandling, massage, low-level laser behandling og akupunktur [118][119]. Effekten på funktion var generelt mindre end effekten på smerter.

Endvidere er der moderat til høj evidens for, at behandling med NSAID og duloxetin er mere effektiv ved kroniske lænderygsmarter end placebo, sham akupunktur, ingen behandling eller være på venteliste til behandling [119].

Til patienter med reumatoid arthritis, osteoartrose, fibromyalgi, lænderygsmarter, claudicatio intermittens, dysmenoré, nakkesmerter, rygmarskade, post-poliosyndrom og patellofemorale smerter er der lav evidens for effekt af fysisk aktivitet på smerter og funktionsniveau [133].

Til patienter med rygsmerter, knæ-osteoartrose, nakkesmerter, fibromyalgi, svær hovedpine og migræne er der lav til meget lav evidens for effekt af akupunktur, massage, manipulationsbehandling, tai chi og afspænding [171].

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at de amerikanske og canadiske estimater for antal tilfælde med dødelig overdosis, ikke-dødelig overdosis samt illegalt salg af receptpligtige opioider er højere i USA og Canada end i Danmark.

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav.

### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Patienter kan foretrække at undgå disse bivirkninger fremfor en beskeden smertelindrende effekt.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

Patienter med kroniske smerter kan anse disse komplikationer for mindre betydende og er ofte villige til at løbe denne risiko til fordel for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Men de patienter, som oplever disse komplikationer, vil måske være tilbøjelige til at nærme sig samfundets holdning.

## Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at opioider, når de supplerer ikke-opioider, i bedste fald kan medføre en moderat forbedring på smerter og fysisk funktion i forhold til anden smertebehandling, men samtidig kan medføre sjældne tilfælde af dødelig og ikke-dødelig overdosering, meget ofte fysisk afhængighed og i sjældnere tilfælde psykisk afhængighed. Som første-valgs behandling for patienter med kroniske non-maligne smertetilstande kan der opnås en sammenlignelig forbedring i smerter og fysisk funktion ved flere ikke-farmakologiske og andre farmakologiske behandlingstilbud uden risiko for afhængighed og overdosering. Det er således arbejdsgruppens vurdering, at anden relevant ikke-farmakologisk og farmakologisk ikke-opioidbehandling bør være afprøvet inden opstart af opioidbehandling.

Sædvanligvis fraråder GRADE-metoden stærke anbefalinger, når kvaliteten af evidens er lav eller meget lav. Der er imidlertid fem situationer, hvor stærke anbefalinger tilrådes til trods for evidens af lav eller meget lav kvalitet. Et af disse tilfælde er, når evidens af lav kvalitet i samme grad peger på to alternativer, mens evidens af høj kvalitet viser større skadelig effekt af den ene behandling fremfor den anden behandling. I denne anbefaling peger evidens af lav kvalitet således på ekvivalens mellem opioidbehandling og andre non-farmakologiske samt anden farmakologisk behandling, mens evidens af høj kvalitet har vist større skadelig effekt af opioider.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske non-maligne smerter, hvor medikamentel behandling overvejes
- Intervention:** Afprøvning af opioider
- Sammenligning:** Optimering af den medikamentelle behandling med antikonvulsiva

### Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref) og består samlet set af 3 randomiserede forsøg med data fra omkring 300 patienter og opfølgingsperiode på 4-6 uger [10][75][76]. Derudover blev der inkluderet 9 observationelle studier [26][18][27][34][19][20][31][46][41] med data fra 22.278 patienter, samt et canadisk kohorte studie med en follow-up periode på 13 år [42].

Patientpopulationerne var patienter med neuropatiske smerter (diabetisk polyneuropati [10][75], postherpetisk neuralgi [10] samt radikulære smerter [76]) og nociceptive smerter (lænderygsmerter [76]). De undersøgte opioider var kombinationspræparatet tramadol+paracetamol [75][76] og depotmorfin [10]. De undersøgte antikonvulsiva var gabapentin [10][75] og pregabalin [76].

Kvaliteten af evidens på de kritiske outcomes var lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig unøjagtighed og alvorlig inkonsistens.

For det kritiske outcome smerter (Antal patienter, der opnåede mindst 1 cm ændring i smerter på en VAS 0-10 cm) blev der fundet, at opioider muligvis kan øge dette antal sammenlignet med behandling med antikonvulsiva, mens der ved anvendelse af smerter på en kontinuert VAS ikke blev fundet klinisk relevant effekt af opioidbehandling. Forbedringen var 0,9 (95%CI 1,65-0,14). I Sakais studie [76] var tramadol+paracetamol mere effektivt mod lænderygsmerterne end pregabalin, og pregabalin var mere effektivt mod de radikulære smerter end opioidbehandling.

For det kritiske outcome fysisk funktion blev der fundet en ikke-klinisk relevant forskel på 0,45 (95% CI -5,77 til 6,66).

For det vigtige outcome gastro-intestinale bivirkninger var den relative risiko 10,64 (95% CI 2,01-56,24).

Der blev fundet en klinisk relevant risiko for psykisk afhængighed af opioider på 5,5% (95% CI 3,91-7,03%). De anvendte kriterier for at stille diagnosen psykisk afhængighed hos opioidbehandlede kroniske smertepatienter var ICD-10 kriterier [31] DSM-IV kriterier [26][19], på baggrund af selvudfyldt spørgeskema [18] samt forskellige adfærdsmæssige kriterier defineret af forfattergruppen [27][34][46][20][41].

[42] På baggrund af et canadisk kohorte studie over en periode på 13 år [42], var der en positiv sammenhæng mellem afprøvning af opioider og risikoen for det vigtige outcome dødelig overdosis, således at risikoen var stigende med stigende opioiddoser. Den estimerede årlige risiko hos patienter, der var i behandling med henholdsvis <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, var 0,10%, 0,14%, 0,18% og 0,23%.

I Danmark var der i 2015 201 narkorelateret dødsfald, men det er ikke udspecificeret, hvilket stof det drejer sig om [217]. I 2015 var der 99 forgiftningsulykker med narkotika, psykodysleptika og psykotrope stoffer svarende til 1,8 per 100.000 indbyggere, og 91 forgiftningsulykker med lægemidler svarende til 1,6 per 100.000 indbyggere, men det fremgår ikke i hvor stor udstrækning det omhandler opioider (<http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>)

I forhold til det vigtige outcome ikke-dødelig overdosis, som er baseret på et amerikansk studie med data fra 9.940 patienter og en opfølgingsperiode op til 10 år [55], var risiko for ikke-dødelig overdosis også stigende med stigende opioiddoser, når man så på patienter, der var i behandling med hhv. <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, 0,2%, 0,7% og 1,8%.

Af rapporten om narkotikasituationen i Danmark fra 2017 [217] fremgår det, at i 2016 var der 757 sygehuskontakter efter ikke-dødelige forgiftninger med opioider (andre end heroin) svarende til 13 per 100.000 indbyggere. Det fremgår ikke af opgørelsen, hvor stor en andel af disse kontakter er kroniske smertepatienter.

Vedrørende det vigtige outcome ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (eng. diversion), som var baseret på et amerikansk studie [15] med data fra 472.200 patienter, var risikoen 4.9% (95% CI 4,58%-5,22%).

Aktuelle danske tal haves ikke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Antikonvulsiva	Opioider		
<b>Smerter (forskel i antal patienter, der opnåede mindste relevante forskel (Pain (difference in patients who achieve the MID or greater) 4-6 uger)</b>  9 Kritisk	Relative risiko 1.26 (CI 95% 1.05 - 1.42) Baseret på data fra 303 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-6 uger	<b>618</b> per 1.000  Forskel: <b>161 mere</b> per 1.000 (CI 95% 31 mere - 260 mere)	<b>779</b> per 1.000  Forskel: <b>161 mere</b> per 1.000 (CI 95% 31 mere - 260 mere)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig unøjagtighed og alvorlig inkonsistens <sup>2</sup>	Opioidbehandling kan muligvis medføre en øgning af antal patienter, der opnår en reduktion på mindst 1 på en VAS 0-10 cm sammenlignet med antikonvulsiva.
<b>Gastrointestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects)<sup>3</sup> 4-6 uger</b>  6 Vigtig	Relative risiko 10.64 (CI 95% 2.01 - 56.24) Baseret på data fra 342 patienter i 3 studier. <sup>4</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-6 uger	<b>6</b> per 1.000  Forskel: <b>58 mere</b> per 1.000 (CI 95% 6 mere - 331 mere)	<b>64</b> per 1.000  Forskel: <b>58 mere</b> per 1.000 (CI 95% 6 mere - 331 mere)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig unøjagtighed. <sup>5</sup>	Opioidbehandling kan muligvis medføre øgning af gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med antikonvulsiva.
<b>Smerter (Pain) 4-6 uger</b>  9 Kritisk	Målt med: 10-cm VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 303 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-6 uger	Forskel: <b>MD 0.9 lavere</b> (CI 95% 1.65 lavere - 0.14 lavere)	Forskel: <b>MD 0.9 lavere</b> (CI 95% 1.65 lavere - 0.14 lavere)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig unøjagtighed. <sup>6</sup>	Opioidbehandling medfører muligvis ingen eller ubetydelig forskel i smerter sammenlignet med antikonvulsiva.
<b>Fysisk funktion (Physical Function) 4-6</b>  9 Kritisk	Målt med: SF-36 Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 303 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-6 uger	Forskel: <b>MD 0.45 højere</b> (CI 95% 5.77 lavere - 6.66 højere)	Forskel: <b>MD 0.45 højere</b> (CI 95% 5.77 lavere - 6.66 højere)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig unøjagtighed. <sup>8</sup>	Opioidbehandling medfører muligvis ingen eller ubetydelig forskel i fysisk funktion sammenlignet med behandling med antikonvulsiva.



<p><b>Psykisk afhængighed af opioider (Opioid use disorder)</b> <sup>9</sup> Opfølgningstid ikke beskrevet</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 22,278 patienter i 9 studier. <sup>10</sup></p>	<p>Risiko for psykisk afhængighed er 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af betydelig inkonsistens <sup>11</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis en væsentligt øget risiko for psykisk afhængighed.</p>
<p><b>Dødelig overdosis (Fatal overdose)</b> median 2.6 år</p>	<p>Baseret på data fra 285,520 patienter i 1 studier. <sup>12</sup></p>	<p>Estimeret prævalens af dødsfald på grund af dødelig overdosis var henholdsvis 0.10%, 0.14%, 0.18% og 0.23% hos patienter, der fik &lt;20 mg morfin-ekvivalenter daglig, 20-49 mg daglig, 50-99 mg/dag og &gt;100 mg daglig.</p>	<p><b>Høj</b> <sup>13</sup></p>	<p>Opioidbehandling resulterer i en øget risiko for dødelig overdosis.</p>
<p><b>Ikke-dødelig overdosis</b> op til 10 år</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 9,940 patienter i 1 studier. <sup>14</sup></p>	<p>Estimeret årlig prævalens af ikke-dødelig overdosis var henholdsvis 0.2%, 0.7% og 1.8% blandt patienter, der fik &lt;20 mg morfin-ekvivalenter daglig, 50-99 mg daglig og &gt;100 mg daglig</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig unøjagtighed <sup>15</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis øget risiko for ikke-dødelig overdosering.</p>
<p><b>Illegalt videresalg af receptmedicin (Diversion)</b> 1 år</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 472,200 patienter i 1 studier. <sup>16</sup></p>	<p>Blandt voksne indbyggere i USA var prævalensen af illegalt brug af receptpligtige opioider 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) i 2013.</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig risiko for bias <sup>17</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis øget risiko for illegalt videresalg af receptpligtige opioider.</p>

- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [76], [75], [10]. **Basalinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig**. To af tre studier (Sakai et al 2015, Ko et al 2010) havde skjult randomisering manglede blinding af deltagerne ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. Den statistiske heterogenicitet er høj ( $I^2=71\%$ ) ; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Brede konfidensintervaller. ; **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Omfattede mundtørhed, vægtstigning, nedsat appetit, kvalme, opkastninger, diarre og forstoppelse
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [75], [10], [76]. **Basalinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorlig**. Manglende blinding og utilstrækkeligt skjult randomisering i to af tre studier (Sakai et al 2015, Ko et al 2010) ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Risiko for bias: Alvorlig**. Utilstrækkeligt skjult randomisering og manglende blinding i to af tre studier (Sakai et al 2015, Ko et al 2010). ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. Høj statistisk heterogenicitet ( $I^2=71\%$ ). ; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [10], [75], [76]. **Basalinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering og manglende blinding i to af tre studier (Sakai et al 2015, Ko et al 2010). ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Høj statistisk heterogeneity ( $I^2=67\%$ ) ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider
10. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [27], [26], [41], [20], [19], [18], [34], [31], [46],
11. **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Punktestimaterne varierede betydeligt: fra 0.7% to 15.7% ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
12. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [42],
13. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . Den population, der indgik i studiet stammer fra Ontario Drug Benefit Database, som indeholder oplysninger om patienter, der dækkes af forsikringsordningen. Denne population kan adskille sig fra andre populationer af patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. ; **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
14. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [55],
15. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . Studiet blev udført af Group Health Cooperative (GHC), som dækker udgifter til ca. 500 000 personer i staten Washington ; **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Ingen konfidensintervaller. Få hændelser i studiet. Kun data fra ét studie. Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
16. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [15],
17. **Risiko for bias: Alvorlig** . Svarprocent 66%. Outcome var selvrapporteret. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

## Referencer

- [10] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. The New England journal of medicine 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)
- [15] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. : Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64 Years in the United States, 2003-2013. JAMA 2015;314(14):1468-78 [Journal](#)
- [18] Cowan DT, Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan LG : A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. Pain medicine (Malden, Mass.) 2003;4(4):340-51 [Pubmed](#)
- [19] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. Drug and alcohol dependence 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)
- [20] Manchikanti L., Pampati V., Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. : Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. The Journal of the Kentucky Medical Association 2003;101(11):511-7
- [26] Fleming MF, Davis J., Passik SD : Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. Pain medicine (Malden, Mass.) 2008;9(8):1098-106 [Journal](#)
- [27] Passik SD, Messina J., Golsorkhi A., Xie F. : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. Journal of pain and symptom management 2011;41(1):116-25 [Journal](#)
- [31] Hojsted J., Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L., Sjogren P. : Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. European journal of pain (London, England) 2010;14(10):1014-20 [Journal](#)
- [34] Adams EH, Breiner S., Cicero TJ, Geller A., Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE : A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. Journal of pain and symptom management 2006;31(5):465-76 [Journal](#)

[41] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. Pain medicine (Malden, Mass.) 2007;8(8):647-56 [Journal](#)

[42] Kaplovitch E., Gomes T., Camacho X., Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN : Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. PLoS one 2015;10(8):e0134550 [Journal](#)

[46] Schneider JP, Kirsh KL : Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. Journal of opioid management 2010;6(6):385-95

[55] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. : Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. Annals of internal medicine 2010;152(2):85-92 [Journal](#)

[75] Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, Ko KS, Noh JH, Kim DS, Kim CH, Mok JO, Park TS, Son HS, Cha BY : Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2010;27(9):1033-40 [Journal](#)

[76] Sakai Y., Ito K., Hida T., Ito S., Harada A. : Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society 2015;24(6):1309-17 [Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske non-maligne smerter, hvor medikamentel behandling overvejes
- Intervention:** Afprøvning af opioider
- Sammenligning:** Optimering af den medikamentelle behandling med NSAID

## Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref) og beståramlet set af 14 randomiserede forsøg med en opfølgingsperiode på 1-6 måneder [72][57][64][65][67][74][62][63][73][69] [68][70].

Populationerne i de inkluderede studier bestod af patienter med nociceptive smerter (lænderygsmerter, ledsmerter og smerter som følge af osteoartrose) [72][57][64][65][67][74][62][63][73][69], neuropatiske smerter (postherpetisk neuralgi [68]) samt tilstand med central sensitivering (fibromyalgi [70]). Salzman 1983 [74] blev betragtet som 2 studier, fordi de inkluderede patienter blev behandlet af to forskellige læger, og deres data blev opgjort hver for sig. De undersøgte opioider var kodein+paracetamol+ibuprofen [62], propoxyfen [74], dextropropoxyfen+paracetamol [64], tramadol [57] [63] [73], tramadol + paracetamol [65] [67] [69], tramadol+amitriptylin [70], oxycodon [72], morfin [72] og oxycodon+paracetamol [68]. De undersøgte NSAIDs var ibuprofen [62] diclofenac [72][64][63][73], celecoxib [57][69], meloxicam/aceclofenac [65], naproxen [67], suprofen [74]. Hvilke NSAIDs, der indgik i de to kinesiske studier, er uoplyst [68][70]

Kvaliteten af evidensen var på de kritiske outcomes var moderat til lav på grund af alvorlig unøjagtighed og alvorlig inkonsistens.

For det kritiske outcome smerter, der er baseret på 13 randomiserede forsøg med data fra 2.250 patienter [72][57][64][65][67][74][62][63][73][69] [68][70], blev der fundet en reduktion i smerter på 0,49 (95% CI -1,24 til 0,26) ved anvendelse af opioider fremfor anvendelse af NSAID, en forskel der var mindre end den á priori opstillede mindste kliniske relevante forskel. På baggrund af 8 randomiserede forsøg med data fra 1.972 patienter og opfølgingsperiode på 1-16 uger

[73][71][64][57][72][71] [69][65] var effekten af opioider på det kritiske outcome fysisk funktion 1,5 point (95%CI -3,08 til 0,08), hvilket er mindre end den a priori fastsatte mindste kliniske relevante forskel.

Evidensgrundlaget for det vigtige outcome gastro-intestinale bivirkninger randomiserede forsøg med data fra 3.675 patienter og opfølgingsperiode på 1,5-6 måneder [73][71][57][74][66]. Salzman 1983 [74] og O'Donnell [66] blev begge betragtet som 2 studier, fordi de inkluderede patienter blev behandlet af to forskellige læger, og deres data blev opgjort hver for sig.

Behandling med opioider sammenlignet med NSAID behandling medførte en øget forekomst af gastro-intestinale bivirkninger: 56 mere per 1000 (95% CI: 20-116).

Evidensgrundlaget for det vigtige outcome psykisk afhængighed var 9 observationelle studier [26][18][27][34][19][20][31][46][41] med data fra 22.278 patienter.

De anvendte kriterier for at stille diagnosen psykisk afhængighed hos opioidbehandlede kroniske smertepatienter var ICD-10 kriterier [31], DSM-IV kriterier [26][19], på baggrund af selvudfyldt spørgeskema [18] samt forskellige adfærdsmæssige kriterier defineret af forfattergruppen [27][34][46][20][41]. Der blev fundet en klinisk relevant risiko for psykisk afhængighed af opioider på 5,5% (95% CI 3,91-7,03%).

Evidensgrundlaget for det vigtige outcome dødelig overdosis er baseret på et canadisk kohorte studie over en periode på 13 år [42]. Risikoen steg med stigende opioiddoser. Den estimerede årlige risiko hos patienter, der var i behandling med henholdsvis <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, var 0,10%, 0,14%, 0,18% og 0,23%.

I Danmark var der i 2015 201 narkorelateret dødsfald, men det er ikke udspecificeret, hvilket stof det drejer sig om [217]. I 2015 var der 99 forgiftningsulykker med narkotika, psykodysleptika og prykotrope stoffer svarende til 1,8 per 100.000 indbyggere, og 91 forgiftningsulykker med lægemidler svarende til 1,6 per 100.000 indbyggere, men det fremgår ikke i hvor stor udstrækning det omhandler opioider (<http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>).

Evidensgrundlaget for det vigtige outcome ikke-dødelig overdosis er baseret på et amerikansk studie med data fra 9.940 patienter og en opfølgingsperiode op til 10 år [55] .

Risiko for ikke-dødelig overdosis steg med stigende opioiddoser og var henholdsvis hos patienter, der var i behandling med <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, 0,2%, 0,7% og 1,8%.

Af rapporten om narkotikasituationen i Danmark fra 2017 [217] fremgår det, at i 2016 var der 757 sygehuskontakter efter ikke-dødelige forgiftninger med opioider (andre end heroin) svarende til 13 per 100.000 indbyggere. Det fremgår ikke af opgørelsen, hvor stor en andel af disse kontakter er kroniske smertepatienter.

Evidensgrundlaget for det vigtige outcome ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (eng. diversion) er baseret på et amerikansk studie [15] med data fra 472.200 patienter. Risiko var 4.9% (95% CI 4,58%-5,22%).

Aktuelle danske tal haves ikke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		NSAID	Opioider		

<p><b>Gastrointestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects)</b><sup>1</sup> op til 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.52 (CI 95% 1.54 - 4.13) Baseret på data fra 3,675 patienter i 7 studier.<sup>2</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1.5-6 måneder</p>	<p><b>37</b> per 1.000</p> <p><b>93</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>56 mere</b> per 1.000 (CI 95% 20 mere - 116 mere)</p>	<p><b>Høj</b></p> <p>Behandling med opioider medfører i højere grad gastrointestinale bivirkninger</p>
<p><b>Smerter (Pain)</b> 1-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: 10-cm VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 2,250 patienter i 13 studier.<sup>3</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 måneder</p>	<p>Forskel: <b>MD 0.49 lavere</b> (CI 95% 1.24 lavere - 0.26 højere)</p>	<p><b>Lav</b> På grund af alvorlig inkonsistens og alvorlig unøjagtighed<sup>4</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører muligvis ingen eller ubetydelig forskel i smerter sammenlignet med behandling med NSAID.</p>
<p><b>Fysisk funktion (Physical function)</b> 1-4 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: SF-36 fysisk funktion subskala Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 1,972 patienter i 8 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-16 uger</p>	<p><b>5.2</b> (Median)</p> <p><b>3.7</b> (Median)</p> <p>Forskel: <b>MD 1.5 lavere</b> (CI 95% 3.08 lavere - 0.08 højere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig unøjagtighed<sup>6</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis ingen eller ubetydelig forbedring af den fysiske funktion sammenlignet med behandling med NSAIDs</p>
<p><b>Psykisk afhængighed af opioider (Opioid use disorder)</b><sup>7</sup> Opfølgningstid ikke beskrevet</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 22,278 patienter i 9 studier.<sup>8</sup></p>	<p>Risiko for psykisk afhængighed af opioider er 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig inkonsistens.<sup>9</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis en væsentligt øget risiko for psykisk afhængighed.</p>
<p><b>Dødelig overdosis (Fatal overdose)</b> median 2.6 år</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 285,520 patienter i 1 studier.<sup>10</sup></p>	<p>Estimeret prævalens af dødsfald på grund af dødelig overdosis var henholdsvis 0.10%, 0.14%, 0.18% og 0.23% hos patienter, der fik &lt;20 mg morfin-ekvivalenter daglig, 20-49 mg daglig, 50-99 mg/dag og &gt;100 mg daglig.</p>	<p><b>Høj</b> 11</p> <p>Opioidbehandling resulterer i en øget risiko for dødelig overdosis.</p>
<p><b>Ikke-dødelig overdosis (Non-fatal overdose)</b> op til 10 år</p>	<p>Baseret på data fra 9,940 patienter i 1 studier.<sup>12</sup></p>	<p>Estimeret årlig prævalens af ikke-dødelig overdosis var henholdsvis 0.2%, 0.7% og 1.8% blandt patienter, der fik &lt;20 mg morfin-ekvivalenter daglig, 50-99 mg daglig og &gt;100 mg daglig</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig unøjagtighed<sup>13</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis øget risiko for ikke-dødelig overdosering.</p>

6 Vigtig				
<b>Illegalt videresalg af receptmedicin (Diversion)</b> 1 år	Baseret på data fra 472,200 patienter i 1 studie. <sup>14</sup>	Blandt voksne indbyggere i USA var prævalensen af illegalt brug af receptpligtige opioider 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) i 2013.	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig risiko for bias. <sup>15</sup>	Opioidbehandling medfører sandsynligvis øget risiko for illegalt salg af receptpligtige opioider.
6 Vigtig				

- De gastrointestinale bivirkninger, der er rapportet i studierne, omfatter kvalme, opkastninger, forstoppelse og mavesmerter.
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [74], [57], [73], [71], [66]. Salzman 1983 blev betragtet som to studier, da patienterne var delt i 2 grupper og hver gruppe blev opgjort for sig. O'Donnell 2009 blev betragtet som 2 studier, da der blev rapporteret 2 RCT i denne artikel. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [65], [67], [72], [68], [74], [57], [63], [70], [62], [64], [69], [73]. Salzman 1983 blev betragtet som to studier, da patienterne var delt i 2 grupper og hver gruppe blev opgjort for sig. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Alvorlig**. Høj statistisk heterogenicitet:  $I^2 = 94.5\%$ ; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Brede konfidensintervaller, som inkluderer både effekt og bivirkninger; **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [63], [65], [64], [69], [72], [57], [71], [73]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Brede konfidensintervaller, der inkluderer både effekt og bivirkninger; **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider (Addiction to prescription opioids).
- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [31], [46], [27], [26], [41], [20], [19], [18], [34],
- Inkonsistente resultater: Alvorlig**. Point estimaterne varierede betydeligt, fra 0.7% til 15.7%; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [42],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. Den population, der indgik i studiet stammer fra Ontario Drug Benefit Database, som indeholder oplysninger om patienter, der dækkes af forsikringsordningen. Denne population kan adskille sig fra andre populationer af patienter med kroniske non-maligne smertetilstande.; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [55],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. Studiet blev udført af Group Health Cooperative (GHC), som dækker udgifter til ca. 500 000 personer i staten Washington; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Kun data fra ét studie. Få patienter inkluderet i studierne; **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [15],
- Risiko for bias: Alvorlig**. Svarprocent 66. Outcome var selv-rapporteret; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.

