

**Fra:** Henrik Thomsen [<mailto:Henrik.Thomsen.01@regionh.dk>]

**Sendt:** 20. september 2018 10:28

**Til:** Marlene Øhrberg Krag

**Cc:** SST NKR Sekretariat; Henrik Horwitz; Lene Ørskov Reuther; Hanne Rolighed Christensen; Anne Mette Skov Sørensen; Claus Stage

**Emne:** Input til SST vedr. NKR vejledninger

Til Marlene Øhrberg Krag CC NKR sekretariat  
Sektionsleder i Sundhedsstyrelsen

Kære Marlene Øhrberg Krag

På vegne af Region Hovedstadens Lægemiddelkomite har vi på Klinisk Farmakologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital haft muligheden for at afgive høringssvar på en række "nationale kliniske retningslinjer". Det er tydeligt, at der ligger et stort arbejde bag disse vejledninger, men desværre efterlades vi ofte med indtrykket af, at litteratursøgning og systematisk metode er arbejdets egentlige formål.

Vejledningerne har tekstmæssigt været meget omfattende, mellem 70-120 sider, men det har desværre ikke afspejlet sig i informationsniveauet: Lange passager er regulære gentagelser, som virker autogenerated og er sprogligt tvivlsomme. Endvidere forhindrer den rigide opbygning budskaberne i at stå klart og forståeligt, ligesom referenceformatet forstyrrer læsningen.

Man har valgt at arbejde med såkaldte "PICO-er" (population intervention comparison outcome), hvilket er en fin metode til at afgrænse et systematisk review eller en meta-analyse, men fungerer dårligt narrativt i disse vejledninger til almen praksis. Afsnit på op mod 10 sider gentages under behandlingen af de enkelte "PICO-er", uden at man nødvendigvis får belyst problemstillingens kerne.

Lad os tage udgangspunkt i et konkret eksempel fra den nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af non-maligne smerter, i afsnittet "Patienter med et tidligere alkohol og/eller stofmisbrug" side 61-72.

Afsnittet skal belyse, om denne risikogruppe vil have større sandsynlighed for tilbagefald i misbrug, hvis man forsøger opioidbehandling, hvilket er en relevant bekymring. Der er imidlertid ingen relevante studier. Man kunne i vejledningen, således have nøjedes med et par sætninger, om at dette emne var dårligt belyst, eller mere ønskværdigt, beskrevet de erfaringer, der må ligge vedrørende tilbagefald i afhængighed generelt, eksempelvis have draget nytte af erfaringer, der foreligger vedrørende rygning og alkohol. I stedet har man valgt at gentage samtlige afsnit om effekten og bivirkninger til opioider generelt, uden at henlede læserens opmærksomhed på, at det altså ikke er data, som vedrører risikopopulationen specifikt. Totalt 10 sider. Desværre er der ofte en del sproglige udfordringer, i den tekst man vælger at duplikere, som det kan ses af nedenstående eksempel:

"Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmåls kritiske outcome smerter 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]. De fleste studier var udført på patienter med nociceptive smertetilstande som kroniske lænderygsmarter [49][30][44][36][28][8][23][56][52][2][45][17] og artrose i knæ og/eller hofter ([14][21][22][3][57][1][54][32][29][47] samt et enkelt studie på Parkinsonpatienter [38]. Tre af studierne var udført på patienter med neuropatiske smertetilstand (diabetisk polyneuropati [58][59][24] og et enkelt studie på patienter med central sensitivering (fibromyalgi [13]). "

Slutteligt bør man sikre, at der er faglig konsistens imellem forskellige NKR hhv. NRL. Fx beskrives s. 30 i NKR vedr. demens og medicinprioritering beskrives, at antidepressiva, ud over behandling af depression hos demente, også anvendes off-label til behandling af BPSD, herunder søvnbesvær, uro og angst.

Af s. 11 i NKR om forebyggelse og anbefaling af adfærdsforstyrrelser hos personer med demens og forværring af BPSD symptomer kan så læses, at der anbefales svagt imod brug af SSRI til denne tilstand. Dette er uhensigtsmæssigt.