## Referencer

[15] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. : Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18



Through 64 Years in the United States, 2003-2013. *JAMA* 2015;314(14):1468-78 [Journal](#)

[18] Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG : A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2003;4(4):340-51 [Pubmed](#)

[19] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain-- development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)

[20] Manchikanti L, Pampati V, Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. : Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 2003;101(11):511-7

[26] Fleming MF, Davis J, Passik SD : Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008;9(8):1098-106 [Journal](#)

[27] Passik SD, Messina J, Golsorkhi A, Xie F. : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Journal of pain and symptom management* 2011;41(1):116-25 [Journal](#)

[31] Hojsted J, Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L, Sjogren P. : Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *European journal of pain (London, England)* 2010;14(10):1014-20 [Journal](#)

[34] Adams EH, Breiner S, Cicero TJ, Geller A, Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE : A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *Journal of pain and symptom management* 2006;31(5):465-76 [Journal](#)

[41] Edlund MJ, Sullivan M, Steffick D, Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56 [Journal](#)

[42] Kaplovitch E, Gomes T, Camacho X, Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN : Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. *PloS one* 2015;10(8):e0134550 [Journal](#)

[46] Schneider JP, Kirsh KL : Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. *Journal of opioid management* 2010;6(6):385-95

[55] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. : Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):85-92 [Journal](#)

[57] DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[62] Vlok GJ, van Vuren JP : Comparison of a standard ibuprofen treatment regimen with a new ibuprofen/paracetamol/codeine combination in chronic osteo-arthritis. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1987;Suppl 1, 4-6

[63] Pavelka Jr K, Peliskova Z, Stehlikova H, Repas C. : Comparison of the effectiveness of tramadol and diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis. [Czech]. *Ceska revmatologie* 1995;3(4):171-176 [Link](#)

[64] Parr G, Darekar B, Fletcher A, Bulpitt CJ : Joint pain and quality of life; results of a randomised trial. *British journal of clinical pharmacology* 1989;27(2):235-42

[65] Park KS, Choi JJ, Kim WU, Min JK, Park SH, Cho CS : The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet(R)) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clinical rheumatology* 2012;31(2):317-23 [Journal](#)

[66] O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P, McCabe D, Berger MF : The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *The Journal of international medical research* 2009;37(6):1789-802 [Journal Link](#)

[67] Kim SY, Ryou JW, Hur JW : Comparison of effectiveness and safety of tramadol/acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) for treatment of knee osteoarthritis in elderly patients. *Journal of rheumatic diseases* 2012;19(1):25-9 [Journal Link](#)

[68] Liu GH, Liu JM : Efficacy of oxycodone-acetaminophen on postherpetic neuralgia in patients with zoster. [Chinese]. *Chinese journal of new drugs* 2009;18(8):722-723+740 [Link](#)

[69] Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M., Ozaki T. : Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2015;20(2):281-6 [Journal Link](#)

[70] Qin L., Jiang F., Hu X.Q. : Effect of treating fibromyalgia syndrome with the combination of Tramadol and Amitriptyline. *Chinese journal of rural medicine and pharmacy [zhong Guo Xiang Cun Yi Yao za Zhi]* 2009;16(3):

[71] Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H., Ratcliffe S., Repas C. : Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical drug investigation* 1998;16(6):421-9

[72] Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP : Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998;23(23):2591-600 [Pubmed](#)

[73] Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B., Bensen W., Thomson G., Wade J., Quigley P., Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain research & management* 2008;13(2):103-10 [Pubmed](#)

[74] Salzman RT, Brobyn RD : Long-term comparison of suprofen and propoxyphene in patients with osteoarthritis. *Pharmacology* 1983;27 Suppl 1 55-64

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske non-maligne smerter, hvor medikamentel behandling overvejes
- Intervention:** Afprøvning af opioider
- Sammenligning:** Optimering af den medikamentelle behandling med tricykliske antidepressiva

## Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref) og består af 3 randomiserede studier [77][78][79] med en opfølgingsperiode på 5-8 uger, samt 12 observationelle studier [26] [18] [27] [34][19][20] [31] [46] [41] [42] [55] [15] med variende opfølgingsperioder (maximalt op til 13 år). Litteraturen belyser effekten af opioid-afprøvning sammenlignet med tricykliske antidepressiva blandt patienter med neuropatiske smertetilstande (postherpetisk neuralgi [78][79], radikulære smerter [77], posttraumatisk neuropati samt kemoinduceret neuropati [79]). De undersøgte opioider var morfin [79][78][77] og metadon [78]. De undersøgte tricykliske antidepressiva var nortriptylin [78][77][79] og desipramin [78].

Kvaliteten af evidensen på de randomiserede studier var samlet set lav på grund af alvorlig risiko for bias (stort frafald i alle grupper (>25%)) og alvorlig risiko for unøjagtighed. Kvaliteten af evidensen på de observationelle studier var moderat på grund af inkonsistens [26] [18] [27] [34][19][20] [31] [46] [41] [15] eller unøjagtighed [55], med undtagelse af et enkelt studie, som blev



vurderet til at være høj [42].

Effekten af opioider sammenlignet med tricykliske antidepressiva på det kritiske outcome smerter var 0,15 (95% CI -1,04 til 0,74), målt på en 10-cm VAS. Effekten var således mindre end den å priori opstillede effekt (mindste klinisk relevante forskel for smerter på en 10-cm visuel analog skala (VAS) er en reduktion på 1 cm) [77][78][79]. Effekten af opioider sammenlignet med tricykliske antidepressiva på det kritiske outcome fysisk funktion var 5,29 (95% CI -13,7 til 3,12)[77][79], målt på SF-36 fysisk funktion subskala.

Der blev fundet en klinisk relevant risiko for det vigtige outcome psykisk afhængighed af opioider på 5,5% (95% CI 3,91-7,03%). De anvendte kriterier for at stille diagnosen psykisk afhængighed hos opioidbehandlede kroniske smertepatienter var ICD-10 kriterier [31], DSM-IV kriterier [26] [19], på baggrund af selvudfyldt spørgeskema [18] samt forskellige adfærdsmæssige kriterier defineret af forfattergruppen ([27][34][46][20][41].

I forhold til det vigtige outcome dødelig overdosis, var risikoen stigende med stigende opioiddoser, således at den estimerede årlige risiko hos patienter, der var i behandling med henholdsvis <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, var 0,10%, 0,14%, 0,18% og 0,23%. Til sammenligning var der i Danmark i 2015 201 narkorelaterede dødsfald, men det er ikke udspecificeret, hvilket stof det drejer sig om [217]. I 2015 var der 99 forgiftningsulykker med narkotika, psykodyleptika og psykotrope stoffer svarende til 1,8 per 100.000 indbyggere, og 91 forgiftningsulykker med lægemidler svarende til 1,6 per 100.000 indbyggere, men det fremgår ikke i hvor stor udstrækning, det omhandler opioider (<http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>).

Risiko for det vigtige outcome ikke-dødelig overdosis steg med stigende opioiddoser og hos patienter, der var i behandling med henholdsvis <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, var risikoen hhv. 0,2%, 0,7% og 1,8%. Af rapporten rapporten om narkotikasituationen i Danmark [217] fremgår det, at i 2016 var der 757 sygehuskontakter efter ikke-dødelige forgiftninger med opioider (andre end heroin) svarende til 13 per 100.000 indbyggere. Det fremgår ikke af opgørelsen, hvor stor en andel af disse kontakter er kroniske smertepatienter.

Evidensgrundlaget for det vigtige outcome ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (eng. diversion) er baseret på et amerikansk studie [15] med data fra 472.200 patienter. Her var risiko var 4,9% (95% CI 4,58%-5,22%). Aktuelle danske tal haves ikke til sammenligning.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		TCA	Opioider		
<b>Smerter (Pain)</b> 5-8 uger  9 Kritisk	Målt med: 10-cm VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 246 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 5-8 uger		Forskel: <b>MD 0.15 lavere</b> (CI 95% 1.04 lavere - 0.74 højere)	<b>Lav</b> På grund af høj risiko for bias og for alvorlig unøjagtighed <sup>2</sup>	Behandling med opioider kan muligvis resultere i ingen eller ubetydelig forskul i smerter sammenlignet med behandling med tricykliske antidepressiva.
<b>Fysisk funktion (Physical Function)</b> 5-6 uger	Målt med: SF-36 fysisk funktion subskala Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 158		Forskel: <b>MD 5.29 lavere</b> (CI 95% 13.7 lavere - 3.12 højere)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig unøjagtighed. <sup>4</sup>	Behandling med opioider kan muligvis resultere i ingen eller ubetydelig forskul i fysisk funktion sammenlignet med behandling med

9 Kritisk	patienter i 2 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 5-6 uger			tricykliske antidepressiva.
<b>Psykisk afhængighed<sup>5</sup></b> Opfølgningsperiode ikke angivet	Baseret på data fra 22,278 patienter i 9 studier.	Risiko for psykisk afhængighed af opioider er 5.5% (95% CI 3.91-7.03%).	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig inkonsistens <sup>6</sup>	Opioidbehandling medfører sandsynligvis en væsentligt øget risiko for psykisk afhængighed.
6 Vigtig				
<b>Fatal overdose</b> median 2.6 years	Baseret på data fra 285,520 patienter i 1 studier.	Estimeret prævalens af dødsfald på grund af dødelig overdosis var henholdsvis 0.10%, 0.14%, 0.18% og 0.23% hos patienter, der fik <20 mg morfin-ekvivalenter daglig, 20-49 mg daglig, 50-99 mg/dag og >100 mg daglig.	<b>Høj</b> 7	Opioidbehandling resulterer i en øget risiko for dødelig overdosis.
<b>Ikke-dødelig overdosis (Non- fatal overdose)</b> op til 10 år	Baseret på data fra 9,940 patienter i 1 studier.	Estimeret årlig prævalens af ikke-dødelig overdosis var henholdsvis 0.2%, 0.7% og 1.8% blandt patienter, der fik <20 mg morfin- ekvivalenter daglig, 50-99 mg daglig og >100 mg daglig	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig unøjagtighed <sup>8</sup>	Opioidbehandling medfører sandsynligvis øget risiko for ikke- dødelig overdosering.
6 Vigtig				
<b>Illegalt videresalg af receptmedicin (Diversion)</b> 1 år	Baseret på data fra 472,200 patienter i 1 studier.	Blandt voksne indbyggere i USA var prævalensen af illegalt brug af receptpligtige opioider 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) i 2013.	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig risiko for bias <sup>9</sup>	Opioidbehandling medfører sandsynligvis øget risiko for illegalt salg af receptpligtige opioider.
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [78], [79], [77]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorlig.** Stort frafald i alle studier (>25%). ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig (højst 6 uger). ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [77], [79]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Stort frafald i alle studier (>25%), Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig (max 6 uger), Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
5. Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider
6. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Punktestimaterne varierer betydeligt: 0.7%-15.7% ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
7. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** Den population, der indgik i studiet

stammer fra Ontario Drug Benefit Database, som indeholder oplysninger om patienter, der dækkes af forsikringsordningen. Denne population kan adskille sig fra andre populationer af patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. ; **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** Studiet blev udført af Group Health Cooperative (GHC), som dækker udgifter til ca. 500 000 personer i staten Washington ; **Upræcist effektestimat: Alvorlig .** Ingen konfidensintervaller oplyst. Lille antal hændelser. ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

9. **Risiko for bias: Alvorlig .** Svarprocent 66%. Outcome var selvrapporteret ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

[77] Khoromi S., Cui L., Nackers L., Max MB : Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 2007;130(1-2):66-75 [Journal](#)

[78] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB : Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial.. Neurology 2002;59(7):1015-21 [Pubmed](#)

[79] Gilron I., Tu D., Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. : Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. Pain 2015;156(8):1440-8 [Journal](#)

## 4 - Afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter

Moderate og svære kroniske smerter påvirker den helbredsrelaterede livskvalitet og funktionsniveau. Det er derfor relevant at forsøge at dæmpe smerterne så meget som muligt, så funktionsniveauet kan øges.

### Svag Anbefaling

Overvej afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter, når anden non-farmakologisk og farmakologisk behandling er afprøvet uden tilstrækkelig effekt.

*Opioidbehandling kan være indiceret hos en mindre gruppe patienter med svære invaliderende smerter, hvor afprøvning af opioidbehandlingen medfører effekt på såvel smerter som funktionsniveau indenfor kort tid. Beslutning om afprøvning af opioidbehandling bør altid bero på en individuel vurdering af patientens samlede tilstand.*

*Med afprøvning af opioider menes opstart, titrering samt vurdering af effekt og - såfremt der ikke opnås væsentlig reduktion af smerter og forbedring af funktionsniveau - efterfølgende seponering af opioider.*

### Praktiske Oplysninger

Behandling med opioider skal foregå indenfor rammerne af [Sundhedsstyrelsens vejledning](#) om behandling med afhængighedsskabende lægemidler

- Start med mindst mulige dosis
- Giv recept til en måneds behandling, i visse tilfælde til en kortere periode
- Anvend depotpræparater til patienter med døgndækkende smerter
- Korttidsvirkende opioider bør ikke anvendes til patienter med kroniske smertetilstande.
- Behandling med injektioner bør forbeholdes akutte smerter og reserveres til patienter, der er indlagt på hospital
- Orienter om forholdene vedrørende bilkørsel i afprøvningsperioden
- Afprøvningen kan sædvanligvis foretages indenfor 3-6 måneder. Den smertestillende effekt aftager ofte efter 3 måneder, men nogle patienter fortsætter behandlingen for at afhjælpe gennembrudsabstinennessymptomer. Hvis det er tilfældet, bør opioidbehandlingen udtrappes.
- Der udvikles fysisk afhængighed og tolerans overfor den smertestillende effekt, og fysiske abstinenssymptomer kan forekomme efter 2-4 ugers behandling

En opioidbehandling er ikke nødvendigvis en livslang behandling, men kan være nødvendig i en kortere eller længere afgrænset periode, indtil der er kontrol over situationen, patientens livsvilkår er ændret eller patienten har lært andre metoder til smertehåndtering.

Hvis opioidbehandlingen supplerer en non-opioid farmakologisk behandling med paracetamol og/eller NSAID, bør det, når behandlingen med opioid er optimal, undersøges om kombinationen af de pågældende præparater er bedre end opioidet alene. Fx. hvis en patient er i behandling med paracetamol og der suppleres med et opioid, er spørgsmålet, om paracetamol bidrager til den samlede smertelindring, eller om det nu kan undværes, efter opioidet er tilføjet. Hvis der ikke er betydende effekt på smerter og/eller funktionsniveau af paracetamol efter opioidet tilføjet, bør paracetamol seponeres. Det samme gælder NSAID.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Effekten af opioider på både smerter og funktionsniveau var beskeden, og supplerende af smertebehandling med opioider målt ved kontinuerede data medførte ikke den *á priori* fastsatte mindste kliniske relevante forskel i hverken smerter eller fysisk funktion. Opioidbehandlingen medførte dog en lille øgning i antal af patienter, der opnåede en klinisk relevant reduktion af smerter og en klinisk relevant øgning af fysisk funktion. Risiko difference (RD) for at opnå en klinisk relevant reduktion af smerter er 12.3%, og RD for at opnå en klinisk relevant øgning af fysisk funktion er 10.0% sammenlignet med fortsat behandling uden opioider.

Der er evidens for, at misbrug af andre substanser er en risikofaktor for udvikling af psykisk afhængighed af opioider. I de inkluderede

studier er der anvendt forskellige betegnelser for "misbrug" såsom alkoholmisbrug og afhængighed, stofmisbrug og afhængighed, og i nogle af studierne har man refereret til ICD-9 diagnoser for afhængighed. Herudover er angst og depression (inkl. ICD-9 definitioner på angst og depression) samt "psykiatriske diagnoser", "problemer med humøret" og post-traumatisk stress sygdom beskrevet som risikofaktorer for udvikling af psykisk afhængighed ved behandling af kroniske non-maligne smerter med opioider..

Andre mulige skadelige effekter af opioidbehandling omfatter falduheld, kognitive problemer, frakturer, søvn-relaterede problemer inkl. søvnapnø, og forværring af smerterne på grund af opioid-induceret hyperalgesi.

Opioidbehandling øger risiko for gastrointestinale bivirkninger (64 hændelser per 1000 behandlede patienter).

Opioidbehandling medfører en risiko for udvikling af psykisk afhængighed hos 55 ud af 1000 behandlede, og i meget små doser (< 20 morfinekvivalenter dagligt) er der en risiko for ikke-dødelig overdosering på 2 ud af 1000 behandlede og en risiko for dødelig overdosering på 1 ud af 1000 behandlede. Risiko for overdosering stiger med stigende opioid dosis. I et amerikansk studie vedgik 4.9% af de adspurgte at have et ikke-medicinsk forbrug af opioider. Data fra canadiske befolkningsundersøgelser viste et lignende resultat. Danske tal haves ikke.

### Kvaliteten af evidensen

Høj

Evidensen for effekt på smerter, fysisk funktion og gastrointestinale bivirkninger er baseret på randomiserede studier af høj kvalitet på 12.000 - 17.000 patienter. De fleste af studierne var finansieret af lægemiddelindustrien.

### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Patienter kan foretrække at undgå disse bivirkninger fremfor en beskeden smertelindrende effekt.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

Patienter med kroniske smerter kan anse disse komplikationer for mindre betydende og er ofte villige til at løbe denne risiko til fordel for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Men de patienter, som oplever disse komplikationer, vil måske være tilbøjelige til at nærme sig samfundets holdning.

## Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er evidens af høj kvalitet for, at kun et mindre antal patienter (10%) har effekt af opioidbehandling, og afvejning mellem effekt på smerter og fysisk funktion og skadelige effekter som gastro-intestinale bivirkninger, afhængighed, toleransudvikling, overdosering og illegalt videresalg er vanskelig. Det er særdeles vanskeligt at forudsige, hvilke patienter og hvilke smertetilstande, der responderer godt på opioidbehandling. Afprøvningen af opioidbehandling kan sædvanligvis foretages indenfor 3-6 måneder. Til trods for flere forskellige spørgeskemaer og vurderingsskemaer er der endnu ikke udviklet en metode, som kan udpege de patienter, som mest sandsynligt får gavn af behandling med opioider.

Se endvidere Sundhedsstyrelsens Nationale Rekommandationsliste for behandling af kroniske nociceptive smertetilstande.

## Tilpasning

Den canadiske guideline giver en svag anbefaling for afprøvning af opioider fremfor at fortsætte uden opioider. Evidens af høj kvalitet viser, at der kun opnås effekt af opioider hos et mindre antal patienter, hvorfor vores anbefaling er en svag anbefaling mod.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med kroniske non-maligne smertetilstande uden aktuelt eller tidligere stofmisbrug og uden andre

aktuelle alvorlige psykiatriske sygdomme, som har vedvarende problematiske smerter, hvor behandlingen er optimeret med anden farmakologisk behandling end opioider

**Intervention:** Afprøvning af opioider

**Sammenligning:** Fortsat behandling uden opioider

## Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref) og samlet set var der 48 randomiserede forsøg, der bidrog til besvarelse af det fokuserede spørgsmål. Derudover blev der inkluderet 9 observationsstudier [26][18][27][34][19][20][31][46][41] med data fra 22.278 patienter, samt et canadisk kohorte studie over en periode på 13 år [42] og et amerikansk studie med data fra 9.940 patienter og en opfølgingsperiode op til 10 år [55]

De fleste studier var udført på patienter med nociceptive smertetilstande som kroniske lænderygsmerter [49][30][44][36][28][8][23][56][52][2][45][17] [49][30][60][23][56][2][17][60][35][7][28][35][40] og artrose i knæ og/eller hofter [14][21][22][3][57][1][54][32][29][47] [14][21][3][57][1][32][29][50][53][33][25][43], samt et enkelt studie på Parkinsonpatienter [38]. Tre af studierne var udført på patienter med neuropatiske smertetilstande (diabetisk polyneuropati [58][59][24] [58][59][24][5][48][37], 1 studie med patienter med rygmærskade [12]) samt 2 studier med patienter med central sensitivering: fibromyalgi [13] og colon irritable (IBS) [6]. [13]. De undersøgte opioider var tramadol [30][22][57][1][29], kombinationspræparatet tramadol+paracetamol [13][23][17], tapentadol [49][3][59][24], buprenorfin [36][2][47], kombinationspræparatet morfin+naltrexone [14], oxycodon [58][56][32], kombinationspræparatet oxycodon+naltrexone [38][8][45], hydrocodon [44] [28][52] og hydromorfon [21][54]

De undersøgte opioider var tramadol ([30][57][1][29][53][12][43][11], kombinationspræparatet tramadol+paracetamol [13][23][17][48], tapentadol [49][3][59][24], kombinationspræparatet morfin+naltrexone [14], oxycodon [58][56][32][5][37], kombinationspræparatet oxycodon+naltrexone [38], kombinationspræparatet oxycodon+naloxone [7][40], hydrocodon [44][28], hydromorfon [21][60], buprenorfin [2][35][51][25], oxymorfon [50], fentanyl [33] og asimadoline [6]. Kvaliteten af evidensen på de kritiske outcomes er høj.

Der var 27 randomiserede kontrollerede studier med data fra 13.876 patienter og en opfølgingsperiode på 3-6 måneder [49][30][44][36][14][28][21][22][38][8][13][23][56][3][57][59][24][52][1][54][32][29][2][47][45][17], der undersøgte effekten af opioidafprøvning og det kritiske outcome smerter. Her var effekten dog beskeden, idet forskellen i andel af patienter, der opnåede den mindste klinisk relevante forskel" var 112 mere per 1000 patienter (95% CI 94-130), og målt på VAS 0-10 cm var effekten 0,64 (95% CI 0,53-0,76), altså betydelig mindre end den å priori opstillede mål for mindste kliniske relevante effekt (mindste klinisk relevante forskel for smerter på en 10-cm visuel analog skala (VAS) er en reduktion på 1 cm).

Det kritiske outcome fysisk funktion var baseret på 33 randomiserede kontrollerede studier og opfølgingsperioder på 1-6 måneder [49] [30][44][36][8][23][56][2][17][44][4][39][51][7][28][35][9][14][21][22][57][1][54][47][50][53] [100][16][24][5][48][10][5][10][13][30][2] hvor [49][30][44][36][8][23][56][2][17][44][4][39][51][7][28][35][9][14][21][22][57][1][54][47][50][53][100][16][24][5][48][10][5][10][13][30][2] der blev fundet en lille effekt, men bedringen var mindre end hvad der å priori blev skønnet klinisk relevant. Således var forskellen i andel af patienter, der opnåede den mindste klinisk relevante forskel" 102 mere per 1000 patienter (95% CI 72-127). For fysisk funktion målt på en 100 point SF-36 fysisk funktion subskala var forbedringen 3,35 (95% CI 1,56-2,76) (mindste klinisk relevante forskel er en øgning på 5 point).

Der var 36 randomiserede forsøg med opfølgingsperioder på 4-26 uger [49][58][30][44][14][21][38][13][23][56][3][57][59][24][1][32][29][2][17][50][60][5][48][35][7][53][28][35][33][25][6][12][37][40][43] der undersøgte effekten af opioid på gastrointestinale bivirkninger (kvalme, opkastninger, forstoppelse, diarré).

[49][30][60][23][56][2][17][60][35][7][28][35][40][14][21][3][57][1][32][29][50][53][33][25][43][38][58][59][24][5][48][37][11][12][13][6][

Der blev fundet en klinisk relevant øget forekomst af gastro-intestinale bivirkninger ved anvendelse af opioider sammenlignet med placebo. Den relative risiko var 3,08 (95% CI 2,53-3,75).

Associationen mellem opioidforbrug og psykisk afhængighed var undersøgt i 9 observationsstudier [26][18][27][34][19][20][31][46][41] med data fra 22.278 patienter.

De anvendte kriterier for at stille diagnosen psykisk afhængighed hos opioidbehandlede kroniske smertepatienter var ICD-10 kriterier [31], DSM-IV kriterier [26][19], på baggrund af selvudfyldt spørgeskema [18] samt forskellige adfærdsmæssige kriterier defineret af forfattergruppen [27][34][46][20][41].

Der blev fundet en klinisk relevant risiko for psykisk afhængighed af opioider på 5,5% (95% CI 3,91-7,03%).

I forhold til dødelig overdosis fandt de i et canadisk kohorte studie over en periode på 13 år [42], at risikoen steg med stigende opioiddoser. Den estimerede årlige risiko hos patienter, der var i behandling med henholdsvis <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, var 0,10%, 0,14%, 0,18% og 0,23%.

I Danmark var der i 2015 201 narkorelaterede dødsfald, men det er ikke udspecificeret, hvilket stof det drejer sig om [217]. I 2015 var der 99 forgiftningsulykker med narkotika, psykodysleptika og psykotrope stoffer svarende til 1,8 per 100.000 indbyggere, og 91 forgiftningsulykker med lægemidler svarende til 1,6 per 100.000 indbyggere, men det fremgår ikke i hvor stor udstrækning det omhandler opioider (<http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>).

Når der sås på ikke-dødelig overdosis er baseret på et amerikansk studie med data fra 9.940 patienter og en opfølgingsperiode op til 10 år [55], steg risiko ligeledes med stigende opioiddoser hos patienter, der var i behandling med hhv. <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, 0,2%, 0,7% og 1,8%.

Af rapporten om narkotikasituationen i Danmark 2017 [217] fremgår det, at i 2016 var der 757 sygehuskontakter efter ikke-dødelige forgiftninger med opioider (andre end heroin) svarende til 13 per 100.000 indbyggere. Det fremgår ikke af opgørelsen, hvor stor en andel af disse kontakter er kroniske smertepatienter.

Risiko for ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (eng. diversion) var 4,9% (95% CI 4,58%-5,22%). Resultaterne er baseret på et amerikansk studie [15] med data fra 472.200 patienter og aktuelle danske tal haves ikke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Uden opioider	Opioidbehandling		
<p><b>Smerter (forskel i antal patienter, der opnåede mindste relevante forskel (Pain (difference in patients who achieve the MID or greater))<sup>1</sup></b> 3-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Baseret på data fra 13,876 patienter i 27 studier.<sup>2</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 måneder</p>	<p><b>448</b> per 1.000</p>	<p><b>560</b> per 1.000</p>	<p><b>Høj</b> <sup>3</sup></p>	<p>Opioidbehandling resulterer i en lille øgning i antal af patienter, som opnåede mindst 1 cm reduktion i smerter målt på en 10 cm VAS sammenlignet med placebo.</p>
		<p>Forskel: <b>112 mere</b> per 1.000 (CI 95% 94 mere - 130 mere)</p>			



<p><b>Fysisk funktion (forskel i antal patienter, der opnåede mindste kliniske relevante forbedring (Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater) <sup>4</sup> 1-6 måneder</b></p>	<p>Relative risiko 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Baseret på data fra 12,058 patienter i 33 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 months</p>	<p><b>424</b> per 1.000</p>	<p><b>526</b> per 1.000</p>	<p><b>Høj</b> <sup>6</sup></p>	<p>Opioidbehandling resulterer i en lille øgning i antal af patienter, som opnåede en forbedring af fysisk funktion på mindst 5 point reduktion i smerter målt på SF-36 fysisk komponent sumscore sammenlignet med placebo.</p>
<p><sup>9</sup> Kritisk</p>		<p>Forskel: <b>102 mere</b> per 1.000 ( CI 95% 72 mere - 127 mere )</p>			
<p><b>Gastrointestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects) <sup>7</sup> 4-26 uger</b></p>	<p>Relative risiko 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Baseret på data fra 14,449 patienter i 36 studier. <sup>8</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-26 uger</p>	<p><b>28</b> per 1.000</p>	<p><b>86</b> per 1.000</p>	<p><b>Høj</b> <sup>9</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører øget forekomst af gastro-intestinale bivirkninger.</p>
<p><sup>6</sup> Vigtig</p>		<p>Forskel: <b>58 mere</b> per 1.000 ( CI 95% 43 mere - 77 mere )</p>			
<p><b>Smerter 3-6 måneder</b></p>	<p>Målt med: 10 cm VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 13,876 patienter i 27 studier. <sup>10</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 months</p>	<p>Forskel: <b>MD 0.64 lavere</b> ( CI 95% 0.76 lavere - 0.53 lavere )</p>		<p><b>Høj</b> <sup>11</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører ingen eller en ubetydelig reduktion af smerter.</p>
<p><sup>9</sup> Kritisk</p>					
<p><b>Fysisk funktion (Physical function) 1-6 måneder</b></p>	<p>Målt med: SF-36 fysisk funktion subskala Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 12,058 patienter i 33 studier. <sup>12</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 months</p>	<p><b>0.35</b> (Median)</p>		<p><b>Høj</b> <sup>13</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører ingen eller en ubetydelig forbedring i fysisk funktion.</p>
<p><sup>9</sup> Kritisk</p>		<p>Forskel: <b>MD 2.16 højere</b> ( CI 95% 1.56 højere - 2.76 højere )</p>			
<p><b>Afhængighed (Opioid use disorder) <sup>14</sup> Tidsramme ikke rapporteret</b></p>	<p>Baseret på data fra 22,278 patienter i 9 studier. <sup>15</sup></p>	<p>Risikoen for psykisk afhængighed er 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)</p>		<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig inkonsistens <sup>16</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis en væsentligt øget risiko for psykisk afhængighed.</p>



6 Vigtig				
<b>Dødelig overdosis (Fatal overdose)</b> median 2.6 år	Baseret på data fra 285,520 patienter i 1 studier. <sup>17</sup>	Estimeret årlig dødelig overdosis var henholdsvis 0.10%, 0.14%, 0.18% og 0.23% hos patienter, som var i behandling med <20 mg morfin ekvivalenter dagligt, 20-49 mg/dagligt, 50-99 mg/dagligt og > 100 mg/dagligt.	<b>Høj</b> 18	Opioidbehandling resulterer i en øget risiko for dødelig overdosis.
6 Vigtig				
<b>Ikke-dødelig overdosis (Non-fatal overdose)</b> op til 10 år	Baseret på data fra 9,940 patienter i 1 studier. <sup>19</sup>	Risiko for ikke-dødelig overdosis er 0.2%.	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig unøjagtighed <sup>20</sup>	Opioidbehandling medfører sandsynligvis øget risiko for ikke-dødelig overdosis.
6 Vigtig				
<b>Illegalt videresalg af receptpligtige opioider (Diversion)</b> 1 år	Baseret på data fra 472,200 patienter i 1 studier. <sup>21</sup>	Blandt voksne indbyggere i USA var prævalensen af ikke-medicinsk brug af receptpligtige opioider 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) i 2013.	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig risiko for bias. <sup>22</sup>	Opioid behandling medfører sandsynligvis øget risiko for illegalt videresalg af receptpligtige opioider.
6 Vigtig				

1. Andel af patienter, der opnåede mindste relevante forskel i smerter: en reduktion på 1 cm på en 10 cm visual analog skala.
2. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [45], [22], [13], [8], [14], [24], [23], [28], [57], [3], [21], [58], [54], [59], [49], [29], [17], [44], [2], [52], [30], [47], [32], [56], [1], [38], [36]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Asymmetrisk funnel plot. ;
4. Andel af patienter, der opnåede den mindste kliniske relevante forbedring: 5 point på SF-36 fysisk komponent sum score
5. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [54], [10], [57], [7], [9], [44], [24], [36], [13], [5], [51], [22], [50], [14], [53], [8], [47], [28], [48], [16], [56], [35], [2], [21], [49], [30], [1], [39], [4], [60], [23], [17], [3]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Studier med SE>3 fjernet (lille studie effekt) ;
7. Omfatter kvalme, opkastninger, forstoppelse
8. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [57], [3], [53], [1], [7], [33], [60], [23], [25], [61], [13], [38], [32], [49], [14], [35], [59], [12], [48], [30], [29], [5], [58], [24], [51], [17], [6], [40], [28], [2], [43], [11], [44], [37], [21], [50]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
9. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier ;
10. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [59], [54], [32], [47], [22], [14], [8], [30], [49], [1], [56], [52], [2], [45], [3],

[57], [58], [44], [17], [36], [38], [29], [13], [21], [23], [24], [28]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

11. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Asymmetrisk funnelplot. ;

12. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [54], [57], [47], [22], [35], [48], [56], [17], [23], [24], [49], [7], [10], [51], [14], [50], [36], [28], [3], [39], [1], [44], [9], [8], [53], [30], [13], [5], [16], [60], [4], [21], [2]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

13. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Studier med SE>3 fjernet (lille studie effekt). ;

14. Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider.

15. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [31], [46], [41], [27], [26], [20], [19], [18], [34],

16. **Inkonsistente resultater: Alvorlig .** Stor variation i estimerterne (0.7%-15.7%) ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

17. Primærstudie **Understøttende referencer:** [42],

18. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** Den population, der indgik i studiet stammer fra Ontario Drug Benefit Database, som indeholder oplysninger om patienter, der dækkes af forsikringsordningen. Denne population kan adskille sig fra andre populationer af patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

19. Primærstudie **Understøttende referencer:** [55],

20. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** Studiet blev udført af Group Health Cooperative (GHC), som dækker udgifter til ca. 500 000 personer i staten Washington ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Ingen konfidensintervaller. Få hændelser i studiet. Kun data fra ét studie. ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

21. Primærstudie **Understøttende referencer:** [15],

22. **Risiko for bias: Alvorlig .** Svarprocent 66%. Selvrapporert outcome. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

[1] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Current medical research and opinion 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)

[2] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of pain and symptom management 2011;42(6):903-17 [Journal](#)

[3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clinical drug investigation 2010;30(8):489-505 [Journal](#)

[4] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. Clinical therapeutics 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)

[5] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2010;11(5):462-71 [Journal](#)

- [6] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [7] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [Pubmed](#)
- [8] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)
- [9] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)
- [10] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)
- [11] Boureau F., Legallier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [Pubmed](#)
- [12] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)
- [13] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)
- [14] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)
- [15] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. : Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64 Years in the United States, 2003-2013. *JAMA* 2015;314(14):1468-78 [Journal](#)
- [16] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)
- [17] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63
- [18] Cowan DT, Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan LG : A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2003;4(4):340-51 [Pubmed](#)
- [19] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)
- [20] Manchikanti L., Pampati V., Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. : Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 2003;101(11):511-7
- [21] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)

- [22] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6
- [23] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41
- [24] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)
- [25] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202
- [26] Fleming MF, Davis J., Passik SD : Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008;9(8):1098-106 [Journal](#)
- [27] Passik SD, Messina J., Golsorkhi A., Xie F. : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Journal of pain and symptom management* 2011;41(1):116-25 [Journal](#)
- [28] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)
- [29] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)
- [30] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [31] Hojsted J., Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L., Sjogren P. : Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *European journal of pain (London, England)* 2010;14(10):1014-20 [Journal](#)
- [32] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [Pubmed](#)
- [33] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)
- [34] Adams EH, Breiner S., Cicero TJ, Geller A., Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE : A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *Journal of pain and symptom management* 2006;31(5):465-76 [Journal](#)
- [35] Gordon A., Rashid S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78
- [36] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzanis E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)
- [37] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34

- [38] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)
- [39] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)
- [40] Vondrackova D., Leyendecker P, Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)
- [41] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56 [Journal](#)
- [42] Kaplovitch E., Gomes T, Camacho X., Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN : Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. *PLoS one* 2015;10(8):e0134550 [Journal](#)
- [43] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Link](#)
- [44] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)
- [45] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)
- [46] Schneider JP, Kirsh KL : Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. *Journal of opioid management* 2010;6(6):385-95
- [47] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinnemose D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Link](#)
- [48] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [49] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [50] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [51] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashedi S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)

- [52] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [53] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102
- [54] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)
- [55] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. : Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):85-92 [Journal](#)
- [56] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)
- [57] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)
- [58] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)
- [59] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)
- [60] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)
- [61] Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. : Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)* 2006;10(4):287-333 [Journal](#)

## 5 - Patienter med et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug

Patienter med et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug har et eller flere afhængighedsproblemer. Opioider hører til gruppen af afhængighedsskabende lægemidler, og når patienter med kroniske smerter behandles med opioider, er der risiko for at patienterne bliver psykisk afhængige af opioiderne. Det er ikke muligt på forhånd at udpege disse risikopatienter, men et allerede eksisterende afhængighedsproblem øger risikoen for, at patienten også bliver psykisk afhængige af opioider.

Stærk Anbefaling

MOD

Anvend ikke opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter og et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug

*Det underliggende alkohol- og/eller stofmisbrug bør bringes under kontrol, inden behandling med opioider overvejes.*

### Praktiske Oplysninger

Ved mistanke om alkoholmisbrug hos patienter med kroniske smerter bør dette afklares, inden opioidbehandling indledes. Se Sundhedsstyrelsens "Klinisk vejledning for almen praksis. Spørg til alkoholvaner".

Ved mistanke om stofmisbrug kan urinen undersøges for illegale stoffer, og hvis positiv bør patienten henvises til behandling i et misbrugscenter.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der er ikke fundet evidens for, at effekten af opioider på smerter er mindre hos patienter med et aktivt alkohol- og/eller stofmisbrug. Teoretisk må man dog - på grund af toleransudvikling - forvente, at effekten af den samme dosis opioid hos en patient med et aktivt opioidmisbrug (inkl. heroin, metadon og andre opioider) - er mindre end hos patienter uden opioidmisbrug sammenlignet med patienter med et andet stofmisbrug, alkoholmisbrug og patienter uden misbrug.

Der er fundet evidens af lav kvalitet for øget skadelig virkning af opioider hos patienter med et aktivt alkohol og/eller stofmisbrug.

#### Kvaliteten af evidensen

Lav

Der er evidens af moderat kvalitet for, at kun et mindre antal patienter (10%) har effekt af opioidbehandling, og afvejning mellem effekt på smerter og fysisk funktion og skadelige effekter som afhængighed, toleransudvikling og overdosering er vanskelig. Det er særdeles vanskeligt at forudsige hvilke patienter og hvilke smertetilstande, der responderer godt på opioidbehandling.

Kvaliteten af evidens for effekt på smerter og fysisk funktionsniveau er nedgraderet på grund af forskel mellem målpopulationen og studiepopulationerne, hvor patienter med et aktivt alkohol- og/eller stofmisbrug var ekskluderet fra de fleste studier.

Kvaliteten af evidensen for psykisk afhængighed, dødelig og ikke-dødelig dosis af opioider var lav på grund af indirekte evidens.

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav.

#### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Patienter kan foretrække at undgå disse bivirkninger fremfor en beskeden smertelindrende effekt.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.



Patienter med kroniske smerter kan anse disse komplikationer for mindre betydende og er ofte villige til at løbe denne risiko til fordel for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Men de patienter, som oplever disse komplikationer, vil måske være tilbøjelige til at nærme sig samfundets holdning.

## Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der muligvis er en væsentlig øget forekomst af alvorlige bivirkninger som utilsigtede dødelig og ikke-dødelig overdosering hos patienter med aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug. Sammenlignet med patienter uden misbrug har patienter med alkohol- og/eller stofmisbrug en højere risiko for psykisk afhængighed (risikoen øges fra 5,5% til 8,9%), for ikke-dødelig overdosering (risiko øges fra 0,2% til 0,9% ved doser under 20 mg morfinkvivalenter dagligt, med stigende risiko ved stigende doser) samt dødelig overdosering (risiko stiger fra 0,1% til 0,5% ved doser under 20 mg morfinkvivalenter dagligt, med stigende risiko ved stigende doser). Evidens af moderat kvalitet viser ikke sammenhæng mellem tobaksrygning og psykisk afhængighed af opioider (justeret OR 1,29, 95%CI 0,97-1,7) ([80][19][85][84].

Der er evidens af moderat kvalitet for, at kun et mindre antal patienter (10%) har effekt af opioidbehandling, og afvejning mellem effekt på smerter og fysisk funktion og skadelige effekter som afhængighed, toleransudvikling og overdosering er vanskelig. Det er særdeles vanskeligt at forudsige, hvilke patienter og hvilke smertetilstande, der responderer godt på opioidbehandling.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske ikke-maligne smerter med et aktuelt alkohol og/eller stofmisbrug, hvor anden farmakologisk behandling er optimeret
- Intervention:** Afprøvning af opioider
- Sammenligning:** Fortsat behandling uden opioider

## Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" [218], hvor man i den canadiske guideline som grundlag for besvarelse af dette spørgsmål har anvendt de samme 48 randomiserede forsøg, som bidrog til besvarelsen af det fokuserede spørgsmål om afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter (kapitel 4) med den begrundelse, at der ikke foreligger studier, der direkte sammenligner effekten af opioider på smerter og fysisk funktion hos patienter med kroniske smerter uden et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug med patienter med kroniske smerter med et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug.

Arbejdsgruppen har således nedgraderet kvaliteten af evidensen på grund af forskelle mellem målpopulationerne og studiepopulationerne, som overvejende er patienter uden hverken alkohol- eller stofmisbrug, og lander derfor på moderat tiltro til estimaterne på de kritiske outcomes.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Uden opioider	Afprøvning af opioider		
Smerter (forskel i antal patienter, der opnåede mindste kliniske relevante forskel (Pain difference in patients who	Relative risiko 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Baseret på data fra 13,876 patienter i 27 studier. <sup>2</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6	<b>448</b> per 1.000	<b>560</b> per 1.000	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>3</sup>	Opioidbehandling resulterer i en lille øgning i antal af patienter, som opnåede mindst 1 cm reduktion i smerter målt på en 10 cm VAS sammenlignet med placebo.
		Forskel: <b>112 mere</b> per 1.000 (CI 95% 94 mere - 130 mere)			



<p>achieve the MID or greater)<sup>1</sup> 3-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	måneder				
<p>Fysisk funktion (forskel i antal patienter, der opnåede mindste kliniske relevante forbedring)(Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)<sup>4</sup> 1-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Baseret på data fra 12,058 patienter i 33 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 måneder</p>	<p><b>424</b> per 1.000</p>	<p><b>526</b> per 1.000</p>	<p>Forskkel: <b>102 mere</b> per 1.000 (CI 95% 72 mere - 127 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed<sup>6</sup></p> <p>Opioidbehandling resulterer i en lille øgning i antal af patienter, som opnåede en forbedring af fysisk funktion på mindst 5 point reduktion i smerter målt på SF-36 fysisk komponent sumscore sammenlignet med placebo.</p>
<p>Gastro-intestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects)<sup>7</sup> 1-6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Baseret på data fra 14,449 patienter i 36 studier.<sup>8</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-26 uger</p>	<p><b>28</b> per 1.000</p>	<p><b>86</b> per 1.000</p>	<p>Forskkel: <b>58 mere</b> per 1.000 (CI 95% 43 mere - 77 mere)</p>	<p><b>Høj</b></p> <p>Opioidbehandling medfører øget forekomst af gastro-intestinale bivirkninger.</p>
<p>Smerter (Pain) 3-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: 10 cm VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 13,876 patienter i 27 studier. (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 måneder</p>			<p>Forskkel: <b>MD 0.64 lavere</b> (CI 95% 0.76 lavere - 0.53 lavere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed<sup>9</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører ingen eller en ubetydelig reduktion af smerter.</p>
<p>Fysisk funktion (Physical function) 1-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: SF-36 fysisk funktion subskala Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 12,058 patienter i 33 studier. (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 måneder</p>	<p><b>3.35</b> (Median)</p>		<p>Forskkel: <b>MD 2.16 højere</b> (CI 95% 1.56 højere - 2.76 højere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed<sup>10</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører ingen eller en ubetydelig forbedring i fysisk funktion.</p>

<p><b>Psykisk afhængighed</b><sup>11</sup> 1 år</p> <p>9 Kritisk</p>	Baseret på data fra 171 patienter i 1 studier. <sup>12</sup>	Risiko for psykisk afhængighed blandt patienter med et aktivt stofmisbrug er 8.9% (95% CI 3.7%-20%).	<b>Lav</b> På grund af alvorlig indirekte evidens. <sup>13</sup>	Opioid kan muligvis medføre øget risiko for psykisk afhængighed af opioider hos patienter med et aktivt stofmisbrug.
<p><b>Dødelig overdosis (Fatal overdose)</b> 2-4 år</p> <p>6 Vigtig</p>	Baseret på data fra 18,122 patienter i 3 studier. <sup>14</sup>	Risiko for dødelig overdosis hos patienter med et aktivt stofmisbrug er 0.46% (95%CI 0.19%-1.1%).	<b>Lav</b> På grund af alvorlig indirekte evidens. <sup>15</sup>	Opioid kan muligvis medføre øget risiko for dødelig overdosis af opioider hos patienter med et aktivt stofmisbrug.
<p><b>Ikke-dødelig overdosis (Non-fatal overdose)</b> 2-4 år</p> <p>6 Vigtig</p>	Baseret på data fra 18,122 patienter i 3 studier. <sup>16</sup>	Risiko for ikke-dødelig overdosis blandt patienter med et aktivt stofmisbrug er 0.91% (95% CI 0.39%-2.1%).	<b>Lav</b> På grund af alvorlig indirekte evidens <sup>17</sup>	Opioid kan muligvis medføre øget risiko for ikke-dødelig overdosis af opioider hos patienter med et aktivt stofmisbrug.

- Mindste kliniske relevante forskel: en reduktion på 1 cm på en 10-cm visuel analog skala.
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [30], [47], [32], [56], [1], [38], [36], [45], [22], [13], [8], [14], [24], [23], [28], [57], [3], [21], [58], [54], [59], [49], [29], [17], [44], [2], [52]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Asymmetrisk funnelplot. ;
- Den mindste kliniske relevante forskel: forbedring på mindst 5 points på SF-36 fysisk komponent sum score
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [30], [1], [39], [4], [60], [23], [17], [3], [54], [57], [10], [7], [9], [44], [24], [36], [13], [51], [5], [22], [50], [14], [53], [8], [47], [28], [48], [16], [56], [35], [2], [21], [49]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Studier med SE>3 blev fjernet (lille studie effekt) ;
- Kvalme, opkastninger, forstoppelse og diarré
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [25], [43], [47], [11], [13], [44], [38], [37], [21], [50], [57], [3], [53], [48], [29], [58], [51], [17], [6], [40], [28], [2], [32], [49], [14], [35], [59], [12], [30], [5], [24], [1], [7], [33], [60], [23]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig .**
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig .**
- Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [81],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Alvorlig .** Forskelle mellem det ønskede outcome og det, der blev rapporteret i artiklen. Odds ratio er baseret på risiko for misbrug af opioider. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

14. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [80], [82], [41],
15. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Meget alvorlig .** Forskelle mellem det ønskede outcome og det, der blev rapporteret i artikel. Odds ratio er baseret på risiko for misbrug af opioider. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
16. Primærstudie **Understøttende referencer:** [80], [82], [41],
17. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Meget alvorlig .** Forskelle mellem det ønskede outcome og det, der blev rapporteret i artikel. Odds ratio er baseret på risiko for misbrug af opioider. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

- [1] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [2] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)
- [3] Afilalo M., Etropolis MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)
- [4] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)
- [5] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71 [Journal](#)
- [6] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [7] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [PubMed](#)
- [8] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)
- [9] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)
- [10] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)
- [11] Boureau F., Legallier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [PubMed](#)
- [12] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)

- [13] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)
- [14] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)
- [16] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)
- [17] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63
- [21] Rauck R., Rapoport R., Thipphawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [22] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6
- [23] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41
- [24] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)
- [25] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202
- [28] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)
- [29] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)
- [30] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [32] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [Pubmed](#)
- [33] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)
- [35] Gordon A., Rashid S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78

- [36] Rauck RL, Potts J, Xiang Q, Tzanis E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)
- [37] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34
- [38] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)
- [39] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)
- [40] Vondrackova D., Leyendecker P, Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)
- [41] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56 [Journal](#)
- [43] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Link](#)
- [44] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)
- [45] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)
- [47] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinnemose D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Link](#)
- [48] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [49] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [50] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [51] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashiq S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)

- [52] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [53] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102
- [54] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)
- [56] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)
- [57] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)
- [58] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)
- [59] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)
- [60] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)
- [80] Hylan TR, Von Korff M., Saunders K., Masters E., Palmer RE, Carrell D., Cronkite D., Mardekian J., Gross D. : Automated prediction of risk for problem opioid use in a primary care setting. *Journal of pain* 2015;16 380-387 [Link](#)
- [81] Barth KS, Becker WC, Wiedemer NL, Mavandadi S., Oslin DW, Meghani SH, Gallagher RM : Association between urine drug test results and treatment outcome in high-risk chronic pain patients on opioids. *Journal of addiction medicine* 2010;4(3):167-73 [Journal](#)
- [82] Atluri SL, Sudarshan G. : Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. *Pain physician* 2004;7(3): [PubMed](#)

## 6 - Patienter med aktuel psykiatrisk sygdom

Patienter med aktuel psykiatrisk sygdom som depression og angst har ofte smerteklager som led i den psykiatriske lidelse. Patienter med personlighedsforstyrrelser kan have svært ved at følge behandlingsregimet og overholde de fornødne aftaler.

### Svag anbefaling

Overvej afprøvning af opioider, når anden non-farmakologisk og farmakologisk behandling er afprøvet, hos patienter med kroniske non-maligne smerter og aktuel psykiatrisk sygdom (men først når den psykiatriske sygdom er under kontrol).

*Psykiatrisk ko-morbiditet og følelsesmæssige problemer er almindelig hos patienter med kroniske non-maligne smerter [200][142], og patienter med kroniske smerter og samtidig psykiatriske lidelser rapporterer stærkere smerter end personer uden psykiatriske lidelser [142][157].*

*Problemer med humør og tanker samt personlighedsforstyrrelser bør adresseres, inden klager over kroniske smerter behandles med opioider. Klinisk erfaring viser, at smerterne ofte vil aftage eller eventuelt forsvinde helt, når disse forhold er håndteret. Antidepressiv behandling af en komplicerende ledsagedepression bør således som minimum være iværksat og have begyndende effekt, en komplicerende angsttilstand og eventuelle psykotiske symptomer bør være under kontrol, inden opioidbehandling overvejes. Følelsesmæssig belastning og traumatiske oplevelser bør også adresseres først, ofte med et lignende resultat på smerteklagerne.*

*På grund af en potentiel øget risiko for psykisk afhængighed hos patienter med psykiatriske sygdomme skal der udvises særlig opmærksomhed på denne komplikation til opioidbehandling.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er ikke fundet evidens for, at effekten af opioider på smerter er mindre hos patienter med aktuel psykiatrisk sygdom.

Der er fundet evidens af lav kvalitet for øget skadelig virkning af opioider hos patienter med aktuel psykiatrisk sygdom.

#### Kvaliteten af evidensen

Moderat

Der er evidens af moderat kvalitet for, at kun et mindre antal patienter (10%) har effekt af opioidbehandling, og afvejning mellem effekt på smerter og fysisk funktion og skadelige effekter som afhængighed, toleransudvikling og overdosering er vanskelig. Det er særdeles vanskeligt at forudsige hvilke patienter og hvilke smertetilstande, der responderer godt på opioidbehandling.

Kvaliteten af evidensen for effekt på smerter, fysisk funktion og gastro-intestinale gener er nedgraderet fra høj til moderat på grund af manglende overførbarehed. Kvaliteten af evidensen for psykisk afhængighed samt dødelig og ikke-dødelig overdosis er lav på grund af alvorlig manglende overførbarehed. Effekt-estimerne er baseret på risiko for misbrug af opioider som et proxy outcome.

Kvaliteten af evidensen er samlet set moderat.

#### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Patienter kan foretrække at undgå disse bivirkninger fremfor en beskeden smertelindrende effekt.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

Patienter med kroniske smerter kan anse disse komplikationer for mindre betydelige og er ofte villige til at løbe denne risiko til fordel



for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Men de patienter, som oplever disse komplikationer, vil måske være tilbøjelige til at nærme sig samfundets holdning.

## Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på en mulig større øgning af risiko for dødelig og ikke-dødelig overdosis samt psykisk afhængighed hos patienter med aktuelle psykiatriske lidelser, der er i behandling med opioider for en non-malign smertetilstand. De psykiatriske sygdomme, der er defineret i studierne som risikofaktorer er angst og depression, men også mere uspecifikt som "psykiatriske diagnoser", "problemer med humøret" og PTSD.

Der er evidens af moderat kvalitet for, at kun et mindre antal patienter (10%) har effekt af opioidbehandling, og afvejning mellem effekt på smerter og fysisk funktion og skadelige effekter som afhængighed, toleransudvikling og overdosering er vanskelig. Det er særdeles vanskeligt at forudsige hvilke patienter og hvilke smertetilstande, der responderer godt på opioidbehandling.

Sammenlignet med patienter uden aktuel psykiatrisk sygdom har patienter med kroniske non-maligne smerter og psykiatrisk sygdom en højere risiko for psykisk afhængighed (risiko stiger fra 5.5% til 8.0%), ikke-dødelig overdosis (risiko stiger fra 0.2% til 0.3% ved doser mindre en 20 mg morfinekvivalenter dagligt) samt dødelig overdosis (risiko stiger fra 0.1% til 0.15% ved doser mindre en 20 mg morfinekvivalenter dagligt) [111]

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske non-maligne smerter med aktuel psykiatrisk lidelse, hvor non-farmakologisk og anden farmakologisk behandling er optimeret, som stadig har vedvarende problematiske smerter.
- Intervention:** Afprøvning af behandling med opioider
- Sammenligning:** Fortsat behandling uden opioider

## Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" [218], hvor hvor man i den canadiske guideline som grundlag for besvarelse af dette spørgsmål har anvendt de samme 48 randomiserede forsøg, som bidrog til besvarelsen af det fokuserede spørgsmål om afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter (kapitel 4) med den begrundelse, at der ikke foreligger studier, der direkte sammenligner effekten af opioider på smerter og fysisk funktion hos patienter med kroniske smerter uden aktuel psykiatrisk sygdom.