Vi håber, at ovenstående illustrerer vores pointer, da det desværre er vores indtryk, at mange af disse vejledninger drukner lidt i metoden. Det ville være hensigtsmæssigt, hvis man kogte vejledningerne ned på 5-10 sider eksklusiv referencer. Det ville formentlig også få flere til at læse disse retningslinjer. Vi synes derfor, at man skulle droppe den nuværende skabelon, og gå over til et regelret artikel- eller reviewformat.

Endvidere ville det være ønskværdigt, hvis der fremadrettet var kongruens mellem de faglige rekommandationer på tværs af vejledningerne.

PVA

Ovl. Lene Ø. Reuther, Klin farm afd. BFH

Vh thomsen

Henrik Thomsen  
Sekretær i Region Hovedstadens Lægemiddelkomite  
Klinisk Farmakologisk Afdeling  
Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler  
Bispebjerg Bakke 23, Indgang 20 C, 2. sal  
2400 København NV  
Tel: 38 63 54 73

Sundhedsstyrelsen

25. september 2018

## **DSAM's hørings svar vedr. NKR for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter**

DSAM takker for muligheden for at få lov til at kommentere på ovenstående høringsudgave.

DSAM er enig i, at udskrivning af morfin er et område, hvor det er vigtigt at holde øje med udviklingen i forbrug pga. mulige bivirkninger og misbrugspotentiale. Forbruget ser ud til at være faldende – [se dette link](#).

Hele området omkring udskrivning af opioider til non-maligne tilstande er et meget komplekst område at udarbejde *generelle* retningslinjer på. Patientgruppen, der modtager langtidsbehandling med morfika, er meget heterogen, ligesom de forskellige smerteudløsende tilstande er meget forskelligartede. En generel retningslinje skal således gælde patienter med muskelledgener som svær slidgigt, hvor kirurgi er fra-valgt, kronisk pankreatitis og fantomsmerter. Forbruget kan også være intermitterende (fx ved opblussen i pankreatit) eller mere konstant. Desuden kan patienternes komorbiditet og psyko-sociale situation have stor betydning for mulighederne for alternativer.

I den konkrete situation skal lægen (meget ofte den praktiserende læge) i samråd med patienten vælge behandling i henhold til evidensbaseret medicin, dvs. i en afbalancering af forskningsmæssig evidens, klinisk erfaring og patientpræference.

Vi er enige i, at det vil være vigtigt for den praktiserende læge at have adgang til bedst mulige evidens, men vi finder, at denne retningslinje er for uoverskuelig og blander for mange forhold sammen, til at den er brugbar i det kliniske arbejde.

Stockholmsgade 55, st.  
2100 København Ø

T: 7070 7431  
dsam@dsam.dk  
www.dsam.dk

## Overordnet omkring processen

Processen omkring udviklingen af retningslinjen vurderes at være uhensigtsmæssig.

DSAM har været noget forundret over den alternative fremgangsmåde ved udfærdigelsen af denne retningslinje, hvor man har taget udgangspunkt i en canadisk vejledning og forsøgt at "oversætte" til danske forhold. Dertil kommer, at en del af den faglige diskussion har været reduceret til et spørgeskema. Fremgangsmåden har været så alternativ, at det burde beskrives grundlæggende i indledningen og ikke først som punkt 15 på side 100, hvor der i øvrigt ikke nævnes noget om spørgeskemaet, hvor deltagerne skulle stemme om anbefalingerne.

Vi mener ikke, at det er rimeligt at tage udgangspunkt i en vejledning, der er udfærdiget i en anden kultur og uden grundig faglig diskussion af betydningen for danske forhold. Dertil kommer, at retningslinjen kun inddrager en delmængde af den relevante evidens.

Forløbet har været fagligt utilfredsstillende set med DSAM's øjne, og vi håber i fremtiden, at man vil afholde sig fra en lignende proces.

## Konkrete kommentarer

### **Ad anbefalingen: "Optimer non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at starte opioid behandling hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande"**

Denne anbefaling er "stærk" på trods af, at der i teksten flere steder anføres, at evidensen er lav.

DSAM mener, at anbefalingen bør nedgraderes. Der er ikke belæg for en stærk anbefaling, og heterogeniteten i både patientgrundlag og evidens for effekter understøtter, at der ikke kan laves stærk anbefaling på området.