Arbejdsgruppen har således nedgraderet kvaliteten af evidensen på grund af forskelle mellem målpopulationerne og studiepopulationerne og lander derfor på moderat tiltro til estimaterne på de kritiske outcomes.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Fortsat behandling uden opioider	Afprøvning af opioider		
<b>Smerter (forskel i antal patienter, der opnåede mindste kliniske relevante forskel)(Pain difference in</b>	Relative risiko 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Baseret på data fra 13,876 patienter i 27 studier. <sup>2</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 måneder	<b>448</b> per 1.000	<b>560</b> per 1.000	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>3</sup>	Opioidbehandling resulterer i en lille øgning i antal af patienter, som opnåede mindst 1 cm reduktion i smerter målt på en 10 cm VAS sammenlignet med placebo.
		Forskel: <b>112 mere</b> per 1.000 (CI 95% 94 mere - 130 mere)			



<p>patients who achieve the MID or greater)<sup>1</sup> 3-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>					
<p><b>Fysisk funktion (forskel i antal patienter, der opnåede mindste kliniske relevante bedring)( Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater))<sup>4</sup></b> 1-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Baseret på data fra 12,058 patienter i 33 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 months</p>	<p><b>424</b> per 1.000</p>	<p><b>526</b> per 1.000</p>	<p>Forskel: <b>102 mere</b> per 1.000 (CI 95% 72 mere - 127 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed<sup>6</sup></p> <p>Opioidbehandling resulterer i en lille øgning i antal af patienter, som opnåede en forbedring af fysisk funktion på mindst 5 point reduktion i smerter målt på SF-36 fysisk komponent sumscore sammenlignet med placebo.</p>
<p><b>Gastro-intestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects)<sup>7</sup></b> 1-6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Baseret på data fra 14,449 patienter i 36 studier.<sup>8</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-26 uger</p>	<p><b>28</b> per 1.000</p>	<p><b>86</b> per 1.000</p>	<p>Forskel: <b>58 mere</b> per 1.000 (CI 95% 43 mere - 77 mere)</p>	<p><b>Høj</b></p> <p>Opioidbehandling medfører øget forekomst af gastro-intestinale bivirkninger.</p>
<p><b>Smerter (Pain)</b> 3-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: 10 cm VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 13,876 patienter i 27 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 måneder</p>			<p>Forskel: <b>MD 0.64 lavere</b> (CI 95% 0.76 lavere - 0.53 lavere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed<sup>10</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører ingen eller en ubetydelig reduktion af smerter.</p>
<p><b>Fysisk funktion (Physical function)</b> 1-6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: SF-36 fysisk funktion subskala Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 12,058 patienter i 33 studier.<sup>11</sup></p>	<p><b>3.35</b> (Median)</p>		<p>Forskel: <b>MD 2.16 højere</b> (CI 95% 1.56 højere - 2.76 højere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed<sup>12</sup></p> <p>Opioidbehandling medfører ingen eller en ubetydelig forbedring i fysisk funktion.</p>

	(Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 måneder			
<b>Afhængighed (Opioid use disorder)<sup>13</sup></b> 1-4 år  6 Vigtig	Baseret på data fra 35,969 patienter i 9 studier. <sup>14</sup>	Risiko for psykisk afhængighed hos patienter med en aktuel psykiatrisk lidelse er 8.0% (95CI 6.7%-9.5%)	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig manglende overførbarehed <sup>15</sup>	Opioidbehandling kan muligvis medføre øget risiko for psykisk afhængighed hos patienter med aktuel psykiatrisk lidelse
<b>Dødelig overdosis (Fatal overdose)</b> 1-4 år  6 Vigtig	Baseret på data fra 35,969 patienter i 9 studier. <sup>16</sup>	Risiko for dødelig overdosis hos patienter med aktuel psykiatrisk lidelse er 0.15% (95% CI 0.12%-0.18%)	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig manglende overførbarehed. <sup>17</sup>	Opioidbehandling kan muligvis medføre øget risiko for dødelig overdosis hos patienter med aktuel psykiatrisk lidelse.
<b>Ikke dødelig overdosis (Non-fatal overdose)</b> 1-4 år  6 Vigtig	Baseret på data fra 35,969 patienter i 9 studier. <sup>18</sup>	Risiko for ikke-dødelig overdosis hos patienter med aktuel psykiatrisk lidelse er 0.3% (95% CI 0.25%-0.36%)	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig manglende overførbarehed. <sup>19</sup>	Opioidbehandling kan muligvis medføre øget risiko for ikke-dødelig overdosering hos patienter med aktuel psykiatrisk lidelse.

1. Mindste kliniske relevante forskel: en reduktion på mindst 1 cm på en 10-cm visuel analog skala.
2. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [45], [22], [13], [8], [14], [24], [23], [28], [57], [3], [21], [58], [54], [59], [49], [29], [17], [44], [2], [52], [30], [47], [32], [56], [1], [38], [36]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Asymmetrisk funnelplot. ;
4. Mindste kliniske relevante bedring: 5 point på SF-36 fysisk komponent sumscore
5. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [54], [10], [57], [7], [9], [44], [24], [36], [13], [5], [51], [22], [50], [14], [53], [8], [47], [28], [48], [16], [56], [35], [2], [21], [49], [30], [1], [39], [4], [60], [23], [17], [3]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Studier med SE>3 er fjernet (lille studie effekt) ;
7. Kvalme, opkastninger, forstoppelse, diarré
8. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [57], [3], [53], [1], [7], [33], [60], [23], [25], [47], [13], [38], [32], [49], [14], [35], [59], [12], [48], [30], [29], [5], [58], [24], [51], [17], [6], [40], [28], [2], [43], [11], [44], [37], [21], [50]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
9. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [2], [30], [28], [22], [56], [52], [59], [54], [49], [1], [47], [32], [14], [8], [23], [24], [3], [86], [58], [21], [45], [29], [13], [57], [44], [17], [36], [38]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Studier med SE>3 blev fjernet (lille studie effekt) ;
11. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [30], [49], [16], [48], [1], [4], [60], [21], [2], [54], [3], [28], [47], [35], [56], [17], [23], [36], [24], [5], [13], [22], [51], [14], [50], [8], [53], [57], [39], [7], [10], [44], [9]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
13. Psykisk afhængighed
14. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [190], [41], [84], [19], [83], [85], [80], [175], [82],
15. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Meget alvorlig .** Forskel mellem det relevante outcome og det, der blev rapporteret. Odd ratio er baseret på risiko for misbrug af opioider. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
16. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [175], [190], [41], [85], [84], [80], [19], [83], [82],
17. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Meget alvorlig .** Forskel mellem det relevante outcome og de outcome, der rapporteres misbrug af opioider. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
18. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [41], [190], [175], [80], [82], [19], [83], [84], [85],
19. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Meget alvorlig .** Forskel mellem det relevante outcome og det outcome, der blev rapporteret. Odd ratio er baseret på risiko for misbrug af opioider. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

- [1] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Current medical research and opinion 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [2] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of pain and symptom management 2011;42(6):903-17 [Journal](#)
- [3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clinical drug investigation 2010;30(8):489-505 [Journal](#)
- [4] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. Clinical therapeutics 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)
- [5] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2010;11(5):462-71 [Journal](#)
- [6] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [7] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. Pain research & management 2013;18(2):75-82 [Pubmed](#)
- [8] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G.

: A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)

[9] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)

[10] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)

[11] Boureau F., Legallicier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [Pubmed](#)

[12] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)

[13] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)

[14] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)

[16] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)

[17] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63

[19] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)

[21] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)

[22] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6

[23] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41

[24] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)

[25] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202

[28] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)

- [29] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)
- [30] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [32] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [Pubmed](#)
- [33] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)
- [35] Gordon A., Rashiq S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78
- [36] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzani E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)
- [37] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34
- [38] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)
- [39] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)
- [40] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)
- [41] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56 [Journal](#)
- [43] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Link](#)
- [44] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)
- [45] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)
- [47] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinness D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Link](#)

- [48] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [49] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [50] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [51] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzongowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashedi S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)
- [52] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [53] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102
- [54] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)
- [56] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)
- [57] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)
- [58] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)
- [59] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)
- [60] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)
- [80] Hylan TR, Von Korff M., Saunders K., Masters E., Palmer RE, Carrell D., Cronkite D., Mardekian J., Gross D. : Automated prediction of risk for problem opioid use in a primary care setting. *Journal of pain* 2015;16 380-387 [Link](#)
- [82] Atluri SL, Sudarshan G. : Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. *Pain physician* 2004;7(3): [Pubmed](#)
- [83] Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG : Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *Journal of general internal medicine* 2002;17(3):173-9

[84] Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, Shilliday BB, DeWalt DA, Pignone MP : Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. BMC health services research 2006;6 46 [Journal](#)

[85] Colburn JL, Jasinski DR, Rastegar DA : Long-term opioid therapy, aberrant behaviors, and substance misuse: comparison of patients treated by resident and attending physicians in a general medical clinic. Journal of opioid management 2012;8(3):153-60 [Journal](#)

[86] Coffin PO, Behar E., Rowe C., Santos GM, Coffa D., Bald M., Vittinghoff E. : Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. Annals of internal medicine 2016;165(4):245-52 [Link](#)

[175] Park TW, Saitz R., Nelson KP, Xuan Z., Liebschutz JM, Lasser KE : The association between benzodiazepine prescription and aberrant drug-related behaviors in primary care patients receiving opioids for chronic pain. Substance abuse 2016;37(4):516-520 [Journal](#)

[190] Seal KH, Shi Y., Cohen G., Cohen BE, Maguen S., Krebs EE, Neylan TC : Association of mental health disorders with prescription opioids and high-risk opioid use in US veterans of Iraq and Afghanistan. Jama 2012;307(9):940-947 [Journal](#)



## 7 - Patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug

Patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug er disponeret for udvikling af psykisk afhængighed ved en længerevarende opioidbehandling af en kronisk smertetilstand. Desuden kan iværksættelse af en langvarig opioidbehandling genaktivere et tidligere misbrug. Samtidig er der risiko for, at de kroniske smerter udløser et illegalt forbrug hos tidligere misbrugere, såfremt de kroniske smerter ikke forsøges behandlet.

### Svag Anbefaling

Overvej afprøvning af opioider, når anden non-farmakologiske og farmakologisk non-opioidbehandling er afprøvet, hos patienter med kroniske non-maligne smerter og tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.

*Tæt opfølgning af patienten med hensyn til overdosering og psykisk afhængighed er nødvendig.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er ikke fundet studier, hvor der er foretaget en direkte sammenligning af effekten af opioider mellem patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.

Hos patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug er der muligvis en øget risiko ved anvendelse af opioider for ikke-dødelig overdosering på 0,8% og for dødelig overdosering på 0,4% ved meget lave doser (under 20 mg morfinekvivalenter dagligt); risiko stiger ved stigende doser.

#### Kvaliteten af evidensen

Moderat

Der er evidens af moderat kvalitet for, at kun et mindre antal patienter (10%) har effekt af opioidbehandling, og afvejning mellem effekt på smerter og fysisk funktion og skadelige effekter som afhængighed, toleransudvikling og overdosering er vanskelig. Det er særdeles vanskeligt at forudsige hvilke patienter og hvilke smertetilstande, der responderer godt på opioidbehandling.

Kvaliteten af evidensen for dødelig og ikke-dødelig utilsigtet overdosering er lav på grund af alvorlig manglende overførbarehed.

Estimerne er baseret på risiko for psykisk afhængighed af opioider, som er et proxy outcome for risiko for dødelig og ikke-dødelig overdosering.

Kvaliteten af evidensen er samlet set moderat.

#### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Patienter kan foretrække at undgå disse bivirkninger fremfor en beskeden smertelindrende effekt.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

Patienter med kroniske smerter kan anse disse komplikationer for mindre betydende og er ofte villige til at løbe denne risiko til fordel for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Men de patienter, som oplever disse komplikationer, vil måske være tilbøjelige til at nærme sig samfundets holdning.

Patienter med et tidligere misbrug/afhængighedsproblem af opioider kan være mere tilbageholdende med et ønske om iværksættelse af opioidbehandling.



## Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der muligvis er en væsentlig øgning af alvorlige bivirkninger som utilsigtet dødelig og ikke-dødelig overdosering hos patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug. Sammenlignet med patienter uden tidligere misbrug har patienter med kroniske smerter og tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug en højere risiko for ikke dødelig overdosering (risiko øges fra 0,2% til 0,8% ved doser under 20 mg morfinekvivalenter dagligt, med stigende risiko ved stigende doser) samt dødelig overdosering (risiko stiger fra 0,1% til 0,4% ved doser under 20 mg morfinekvivalenter dagligt, med stigende risiko ved stigende doser)[111].

Der er evidens af moderat kvalitet for, at kun et mindre antal patienter (10%) har effekt af opioidbehandling, og afvejning mellem effekt på smerter og fysisk funktion og skadelige effekter som afhængighed, toleransudvikling og overdosering er vanskelig. Det er særdeles vanskeligt at forudsige hvilke patienter og hvilke smertetilstande, der responderer godt på opioidbehandling.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske ikke-maligne smerter, som tidligere har haft et alkohol- og/eller stofmisbrug, hvor non-farmakologisk behandling og anden farmakologisk behandling er optimeret, og som stadig har vedvarende ukontrollable smerter
- Intervention:** Afprøvning af opioider
- Sammenligning:** Forsat behandling uden opioider

## Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" [218], hvor man i den canadiske guideline som grundlag for besvarelse af dette spørgsmål har anvendt de samme 48 randomiserede forsøg, som bidrog til besvarelsen af det fokuserede spørgsmål om afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter (kapitel 4) med den begrundelse, at der ikke foreligger studier, der direkte sammenligner effekten af opioider på smerter og fysisk funktion hos patienter med kroniske smerter uden et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug med patienter med kroniske smerter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.

Arbejdsgruppen har således nedgraderet kvaliteten af evidensen på grund af forskelle mellem målpopulationerne og studiepopulationerne og lander derfor på moderat tiltro til estimaterne på de kritiske outcomes.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Forsat behandling uden opioider	Afprøvning af opioider		
<p><b>Smerter (forskel i antal patienter, der opnåede mindste kliniske relevante forskel)(Pain difference in patients who achieve the MID or greater)<sup>1</sup></b> 3-6 måneder</p> <p><sup>9</sup> Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Baseret på data fra 13,876 patienter i 27 studier.<sup>2</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 måneder</p>	<p><b>448</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>112 mere</b> per 1.000 (CI 95% 94 mere - 130 mere)</p>	<p><b>560</b> per 1.000</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed<sup>3</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis en lille forskel i antal af patienter, som vil opnå en reduktion af smerter på mindst 1 cm på en 10 cm VAS.</p>

<p><b>Fysisk funktion (forskel i antal patienter, som opnår den mindste kliniske relevante forskel)(Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater) <sup>4</sup></b> 1-6 måneder</p>	<p>Relative risiko 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Baseret på data fra 12,058 patienter i 33 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 måneder</p>	<p><b>424</b> per 1.000</p> <p><b>526</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>102 mere</b> per 1.000 (CI 95% 72 mere - 127 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> på grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>6</sup></p>	<p>Opioidbehandling kan sandsynligvis medføre en lille forskel i antal patienter, som opnår en forbedring i fysisk funktion på mindst 5 point på SF-36 fysisk komponent sum score.</p>
<p><sup>9</sup> Kritisk</p>				
<p><b>Gastro-intestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects) <sup>7</sup></b> 1-6 måneder</p>	<p>Relative risiko 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Baseret på data fra 14,449 patienter i 36 studier. <sup>8</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 4-26 uger</p>	<p><b>28</b> per 1.000</p> <p><b>86</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>58 mere</b> per 1.000 (CI 95% 43 mere - 77 mere)</p>	<p><b>Høj</b></p>	<p>Opioidbehandling medfører øget forekomst af gastro-intestinale bivirkninger hos patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.</p>
<p><sup>6</sup> Vigtig</p>				
<p><b>Smerter (Pain)</b> 3-6 måneder</p>	<p>Målt med: 10 cm VAS Skala: 0-10 Lavere bedre Baseret på data fra: 13,876 patienter i 27 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 3-6 måneder</p>	<p>Forskel: <b>MD 0.64 lavere</b> (CI 95% 0.76 lavere - 0.53 lavere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>10</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis ingen eller en ubetydelig forskel i smerter hos patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug</p>
<p><sup>9</sup> Kritisk</p>				
<p><b>Fysisk funktion (Physical function)</b> 1-6 måneder</p>	<p>Målt med: SF-36 fysisk funktion subskala Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 12,058 patienter i 33 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier) Opfølgningstid 1-6 måneder</p>	<p><b>3.35</b> (Median)</p> <p>Forskel: <b>MD 2.16 højere</b> (CI 95% 1.56 højere - 2.76 højere)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>12</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører sandsynligvis ingen eller en ubetydelig bedring af fysisk funktion hos patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug</p>
<p><sup>9</sup> Kritisk</p>				
<p><b>Dødelig overdosis (Fatal overdose)</b> 1-2 år</p>	<p>Baseret på data fra 620 patienter i 3 studier. <sup>13</sup></p>	<p>Risiko for dødelig overdosis hos patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug er 0.38% (95% CI 0.24%-0.62%)</p>	<p><b>Lav</b> På grund af meget alvorlig manglende overførbarehed <sup>14</sup></p>	<p>Opioidbehandling medfører muligvis en øget risiko for dødelig overdosis hos patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug</p>

6 Vigtig				
<b>Ikke-dødelig overdosis (Non-fatal overdose)</b> 1-2 år	Baseret på data fra 620 patienter i 3 studier. <sup>15</sup>	Risiko for ikke-dødelig overdosis hos patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug er 0.762% (95% CI 0.47%-1.23%)	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig mangel på overførbare. <sup>16</sup>	Opioidbehandling kan muligvis medfører øget risiko for øget forekomst af ikke-dødelig overdosis hos patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug
6 Vigtig				

1. Mindste klinisk relevante forskel for smerter på en 10-cm visuel analog skala (VAS) er en reduktion på 1 cm.
2. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [30], [47], [32], [56], [1], [38], [36], [45], [22], [13], [8], [14], [24], [23], [28], [57], [3], [21], [58], [54], [59], [49], [29], [17], [44], [2], [52]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbare: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Asymmetrisk funnelplot/statistisk signifikant asymmetri ;
4. Mindste klinisk relevante forskel for fysisk funktion på en 100 point SF-36 fysisk komponent sum-score er en øgning på 5 point.
5. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [30], [1], [39], [4], [60], [23], [17], [3], [54], [57], [10], [7], [9], [44], [24], [36], [13], [51], [5], [22], [50], [14], [53], [8], [47], [28], [48], [16], [56], [35], [2], [21], [49]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbare: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier. Studier med SE>3 er fjernet (lille studie effekt). ;
7. Kvalme, opkastninger, forstoppelse, diarré
8. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [25], [43], [47], [11], [13], [44], [38], [37], [21], [50], [57], [3], [53], [48], [29], [58], [51], [17], [6], [40], [28], [2], [32], [49], [14], [35], [59], [12], [30], [5], [24], [1], [7], [33], [60], [23]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
9. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [17], [36], [38], [29], [14], [23], [24], [22], [3], [13], [57], [58], [21], [59], [54], [45], [49], [86], [44], [8], [30], [28], [47], [32], [1], [56], [52], [2]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbare: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
11. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [8], [53], [28], [3], [13], [7], [10], [9], [44], [21], [2], [5], [16], [39], [1], [60], [4], [23], [54], [57], [47], [48], [35], [56], [17], [36], [24], [49], [30], [22], [51], [14], [50]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbare: Alvorlig .** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
13. Primærstudie **Understøttende referencer:** [83], [84], [85],
14. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbare: Meget alvorlig .** Forskel mellem det relevante outcome og det rapporterede. Odds ratio er baseret på risiko for misbrug af opioider ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
15. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [83], [84], [85],
16. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbare: Meget alvorlig .** Forskel mellem det relevante outcome og det rapporterede. Odds ratio er baseret på risiko for misbrug af opioider ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

- [1] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [2] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)
- [3] Afilalo M., Etropolis MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)
- [4] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)
- [5] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71 [Journal](#)
- [6] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [7] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [Pubmed](#)
- [8] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)
- [9] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)
- [10] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)
- [11] Boureau F., Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [Pubmed](#)
- [12] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)
- [13] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)
- [14] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)
- [16] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberger HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)

- [17] Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63
- [21] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [22] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6
- [23] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41
- [24] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)
- [25] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202
- [28] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)
- [29] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P, Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)
- [30] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [32] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [Pubmed](#)
- [33] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)
- [35] Gordon A., Rashiq S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P, Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78
- [36] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzani E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)
- [37] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34
- [38] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)

- [39] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)
- [40] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)
- [43] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Link](#)
- [44] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)
- [45] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)
- [47] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinnemose D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Link](#)
- [48] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [49] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [50] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [51] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashiq S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)
- [52] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [53] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102
- [54] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)
- [56] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-

controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)

[57] DeLemos BP, Xiang J, Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[58] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)

[59] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)

[60] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)

[83] Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG : Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *Journal of general internal medicine* 2002;17(3):173-9

[84] Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, Shilliday BB, DeWalt DA, Pignone MP : Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC health services research* 2006;6 46 [Journal](#)

[85] Colburn JL, Jasinski DR, Rastegar DA : Long-term opioid therapy, aberrant behaviors, and substance misuse: comparison of patients treated by resident and attending physicians in a general medical clinic. *Journal of opioid management* 2012;8(3):153-60 [Journal](#)

[86] Coffin PO, Behar E., Rowe C., Santos GM, Coffa D., Bald M., Vittinghoff E. : Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Annals of internal medicine* 2016;165(4):245-52 [Link](#)



## 8 - Begrænsning af opioiddosis til 100 mg morfinekvivalenter hos patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider

Langvarig opioidbehandling medfører hos de fleste patienter udvikling af tolerans, hvilket betyder, at dosis af opioid må øges for at den samme virkning opnås. Stigende doser opioid medfører øget forekomst af bivirkninger, især påvirkning af den endokrine funktion og den kognitive funktion. Samtidig øges risikoen for opioid-induceret hyperalgesi.

### Stærk Anbefaling

Overskrid ikke max dosis på 100 mg morfinekvivalenter for patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider.

Ved behov for øgning af dosis til mere end 100 mg morfinekvivalenter anbefales konference med speciallæge med særlig erfaring med behandling af patienter med kroniske smertetilstande.

Oversigt over ækvianalgetiske doser [215]:

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR/IR	30 mg	60 mg
hydromorphon	PO/SR/IR	4 mg	8 mg
oxycodon	PO/SR/IR	12,5 mg - 20 mg	32,5 mg (25 mg - 40 mg)
fentanyl <sup>a</sup>	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorfin <sup>a</sup>	SL/IR <sup>b</sup>	0,4 mg - 0,6 mg	1,0 mg (0,8 mg - 1,2 mg)
	TD/PL	15 µg/time - 30 µg/time	45 µg/time (30 µg/time - 60 µg/time <sup>c</sup> )
tramadol	PO/SR	100 mg - 150 mg	250 mg (200 mg - 300 mg)
tapentadol	PO/SR	90 mg - 100 mg	190 mg (180 mg - 200 mg)
petidin	PO/IR	150 mg - 300 mg	225 mg (300 mg - 600 mg)
kodein	PO/IR	200 mg - 300 mg	500 mg (400 - 600 mg)
ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten	PO/IR	15 mg - 30 mg	45 mg (30 mg - 60 mg)

Forkortelser: IR korttidsvirkende, SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral, SL sublingual, PL plaster, TD transdermal. Med equianalgetisk dosis menes doser som vurderes at have samme (ekvivalent) smertelindring (analgesi).

<sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens. <sup>b</sup> Buprenorfin resoribletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende gr. halveringstiden på 20 til 36 timer og dermed en depotlignende virkning.

<sup>c</sup> Specialistgruppens vurdering: for buprenorfinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdet usikre.



## Nøgleinformationer

### Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Meta-regressionsanalyser inden for studierne viste ingen evidens for en dosis-respons sammenhæng mellem effekt af behandling med opioider for hverken smerter ( $p=0,49$ ) eller fysisk funktion ( $p=0,22$ ).

Derimod er der evidens for en dosis-afhængig øgning af risiko for såvel ikke-dødelige og dødelige doser af opioider. Risiko for ikke-dødelig overdosis blev mere end fordoblet ved doser over 100 mg morfinekvivalenter dagligt sammenlignet med doser under 100 mg (risiko steg fra 0,7% til 1,8%). Risiko for dødelig overdosis steg ved doser over 100 mg morfinekvivalenter dagligt sammenlignet med dosis under 100 mg (risiko steg fra 0,18% til 0,23%)[110]

### Kvaliteten af evidensen

Høj

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcome smerter og fysisk funktion samt for det vigtige outcome gastro-intestinale bivirkninger var høj. Dog er antallet af studier begrænset til 6 randomiserede studier, og der er kun undersøgt 1 af de i Danmark hyppigt anvendte opioider, nemlig tramadol. Forbruget af hydromorfon i Danmark er meget begrænset, og de to kappa-agonister fedotozin og asimadolin er ikke markedsført i Danmark. Tramadol er undersøgt i 4 forskellige doseringer og hydromorfon i 2.

Kvaliteten af evidensen på det vigtige outcome dødelig overdosis var høj, mens kvaliteten af evidensen på afhængighed, ikke-dødelige doser og ulovligt videresalg af receptpligtige opioider var moderat på grund af unøjagtighed og risiko for bias.

Kvaliteten af evidensen er samlet set høj.

### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Patienter kan foretrække at undgå disse bivirkninger fremfor en beskeden smertelindrende effekt.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

Patienter med kroniske smerter kan anse disse komplikationer for mindre betydende og er ofte villige til at løbe denne risiko til fordel for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Men de patienter, som oplever disse komplikationer, vil måske være tilbøjelige til at nærme sig samfundets holdning.

Ved doser over 100 mg anbefales konference med speciallæge med særlig erfaring med behandling af patienter med kroniske smertetilstande, hvilket de fleste patienter formentlig vil bifalde.

## Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på en progressiv øgning af sandsynligheden for utilsigtet ikke-dødelig og dødelig dosis ved øgning af opioiddosis. Disse outcome er sjældne ved doser under 50 mg morfinekvivalenter dagligt, men øges ved doser på 50-99 mg dagligt og yderligere ved doser over 100 mg.

## Tilpasning

Den canadiske guideline anbefaler, at opioiddosis begrænses til 90 mg morfinekvivalenter. Begrundelsen for at reducere den anbefalede max dosis til 90 mg i stedet for 100 mg, som evidensen er baseret på, er, at man i nogle af de canadiske delstater allerede havde adopteret en guideline fra det amerikanske Center of Disease Control, hvor man anbefaler 90 mg som max dosis. For at fremme implementering af den canadiske guideline valgte man derfor 90 mg som max dosis.

Den canadiske retningslinje beskæftiger sig med patienter i langtidsbehandling, men arbejdsgruppen har valgt, at denne anbefaling omfatter alle patienter, der skal opstarte opioidbehandling.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske ikke-maligne smerter, der påbegynder langtidsbehandling med opioider
- Intervention:** Begrænsning af opioiddosis til et specifikt maksimum
- Sammenligning:** Ingen maksimum opioid dosis

### Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref), hvor der samlet set var 6 randomiserede forsøg inkluderet med data fra 3.519 patienter og en opfølgingsperiode på 3 måneder [21][30][1][87][6][57]. Derudover blev der inkluderet 9 observationelle studier med data fra 22.278 patienter [26][18][27][34][20][20], samt et canadisk kohorte studie over en periode på 13 år med data fra 285.520 patienter og en opfølgningstid på median 2,6 år [42] og et amerikansk studie med data 9.940 patienter og en opfølgningstid op til 10 år [55]. Fire af studier er udført på patienter med nociceptive smerter (osteoartrrose i knæ og/eller hofter [21][1][57] og lænderygsmerter [30]) og to studier er udført på patienter med colon irritable (IBS)[87][6].

De undersøgte opioider er tramadol [30][1][57], hydromorfon [21] samt kappa-agonisterne fedotozin [87] og asimadolin [6]. De undersøgte doser var: tramadol 200 og 300 mg [30], 100, 200 og 300 mg [57] samt 100, 200, 300 og 400 mg [1]. Hydromorfon blev undersøgt i doser på 8 og 16 mg [21], fedotozin i doser på 3,5, 15 og 30 mg [87] og asimadolin i doser på 1,15, 0,5 og 1,0 mg [6].

Kvaliteten af evidens er høj på det kritiske outcome.

Meta-regressionsanalyserne viste ingen dosis-respons effekt mellem opioiddosis og hhv. smerter, fysisk funktion, og gastro-intestinale bivirkninger

De anvendte kriterier for at stille diagnosen psykisk afhængighed hos opioidbehandlede kroniske smertepatienter i de 9 observationelle studier var ICD-10 kriterier [31], DSM-IV kriterier [26][19], på baggrund af selvudfyldt spørgeskema [18] samt forskellige adfærdsmæssige kriterier defineret af forfattergruppen [27][34][46][20][41].

Der blev fundet en klinisk relevant risiko for psykisk afhængighed af opioider på 5,5% (95% CI 3,91-7,03%).

Der blev ikke fundet sammenhæng mellem opioiddosis og psykisk afhængighed af opioider. Studier, der undersøgte dette outcome, inkluderede patienter med forskellige doser. Vi antager derfor, at denne risiko gælder for alle doser af opioider.

I et canadisk kohorte studie, var den estimerede årlige forekomst af dødelig overdosis var afhængig af opioiddosis med stigende risiko ved stigende doser. Hos patienter, der var i behandling med henholdsvis < 20 mg morfin ekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt var risikoen 0,10%, 0,14%, 0,18% og 0,23%.

I Danmark var der i 2015 201 narkorelaterede dødsfald, men det er ikke udspecificeret, hvilket stof det drejer sig om [217]. I 2015 var der 99 forgiftningsulykker med narkotika, psykodysleptika og psykotrope stoffer svarende til 1,8 per 100.000 indbyggere, og 91 forgiftningsulykker med lægemidler svarende til 1,6 per 100.000 indbyggere, men det fremgår ikke i hvor stor udstrækning det omhandler opioider (<http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>).

Baseret på et amerikansk studie med data 9.940 patienter og en opfølgningstid op til 10 år [55], var den estimerede årlige forekomst af ikke-dødelig overdosis afhængig af opioiddosis med stigende risiko ved stigende doser. Således var risikoen hos patienter, der var i behandling med henholdsvis < 20 mg morfin ekvivalenter dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt 0,2%, 0,7%, og 1,8%.

Af rapporten om narkotikasituationen i Danmark [217] fremgår det, at i 2016 var der 757 sygehuskontakter efter ikke-dødelige forgiftninger med opioider (andre end heroin) svarende til 13 per 100.000 indbyggere. Det fremgår ikke af opgørelsen hvor stor en andel af disse kontakter er kroniske smertepatienter.

Evidensen for ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (eng. diversion) er baseret på et amerikansk studie med data fra 472.200 patienter og en opfølgningstid på 1 år [15].

Der blev fundet en risiko for ulovligt videresalg af opioider hos kroniske smertepatienter på 4,9% (95% CI 4,58-5,22) i 2013.

Der blev ikke fundet sammenhæng mellem opioiddosis og ulovligt videresalg af receptpligtige opioider. Studier, der undersøgte dette outcome, inkluderede patienter med forskellige doser. Vi antager derfor, at denne risiko gælder for alle doser af opioider.

Aktuelle danske tal haves ikke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen maksimum opioid dosis	Maksimum opioid dosis		
<b>Smerter (Pain)</b> 3 måneder  9 Kritisk	Baseret på data fra 3,519 patienter i 6 studier. <sup>1</sup>	Sammenligninger indenfor studierne ("within-study comparisons") fandt ingen evidens for en dosis respons effekt på smerter (meta-regression p-værdi=0.49).		<b>Høj</b> 2	Begrænsning af opioid dosis til en specifik maximum dosis medfører ingen eller ubetydelig forskel på smerter
<b>Fysisk funktion (Physical function)</b> 3 måneder  9 Kritisk	Baseret på data fra 3,172 patienter i 4 studier. <sup>3</sup>	Sammenligninger indenfor studierne ("within-study comparisons") fandt ingen evidens for en dosis respons effekt på fysisk funktion (meta-regression p-værdi=0.22).		<b>Høj</b> 4	Begrænsning af opioid dosis til en specifik maximum dosis medfører ingen eller ubetydelig forskel på fysisk funktion.
<b>Gastro-intestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects)</b> 3 måneder  6 Vigtig	Baseret på data fra 3,519 patienter i 6 studier. <sup>5</sup>	Sammenligninger indenfor studierne ("within-study comparisons") fandt ingen evidens for en dosis respons effekt på fysisk funktion (meta-regression p-værdi=0.09).		<b>Høj</b> 6	Begrænsning af opioid dosis til en specifik dosis medfører ingen eller ubetydelig forskel på gastro-intestinale bivirkninger.
<b>Psykisk afhængighed (Opioid use disorder)<sup>7</sup></b> Ikke angivet  6 Vigtig	Baseret på data fra 22,278 patienter i 9 studier. <sup>8</sup>	Risiko for psykisk afhængighed er 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)		<b>Moderat</b> På grund af alvorlig inkonsistens <sup>9</sup>	Begrænsning af opioiddosis til en specifik maximum dosis medfører sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i risiko for psykisk afhængighed.
<b>Dødelig</b>	Baseret på data fra	Estimeret prævalens af årlig dødelig overdosis		<b>Høj</b>	Begrænsning af opioid

<p><b>overdosis (Fatal overdose)</b> median 2.6 år</p> <p>6 Vigtig</p>	285,520 patienter i 1 studier. <sup>10</sup>	var 0.10%, 0.14%, 0.18% og 0.23% hos patienter, der fik henholdsvis <20 mg morfine ekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt and >100 mg dagligt.	11	dosis til en specifik maximum dosis medfører nedsat risiko for dødelig overdosis.
<p><b>Ikke-dødelig overdosis (Non-fatal overdose)</b> Op til 10 år</p> <p>6 Vigtig</p>	Baseret på data fra 9,940 patienter i 1 studier. <sup>12</sup>	Estimeret prævalens af årlig ikke-dødelig overdosis var henholdsvis 0.2%, 0.7% og 1.8% blandt patienter, der fik < 20 mg morfinekvivalenter dagligt, 50-99 mg dagligt og mere end 100 mg dagligt	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig unøjagtighed <sup>13</sup>	Begrænsning af opioid dosis til en specifik maximum dosis medfører sandsynligvis nedsat risiko for ikke-dødelig overdosis.
<p><b>Ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (Diversión)</b> 1 år</p> <p>6 Vigtig</p>	Baseret på data fra 472,200 patienter i 1 studier. <sup>14</sup>	Blandt voksne indbyggere i USA var prævalensen af illegalt brug af receptpligtige opioider 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) i 2013.	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig risiko for bias. <sup>15</sup>	Begrænsning af opioiddosis til en specifik maximum dosis medfører sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i risiko for ulovligt videresalg af receptpligtige opioider

- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [30], [1], [87], [6], [21], [57],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier ;
- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [57], [21], [1], [30],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier ;
- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [87], [6], [57], [21], [30], [1],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier ;
- Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider.
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [27], [46], [26], [41], [20], [19], [31], [18], [34],
- Inkonsistente resultater: Alvorlig .** Uforklarlig variation i resultater, estimerne varierer meget(0.7%-15.7%). ; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [42],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig .** Den population, der indgik i studiet stammer fra Ontario Drug Benefit Database, som indeholder oplysninger om patienter, der dækkes af forsikringsordningen. Denne population kan adskille sig fra andre populationer af patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [55],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Få hændelser ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [15],
- Risiko for bias: Alvorlig .** Svarprocenten var 66%. Outcome var selvrapporteret. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

- [1] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [6] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [15] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. : Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64 Years in the United States, 2003-2013. *JAMA* 2015;314(14):1468-78 [Journal](#)
- [18] Cowan DT, Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan LG : A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2003;4(4):340-51 [Pubmed](#)
- [19] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)
- [20] Manchikanti L., Pampati V., Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. : Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 2003;101(11):511-7
- [21] Rauck R., Rapoport R., Thippahawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [26] Fleming MF, Davis J., Passik SD : Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008;9(8):1098-106 [Journal](#)
- [27] Passik SD, Messina J., Golsorkhi A., Xie F. : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Journal of pain and symptom management* 2011;41(1):116-25 [Journal](#)
- [30] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [31] Hojsted J., Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L., Sjogren P. : Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *European journal of pain (London, England)* 2010;14(10):1014-20 [Journal](#)
- [34] Adams EH, Breiner S., Cicero TJ, Geller A., Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE : A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *Journal of pain and symptom management* 2006;31(5):465-76 [Journal](#)
- [41] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56 [Journal](#)
- [42] Kaplovitch E., Gomes T., Camacho X., Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN : Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. *PloS one* 2015;10(8):e0134550 [Journal](#)
- [46] Schneider JP, Kirsh KL : Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. *Journal of opioid management* 2010;6(6):385-95
- [55] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. : Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):85-92 [Journal](#)
- [57] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release

once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. American journal of therapeutics 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[87] Dapoigny M., Abitbol JL, Fraitag B. : Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. Digestive diseases and sciences 1995;40(10):2244-9

## 9 - Begrænsning af opioiddosis til 50 mg morfinekvivalenter hos patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider

Langvarig opioidbehandling medfører hos de fleste patienter udvikling af tolerans, hvilket betyder, at dosis af opioid må øges for at den samme virkning opnås. Stigende doser opioid medfører øget forekomst af bivirkninger, især påvirkning af den endokrine funktion og den kognitive funktion. Samtidig øges risikoen for opioid-induceret hyperalgesi.

### Svag Anbefaling

Overvej at begrænse dosis af opioider til 50 mg morfinekvivalenter for patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte behandling med opioider.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Meta-regressionsanalyser inden for studierne af forskellige opioid-doser viste ingen evidens for en dosis-respons sammenhæng for effekten på opioider for hverken smerter ( $p=0.49$ ) eller fysisk funktion ( $p=0.22$ ).

Derimod er der evidens for en dosis-afhængig øgning af risiko for såvel ikke-dødelige og dødelige doser af opioider. Risiko for ikke-dødelig overdosis steg fra 0,2% ved doser mindre end 20 mg morfin ekvivalenter dagligt til 0,7% ved doser på 50-99 mg dagligt. Risiko for dødelig overdosis steg fra 0,1% ved doser mindre end 20 mg morfin ekvivalenter dagligt til 0,18% ved doser på 50-99 mg dagligt [110].

#### Kvaliteten af evidensen

Høj

Kvaliteten af evidensen for smerter, fysisk funktion og dødelig overdosis er høj. Dog er antallet af studier begrænset til 6 randomiserede studier, og der er kun undersøgt 1 af de i Danmark hyppigt anvendte opioider, nemlig tramadol. Forbruget af hydromorfon i Danmark er meget begrænset, og de to kappa-agonister fedotozin og asimadolin er ikke markedsført i Danmark. Tramadol er undersøgt i 4 forskellige doseringer og hydromorfon i 2.

Kvaliteten af evidensen på det vigtige outcome dødelige overdosis var høj, mens kvaliteten af evidensen på afhængighed, ikke-dødelige doser og ulovligt videresalg af receptpligtige opioider var moderat på grund af unøjagtighed og risiko for bias.

#### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Patienter kan foretrække at undgå disse bivirkninger fremfor en beskeden smertelindrende effekt.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

Patienter med kroniske smerter kan anse disse komplikationer for mindre betydende og er ofte villige til at løbe denne risiko til fordel for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Men de patienter, som oplever disse komplikationer, vil måske være tilbøjelige til at nærme sig samfundets holdning. Sandsynligvis vil nogle patienter villige til at acceptere de øgede risici ved en højere dosis end 50 mg, hvis smertelindringen og funktionsniveauet er bedre ved den øgede dosis.

### Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på en stigende risiko for ikke-tilsigtet ikke-dødelig og dødelig overdosis ved stigende opioiddoser. Disse alvorlige outcome er meget sjældne ved doser under 50 mg morfinekvivalenter dagligt, men er øget hos patienter, der er i behandling med doser på 50-99 mg dagligt og - omend meget sjældne - så yderligere øget hos patienter, der er i behandling med doser

på 100 mg eller mere.

## Tilpasning

Den canadiske retningslinje beskæftiger sig med patienter i langtidsbehandling, men arbejdsgruppen har valgt, at denne anbefaling omfatter alle patienter, der skal opstarte opioidbehandling.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske non-maligne smerter, som skal starte opioidbehandling  
**Intervention:** Begrænsning af opioiddosis til et specifikt maksimum  
**Sammenligning:** Ingen begrænsning af maksimum dosis

## Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref), hvor der samlet set var der 6 randomiserede forsøg inkluderet med data fra 3.519 patienter og en opfølgningstid på 3 måneder ([21][30][1][87][6][57]), samt 9 observationsstudier med data fra 22.278 patienter ([26][18][27][34][19][20][31][46][41]) der bidrog til besvarelse af det fokuserede spørgsmål. [21][30][1][87][6][57]

Fire af studier er udført på patienter med nociceptive smerter (osteoartrose i knæ og/eller hofter [21][1][57] og lænderygsmerter [30]) og to studier er udført på patienter med colon irritable (IBS) ([87][6]).

De undersøgte opioider er tramadol [30][1][57], hydromorfon [21] samt kappa-agonisterne fedotozin [87] og asimadolin [6]. De undersøgte doser var: tramadol 200 og 300 mg [30], 100, 200 og 300 mg [57] samt 100, 200, 300 og 400 mg [1]. Hydromorfon blev undersøgt i doser på 8 og 16 mg [21], fedotozin i doser på 3,5, 15 og 30 mg [87] og asimadolin i doser på 1,15, 0,5 og 1,0 mg [6].

Meta-regressionsanalyserne viste ingen dosis-respons effekt mellem opioiddosis og smerter, fysisk funktion eller gastro-intestinal funktion. [30][57][1][21][30][1][57][21][30][57][1][21]

I de 9 observationsstudier med data fra 22.278 patienter ([26][18][27][34][19][20][31][46][41]) anvendte de følgende kriterier for at stille diagnosen psykisk afhængighed hos opioidbehandlede kroniske smertepatienter: ICD-10 kriterier [31], DSM-IV kriterier [26][19], på baggrund af selvudfyldt spørgeskema [18] samt forskellige adfærdsmæssige kriterier defineret af forfattergruppen [27][34][46][20][41].

Der blev fundet en klinisk relevant risiko for psykisk afhængighed af opioider på 5,5% (95% CI 3,91-7,03%).

Baseret på et canadisk kohorte studie over en periode på 13 år [42], sås der stigende risiko med stigende opioiddoser. Den estimerede årlige risiko hos patienter, der var i behandling med henholdsvis <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, var 0,10%, 0,14%, 0,18% og 0,23%.

I Danmark var der i 2015 201 narkorelateret dødsfald, men det er ikke udspecificeret, hvilket stof det drejer sig om [217]. I 2015 var der 99 forgiftningsulykker med narkotika, psykodysleptika og psykotrope stoffer svarende til 1,8 per 100.000 indbyggere, og 91 forgiftningsulykker med lægemidler svarende til 1,6 per 100.000 indbyggere, men det fremgår ikke i hvor stor udstrækning det omhandler opioider (<http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>).

I et amerikansk studie med data fra 9.940 patienter og en opfølgningsperiode op til 10 år [55], var risikoen for ikke-dødelig overdosis stigende med stigende opioiddoser og hos patienter, der var i behandling med <20 mg morfinekvivalenter dagligt, 50-99 mg dagligt og > 100 mg dagligt, var risikoen 0,2%, 0,7% og 1,8%.

Af rapporten om narkotikasituationen i Danmark [217] fremgår det, at i 2016 var der 757 sygehuskontakter efter ikke-dødelige forgiftninger med opioider (andre end heroin) svarende til 13 per 100.000 indbyggere. Det fremgår ikke af opgørelsen, hvor stor en andel af disse kontakter er kroniske smertepatienter.



Risikoen for ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (eng. diversion) var i et amerikansk studie [15] med data fra 472.200 patienter 4,9% (95% CI 4,58%-5,22%) efter en opfølgningstid på 1 år.

Aktuelle danske tal haves ikke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen maksimum dosis	Maksimum dosis		
<b>Smerter (Pain)</b> 3 måneder  9 Kritisk	Baseret på data fra 3,519 patienter i 6 studier. <sup>1</sup>	Sammenligninger indenfor studierne ("within-study comparisons") fandt ingen evidens for en dosis-respons effekt på smerter (meta-regression p-værdi=0.49).		<b>Høj</b> 2	Begrænsning af opioid dosis til en specifik maximum dosis medfører ingen eller ubetydelig forskel på smerter
<b>Fysisk funktion (Physical function)</b> 3 måneder  9 Kritisk	Baseret på data fra 3,172 patienter i 4 studier. <sup>3</sup>	Sammenligninger indenfor studierne ("within-study comparisons") fandt ingen evidens for en dosis-respons effekt på fysisk funktion (meta-regression p-værdi=0.22).		<b>Høj</b> 4	Begrænsning af opioid dosis til en specifik maximum dosis medfører ingen eller ubetydelig forskel på fysisk funktion.
<b>Gastro-intestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects)</b> <sup>5</sup> 3 måneder  6 Vigtig	Baseret på data fra 3,519 patienter i 6 studier. <sup>6</sup>	Sammenligninger indenfor studierne ("within-study comparisons") fandt ingen evidens for en dosis-respons effekt på fysisk funktion (meta-regression p-værdi=0.09).		<b>Høj</b> 7	Begrænsning af opioid dosis til en specifik dosis medfører ingen eller ubetydelig forskel på gastro-intestinale bivirkninger.
<b>Psykisk afhængighed (Opioid use disorder)</b> <sup>8</sup>  6 Vigtig	Baseret på data fra 22,278 patienter i 9 studier. <sup>9</sup>	Risiko for psykisk afhængighed er 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)		<b>Moderat</b> På grund af alvorlig inkonsistens <sup>10</sup>	Begrænsning af opioiddosis til en specifik maximum dosis medfører sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i risiko for psykisk afhængighed.
<b>Dødelig overdosis (Fatal overdose)</b> median 2.6 år	Baseret på data fra 285,520 patienter i 1 studier. <sup>11</sup>	Estimeret prævalens af årlig dødelig overdosis var 0.10%, 0.14%, 0.18% og 0.23% hos patienter, der fik henholdsvis <20 mg morfin ekvivalenter dagligt, 20-49 mg dagligt, 50-99 mg dagligt and >100 mg dagligt.		<b>Høj</b> 12	Begrænsning af opioid dosis til en specifik maximum dosis medfører nedsat risiko for dødelig overdosis.

6 Vigtig				
<b>Ikke dødelig overdosis (Non-fatal overdose)</b> op til 10 år	Baseret på data fra 9,940 patienter i 1 studier. <sup>13</sup>	Estimeret prævalens af årlig ikke-dødelig overdosis var henholdsvis 0.2%, 0.7% og 1.8% blandt patienter, der fik < 20 mg morfin ekvivalenter dagligt, 50-99 mg mg dagligt og mere end 100 mg dagligt	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig unøjagtighed <sup>14</sup>	Begrænsning af opioid dosis til en specifik maximum dosis medfører sandsynligvis nedsat risiko for ikke-dødelig overdosis.
6 Vigtig				
<b>Ulovligt videresalg af receptpligtige opioider (Diversio)</b> 1 år	Baseret på data fra 472,200 patienter i 1 studier. <sup>15</sup>	Blandt voksne indbyggere i USA var prævalensen af illegalt brug af receptpligtige opioider 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) i 2013.	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig risiko for bias <sup>16</sup>	Begrænsning af opioiddosis til en specifik maximum dosis medfører sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i risiko for ulovligt videresalg af receptpligtige opioider.
6 Vigtig				

- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [6], [21], [87], [57], [30], [1],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier ;
- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [21], [57], [30], [1],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsagelig kommercielt finansierede studier ;
- Kvalme, opkastninger, forstoppelse og diarré
- Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [1], [30], [57], [21], [6], [87],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .** Hovedsageligt kommercielt financerede studier. ;
- Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [18], [34], [19], [20], [46], [31], [26], [27], [41],
- Inkonsistente resultater: Alvorlig .** Estimerterne varierer meget (0.7%-15.7%) ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [42],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** Den population, der indgik i studiet stammer fra Ontario Drug Benefit Database, som indeholder oplysninger om patienter, der dækkes af forsikringsordningen. Denne population kan adskille sig fra andre populationer af patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [55],
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Få hændelser ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [15],
- Risiko for bias: Alvorlig .** Lav svarprocent 66%. Outcome var selvrapporteret ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

- [1] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [6] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [15] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. : Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64 Years in the United States, 2003-2013. *JAMA* 2015;314(14):1468-78 [Journal](#)
- [18] Cowan DT, Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan LG : A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2003;4(4):340-51 [Pubmed](#)
- [19] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)
- [20] Manchikanti L., Pampati V., Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. : Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 2003;101(11):511-7
- [21] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [26] Fleming MF, Davis J., Passik SD : Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008;9(8):1098-106 [Journal](#)
- [27] Passik SD, Messina J., Golsorkhi A., Xie F. : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Journal of pain and symptom management* 2011;41(1):116-25 [Journal](#)
- [30] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [31] Hojsted J., Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L., Sjogren P. : Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *European journal of pain (London, England)* 2010;14(10):1014-20 [Journal](#)
- [34] Adams EH, Breiner S., Cicero TJ, Geller A., Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE : A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *Journal of pain and symptom management* 2006;31(5):465-76 [Journal](#)
- [41] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56 [Journal](#)
- [42] Kaplovitch E., Gomes T., Camacho X., Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN : Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. *PloS one* 2015;10(8):e0134550 [Journal](#)
- [46] Schneider JP, Kirsh KL : Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. *Journal of opioid management* 2010;6(6):385-95
- [55] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. : Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):85-92 [Journal](#)
- [57] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release

once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[87] Dapoigny M., Abitbol JL, Fraitag B. : Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Digestive diseases and sciences* 1995;40(10):2244-9

## 10 - Omlægning til andre opioider

Toleransudvikling overfor smerter og bivirkninger sker ikke tidsmæssig parallelt. Desuden kan effekten på smerterne samt udvikling af bivirkninger variere fra et opioid til et andet opioid hos den enkelte patient.

### Svag Anbefaling

Overvej omlægning til et andet opioid hos patienter med kroniske non-maligne smerter i opioidbehandling, som fortsat har invaliderende smerter og/eller uacceptable bivirkninger.

*Med uacceptable bivirkninger menes sedation, påvirkning af kognitiv funktion, kvalme og/eller opkastninger. Forekomst af disse bivirkninger bør medføre dosisreduktion eller omlægning til et andet opioid, således at bivirkningen forsvinder.*

*Med acceptable bivirkninger menes fx obstipation, der bør behandles med laksantia, eller mundtørhed. Så længe disse bivirkninger er acceptable for patienten, nødvendiggør de ikke omlægning eller dosisreduktion.*

### Praktiske Oplysninger

Omlægning til et andet opioid kan være indiceret ved invaliderende smerter, uacceptable bivirkninger og/eller omlægning til en anden administrationsmåde, f.eks. fra peroral indgift til transdermal administration eller som led i dosisreduktion af opioidbehandling.

Ved beregning af den nye dosis opioid anvendes omregningstabel for opioider (se den Nationale Rekommandationsliste for behandling af kroniske nociceptive smerter), men vær opmærksom på, at der kan være store individuelle forskelle på effekten af en given dosis hos forskellige patienter. Den beregnede dosis af det nye opioid reduceres med 25-50% for at undgå overdosering. Hvis indikationen for omlægning er uacceptable smerter, kan man i nogle tilfælde give den beregnede dosis uden reduktion.

Følgende retningslinje kan anvendes, hvis indikationen for omlægningen er dosis reduktion:

Reducerer dosis af det aktuelle opioid med 10-30% og start med det nye opioid med mindst mulige totale daglige dosis for det pågældende præparat.

Reducerer dosis af det aktuelle opioid med 10-25% om ugen under samtidig optrapning af det nye opioid med 10-20%. Omlægningen foretages over 3-4 uger.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der blev fundet klinisk relevant effekt på såvel smerter som fysisk funktion, og i 72.5% af tilfældene var omlægningen til andet opioid vellykket og førte til enten bedre effekt eller færre bivirkninger.

Der var ingen sikker effekt på de gastro-intestinale bivirkninger, afhængighed eller illegalt videresalg.

#### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for effekt er nedgraderet på grund af manglende kontrolgrupper, stort drop-out og kort opfølgningstid. Kvaliteten af evidensen for skadevirkninger er lav-moderat på grund af henholdsvis mangel på kontrolgruppe, stort drop-out, kort opfølgningstid, forskellig opgørelsesmetode for outcome.

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav.

**Patientpræferencer**

Ingen betydelig variation forventet

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. De fleste patienter med ukontrollable smerter og/eller uacceptable bivirkninger vil formentlig gerne medvirke til omlægning til et andet opioid.

**Rationale**

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ved omlægning til andet opioid kan være en klinisk relevant effekt på såvel smerter som fysisk funktion og føre til enten bedre effekt eller færre bivirkninger. Samtidig viste evidens af moderat kvalitet ingen forværring hvad angår gastro-intestinale bivirkninger, afhængighed eller illegalt videresalg.