DSAM er blandt andet usikker på, hvilken betydning det vil få, at man i sammenfatningen (med stærk evidens for) skriver "optimer non-farmakologisk behandling." Non-farmakologisk behandling anføres f.eks. at være træning, mindfulness-baseret stressreduktion, tværfaglig rehabilitering, manipulationsbehandling og akupunktur. Netop på dette område anføres i teksten, at "Kvaliteten af evidensen er samlet set lav."

For den praktiserende læge, som typisk skal overveje fordele og ulemper ved en given behandling, må det virke forvirrende med en stærk anbefaling af at afprøve metoder, hvor evidensen er lav, men hvor patientønske om henvisning/hjælp til behandling kan være høj.

Uoverskueligheden i den første anbefaling forstærkes af, at tre fokuserede spørgsmål bliver slået sammen til ét, således:

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?

Samtidig gives en anbefaling for non-farmakologisk behandling.

Endelig er det lidt uklart, hvorfor man ikke har valgt at tage paracetamol med i retningslinjen, men blot henviser til en tidligere NKR om nociceptive smerter, hvor det fremgår, at paracetamol skal seponeres hvis manglende effekt. Mener man således, at man skal seponere paracetamol ved afprøvning af opioider, fordi der ikke er tilstrækkelig effekt af paracetamol? Normal behandling i klinikken vil ellers være at give paracetamol som basisbehandling i kombination med anden smertestillende som fx opioider, hvis paracetamol ikke har effekt alene. Denne kliniske problemstilling udelades i retningslinjen, og det er uheldigt, da det stort set vedrører hele patientpopulationen.

#### **Ad anbefalingen "Overvej fortsat behandling uden opioider fremfor afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter"**

Denne anbefaling har fået en svag anbefaling mod, hvilket virker sprogligt uklart – ved læsning af de "centrale budskaber" får man indtryk af, at man *ikke* skal overveje at fortsætte uden opioider?

#### **Ad anbefalingen "Anvend ikke opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter og et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug"**

Denne anbefaling er stærk, men MOD. Dette fremstår sprogligt ulogisk, som om man bør anvende opioider hos aktuelle misbrugere – hvilken vel næppe er hensigten.

#### **Ad anbefalingen "Overvej aftrapning af opioidbehandlingen hos patienter med kroniske non-maligne smerter, som er i behandling med døgndosis på 100 mg morfinekvivalenter eller mere fremfor at fortsætte med uændret dosis."**

DSAM skal som i andre sammenhænge gøre opmærksom på behovet for tilbud til **behandling af afhængighed** hos langtidsbrugere. Det handler ikke bare om et nedtrapningsarbejde. Det er behandling for afhængighed, der skal til, og dette arbejde kan praktiserende læger ikke påtage sig, men har behov for at kunne henviser til specialiseret behandling.

## **Samlet**

Det vurderes, at området er for komplekst til at lave brugbare *generelle* retningslinjer på, og området er præget af mangel på god evidens ift. de enkelte kliniske diagnoser.

Vejledningens mange svagheder gør, at den samlet set ikke bidrager til at støtte klinikerne i valg af behandling.

Den svage evidens gør, at der generelt ikke kan gives stærke anbefalinger med entydige faglige anbefalinger om valg af behandling.

Forskellige faglige selskaber, regionale forløbsprogrammer og fx Lægehåndbogen giver faglig vejledning, og denne retningslinje vil ikke bidrage med yderligere hjælp, eftersom den (også) står på et svagt fagligt fundament. Men med Sundhedsstyrelsens stempel og med et svagt evidensgrundlag, der ikke bidrager til at afklare klinikerens problemer, er vi bekymrede for, at den risikerer at bidrage til forringelse af den faglige respekt for de nationale kliniske retningslinjer.

Med venlig hilsen



Anders Beich  
Formand for DSAM

Til NKR sekretariatet

Medlemmerne af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi takker for muligheden for at kommentere på national klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter.

Vi har ingen kommentarer til dokumentet.

Mvh.