**Fokuseret Spørgsmål**

- Population:** Patienter med kroniske ikke-maligne smerter med vedvarende funktionshæmmende ("problematic") smerter og/eller uacceptable bivirkninger
- Intervention:** Omlægning til behandling med andre opioider
- Sammenligning:** Ingen ændring i opioidbehandlingen

**Sammenfatning**

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref), var samlet set var der 7 randomiserede forsøg, samt 5 observationsstudier, 2 retrospektive [93][95] og 3 prosepktive [88][91][89] med data fra 524 patienter og en opfølgningstid op til 8 måneder.

Omlægningen blev foretaget fra en række forskellige opioider (i [93] flest fra morfin, i [88] de fleste fra kodein eller kodein+ paracetamol, i [91] og [89] fra oxycodon, fentanyl plaster, buprenorfin, morfin og hydromorfon). I 3 af studierne blev behandlingen lagt om til ét opioid for alle patienter: buprenorfin (Suboxone)[95], fentanyl plaster [88] og tapentadol [91], og i 1 studie blev behandlingen omlagt til enten fentanyl plaster eller hydromorfon [93]. I [89] blev behandlingen omlagt til et andet opioid, hvoraf halvdelen af patienterne blev omlagt til oxycodon.

Kvaliteten af evidensen er lav på grund af alvorlig risiko for bias (manglende kontrolgruppe i alle studier samt stort drop-out i 2 af studierne [91][88]).

Den samlede estimat i metaanalysen viste en bedring af smerterne på en 11-punkts NRS på 3,3 point (CI 3,1-3,5), en klart klinisk relevant bedring. Smertetilstandene var dels nociceptive smertetilstande (osteoartrose i knæ og hofter [88] og kroniske lænderygsmerter [91], blandede nociceptive og neuropatiske smertetilstande ([93] samt uspecificerede kroniske smerter [95][89]). En metaanalysen viste en stor klinisk relevant forbedring af fysisk funktion på 16,7 (95% CI 15,0-18,4).

Det samlede estimat for om omlægningen lykkedes stammer fra 4 studier med data på 349 patienter og en opfølgningstid, der varierede mellem 2 måneder og 34 måneder.

Metaanalysen viste en succesrate på 72,5%.

Fra 7 observationsstudier [95][88][91][89][90][94] med data fra 610 patienter og en opfølgningstid på 2-3 måneder, så der at risikoen for kvalme ved omlægning til et andet opioid var 21% (95%CI 12,6-22,5%).

Choquette et al (2008)[88] beskrev, at der ikke forekom misbrug eller psykisk afhængighed, men de lagde spontan rapportering til grund og fulgte kun patienterne i to måneder. Quang-Cantagrel et al (2002)[90] beskrev 1 tilfælde med psykisk afhængighed.

Der var et drop-out fra behandlingen på fire patienter svarende til 8,3% på grund af videresalg.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Ingen ændring i opioidbehandlingen    Omlægning til andre opioider	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>Smerter (Pain)</b> <sup>1</sup> Op til 8 måneder  9 Kritisk	Baseret på data fra 524 patienter i 5 studier. <sup>2</sup>	Gennemsnitlig ændring på en 11 punkt numerisk skala var -3.3 (95% CI -3.5 to -3.1)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias <sup>3</sup>	Omlægning til andre opioider kan muligvis medføre en væsentlig reduktion i smerter.
<b>Fysisk funktion (Physical function)</b> <sup>4</sup> 2-3 måneder  9 Kritisk	Baseret på data fra 206 patienter i 2 studier. <sup>5</sup>	Gennemsnitlig ændring i SF-36 fysisk funktion subskala var 16.7 (95% CI 15.0-18.4)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias <sup>6</sup>	Omlægning til andre opioider kan muligvis medføre en væsentlig forbedring af den fysiske funktion.
<b>Gastro-intestinale bivirkninger (Gastrointestinal side effects)</b> 2-3 måneder  6 Vigtig	Baseret på data fra 610 patienter i 6 studier. <sup>7</sup>	Risiko for kvalme var 21% (95% CI 9.0-33.1%) og risiko for forstoppelse var 17.6% (95%CI 12.6-22.5%).	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias <sup>8</sup>	Vi er usikre på om omlægning til andre opioider nedsætter forekomst af gastro-intestinale bivirkninger.
<b>Succesfuld opioidrotation (Success of opioid rotation)</b> 2-34 måneder  6 Vigtig	Baseret på data fra 349 patienter i 4 studier. <sup>9</sup>	I 4 studier blev der med succes foretaget opioidrotation på 253 ud af 349 patienter (72.5%)	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig indirekte evidens <sup>10</sup>	Succesraten ved omlægning til andre opioider er sandsynligvis høj i denne patientpopulation.
<b>Psykisk afhængighed (Opioid use disorder)</b> <sup>11</sup> 2-9 måneder  6 Vigtig	Baseret på data fra 167 patienter i 2 studier. <sup>12</sup>	Choquette et al (2008) fandt ingen spontane rapporter om misbrug eller afhængighed. Quang-Cantagrel et al (2000) rapporterede 1 tilfælde af afhængighed.	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig indirekte evidens <sup>13</sup>	Omlægning til andre opioider medfører sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i risiko for psykisk afhængighed.
<b>Illegalt videresalg af</b>	Baseret på data fra 48 patienter i 1 studier. <sup>14</sup>	Fire patienter (8.3%) udgik på grund af videresalg.	<b>Moderat</b> På grund af	Omlægning til andre opioider medfører



<p>receptpligtige opioider (Diversions) 34 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>alvorlig unøjagtighed <sup>15</sup></p> <p>sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel i risiko for illegalt videresalg af receptpligtige opioider.</p>
--	--	---

1. Smerter målt på en 11-punkts numerisk skala fra 0 til 10, højere værre
2. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [89], [88], [91], [93], [95],
3. **Risiko for bias: Alvorlig**. Ingen kontrolgruppe. Stort frafald (Galvez et al (2013) havde stort frafald på 25% og Choquette et al (2008) et frafald på 24% for effektmålene. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
4. Målt ved SF-36 fysisk funktion subskala, 0-100, højere er bedre.
5. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [88], [91],
6. **Risiko for bias: Alvorlig**. Ingen kontrolgruppe. Stort frafald (Galvez et al (2013) havde stort frafald på 25% og Choquette et al (2008) et frafald på 24% for effektmålene. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
7. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [91], [90], [89], [88], [95], [94],
8. **Risiko for bias: Alvorlig**. Ingen kontrolgruppe ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
9. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [88], [92], [91], [95],
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarehed: Alvorlig**. Succesfuld rotation blev ikke målt på samme måde: To af studierne (Malinoff et al and Rhodin et al) definerede manglende succes som "ophørte ikke med (den oprindelige) behandling" (dvs. manglende effekt eller uacceptable bivirkninger). Choquette et al and Galvez et al inkluderede patienter fra et studie og definerede manglende succes som "fortsatte ikke i studiet", som både inkluderede manglende effekt og uacceptable bivirkninger samt "manglende compliance" og "trak tilsagn om deltagelse tilbage". ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
11. Psykisk afhængighed af receptpligtige opioider
12. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [88], [90],
13. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarehed: Alvorlig**. Choquette et al (2008) forlod sig på patienters selvrapport relíed om afhængighed og fulgte kun patienterne i 2 måneder ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.
14. Primærstudie **Understøttende referencer:** [92],
15. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Få patienter inkluderet i studiene ;

## Referencer

[88] Choquette D., McCarthy TG, Rodrigues JF, Kelly AJ, Camacho F., Horbay GL, Husein-Bhabha FA : Transdermal fentanyl improves pain control and functionality in patients with osteoarthritis: an open-label Canadian trial. Clinical rheumatology 2008;27(5):587-95 [Link](#)

[89] Gatti A., Reale C., Luzi M., Canneti A., Mediati RD, Vellucci R., Mammucari M., Sabato AF : Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. Clinical drug investigation 2010;30 Suppl 2 39-47 [Link](#)

[90] Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK : Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. Anesthesia and analgesia 2000;90(4):933-7 [Link](#)

[91] Galvez R., Schafer M., Hans G., Falke D., Steigerwald I. : Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Advances in therapy* 2013;30(3):229-59 [Link](#)

[92] Rhodin A., Gronbladh L., Nilsson LH, Gordh T. : Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence-- a long-term follow-up. *European journal of pain* 2006;10(3):271-8 [Link](#)

[93] Grilo RM, Bertin P., Di Fazano CS, Coyral D., Bonnet C., Vergne P., Treves R. : Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint bone spine* 2002;69(5):491-494 [Link](#)

[94] Sekhon R., Aminjavahery N., Davis CNJ, Roswarski MJ, Robinette C. : Compliance with opioid treatment guidelines for chronic non-cancer pain (CNCP) in primary care at a Veterans Affairs Medical Center (VAMC). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2013;14(10):1548-56 [Journal](#)

[95] Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. : Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. *American journal of therapeutics* 2005;12(5):379-84 [Link](#)

## 11 - Patienter i behandling med 100 mg morfinekvivalenter eller mere

Behandling med høje doser opioider er forbundet med øget forekomst af bivirkninger, speciel kognitiv dysfunktion og endokrine forstyrrelser.

### Svag Anbefaling

Overvej aftrapning af opioidbehandlingen hos patienter med kroniske non-maligne smerter fremfor at fortsætte med uændret dosis. Denne overvejelse bør især foretages hos patienter, som er i behandling med 100 mg morfinekvivalenter eller mere.

Indikation for aftrapning kan være:

- Manglende effekt på smerter og/eller funktionsniveau
- U hensigtsmæssig høj dosering
- Manglende overholdelse af behandlingsplanen
- Tegn på misbrug
- Alvorlige opioidrelaterede bivirkninger som kognitiv dysfunktion, forstyrrelse i endokrine funktion
- At patienten ønsker at trappe ned

### Praktiske Oplysninger

Alle patienter i langtids opioidbehandling i alle doseringer bør regelmæssigt vurderes og rådgives vedrørende fordele og ulemper ved fortsat opioidbehandling. Vurderingen kan med fordel foretages hver 2.-3. måned og mindst hvert halve år.

Fordele ved opioidbehandling kan aftage over tid på grund af udvikling af tolerans og/eller hyperalgesi. For nogle patienter kan det vise sig helt eller delvist ved gennembrudsabstinenssymptomer. Smerteforværring som led i abstinens kan af patienten tolkes som forværring af de oprindelige smerter. De potentielle skadelige effekter af opioidbehandlingen øges ved stigende doser, f.eks. depressive symptomer, hormonforstyrrelser, søvnforstyrrelser og opioidinduceret hyperalgesi.

Patienter i opioidbehandling med høje doser (100 mg eller mere) bør tilbydes gradvis aftrapning. Balancen mellem fordele og ulemper bliver ofte ufavorabel ved doser over 100 mg.

Patienterne bør medinddrages i en diskussion om fordelene ved en gradvis aftrapning, inklusiv mulighederne for en bedre smertekontrol og livskvalitet. Patienten skal forberedes til aftrapningen ved optimering af anden farmakologisk smertebehandling og ikke-farmakologisk smertebehandling, der skal sættes realistiske mål, den psykosociale støtte skal optimeres, et skema for dosisreduktioner skal udarbejdes, opfølgning skal planlægges, og der skal lægges en plan for håndtering af abstinenssymptomer og smerteforværring. Det er vigtigt at patienten er tryk ved situationen og aftrapningsforløbet. Aftrapningsforløbet skal planlægges i forhold til patientens øvrige situation, f.eks. i forhold til arbejdssituation og familiære situation, således at der er størst mulig ro omkring patienten og størst mulige støttemuligheder fra omgivelsernes side.

Reduktion af opioiddosis skal foretages langsomt under tæt kontakt med patienten for at undgå smerteforværring, funktionsnedsættelse og svære abstinenssymptomer. En gradvis dosisreduktion med 10-20% morfinekvivalenter hver 2.-4. uge med hyppig opfølgning kan være en acceptabel aftrapningshastighed. Tæt opfølgning af tilstanden er nødvendig, således at voldsomme abstinenssymptomer og/eller voldsom smerteforværring kan håndteres i tide. Både behandler og patient skal være opmærksom på at smerter som led i abstinens kan mistolkes som forværring af de oprindelige smerter. Omlægning fra et hurtigtvirkende opioid til et depotopioid i en fast dosering inden aftrapningen påbegyndes, kan hjælpe med at fastholde aftrapningsplanen. ,

Andre aftrapningsmetoder:

- Hurtig reduktion over få dage eller få uger. Denne metode kan medføre svære abstinenssymptomer.
- Omlægning til metadon eller suboxone og derefter aftrapning. Denne metode kræver særlig erfaring og bør kun foretages af rutinerede specialister.

Hvis aftrapningen bliver for svær for patienten på grund af voldsomme abstinenssymptomer eller der forekommer smerteforværring, der varer længere end 4 uger, kan der pauseres i aftrapningen med re-evaluering af situationen og revision af aftrapningsplanen.

Patienten bør motiveres til at gå ned til lavest mulige dosis uden tab af funktionsevne. Nogle patienter vil ikke kunne trappe helt ud, men enhver dosisreduktion kan være fordelagtig.

## Nøgleinformationer

### Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Aftrapning kan reducere opioiddosis og i nogle tilfælde kan opioidbehandlingen helt seponeres. Dette vil reducere opioidrelaterede bivirkninger og skadelig virkninger. Effekten på smerter og funktionsniveau er usikker.

### Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for effekt på smerter er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias (manglende kontrolgruppe) og alvorlig unøjagtighed (lille antal patienter i studierne).

Kvaliteten af evidens for succesfuld aftrapning er lav på grund af alvorlig indirekte evidens (forskellige definitioner på outcome) og på grund af alvorlig unøjagtighed (lille antal patienter i studierne).

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav.

### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse.

Samfundet lægger stor vægt på at undgå sjældne, men meget alvorlige komplikationer til smertebehandlingen som psykisk afhængighed, dødelig overdosis, dødsfald og illegalt videresalg af receptpligtige opioider.

Aftrapning kan være forbundet med abstinenssymptomer og bekymring/angst for smerteforværring, og derfor vil en del patienter formentlig være modstræbende overfor at påbegynde aftrapning.

## Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at aftrapning af opioiddosis kan reducere forekomst af opioid-relaterede bivirkninger, herunder kognitiv dysfunktion og reducere sandsynligheden for dødelige og ikke-dødelige utilsigtede overdoseringer.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med kroniske non-maligne smerter, som er i opioidbehandling og som har vedvarende ukontrollable smerter
- Intervention:** Aftrapning af opioider
- Sammenligning:** Uændret behandling med opioider

### Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadisk guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref), var samlet set baseret på data på 73 patienter fra 2 studier med en opfølgningstid på 1 år [96][97].

Kvaliteten af evidensen for effekt på smerter er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias (manglende kontrolgruppe) og alvorlig unøjagtighed (lille antal patienter).

Harden et al (2015) inkluderede patienter fra en oversigt over patienter, der var påbegyndt aftrapning på et hospital for

veteraner. Patienter var i behandling med kombinationer af hurtigtvirkende opioider og depotopioider/langtidsvirkende opioider i forskellige kombinationer, som inkludere fentanylplaster, metadon, morfin og oxycodon. Gennemsnitligt blev dosis aftrappet med 46% over 12 måneder. 40% af patienterne angav mindre smerter, 28% angav ingen ændring, 33% angav stærkere smerter efter aftrapning. Aron et al (2006) inkluderede patienterne i et frivilligt aftrapningsprogram under indlæggelse med formålet at aftrappe receptpligtige opioider, hvis patienten eller lægen ikke mente, at patienten havde tilstrækkelig effekt af høje opioid doser. Ingen patienter var henvist på grund af illegalt videresalg, overforbrug, misbrug eller psykisk afhængighed. Formålet med interventionen var at trappe patienterne helt ud af opioider. Patienterne var i behandling med depotpræparater (oxycodon, morfin, hydrocodon) eller langtidsvirkende opioider (fentanyl plaster eller meadon). Alle 23 patienter trappede helt ud af opioidbehandling.

Smerter blev reduceret fra 8,00 (0,30)(gennemsnitlig (SD)) ved baseline til 3,35 (0,33) efter 6 måneder.

De to studier havde forskellige definitioner på outcome. I Hardens studie blev aftrapningen betragtet som succesfuld, hvis patientens dosis efter 12 måneder var mindre end ved baseline. I Barons studie var succeskriteriet seponering af opioidbehandling.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Uændret behandling	Aftrapning af opioider		
<b>Smerter (Pain)</b> Up til 1 år  9 Kritisk	Baseret på data fra 73 patienter i 2 studier. <sup>1</sup>	Baron et al 2006 (n=23): Smerter blev reduceret fra gennemsnitlig (SD) 8.00 (0.30) ved baseline til 3.35 (0.33) efter 6 måneder. Harden et al 2015 (n=50): 40% af patienterne angav mindre smerter, 28% angav ingen ændring, 33% angav stærkere smerter efter aftrapning.		<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig risiko for unøjagtighed. <sup>2</sup>	Vi er usikre på effekten af aftrapning på smerter
<b>Succes med aftrapning (Success of tapering)</b> Op til 1 år  6 Vigtig	Baseret på data fra 73 patienter i 2 studier. <sup>3</sup>	Baron et al 2006 (n=23): 100% af patienterne trappede ud af opioider. Harden et al 2015 (n=50): 47 out of 50 (94%) af patienterne trappede ud af opioider		<b>Lav</b> På grund af alvorlig indirekte evidens og alvorlig unøjagtighed <sup>4</sup>	Succes med aftrapning kan muligvis være høj i denne patient population

1. Primærstudie **Understøttende referencer:** [97], [96],

2. **Risiko for bias: Alvorlig**. To af tre studier (Baron et al 2006, Harden et al 2015) implementerede en aftrapnings-strategi uden en kontrolgruppe; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Få patienter inkluderet i studiene;

3. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [97], [96],

4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Alvorlig**. De to studier havde forskellige definitioner på "succes med aftrapning". Baron et al (2006) inkluderede patienterne i et frivilligt aftrapningsprogram under indlæggelse med formålet at aftrappe receptpligtige opioider hvis patienten eller lægen ikke mente at patienten havde tilstrækkelig effekt af høje opioid doser. Ingen patienter var henvist på grund af illegalt videresalg, overforbrug, misbrug eller psykisk afhængighed. Formålet med

interventionen var at trappe patienterne helt ud af opioider. Harden et al (2015) inkluderede patienter fra en oversigt over patienter, der var påbegyndt aftrapning på et hospital for veteraner. Aftrapningen blev betragtet som succesfuld, hvis patientens dosis efter 12 måneder var mindre end ved baseline. ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Få patienter inkluderet i studierne ;

### Referencer

[96] Harden P, Ahmed S, Ang K, Wiedemer N. : Clinical Implications of Tapering Chronic Opioids in a Veteran Population. Pain medicine 2015;16(10):1975-81 [Link](#)

[97] Baron MJ, McDonald PW : Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. Journal of opioid management 2006;2(5):277-82 [Link](#)

## 12 - Problemer med aftrapning

Aftrapning af opioider kan være meget vanskelig for patienter på grund af forekomst af svære abstinenssymptomer, psykisk afhængighed og smerteforværring.

### Svag Anbefaling

Overvej tværfaglig indsats for patienter i opioidbehandling for kroniske non-maligne smerter, som ønsker at trappe ud af behandlingen, men som oplever svære udfordringer hermed.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Tværfaglig indsats ved opioidaftertrapning medfører sandsynligvis succesfuld aftrapning, men effekten på smerter og fysisk funktion er usikker. Aftrapning fra opioidbehandling medfører mindre risiko for opioidrelaterede problemer.

#### Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for smerter og fysisk funktion er meget lav og kvaliteten af evidensen for succesfuld aftrapning er lav.

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav.

#### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Patienter lægger stor vægt på opnåelse af smertelindring og forbedring af den fysiske funktion. Samtidig lægger patienterne vægt på at undgå ubehagelige bivirkninger som kvalme, opkastninger og forstoppelse. Aftrapning fra opioidbehandling kan være meget vanskelig og medføre svære abstinenssymptomer, smerteforværring og angst for smerteforværring. De fleste patienter vil gerne have den bedst mulige støtte under aftrapningen.

### Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at for patienter, der er motiverede for aftrapning af opioidbehandling, men som oplever store udfordringer med aftrapningen, vil en tværfaglig indsat sandsynligvis øge antal af patienter, der gennemfører aftrapningen - eller en betydelig aftrapning af opioid dosis.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter som ønsker at aftrappe opioidbehandling, og som oplever svære problemer med det
- Intervention:** Tværfaglig indsats
- Sammenligning:** Fortsætte uden tværfaglig indsats

### Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelse af det fokuserede spørgsmål er identificeret i den canadiske guideline "The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain" (ref), og inkluderede 2 observationelle studie



med data fra 203 patienter med en opfølgningstid på op til 2 år [99][99][98].

Kvaliteten af evidens var meget lav på grund af alvorlig risiko for bias (manglende kontrolgruppe) og alvorlig unøjagtighed (lille antal patienter).

Aftrapningen foregik under indlæggelse. Opioidbehandlingen var både peroral, transdermal, subcutan og intratekal, som i alle tilfælde blev omlagt til peroral depotbehandling med morfin og efterfølgende trappet ned. Abstinenssymptomer blev dæmpet med clonidin og/eller pregabalin/gabapentin, og angst blev dæmpet med benzoediazepin. Den tværfaglige indsats bestod af støttende kognitiv terapi, fysioterapi, samt i få tilfælde spejlterapi og facietinjektioner.

Effekten på smerter blev reduceret fra 7,1 (1,8) ved baseline til 5,9 (2,3) ved follow-up. Smertereduktionen var mindre end den a priori definerede kliniske relevante reduktion.

Den fysiske funktion blev forbedret fra 26,1 (7,7) ved baseline til 27,8 (9,8) ved follow up. Bedringen var mindre end den a priori definerede kliniske relevante forbedring.

I Krumovas studie [99] kunne patienterne ikke trappe ud af behandlingen, men dosis blev reduceret fra gennemsnitlig (SD) 366,5 (524) mg morfinekvivalenter til 72,6 (53,2). Seks patienter øgede dosis igen indenfor de følgende 12-24 måneder.

I Hootens prospektive observationelle studie indgik 109 patienter i ambulant behandling. Aftrapningen foregik ved det opioid, patienten var i behandling med ved baseline og varede 3 uger. Den tværfaglige indsats blev ikke nærmere beskrevet i denne artikel. Gennemsnitlige doser ved baseline var 192 mg morfinekvivalenter dagligt (SD 140), median dosis 154 mg/dag (range 30 - 720). To af patienterne kunne ikke trappe helt ud, den ene patient reducerede dosis fra 422 til 22 morfinekvivalenter dagligt til 22, den anden patient reducerede dosis fra 365 til 24 morfinekvivalenter dagligt.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Uden tværfaglig indsats      Tværfaglig indsats	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>Smerter (Pain)</b> <sup>1</sup> 1-2 år  9 Kritisk	Baseret på data fra 102 patienter i 1 studier. <sup>2</sup>	Smerter blev reduceret fra 7.1 (1.8) ved baseline til 5.9 (2.3) ved follow-up.	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig unøjagtighed <sup>3</sup>	Vi er usikre på effekten af tværfaglig indsats på smerter
<b>Fysisk funktion (Physical Function)</b> <sup>4</sup> 1-2 år  9 Kritisk	Baseret på data fra 102 patienter i 1 studier. <sup>5</sup>	Fysisk funktion blev forbedret fra 26.1 (7.7) ved baseline til 27.8 (9.8) ved follow up.	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig unøjagtighed. <sup>6</sup>	Vi er usikre på om tværfaglig indsats forbedrer den fysiske funktion
<b>Succes med aftrapning (Success of)</b>	Baseret på data fra 203 patienter i 2 studier. <sup>7</sup>	Krumova et al 2013: 78 ud af 102 patienter (76.5%) kunne trappe ud af opioider på gennemsnitlig 22 dage. 31 genoptog opioidbehandlingen indenfor de næste 12-24	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig unøjagtighed, på	Tværfaglig indsats kan sandsynligvis resultere i en større andel af patienter, som kan trappe ud af

<p><b>tapering)</b> Op til 2 år</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>måneder. Hooten et al 2010: 99 ud af 101 patienter (98%) trappede ud af opioidbehandlingen.</p>	<p>grund af alvorlig risiko for bias<sup>8</sup> opioid behandlingen</p>
---	--	--

1. Målt på en 11-punkt numerisk skala (NRS) 0-10, højere værre
2. Primærstudie **Understøttende referencer:** [99],
3. **Risiko for bias: Alvorlig** . Ingen kontrolgruppe ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Få patienter inkluderet i studierne ;
4. Målt på en 100 point SF-36 fysisk komponent sum-score, 0-100, højere bedre
5. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [99],
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Ingen kontrolgruppe ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Få patienter inkluderet i studierne ;
7. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [99], [98],
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Ingen kontrolgruppe ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Få patienter inkluderet i studierne ;

### Referencer

[98] Hooten WM, Mantilla CB, Sandroni P, Townsend CO : Associations between heat pain perception and opioid dose among patients with chronic pain undergoing opioid tapering. Pain medicine (Malden, Mass.) 2010;11(11):1587-98 [Journal](#)

[99] Krumova EK, Bennemann P, Kindler D., Schwarzer A., Zenz M., Maier C. : Low pain intensity after opioid withdrawal as a first step of a comprehensive pain rehabilitation program predicts long-term nonuse of opioids in chronic noncancer pain. The Clinical journal of pain 2013;29(9):760-9 [Journal](#)

## 13 - Baggrund

### Baggrund

Epidemiologiske undersøgelser i den danske befolkning har vist, at prævalensen af kroniske smerter (smertevarighed  $\geq 6$  måneder) i den danske befolkning ( $\geq 16$  år) er 26,8 %, svarende til at godt 1,2 millioner danskere over 16 år lever med kroniske smerter [210].

Kroniske smerter påvirker både funktionsevnen og den helbredsrelaterede livskvalitet [143][168][207][121][194] og er forbundet med invaliditet, tabt arbejdsfortjeneste og reduceret arbejdsevne [61][204][189][181].

Kroniske non-maligne smertetilstande kan inddeles i smerter forårsaget af vævsskade (nociceptive smerter)(fx arthrose) og smerter forårsaget af sygdomme i (fx diabetisk polyneuropati) eller skade på nervesystemet (posttraumatisk neuropati) samt smerter, som hverken er nociceptive eller neuropatiske, men hvor central sensitivering formentlig spiller en rolle (fx generaliserede muskuloskeletale smerter, fibromyalgi, piskesmældslæsion (<http://www.iasp-pain.org/terminology>)). Opioider kan være en behandlingsmulighed ved kroniske smerter, mens non-opioide smertestillende midler som antidepressiva og antiepileptika oftest anvendes i smertestillende øjemed ved behandling af neuropatiske smerter og smerter som led i central sensitivering.