**Zandra Nymand Ennis**  
**Sekretær for DSKF**

Senior Registrar and Ph.D. fellow  
Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology  
Odense University Hospital  
Phone: +45 65509183

København 25. september 2018

## Hørings svar: National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter

I Foreningen af Kroniske Smertepatienter hilser vi som udgangspunkt denne NKR velkommen; vi ved, at der gennem årtier er sket en udvikling hen imod et større forbrug af opioider i smertebehandlingen på både på verdensplan og i Danmark (Højsted 2016). Der har desuden være en del udfordringer med at opnå korrekt/optimal brug af opioider til patientgruppen. Opioider bør altid være sidste valg og skal benyttes med omtanke af fagligt velfunderet personale(specialister). Der er dog patienter, der har brug for opioider for at opnå en tålelig smertereduktion, undgå for stort tab af funktionsevner og bevare mest mulig livskvalitet. Derfor vil vi gerne understrege, at ved korrekt brug har opioider stadig en plads i kronisk smertebehandling. For os er det enkelte menneskes livskvalitet og behandlingskvalitet det mest centrale i behandlingen af patienter med kroniske smerter. Dette må gå forud for evt. politiske interesser m.v. og stigmatisering i forbindelse med opioidforbrug skal undgås.

Som udgangspunkt finder vi det fornuftigt at nedbringe anvendelsen af opioider, men vi finder det tvivlsomt om retningslinjer alene kan gøre dette på en hensigtsmæssig måde. Risikoen er, at man skaber flere fordomme og stigma omkring brugen af opioider samt utryghed hos patienterne, hvis man blot fjerner deres medicin uden at have en gennemtænkt strategi med fornuftige behandlings alternativer. Risikoen for, at patienterne kommer i klemme, skal ses i lyset af de fundamentale mangler, der er på smerteområdet.

Dette gør, at vi ser en række udfordringer med denne NKR i praksis:

### Generelle betragtninger:

#### Ingen kroniske smertepatienter ønsker medicin

I den ideelle verden kunne kroniske smerter kureres, og ingen patienter have brug for livslang medicinsk behandling. Desværre er verden ikke ideel, og langt størstedelen af kroniske smertepatienter vil derfor have brug for farmakologisk behandling. Denne del udgør dog kun ca. 30% af den samlede tværfaglige behandling. Non-farmakologisk smertebehandling udgør





de resterende ca. 70% af behandlingen og er således en vigtig del af smertebehandlingen. Ofte er der dog stort fokus på at minimere medicinforbrug men ikke fokus på at øge muligheden for den non-farmakologiske behandling. Ydermere er det hverken muligt at deltage i fysisk træning eller mindfulness m.v. hvis du f.eks. kaster op pga. ubehandlede smerte imens. Derfor kan der være behov for medicinsk behandling til at tage toppen af smerterne inden non-farmakologiske tiltag kan anvendes.

### Stor varians i behandlingsrespons

Der er der en anerkendt, stor inter-individuel forskel i behandlingsrespons hos kroniske smertepatienter uafhængig af diagnose (Edwards 2016). I tråd med dette er der fundet større varians i forskellige smertekarakteristika (smerte biomarkører/fænotyper) mellem de individuelle patienter end der er mellem de forskellige smertediagnoser (Attal 2008, Baron 2012 og 2014). Det giver derfor ikke mening kun at kigge på den gennemsnitlige effekt af en given behandling, man bør også have øje for, om der er en subgruppe af patienter, der responderer godt på en given behandling. Dette oplever vi ofte med f.eks. den medicinske behandling af kroniske smertepatienter. Det er alene patientens oplevelse af effekt og bivirkningsniveau, der kan afgøre hvilket præparat, der er den rigtige behandling.

Vi må derfor igen understrege, at der findes patienter med gavnlig effekt af hver af de nævnte behandlinger – også selvom gennemsnittet ikke har en statistisk signifikant effekt. Hverken lægen, Sundhedsstyrelsen eller patienten kan i dag forudsige effekten af en given medicin på den enkelte patient. Det ved specialisterne ansat ved de tværfaglige centre, men det er desværre ikke almen kendt. Det er derfor YDERST vigtigt, at ovenstående budskab fremgår tydeligt af NKRen, hvis den skal være et brugbart beslutningsstøttende redskab. Der SKAL være fokus på den individuelle patient og dennes behandling.

### Farmakologiske hensyn

Vi er meget glade for at læse, at der ikke længere opereres med antagelsen om en klasseeffekt af opioiderne; under punkt 10 noteres at "effekten på smerter samt udviklingen af bivirkninger kan variere fra et opioid til et andet opioid hos den enkelte patient" (side 85). Dette støtter op om den store varians i det individuelle behandlingsrespons, der er beskrevet ovenfor.

Der henvises i NKRen ofte til opioidinduceret hyperalgesi, som værende en velkendt og dokumenteret mekanisme samt årsag til at undgå opioidbehandling. Dette er selvfølgelig noget behandlende læge skal være opmærksom på. Givet den manglende evidens på området, tillader vi os at stille os kritiske overfor den kliniske relevans af opioidinduceret hyperalgesi (se fx Sørensen & Sjøgren, 2011; Lee 2011). Såfremt vi har ret i vores antagelse, bør dette tydeliggøres for at undgå fejlopfattelse hos modtagerne af denne NKR.



## NKR arbejdsprocessen

Både som udenforstående og som deltager i NKR arbejdet kan man let få oplevelsen af, at sundhedsstyrelsen ikke beskæftiger sig tilstrækkeligt med den videre implementering og realisering af retningslinjerne. Vi er bekendt med den nuværende struktur, hvor SST ikke tænker implementering ind; måske der kunne findes en bedre overlevering af information mellem stat og region/kommune.

Desuden undrer vi os over, at medlemmer i arbejdsgruppen for udarbejdelsen af en NKR ikke kompenseres økonomisk for deres tidsforbrug. Vi forestiller os, at en compensation ville sikre deltagerene en bedre mulighed for forberedelse og deltagelse i møderne og dermed en højnelse af kvaliteten af det endelige arbejde. Denne oplevelse står vi ikke alene med, som man kan læse ud fra rapporten "Erfaringsopsamling vedrørende de nationale kliniske retningslinjer" (Hassø Consulting 2016). Der er således i højere grad brug for at skabe lokal forankring med et større fokus på en bedre arbejdsproces og arbejdsforhold samt formidling og implementering af en NKR.

## **Specifikke punkter:**

Ad punkt 3: "Overvejelser før afprøvning af opioidbehandling hos patienter med kroniske non-maligne smerter" STÆRK ANBEFALING.

Vi tilslutter os overordnet denne anbefaling men har følgende vigtige kommentarer og tilføjelser:

- 1) Det kan være nødvendigt at tage toppen af smerterne før non-farmakologiske tiltag kan anvendes. Der bør derfor tilføjes: "Hav øje for, at en patient kan være så smerteramt, at det ikke er muligt for vedkomne at deltage i non-farmakologisk smertebehandling før en vis smertedækning er opnået. Her kan det være nødvendigt at opstarte opioidbehandling først, og herefter igangsætte non-farmakologisk behandling. Opioidbehandlingen kan muligvis seponeres efterfølgende, under kyndig vejledning".
- 2) Vi understreger igen, at der er individuelle forskelle i patientens respons på den medicinske behandling: patient A med neuropatiske smerter kan have god effekt af en given opioidbehandling men ingen effekt af tricykliske antidepressiva, mens det er omvendt for patient B.

Vi må igen pointere udfordringen i at de fleste gratis, relevante non-farmakologiske tiltag befinder sig på de tværfaglige smerteklinikker; fagpersonale som psykologer, socialrådgivere og fysioterapeuter mv. med erfaring i behandling af kroniske smerter findes alle overvejende her.



Ad punkt 4: " Afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter". SVAG ANBEFALING - MOD

Vi ser en udfordring for den gruppe af patienter, der trods optimeret non-opioid farmakologisk og non-farmakologisk behandling IKKE er tilstrækkeligt smertedækkede. Denne anbefaling sender et signal om, at disse skal forholdes mulighed for at afprøve et opioid!? Vi mener, at alle patienter har ret til at afprøve alle de nuværende mulige behandlinger.