I 2010 var 4,5% den danske befolkning  $\geq 16$  år i langtidsbehandling med opioider svarende til godt 200.000 personer [213].

Sundhedsstyrelsen har lavet en kortlægning af opioidforbruget i Danmark i 2016, og en af konklusionerne var, at forbruget af opioider er højere i Danmark sammenlignet med de øvrige nordiske lande. Særligt ligger forbruget af tramadol markant højere i Danmark end forbruget i de øvrige nordiske lande

Forbruget af opioider er steget gennem de seneste år, særligt i USA, Canada og andre lande, men også i Danmark [147][145][211].

Tilsyneladende er det stigende forbrug af opioider ikke korreleret til hverken en tilsvarende stigning i prævalensen af kroniske smerter eller ny evidens for en bedre effekt af opioider [209]. Stigningen kan formentlig delvis forklares ved en aggressiv markedsføring samt en øget opmærksomhed på forekomst og behandling af kroniske smerter [174][117][149][206].

Langtidsbehandling med opioider kan medføre en række bivirkninger og andre problemer som f.eks. gastro-intestinale bivirkninger som kvalme, opkastninger og obstipation, kognitive problemer med hukommelses- og koncentrationsbesvær og sedation, fysisk og psykisk afhængighed, toleransudvikling (og deraf følgende aftagende effekt), opioid-induceret hyperalgesi og påvirkning af immunsystemet og det endokrine system [212][193][152][138][185]. Nogle af disse bivirkninger er meget hyppige, fx obstipation, nogle er dosisafhængige, fx kognitive bivirkninger og specielt sedation, mens andre er sjældne, men alvorlige, fx psykisk afhængighed og opioidinduceret hyperalgesi. Opioidinduceret obstipation er en acceptabel bivirkning og skal altid søges behandlet, mens sedation bør medføre dosisreduktion, omlægning til et andet opioid eller eventuelt seponering.

Sundhedsstyrelsen har i 2018 revideret vejledningen om behandling med afhængighedsskabende lægemidler. Af denne fremgår bl.a., at når der opstartes en behandling med opioider skal der udarbejdes en behandlingsplan, som skal omfatte den forventede behandlingsvarighed, målet med behandlingen, samt planlagt opfølgningstid. Receptfornyelse bør foregå ved personligt fremmøde; dog kan der for patienter i et stabilt og længerevarende behandlingsforløb undtagelsesvis besluttes, at fremmødet kan ske hver anden eller hver tredje måned, dog mindst hvert halve år. Behandlingen skal tilrettelægges som en vedligeholdelsesbehandling med depotpræparater i faste doseringer og doseringsintervaller, hvor patienten ikke direkte må kunne registrere den enkelte dosisindgift.

Kombination af opioider med benzodiazepiner bør formentlig undgås på grund af øget risiko for skadelig effekt [175][163][42][214]. To studier har dog ikke vist øget risiko for kombinationen [19][136].

## 14 - Eksempler på patient cases

### CASE 1 – Akut forværring af kronisk smertetilstand

75-årig mand med velkendt knæartrose henvender sig på grund af forværring i knæ smerter, især på højre side. Han er overvægtig (højde 1,78 cm, vægt 115 kg, BMI 36). Han har tidligere været i et 12 ugers træningsforløb hos en fysioterapeut for knæartrose med nogen effekt på smerterne. Han finder det ret anstrengende med øvelserne aktuelt. Nuværende forværring i smerterne kom efter at han havde gået en længere tur (ca. 3 km). Han tager fast paracetamol 1g x 3/døgn for smerterne i knæene, og i forbindelse med forværringen har han suppleret med ibumetin 1200 mg i døgnet. Han har nu svært ved at sove om natten til trods for maksimal medicinering og oplever det som et stort problem for sit velbefindende. Han ønsker supplerende smertestillende så han kan få sovet.

Objektivt: findes patienten overvægtig, men ellers i god almentilstand. Der ses knæled præget af artrose og i højre knæ lidt ansamling (anslag). Naturlige farver, knæet er ikke varmt og leddet ikke ømt ved almindelig berøring.

#### Fælles beslutningstagen

Patienten bør informeres om

- at effekten af paracetamol må forventes at være minimal, men at bivirkningsrisikoen generelt er lille.
- at effekten af NSAID må forventes at være større end for paracetamol, men også risiko for alvorlige bivirkninger. NSAID kan i den aktuelle situation forventes at have positiv effekt på en eventuel synovitis.

Det må ud fra dette diskuteres om de to behandlinger skal fortsætte.

Da tilstanden kan skyldes opblussen med synovitis og patienten angiver aktuelt at have problemer med at træne, kan man overveje at tilråde genopstart af træning, når den aktuelle opblussen er faldet til ro.

Intraartikulær steroid kan foreslås. Patienten bør da informeres om, at forventede virkning er kortvarig (få uger) og om de mulige bivirkninger. Hvis egen læge ikke behersker teknikken, kan der - afhængigt af lokale muligheder - henvises til speciallæge i reumatologi eller kirurgi, hvilket dog må forventes at medføre ventetid, som nødvendiggør genvurdering af, om det er relevant med blokade.

Nogle patienter vil efterspørge opioider, typisk tramadol. Man må forud for start på dette have diskuteret de øvrige non-opioide behandlingsmuligheder og forventede effekter og bivirkninger ved tramadol, herunder begrænsninger af bilkørsel. Opioidbehandlingen bør være kortvarig, indtil den akutte forværring er faldet til ro igen, hvorefter træning kan genoptages.

### CASE 2 – Blandet nociceptiv og neuropatisk smertetilstand

72-årig mand med jagende, brændende smerter ned i venstre underekstremitet svarende til L5 området inklusiv fodryg og intermitterende symptomer fra højre underekstremitet. Aktuelt gener fra begge underekstremiteter og har følelsen af at gå på vat. Erektionsproblemer. Klarer stort hus og have, kan gå 1000 m og cykler noget.

Objektivt: går foroverbøjet, sidder foroverbøjet på stolen. Ingen pareser, bilateralt dysæstesi på fødder.

MR-scanning viser spondylolisthesis i L4/L5-niveau med spinalstenose, foraminal stenose venstresidigt i L5/S1-niveau samt udtalte degenerative forandringer.

Han tager aktuelt pamol 4 g i døgnet og ibumetin 1200 mg i døgnet med utilstrækkelig effekt. Han ønsker supplerende behandling.

#### Fælles beslutningstagen:

Patienten bør informeres om, at det ikke entydigt kan afgøres i hvilket omfang generne kommer fra spinalstenosen eller tryk på L5 nerveroden. Der bør gives patientinformation om de to tilstande. Endvidere bør patienten udredes for eventuel polyneuropati.

Man bør afprøve om patienten har effekt af øvelserterapi og ledmobiliserende behandling. Effekter og mulige bivirkninger ved paracetamol og ibumetin bør diskuteres - og evt seponeres som fast medicin, hvis patienten ikke har effekt. TCA/gabapentinoider/duloxetin kan forsøges ift neuropatiske smerter, men er dårligt dokumenterede ift andre smerter og har væsentlige bivirkninger. Svage morfika eller vurdering ift operation vil være yderligere alternativer.

### CASE 3 Opioidbehandling med henblik på forbedring af funktionsniveau

62-årig kvinde, med DM og KOL, ex-ryger. Knæprotese højre side for 4 år siden. 5 mdr. tidligere påvist radiologisk cor ectasi og lidt kraftig central lungekartegning. EKKO viste moderat pulmonal trykforhøjelse 47 mm Hg og dilatation af højresidige kamre. Forhold ve side af hjertet upåfaldende. Gangdistance 100 m. Medicinliste: Pamy 1 g x 4, Magnyl 75 mg, furix 40 mg x 1, kaleorid, amlodipin, simvastatin, centyl m KCL 2 stk, ramipril 5 mg x 2, metformin, alendronat, bricanyl, inh Spiolto, prednisolon og amoxicillin ved exacerbationer.

Henvender sig på grund af nytilkomne smerter tværs over ryggen (hun peger på øvre lænd). Ingen udstråling. Konstante smerter både dag og nat, men vågner ikke af det, især funktionsrelateret. Ingen nytilkomne problemer med at holde på afføring eller vandladningsgener. Ingen vægttab. Panodil uden effekt på smerterne. Hun ønsker supplerende smertestillende.

Objektivt: Kronisk præget. Bevæger sig forsigtigt, men bruger alle fire ekstremiteter uden tegn på styringsproblemer. Pitting ødemer af ben. Abdomen adipøs, udspilet og vanskelig at vurdere. Ømhed nedadtil. Columna uden perkussionsømhed.

MR scanning viser degenerative forandringer i lumbalcolumna, ingen tumores, prolaps eller spinalstenose.

#### Fælles beslutningstagen

Patienten er i behandling med Panodil uden effekt, Panodil bør derfor seponeres. Tramadol depottabletter kan forsøges med henblik på at hjælpe patienten i gang med træning og dermed opnå et højere funktionsniveau. Henvises til fysioterapeut med henblik på træning

#### **CASE 4. Funktionsnedsættelse ved reduktion af opioiddosis**

77årig let dement kvinde med kroniske uspecifikke rygsmerter kommer til receptfornyelse. Hun får fast pamol 1 g x 4 og tradolan retard 100 mg x 2. Tåler ikke NSAID. Hun accepterer nedtrapning af tramadol til 50 mg x 2. Ugen efter ringer hendes mand. Han angiver, at hun nu ligger inaktiv i sengen på grund af smerter samt at man igennem årene har prøvet nedtrapning flere gange uden held. Han ønsker genoptagelse af tidligere dosis (tramadol 100 mg x 2), da det har fungeret tilfredsstillende uden bivirkninger.

#### Fælles beslutningstagen

Da reduktion af opioidbehandlingen har medført reduktion af funktionsniveau, bør opioidbehandlingen genoptages.

## 15 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

### Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

#### Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

#### Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

#### Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

#### Svag anbefaling imod (Gul+Rød)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig. Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt. Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den. Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

**Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:  
God praksis anbefaling (Grå)**

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

*Det er god praksis at overveje...*

Imod:

*Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...*



## 16 - Beskrivelse af anvendt metode

Denne retningslinje er udarbejdet på grundlag af en eksisterende canadisk guideline ”The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain”. Den canadiske guideline er udarbejdet efter GRADE metoden på baggrund af tidligere publicerede guidelines ([150][139][167][195][172][184][196] samt systematiske oversigter og meta-analyser til besvarelse af de fokuserede spørgsmål.

Præmissen for adaptationen er, at der ikke stilles nye spørgsmål og ikke foretages nye litteratursøgninger. Den canadiske retningslinje er gennemgået, de valgte outcomes er diskuteret og fundet relevante for danske forhold, det er vurderet om hvert enkelt outcome skal være et kritisk eller et vigtigt outcome, evidensen er gennemgået, og der er udarbejdet nye anbefalinger. For hver anbefaling er de gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og evidensstabeller samt patientpræferencer blevet diskuteret. Herefter blev der taget stilling til, hvorledes anbefalingen skulle lyde, og hvilke praktiske oplysninger, det var vigtigt at formidle.

Der er suppleret med danske tal på dødelig overdosis og ikke-dødelig overdosis. Det var ikke muligt at finde danske tal vedrørende illegalt brug. Det var heller ikke muligt at få fuldtekst versioner af tre af referencerne [70][68][71].

Mindste klinisk relevante forskel for smerter på en 10-cm visuel analog skala (VAS) er en reduktion på 1 cm.

Mindste klinisk relevante forskel for fysisk funktion på en 100 point SF-36 fysisk komponent sum-score er en øgning på 5 point.

## 17 - Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskabet til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder patienter med kroniske non-maligne smerter og skal tage stilling til behandling af denne patientgruppe. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for kroniske smertetilstande. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de behandlingsvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje.

Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsejtere kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Sundhedsstyrelsen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af national klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#). Værktøjskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Foruden den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke.

## 18 - Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for NKR for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter består af følgende personer:

- Marlene Øhrberg Krag, Formand, Sundhedsstyrelsen
- Martin Rasmussen, Dansk Karkirurgisk Selskab
- Kristian Stengaard-Pedersen, Dansk Reumatologisk Selskab
- Eva Sædder, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Martin Bach Jensen, Dansk Selskab for almen Medicin
- Lasse Østergaard Andersen, Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin
- Lars Bye Møller, Foreningen af Kroniske Smertepatienter
- Simona Alexandra Beniczky, Dansk Neurologisk Selskab

Fagkonsulent Jette Højsted har som en del af sekretariatet, jf. nedenfor, været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til retningslinjen til drøftelse i arbejdsgruppen.

### Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

### Sekretariat

Sekretariatet for arbejdsgruppen:

- Marlene Øhrberg Krag, formand, Sundhedsstyrelsen
- Maria Herlev Ahrenfeldt, projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Britta Tendal, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Birgitte Holm Petersen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Jette Højsted, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen

### Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter har forud for udgivelsen været i offentlig høring og udsendt til følgende høringsparter:

- Dansk Karkirurgisk Selskab
- Dansk Reumatologisk Selskab
- Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin
- Foreningen af Kroniske Smertepatienter
- Dansk Kirurgisk Selskab
- Dansk Neurologisk Selskab
- Danske Regioner, herunder regionerne
- KL

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Nanna Finnerup, dr.med, professor, Dansk Smerteforskningscenter
- Lars Bendtsen, overlæge, dr.med., lektor, Dansk Hovedpine Center, Rigshospitalet - Glostrup

## 19 - Monitorering

### Proces- og effektindikatorer

Som indikatorer for monitorering af retningslinjen kan anvendes

- antal receptudskrivelser med samlet opioiddosis højere end 100 mg morfinekvivalenter dagligt.
- antal patienter, der ophører med langtids-opioidbehandling
- antal receptudstedelser på korttidsvirkende opioider over en længere periode

### Datakilder

Som datakilde kan anvendes lægemiddelstatistik.

## 20 - Forkortelser og begreber

Antikonvulsiva	Lægemidler, der bl.a. anvendes til behandling af epilepsi
Bias	Forvrængning af undersøgelsesresultater, målelige størrelser el.lign. som især skyldes forudindtagethed eller metodiske fejl
Central sensibilisering	Øget følsomhed i centralnervesystemet
CI	Konfidensinterval (eng. Confidence Interval)
Claudicatio intermittens	Åreforkalkning i benene
Colon irritabile	Irriteret tyktarm
Depotpræparater	Lægemidler med lang virkningsvarighed (typisk 8-12 timer)
Diabetisk polyneuropati	Nervebetændelse som følge af sukkersyge
Dysmenoré	Smerter ved menstruation
Effekt mål/ Outcome	De parametre, som et studie måler på for at undersøge en problemstilling
Endokrin funktion	Hormonel funktion
Frakturer	Knoglebrud
Gastrointestinale funktion	Mave-tarm funktion
Gennembrudsabstinenssymptomer	Abstinenssymptomer mellem indtagelse af to eller flere opioiddoser
$I^2$	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis $I^2$ er høj (>50%) er det udtryk for de inkluderede studier har høj uoverensstemmelse. Nogle studier viser fx. høj effekt, mens andre viser lav effekt eller negativ effekt
ICD	International Classification of Diseases udformet af WHO. International sygdomsklassifikation der anvendes i sygehusvæsenet.
Kemoinduceret neuropati	Nervebetændelse som følge af kemobehandling

Ko-morbiditet	Når en patient har flere sygdomme og/eller tilstande på samme tid.
Konfidensinterval	Sikkerhedsgrænser. Sandsynligheden for at målt parameter ligger i det angivne interval. Betydning af et 95% konfidensinterval er at hvis målingerne gentages uendeligt mange gange, vil intervallet inkludere den sande værdi i 95% af tilfældene.
Korttidsvirkende opioider	Opioider, der kun virker i kort tid (typisk 4-6 timer)
Kritisk outcome	Effekt mål, der før litteratursøgningen blev igangsat, blev udvalgt til at være særligt vigtigt for at kunne belyse en udvalgt problemstilling.
Kroniske smerter	Smerter, der har været til stede i mere end 3 måneder
Mean Difference (MD)	Gennemsnitlig forskel
Morfin-ekvivalenter	Enhed til at angive opioiddosis i forhold til morfin. Muliggør en mere sammenligning af det pågældende opioids smertestillende effekt med morfins smertestillende effekt.
Neuropatiske smerter	Smerte forårsaget af læsion eller sygdom i det somatosensoriske system. Neuropatisk smerte kræver tilstedeværelse af en synlig læsion eller neurologisk sygdom (fx postherpetisk neuralgi, diabetiske polyneuropati)
Nociceptive smerter	Smerte der oprinder fra aktuel eller truende skade på ikke-nervevæv og som skyldes aktivering af nociceptorer (fx slidgigt, kroniske lænderygsmerter)
Non-malign	Ikke relateret til eller forårsaget af kræft
NSAID	Gigtmidler (eng.: Non Steroid Antiinflammatory Drugs)
Odd ratio	Relativt mål, der beskriver sammenhængen mellem to variable
Opioider	Morfin og morfinlignende lægemidler (stærk smertestillende medicin)
Opioidrotation	Omlægning af behandlingen fra ét opioid til et andet
Opioidinduceret hyperalgesi	Øget smertesensitivitet som følge af opioidforbrug.
Osteoartrose	Slidgigt
Patellofemorale smerter	Smerter i forsiden af knæet og ved knæskallen.
Postherpetisk neuralgi	Nervebetændelse som følge af helvedsild
Post-poliosyndrom	Tilstand efter polio infektion

Posttraumatisk neuropati	Nervesmerter efter skader
Proxy	Stedfortræder
Randomiseret	Tilfældig lodtrækning af deltagerne i et forsøg til enten interventions- eller kontrolgruppen.
SD	Standardafvigelse eller spredning: statistisk mål for hvor meget de enkelte målinger afviger fra middelværdien (eng.: Standard Deviation)
SE	Standardfejlen: usikkerheden på gennemsnittet af målingerne (eng.: standard error)
Sedation	Træthed, sløvhed
SF-36	Short Form 36. Et spørgeskema, der måler helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion
SF-36 fysisk subskala	SF-36 har to subskalaer: en fysisk og en mental skala. Den fysiske subskala måler den fysiske funktionsevne
Kohorte	En afgrænset gruppe af personer
Tolerans	Tilvænnning til opioidbehandling, så effekten aftager med tiden
Tricykliske antidepressiva	Lægemidler, der bl.a. anvendes til behandling af depression



## 21 - Opdatering og videre forskning

### Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

### Videre forskning

Litteratursøgningen til denne retningslinje har dels afdækket områder med fravær af evidens, dels områder hvor evidensen har en del metodiske svagheder.

Generelt mangler der viden om andre behandlingsmuligheder af kroniske smerter af såvel farmakologisk non-opioid behandling og non-farmakologisk behandling. Evidensen for den begrænsede effekt af opioider i langtidsbehandlingen er efterhånden overbevisende, men vi har ikke tilstrækkelig viden om betydningen af og konsekvensen af at begrænse opioiddosis til et given max dosis. Næsten alle patienter vil udvikle tolerans til opioidbehandlingen, hvilket betyder at virkningen vil aftage. Dette betyder at måske ellers velbehandlede patienter med tiden bliver dårligere smertedækket, hvis dosis ikke må øges.

Et andet punkt, hvor vi i dag mangler viden er vedrørende risiko for udvikling af afhængighed af opioider under behandling af kroniske smerter, dels hvor udbredt problemet er i Danmark og dels hvad man kan gøre for at reducere denne risiko. Endvidere mangler der viden om hvilke hjælpeforanstaltninger, der kan tilbydes til patienter, som udover smerteproblematikken også har et afhængighedsproblem.

En national klinisk database for det kroniske smerteområde med systematisk indsamling og monitorering af non-farmakologisk og farmakologisk behandling vil kunne give oplysninger om kort- og langtidseffekt af de forskellige behandlingsmuligheder, men en sådan eksisterer ikke på nuværende tidspunkt.

## Referencer

- [1] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [2] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)
- [3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)
- [4] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)
- [5] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71 [Journal](#)
- [6] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [7] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [Pubmed](#)
- [8] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)
- [9] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)
- [10] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)
- [11] Boureau F., Legallacier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [Pubmed](#)
- [12] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)
- [13] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)

- [14] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)
- [15] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. : Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64 Years in the United States, 2003-2013. *JAMA* 2015;314(14):1468-78 [Journal](#)
- [16] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)
- [17] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63
- [18] Cowan DT, Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan LG : A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2003;4(4):340-51 [Pubmed](#)
- [19] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)
- [20] Manchikanti L., Pampati V., Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. : Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 2003;101(11):511-7
- [21] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [22] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6
- [23] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41
- [24] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)
- [25] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202
- [26] Fleming MF, Davis J., Passik SD : Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008;9(8):1098-106 [Journal](#)
- [27] Passik SD, Messina J., Golsorkhi A., Xie F. : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Journal of pain and symptom management* 2011;41(1):116-25 [Journal](#)
- [28] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and

safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. Expert opinion on pharmacotherapy 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)

[29] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. Journal of pain and symptom management 2007;34(3):328-38 [Journal](#)

[30] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. Journal of opioid management 2008;4(2):87-97

[31] Hojsted J., Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L., Sjogren P. : Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. European journal of pain (London, England) 2010;14(10):1014-20 [Journal](#)

[32] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. Journal of opioid management 2011;7(3):193-202 [PubMed](#)

[33] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)

[34] Adams EH, Breiner S., Cicero TJ, Geller A., Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE : A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. Journal of pain and symptom management 2006;31(5):465-76 [Journal](#)

[35] Gordon A., Rashiq S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. Pain research & management 2010;15(3):169-78

[36] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzani E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. Postgraduate medicine 2016;128(1):1-11 [Journal](#)

[37] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2003;60(6):927-34

[38] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. Neurology 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)

[39] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. Pain 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)

[40] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)

[41] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. Pain medicine (Malden, Mass.) 2007;8(8):647-56 [Journal](#)

[42] Kaplovitch E., Gomes T., Camacho X., Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN : Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. PloS one 2015;10(8):e0134550 [Journal](#)

- [43] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Link](#)
- [44] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)
- [45] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)
- [46] Schneider JP, Kirsh KL : Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. *Journal of opioid management* 2010;6(6):385-95
- [47] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinnemose D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Link](#)
- [48] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [49] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [50] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [51] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashid S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)
- [52] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [53] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102
- [54] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)
- [55] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. : Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):85-92 [Journal](#)
- [56] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety,

- tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)
- [57] DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)
- [58] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)
- [59] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)
- [60] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)
- [61] Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. : Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)* 2006;10(4):287-333 [Journal](#)
- [62] Vlok GJ, van Vuren JP : Comparison of a standard ibuprofen treatment regimen with a new ibuprofen/paracetamol/codeine combination in chronic osteo-arthritis. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1987;Suppl 1, 4-6
- [63] Pavelka Jr K., Peliskova Z., Stehlikova H., Repas C. : Comparison of the effectiveness of tramadol and diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis. [Czech]. *Ceska revmatologie* 1995;3(4):171-176 [Link](#)
- [64] Parr G., Darekar B., Fletcher A., Bulpitt CJ : Joint pain and quality of life; results of a randomised trial. *British journal of clinical pharmacology* 1989;27(2):235-42
- [65] Park KS, Choi JJ, Kim WU, Min JK, Park SH, Cho CS : The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet(R)) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clinical rheumatology* 2012;31(2):317-23 [Journal](#)
- [66] O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P, McCabe D, Berger MF : The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *The Journal of international medical research* 2009;37(6):1789-802 [Journal](#)
- [67] Kim SY, Ryou JW, Hur JW : Comparison of effectiveness and safety of tramadol/acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) for treatment of knee osteoarthritis in elderly patients. *Journal of rheumatic diseases* 2012;19(1):25-9 [Journal Link](#)
- [68] Liu GH, Liu JM : Efficacy of oxycodone-acetaminophen on postherpetic neuralgia in patients with zoster. [Chinese]. *Chinese journal of new drugs* 2009;18(8):722-723+740 [Link](#)
- [69] Tetsunaga T., Tetsunaga T., Tanaka M., Ozaki T. : Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2015;20(2):281-6 [Journal](#)
- [70] Qin L., Jiang F., Hu X.Q. : Effect of treating fibromyalgia syndrome with the combination of Tramadol and Amitriptyline. *Chinese journal of rural medicine and pharmacy [zhong Guo Xiang Cun Yi Yao za Zhi]* 2009;16(3):

- [71] Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H., Ratcliffe S., Repas C. : Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical drug investigation* 1998;16(6):421-9
- [72] Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP : Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998;23(23):2591-600 [Pubmed](#)
- [73] Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B., Bensen W., Thomson G., Wade J., Quigley P., Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain research & management* 2008;13(2):103-10 [Pubmed](#)
- [74] Salzman RT, Brobyn RD : Long-term comparison of suprofen and propoxyphene in patients with osteoarthritis. *Pharmacology* 1983;27 Suppl 1 55-64
- [75] Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, Ko KS, Noh JH, Kim DS, Kim CH, Mok JO, Park TS, Son HS, Cha BY : Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27(9):1033-40 [Journal](#)
- [76] Sakai Y., Ito K., Hida T., Ito S., Harada A. : Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2015;24(6):1309-17 [Journal](#)
- [77] Khoromi S., Cui L., Nackers L., Max MB : Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130(1-2):66-75 [Journal](#)
- [78] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB : Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial.. *Neurology* 2002;59(7):1015-21 [Pubmed](#)
- [79] Gilron I., Tu D., Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. : Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain* 2015;156(8):1440-8 [Journal](#)
- [80] Hylan TR, Von Korff M., Saunders K., Masters E., Palmer RE, Carrell D., Cronkite D., Mardekian J., Gross D. : Automated prediction of risk for problem opioid use in a primary care setting. *Journal of pain* 2015;16 380-387 [Link](#)
- [81] Barth KS, Becker WC, Wiedemer NL, Mavandadi S., Oslin DW, Meghani SH, Gallagher RM : Association between urine drug test results and treatment outcome in high-risk chronic pain patients on opioids. *Journal of addiction medicine* 2010;4(3):167-73 [Journal](#)
- [82] Atluri SL, Sudarshan G. : Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. *Pain physician* 2004;7(3): [Pubmed](#)
- [83] Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG : Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *Journal of general internal medicine* 2002;17(3):173-9
- [84] Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, Shilliday BB, DeWalt DA, Pignone MP : Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC health services research* 2006;6 46 [Journal](#)
- [85] Colburn JL, Jasinski DR, Rastegar DA : Long-term opioid therapy, aberrant behaviors, and substance misuse: comparison of patients treated by resident and attending physicians in a general medical clinic. *Journal of opioid management* 2012;8(3):153-60 [Journal](#)