I noterne til punktet er det korrekt angivet, at en gruppe af patienter kan have gavn af en opioidbehandling. Vi er dog nervøse for, at en almen praktiserende læge vil læse den overordnede anbefaling, men ikke noterne. Mange praktiserede læger har begrænset viden og erfaring med korrekt ordination af opioider grundet manglende uddannelse på området. Dermed er risikoen for at forstå informationen i retningslinjerne som sort/hvide væsentligt øget. Da al udskrivningen af opioider samtidig registreres, kan det medføre en u hensigtsmæssig berøringsangst, hvor lægen tager afstand fra al opioidbehandling. Vi ser, at patienter, der efter et tværfagligt behandlingsforløb på et specialiseret smertecenter stadig har brug for en mindre dosis opioider, nu afvises af deres egen almen praktiserende læge. Denne nægter at udskrive opioider til trods for at den oprindelige ordination stammer fra en specialist på området. Det er langt fra god praksis!

I den canadiske guideline er der svag anbefaling for tillæg af opioid; her er specificeret, at det gælder patienter, der trods optimeret non-opioid farmakologisk og non-farmakologisk behandling IKKE er tilstrækkeligt smertedækket. Vi mener, at det samme bør gøre sig gældende i Danmark. Ændringen i overskriften til punktet vil sikre, at opioidbehandling kun afprøves på de rette patienter. Samtidig understreger den canadiske overskrift, at opioider bør være en sidste udvej, men stadig en mulighed for patienter, der ellers lider unødigt.

Ad Punkt 6: "Patienter med aktuel psykiatrisk sygdom". SVAG ANBEFALING

Der er en kendt ko-morbiditet af bl.a. angst og depression hos patienter med kroniske smerter, hvor årsag-sammenhæng ikke er fuldt kendt (Lötters 2006). I bogen "praktisk medicin, 2018" (in press) henvises til, at smertespecialister ikke længere opererer med betegnelsen "psykiske smerter", dvs. smerter, der udelukkende har psykisk oprindelse eller baggrund. Vi er bekymrede for, at formuleringen "problemer med humør og tanker samt evt. personlighedsforstyrrelser bør behandles **inden klager over smerter adresseres**" vil resultere i, at patienter lider i unødigt lang tid af smerter; ovenstående kunne forstås som om patient skal være f.eks. helt fri af sin depression, før der behandles mod kroniske smerter.

Desuden anser vi det som problematisk, at man hverken i den canadiske guideline eller den danske adaption ikke i højere grad differentierer mellem forskellige typer af psykiatriske lidelser, såsom depression over for skizofreni. Dette ville sandsynligvis nuancere resultaterne,



og dermed også give anbefalinger, der i højere grad tager hensyn til den aktuelle situation patienten oplever.

Et eksempel: En patient kan have ventet en årerække på at komme til et tværfagligt center til udredning. I perioden har patienten udviklet en depression, muligvis grundet social isolation, tabt funktionsevne mv. Her har smerterne og konsekvensen deraf altså været den udløsende faktor. Det giver derfor ikke mening kun at behandle depressionen og fratage patienten muligt smertelindring. En smertelindring, der potentielt set kan hjælpe patienten tilbage til et mere aktivt liv.

I punkterne ovenfor er konkluderet at non-opioid farmakologisk behandling og non-farmakologisk behandling skal afprøves før opioidbehandling overvejes. En opioidbehandling vil således være en sidste udvej. Det kan ikke være rigtigt, at disse patienter fratages adgang til den på nuværende tidspunkt sidste, mulige smertebehandling.

I den canadiske guideline er brugt formuleringen "we suggest stabilizing the psychiatric disorder before a trial of opioids is considered". Vi undrer os over, om dette er blevet oversat skævt til "problemer med humør og tanker samt evt. personlighedsforstyrrelser bør behandles inden klager over smerter adresseres".

Punkt 8 og 9: "Begrænsning af opioiddosis til hhv. 100 mg eller 50 mg morfinækvivalenter hos patienter med kroniske nonmaligne smerter, der skal opstarte langtidsbehandling med opioider" Hhv. STÆRK og SVAG ANBEFALING.

Vi anerkender relevansen af at en uhensigtsmæssig forskydning mellem virkninger og bivirkninger samt vigtigheden i en konkret vejledning, som den almen praktiserende læge kan følge. Det er vigtigt at følge den enkelte patients respons til den enkelte medicin baseret på en individuel behandlingsplan. Den manglende dosis-respons sammenhæng kan dog ikke ses som et argument for at opioidbehandling er uden effekt; dette skyldes snarere den store varians i respons patienterne i mellem. Det er vigtigt at den almen praktiserende læge får denne viden og tager det med i sin beslutning. Der er således ikke noget "galt" med en patient, der evt. har behov for en større dosis end 100mg/dag.