- [86] Coffin PO, Behar E., Rowe C., Santos GM, Coffa D., Bald M., Vittinghoff E. : Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Annals of internal medicine* 2016;165(4):245-52 [Link](#)
- [87] Dapoigny M., Abitbol JL, Fraitag B. : Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Digestive diseases and sciences* 1995;40(10):2244-9
- [88] Choquette D., McCarthy TG, Rodrigues JF, Kelly AJ, Camacho F., Horbay GL, Husein-Bhabha FA : Transdermal fentanyl improves pain control and functionality in patients with osteoarthritis: an open-label Canadian trial. *Clinical rheumatology* 2008;27(5):587-95 [Link](#)
- [89] Gatti A., Reale C., Luzi M., Canneti A., Mediati RD, Vellucci R., Mammucari M., Sabato AF : Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. *Clinical drug investigation* 2010;30 Suppl 2 39-47 [Link](#)
- [90] Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK : Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. *Anesthesia and analgesia* 2000;90(4):933-7 [Link](#)
- [91] Galvez R., Schafer M., Hans G., Falke D., Steigerwald I. : Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Advances in therapy* 2013;30(3):229-59 [Link](#)
- [92] Rhodin A., Gronbladh L., Nilsson LH, Gordh T. : Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence--a long-term follow-up. *European journal of pain* 2006;10(3):271-8 [Link](#)
- [93] Grilo RM, Bertin P., Di Fazano CS, Coyral D., Bonnet C., Vergne P., Treves R. : Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint bone spine* 2002;69(5):491-494 [Link](#)
- [94] Sekhon R., Aminjavahery N., Davis CNJ, Roswarski MJ, Robinette C. : Compliance with opioid treatment guidelines for chronic non-cancer pain (CNCP) in primary care at a Veterans Affairs Medical Center (VAMC). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2013;14(10):1548-56 [Journal](#)
- [95] Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. : Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. *American journal of therapeutics* 2005;12(5):379-84 [Link](#)
- [96] Harden P., Ahmed S., Ang K., Wiedemer N. : Clinical Implications of Tapering Chronic Opioids in a Veteran Population. *Pain medicine* 2015;16(10):1975-81 [Link](#)
- [97] Baron MJ, McDonald PW : Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *Journal of opioid management* 2006;2(5):277-82 [Link](#)
- [98] Hooten WM, Mantilla CB, Sandroni P, Townsend CO : Associations between heat pain perception and opioid dose among patients with chronic pain undergoing opioid tapering. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2010;11(11):1587-98 [Journal](#)
- [99] Krumova EK, Bennemann P., Kindler D., Schwarzer A., Zenz M., Maier C. : Low pain intensity after opioid withdrawal as a first step of a comprehensive pain rehabilitation program predicts long-term nonuse of opioids in chronic noncancer pain. *The Clinical journal of pain* 2013;29(9):760-9 [Journal](#)
- [100] 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. *The Journal of rheumatology* 2002;29(10):2196-2199 [Journal](#)
- [101] Agoritsas T., Heen AF, Brandt L., Alonso-Coello P., Kristiansen A., Akl EA, Neumann I., Tikkinen KA, Weijden TV, Elwyn G., Montori VM,



Guyatt GH, Vandvik PO : Decision aids that really promote shared decision making: the pace quickens. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015;350:g7624 [Journal](#)

[102] Akl EA, Sun X., Busse JW, Johnston BC, Briel M., Mulla S., You JJ, Bassler D., Lamontagne F., Vera C., Alshurafa M., Katsios CM, Heels-Ansdell D., Zhou Q., Mills E., Guyatt GH : Specific instructions for estimating unclearly reported blinding status in randomized trials were reliable and valid. *Journal of clinical epidemiology* 2012;65(3):262-267 [Journal](#)

[103] Aloisi AM, Ceccarelli I., Carlucci M., Suman A., Sindaco G., Mameli S., Paci V., Ravaioli L., Passavanti G., Bachiocco V., Pari G. : Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011;9:26-7827-9-26 [Journal](#)

[104] Anastassopoulos KP, Chow W., Tapia CI, Baik R., Ackerman SJ, Biondi D., Kim MS : Economic study on the impact of side effects in patients taking oxycodone controlled-release for noncancer pain. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2012;18(8):615-626 [Journal](#)

[105] Basaria S., Travison TG, Alford D., Knapp PE, Teeter K., Cahalan C., Eder R., Lakshman K., Bachman E., Mensing G., Martel MO, Le D., Stroh H., Bhasin S., Wasan AD, Edwards RR : Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156(2):280-288 [Journal](#)

[106] Beaulieu AD, Peloso P., Bensen W., Clark AJ, Watson CP, Gardner-Nix J., Thomson G., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : 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. *Clinical therapeutics* 2007;29(1):49-60 [Journal](#)

[107] Bhasin S., Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM : Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(6):1995-2010 [Journal](#)

[108] Blick G., Khera M., Bhattacharya RK, Nguyen D., Kushner H., Miner MM : Testosterone replacement therapy outcomes among opioid users: the Testim Registry in the United States (TRiUS). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2012;13(5):688-698 [Journal](#)

[109] Bohnert AS, Valenstein M., Bair MJ, Ganoczy D., McCarthy JF, Ilgen MA, Blow FC : Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *Jama* 2011;305(13):1315-1321 [Journal](#)

[110] Busse JW, Wang L, Kamaledin M, et al. : Opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;320(18):2448-2460 [Journal](#)

[111] Busse J.W., Wang L., Craigie S., Yameen R : Predictors of harm from opioid use for chronic, non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *PROSPERO* 2017:CRD42017050972 2017;. 2017;

[112] Butler SF, Budman SH, Fanciullo GJ, Jamison RN : Cross validation of the current opioid misuse measure to monitor chronic pain patients on opioid therapy. *The Clinical journal of pain* 2010;26(9):770-776 [Journal](#)

[113] Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Houle B., Benoit C., Katz N., Jamison RN : Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007;130(1-2):144-156 [Journal](#)

[114] Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T., Shi M., Lacouture PG : 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. *The Journal of rheumatology* 1999;26(4):862-869

[115] Cepeda MS, Farrar JT : Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. *The journal of pain : official journal of the American*

Pain Society 2006;7(2):119-128 [Journal](#)

[116] Chang Y, Zhu KL, Florez ID, Cho SM, Zamir N, Toma A, Mirza RD, Guyatt GH, Buckley N, Busse JW : Attitudes toward the Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: A qualitative study. *Journal of opioid management* 2016;12(6):377-387 [Journal](#)

[117] Chasan E : Purdue Frederick Pleads Guilty in OxyContin Case. Reuters [Internet] 2007;May 10. 2007;

[118] Chou R. DRFJSAHRWWMFRDTPKPGJGSBE : Comparative Effectiveness Reviews. Noninvasive Treatments for Low Back Pain 2016; AHRQ 2016; 808 p.

[119] Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S. : Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine* 2017;166(7):480-492 [Journal](#)

[120] Cicero TJ, Ellis MS, Kasper ZA : Relative preferences in the abuse of immediate-release versus extended-release opioids in a sample of treatment-seeking opioid abusers. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2017;26(1):56-62 [Journal](#)

[121] Currow DC, Agar M., Plummer JL, Blyth FM, Abernethy AP : Chronic pain in South Australia - population levels that interfere extremely with activities of daily living. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2010;34(3):232-239 [Journal](#)

[122] Daniell HW, Lentz R., Mazer NA : Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(3):200-210 [Journal](#)

[123] Dhalla IA, Mamdani MM, Gomes T., Juurlink DN : Clustering of opioid prescribing and opioid-related mortality among family physicians in Ontario. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2011;57(3):e92-6 [Journal](#)

[124] Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, Kopp A., Qureshi O., Juurlink DN : Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;181(12):891-896 [Journal](#)

[125] Dowell D., Haegerich TM, Chou R. : CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR.Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report.Recommendations and reports* 2016;65(1):1-49 [Journal](#)

[126] Fernandes K., Martins D., Juurlink D., Mamdani M., Paterson JM, Spooner L., Singh S., Gomes T. : High-Dose Opioid Prescribing and Opioid-Related Hospitalization: A Population-Based Study. *PLoS one* 2016;11(12):e0167479 [Journal](#)

[127] Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation : Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *Journal of pain and symptom management* 2009;38(3):418-425 [Journal](#)

[128] Finkelstein Y., Macdonald EM, Gonzalez A., Sivilotti MLA, Mamdani MM, Juurlink DN, Canadian Drug Safety And Effectiveness Research Network (CDSERN) : Overdose Risk in Young Children of Women Prescribed Opioids. *Pediatrics* 2017;139(3):10.1542/peds.2016-2887. Epub 2017 Feb 20 [Journal](#)

[129] Fischer B., Argento E. : Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: a review. *Pain physician* 2012;15(3 Suppl):ES191-203

[130] Fischer B., Nakamura N., Rush B., Rehm J., Urbanoski K. : Changes in and characteristics of admissions to treatment related to

problematic prescription opioid use in Ontario, 2004-2009. *Drug and alcohol dependence* 2010;109(1-3):257-260 [Journal](#)

[131] Fischer B., Rehm J., Tyndall M. : Effective Canadian policy to reduce harms from prescription opioids: learning from past failures. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2016;188(17-18):1240-1244 [Journal](#)

[132] Frank B., Serpell MG, Hughes J., Matthews JN, Kapur D. : Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7637):199-201 [Journal](#)

[133] Geneen LJ, Moore RA, Clarke C., Martin D., Colvin LA, Smith BH : Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;1 CD011279 [Journal](#)

[134] Ghate SR, Haroutiunian S., Winslow R., McAdam-Marx C. : Cost and comorbidities associated with opioid abuse in managed care and Medicaid patients in the United States: a comparison of two recently published studies. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2010;24(3):251-258 [Journal](#)

[135] Gomes T., Mamdani MM, Dhalla IA, Cornish S., Paterson JM, Juurlink DN : The burden of premature opioid-related mortality. *Addiction (Abingdon, England)* 2014;109(9):1482-1488 [Journal](#)

[136] Gomes T., Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN : Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Archives of Internal Medicine* 2011;171(7):686-691 [Journal](#)

[137] Goshua A., Craigie S., Guyatt GH, Agarwal A., Li R., Bhullar JS, Scott N., Chahal J., Pavalagantharajah S., Chang Y., Couban R., Busse JW : Patient Values and Preferences Regarding Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2017; [Journal](#)

[138] Hallinan R., Byrne A., Agho K., McMahon CG, Tynan P., Attia J. : Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *International journal of andrology* 2009;32(2):131-139 [Journal](#)

[139] Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K., Branco F., DuBrueler K., Els C., Mandel S., McKinney DW, Miguel R., Mueller KL, Nadig RJ, Schaffer MI, Studt L., Talmage JB, Travis RL, Winters T., Thiese MS, Harris JS, American College of Occupational and Environmental Medicine : ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *Journal of occupational and environmental medicine* 2014;56(12):e143-59 [Journal](#)

[140] Hogan ME, Taddio A., Katz J., Shah V., Krahn M. : Health utilities in people with chronic pain using a population-level survey and linked health care administrative data. *Pain* 2017;158(3):408-416 [Journal](#)

[141] Hogan ME, Taddio A., Katz J., Shah V., Krahn M. : Incremental health care costs for chronic pain in Ontario, Canada: a population-based matched cohort study of adolescents and adults using administrative data. *Pain* 2016;157(8):1626-1633 [Journal](#)

[142] Hooten WM : Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings* 2016;91(7):955-970 [Journal](#)

[143] Hunfeld JA, Perquin CW, Duivenvoorden HJ, Hazebroek-Kampschreur AA, Passchier J., van Suijlekom-Smit LW, van der Wouden JC : Chronic pain and its impact on quality of life in adolescents and their families. *Journal of pediatric psychology* 2001;26(3):145-153

[144] Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research CAE : 2011; [Journal](#)

- [145] International Narcotics Control Board (INCB) : Narcotic drugs: estimated world requirements for 2016 - statistics for 2014.. 2016;
- [146] International Narcotics Control Board (INCB) : Availability of internationally controlled drugs: ensuring adequate access for medical and scientific purposes. ; 2016; 58 p.
- [147] International Narcotics Control Board (INCB) : Narcotic drugs: estimated world requirements for 2004, statistics for 2002.. 2004;No. T.16.XI.2
- [148] James IG, O'Brien CM, McDonald CJ : A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteoarthritis pain. *Journal of pain and symptom management* 2010;40(2):266-278 [Journal](#)
- [149] Johnson C. : OxyContin makers admit deception addiction danger from painkiller was understated. [cited Feb 27, 2017]. 2007;(May 11):
- [150] Kahan M., Mailis-Gagnon A., Wilson L., Srivastava A. : National Opioid Use Guideline Group (NOUGG) : Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain . 2010;. 2010;57(november):1257-66
- [151] Katz JN, Smith SR, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM, Hunter DJ, Suter LG, Yelin E., Paltiel AD, Losina E. : Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. *Osteoarthritis and cartilage* 2016;24(3):409-418 [Journal](#)
- [152] Katz N., Mazer NA : The impact of opioids on the endocrine system. *The Clinical journal of pain* 2009;25(2):170-175 [Journal](#)
- [153] Katz NP, Sherburne S., Beach M., Rose RJ, Vielguth J., Bradley J., Fanciullo GJ : Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy. *Anesthesia and Analgesia* 2003;97(4):1097-102, table of contents
- [154] Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, Ripoll JG, Jones DE, Galan V., Beakley BD, Calixto F., Bolden JL, Urman RD, Manchikanti L. : Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse (Part 2). *Pain physician* 2017;20(2S):S111-S133
- [155] Krebs EE, Ramsey DC, Milosoff JM, Bair MJ : Primary care monitoring of long-term opioid therapy among veterans with chronic pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2011;12(5):740-746 [Journal](#)
- [156] Kristiansen A., Brandt L., Alonso-Coello P., Agoritsas T., Akl EA, Conboy T., Elbarbary M., Ferwana M., Medani W., Murad MH, Rigau D., Rosenbaum S., Spencer FA, Treweek S., Guyatt G., Vandvik PO : Development of a novel, multilayered presentation format for clinical practice guidelines. *Chest* 2015;147(3):754-763 [Journal](#)
- [157] Kroenke K., Spitzer RL, Williams JB : The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine* 2001;16(9):606-613 [Journal](#)
- [158] Laine C., Taichman DB, Mulrow C. : Trustworthy clinical guidelines. *Annals of Internal Medicine* 2011;154(11):774-775 [Journal](#)
- [159] Lange A., Lasser KE, Xuan Z., Khalid L., Beers D., Heymann OD, Shanahan CW, Crosson J., Liebschutz JM : Variability in opioid prescription monitoring and evidence of aberrant medication taking behaviors in urban safety-net clinics. *Pain* 2015;156(2):335-340 [Journal](#)
- [160] Larochelle M. LJWJZFR-DD : Association of urine drug test screening during initiation of chronic opioid therapy with risk of opioid overdose. Abstract presented at the 2016 Society of General Internal Medicine Annual Meeting; May 11-14, 2016; Hollywood, FL.. 2016;31(2 suppl.):

- [161] Leece P., Orkin AM, Kahan M. : Tamper-resistant drugs cannot solve the opioid crisis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2015;187(10):717-718 [Journal](#)
- [162] Leece PN, Hopkins S., Marshall C., Orkin A., Gassanov MA, Shahin RM : Development and implementation of an opioid overdose prevention and response program in Toronto, Ontario. Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique 2013;104(3):e200-4
- [163] Liang Y., Goros MW, Turner BJ : Drug Overdose: Differing Risk Models for Women and Men among Opioid Users with Non-Cancer Pain. Pain medicine (Malden, Mass.) 2016;17(12):2268-2279 [Journal](#)
- [164] Lin DH, Lucas E., Murimi IB, Kolodny A., Alexander GC : Financial Conflicts of Interest and the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. JAMA internal medicine 2017;177(3):427-428 [Journal](#)
- [165] Loeser JD : Economic implications of pain management. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1999;43(9):957-959
- [166] Lynch ME : The need for a Canadian pain strategy. Pain research & management 2011;16(2):77-80
- [167] Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, Brown KR, Bruel BM, Bryce DA, Burks PA, Burton AW, Calodney AK, Caraway DL, Cash KA, Christo PJ, Damron KS, Datta S., Deer TR, Diwan S., Eriator I., Falco FJ, Fellows B., Geffert S., Gharibo CG, Glaser SE, Grider JS, Hameed H., Hameed M., Hansen H., Harned ME, Hayek SM, Helm S, Hirsch JA, Janata JW, Kaye AD, Kaye AM, Kloth DS, Koyyalagunta D., Lee M., Malla Y., Manchikanti KN, McManus CD, Pampati V., Parr AT, Pasupuleti R., Patel VB, Sehgal N., Silverman SM, Singh V., Smith HS, Snook LT, Solanki DR, Tracy DH, Vallejo R., Wargo BW, American Society of Interventional Pain Physicians : American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. Pain physician 2012;15(3 Suppl):S67-116
- [168] Moore AR DSTRSSPC : The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. 2014;14(1):79-94. 2014;14((1)):79-94 p.
- [169] Morales A., Bebb RA, Manjoo P., Assimakopoulos P., Axler J., Collier C., Elliott S., Goldenberg L., Gottesman I., Grober ED, Guyatt GH, Holmes DT, Lee JC, Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency : Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2015;187(18):1369-1377 [Journal](#)
- [170] Murphy Y., Goldner EM, Fischer B. : Prescription Opioid Use, Harms and Interventions in Canada: A Review Update of New Developments and Findings since 2010. Pain physician 2015;18(4):E605-14
- [171] Nahin RL, Boineau R., Khalsa PS, Stussman BJ, Weber WJ : Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. Mayo Clinic proceedings 2016;91(9):1292-1306 [Journal](#)
- [172] New York City Department of Health and Mental Hygiene : Preventing misuse of prescription opioid drugs. 2011;30(4):23-30. 2011;30((4)):23-30
- [173] O'Brien CP : The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: a remarkably useful but simple tool. Jama 2008;300(17):2054-2056 [Journal](#)
- [174] Okie S. : A flood of opioids, a rising tide of deaths. The New England journal of medicine 2010;363(21):1981-1985 [Journal](#)
- [175] Park TW, Saitz R., Nelson KP, Xuan Z., Liebschutz JM, Lasser KE : The association between benzodiazepine prescription and aberrant drug-related behaviors in primary care patients receiving opioids for chronic pain. Substance abuse 2016;37(4):516-520 [Journal](#)

- [176] Pedersen L. BPBHF0 : A randomized, double-blind, double-dummy comparison of short- and longacting dihydrocodeine in chronic non-malignant pain. *Pain* 2014;155(5):881-8. 2014;155((5)):881-8
- [177] Prins A OPKRCRHDS-HJTAGFSJ : The primary care PTSD screen (PC-PTSD): Development and operating characteristics. *2003;9(1):9-14. 2003;9((1)):9-14*
- [178] Raheem OA, Patel SH, Sisul D., Furnish TJ, Hsieh TC : The Role of Testosterone Supplemental Therapy in Opioid-Induced Hypogonadism: A Retrospective Pilot Analysis. *American journal of men's health* 2017;11(4):1208-1213 [Journal](#)
- [179] Rain C., Seguel W., Vergara L. : Does exercise improve symptoms in fibromyalgia?. *Medwave* 2015;15 Suppl 3 e6335 [Journal](#)
- [180] Rashiq S., Dick BD : Factors associated with chronic noncancer pain in the Canadian population. *Pain research & management* 2009;14(6):454-460
- [181] Reid KJ, Harker J., Bala MM, Truysers C., Kellen E., Bekkering GE, Kleijnen J. : Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current medical research and opinion* 2011;27(2):449-462 [Journal](#)
- [182] Reimer M., Hullemann P., Hukauf M., Keller T., Binder A., Gierthmuhlen J., Baron R. : Prediction of response to tapentadol in chronic low back pain. *European journal of pain (London, England)* 2017;21(2):322-333 [Journal](#)
- [183] Reitsma ML, Tranmer JE, Buchanan DM, Vandenberg EG : The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994 to 2008. *Chronic diseases and injuries in Canada* 2011;31(4):157-164
- [184] Rolfs RT, Johnson E., Williams NJ, Sundwall DN, Utah Department of Health : Utah clinical guidelines on prescribing opioids for treatment of pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2010;24(3):219-235 [Journal](#)
- [185] Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR : Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *The Clinical journal of pain* 2013;29(10):840-845 [Journal](#)
- [186] Rucker G., Schwarzer G., Carpenter JR, Schumacher M. : Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC medical research methodology* 2008;8 79-2288-8-79 [Journal](#)
- [187] Ruiz MA, Zamorano E., Garcia-Campayo J., Pardo A., Freire O., Rejas J. : Validity of the GAD-7 scale as an outcome measure of disability in patients with generalized anxiety disorders in primary care. *Journal of affective disorders* 2011;128(3):277-286 [Journal](#)
- [188] Schopflocher D., Taenzer P., Jovey R. : The prevalence of chronic pain in Canada.. 2011;16((6)):445-50
- [189] Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB : Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *Journal of occupational and environmental medicine* 1997;39(4):320-327
- [190] Seal KH, Shi Y., Cohen G., Cohen BE, Maguen S., Krebs EE, Neylan TC : Association of mental health disorders with prescription opioids and high-risk opioid use in US veterans of Iraq and Afghanistan. *Jama* 2012;307(9):940-947 [Journal](#)
- [191] Shah D., Anupindi VR, Vaidya V. : Pharmacoeconomic Analysis of Pain Medications Used to Treat Adult Patients with Chronic Back Pain in the United States. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2016;30(4):300-307 [Journal](#)
- [192] Shei A., Hirst M., Kirson NY, Enloe CJ, Birnbaum HG, Dunlop WC : Estimating the health care burden of prescription opioid abuse in five

European countries. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR 2015;7 477-488 [Journal](#)

[193] Smith HS, Elliott JA : Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). Pain physician 2012;15(3 Suppl):ES145-56

[194] Spenkeliink CD, Hutten MM, Hermens HJ, Greitemann BO : Assessment of activities of daily living with an ambulatory monitoring system: a comparative study in patients with chronic low back pain and nonsymptomatic controls. Clinical rehabilitation 2002;16(1):16-26 [Journal](#)

[195] State Agency Medical Directors Group (AMDG) : Interagency guideline on opioid dosing for chronic noncancer pain . (AMDG) cited Mar 9, 2017]. 2010;

[196] States Department of Veterans Affairs, Department of Defense : VA/DoD clinical practice guideline for management of opioid therapy for chronic pain. Washington, DC: Veterans Administration [Internet] 2010;[cited Mar 9, 2017]. 2010; 198 p.

[197] Woo A. HK : Fentanyl now leading cause of opioid deaths in Ontario. [cited Mar 4, 2017]. 2016;feb.21

[198] Wu CL, Agarwal S., Tella PK, Klick B., Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN : Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. Anesthesiology 2008;109(2):289-296 [Journal](#)

[199] Zedler B., Xie L., Wang L., Joyce A., Vick C., Kariburyo F., Rajan P., Baser O., Murrelle L. : Risk factors for serious prescription opioid-related toxicity or overdose among Veterans Health Administration patients. Pain medicine (Malden, Mass.) 2014;15(11):1911-1929 [Journal](#)

[200] Tunks ER, Crook J., Weir R. : Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. Canadian journal of psychiatry.Revue canadienne de psychiatrie 2008;53(4):224-234 [Journal](#)

[201] Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N., Brandenburg N., Carr DB, Cleeland C., Dionne R., Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P., Quessy S., Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L., Stauffer JW, Stein W., Tollett J., Witter J. : Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 2003;106(3):337-345 [Journal](#)

[202] Turk DC, Dworkin RH, Revicki D., Harding G., Burke LB, Cella D., Cleeland CS, Cowan P., Farrar JT, Hertz S., Max MB, Rappaport BA : Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: an IMMPACT survey of people with pain. Pain 2008;137(2):276-285 [Journal](#)

[203] Turner JA, Saunders K., Shortreed SM, LeResche L., Riddell K., Rapp SE, Von Korff M. : Chronic opioid therapy urine drug testing in primary care: prevalence and predictors of aberrant results. Journal of general internal medicine 2014;29(12):1663-1671 [Journal](#)

[204] van den Heuvel SG, Ijmker S., Blatter BM, de Korte EM : Loss of productivity due to neck/shoulder symptoms and hand/arm symptoms: results from the PROMO-study. Journal of Occupational Rehabilitation 2007;17(3):370-382 [Journal](#)

[205] Van Ryswyk E., Antic NA : Opioids and Sleep-Disordered Breathing. Chest 2016;150(4):934-944 [Journal](#)

[206] Van Zee A. : The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. American Journal of Public Health 2009;99(2):221-227 [Journal](#)

[207] Waehrens EE, Amris K., Fisher AG : Performance-based assessment of activities of daily living (ADL) ability among women with chronic widespread pain. Pain 2010;150(3):535-541 [Journal](#)



[208] White AG BHSMTWCJRC : Economic impact of opioid abuse, dependence, and misuse. 2011;3(3):e59-e70 Website. 2011;3(3):e59-e70

[209] Sullivan MD, Edlund MJ, Fan M-Y, Devries A, Brennan Braden J, Martin BC : Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study.. Pain 2008;138(2):440-9 [Pubmed Journal](#)

[210] Kurita GP, Sjøgren P, Juel K, Højsted J, Ekholm O : The burden of chronic pain: a cross-sectional survey focussing on diseases, immigration, and opioid use.. Pain 2012;153(12):2332-8 [Pubmed Journal](#)

[211] Birke H., Kurita GP, Sjøgren P., Højsted J., Simonsen MK, Juel K., Ekholm O. : Chronic non-cancer pain and the epidemic prescription of opioids in the Danish population: trends from 2000 to 2013. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2016;60(5):623-633 [Journal](#)

[212] Højsted J., Sjøgren P. : An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. Current opinion in anaesthesiology 2007;20(5):451-455 [Journal](#)

[213] Kurita GP, Sjøgren P., Juel K., Højsted J., Ekholm O. : The burden of chronic pain: a cross-sectional survey focussing on diseases, immigration, and opioid use. Pain 2012;153(12):2332-2338 [Journal](#)

[214] Højsted J., Ekholm O., Kurita GP, Juel K., Sjøgren P. : Addictive behaviors related to opioid use for chronic pain: a population-based study. Pain 2013;154(12):2677-2683 [Journal](#)

[215] IRF : Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, IRF. Den Nationale Rekommandationsliste, Sundhedsstyrelsen 4. april 2018; 66 s.

[216] Sundhedsstyrelsen : Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Sundhedsstyrelsen 2018;Vejl. nr. 9166 af 3. marts 2018, 11 s.

[217] Sundhedsstyrelsen : Narkotikasituationen i Danmark 2017 – Nationale data. Sundhedsstyrelsen 2017; 20 s.

[218] Busse JW, main editor : Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. National pain center, Canadian Institutes of Health Research and Health Canada. Health Canada (189) 2017; 105 s.