Vi ved, at de praktiske aspekter ikke omfattes af denne NKR. Det er dog alt afgørende, at de almen praktiserende læger ikke gives denne vejledning UDEN samtidig at have en klar instruks om, hvor de kan søge viden, hvis de har en patient med behov for højere dosis end her angivet.



## Punkt 10: "Rotation til andre opioider." SVAG ANBEFALING

Vi oplever ofte at ikke-specialister ikke er bekendt med opioidrotation. I stedet øges opioiddosis i visse tilfælde uhensigtsmæssigt, når der ikke ses en tilstrækkelig smertedækkende effekt. Opioidrotation kan være en opioid besparende mulighed, og vi så gerne kendskabet til dette redskab mere udbredt. Vi er derfor positive over, at information om opioidrotation inkluderes i denne NKR.

## Punkt 11: "Patienter i behandling med 100mg morfinækvivalenter eller mere" SVAG ANBEFALING for aftrapning

Enhver smertepatient bør ved opstart af behandling have en behandlingsplan. Dette ser vi dog alt for sjældent. I denne behandlingsplan bør lægen og patienten i samarbejde udarbejde en strategi og løbende holde effekt og bivirkninger op mod hinanden. Her bør opioidrotation også være et forslag eller en mulighed, der diskuteres. Patientens respons på medicinen, både effekt og bivirkninger samt patientens præferencer, bør være den primære guide i behandlingen, og afgøre hvornår en aftrapning er relevant.

## Punkt 12: "Problemer med aftrapning" SVAG ANBEFALING

Vi ser en henvisning til et tværfagligt smertecenter for aftrapning som et meget positivt skridt. Hidtil har der manglet et relevant sted for kroniske smertepatienter at blive aftrappet i deres medicin. Flere gange har vi oplevet at almen praksis ikke har følt sig klædt på til opgaven eller har forståelse for de individuelle hensyn; det nytter ikke at starte en aftrapning uden at patienten er fuldt engageret, at det passer ind i patientens livssituation samt at der tilbydes tæt støtte og opbakning under hele forløbet.

## Punkt 17: "Monitorering"

Det samlede forbrug af opioider er angivet som overordnet mål for effekten af denne NKR. Dette finder vi bekymrende. Et mere relevant mål ville være at bevare eller højne kvaliteten eller effekten af kroniske smertebehandling samtidig med opioid forbruget evt. nedbringes. Vi frygter, at de angivne monitoreringsmål kun vil fremme "opioidforskrækkelse" mere end at sikre korrekt brug af opioider til rette patienter. Der arbejdes i øjeblikket i Danske Regionerne på projektet "Værdibaseret Sundhed", og der kunne evt. inddrages elementer herfra i monitoreringen.



## Perspektivering:

Vi anerkender fuldt ud, at der har været udfordringer med brugen af opioider, og at flere patienter er endt i en uhensigtsmæssig behandling. Dette skal naturligvis undgås. Med de mange forbehold vedr. udskrivning af opioider mener vi, at opioid behandling burde være en specialist opgave, på samme måde som i f.eks. Norge. Denne NKR ser dog kun på begrænsning af opioidudskrivning som en måde til at opnå et mere hensigtsmæssig opioidforbrug. Et langt vigtigere og mere effektivt tiltag vil efter vores mening være at sikre patienterne tidligere adgang til specialiseret, tværfaglig smertebehandling også UNDER deres udredningsforløb. Dette vil kræve en ændring i specialeplanlægningen, som Sundhedsstyrelsen står for. Som det er i dag har mange patienter årelange forløb før de modtager korrekt behandling, f.eks. grundet en langsommelig udredning (se svar fra Ministeren vedr. ventetider). Det er kendt, at der over tid sker neurologiske ændringer (central sensibilisering), der kan forværre smertetilstanden, og gør den sværere at behandle (Wolf 2011). Derfor kan man realistisk set forestille sig, at patientens behov for medicin stiger jo længere tid, der går, før korrekt smertebehandling iværksættes.

Vi er opmærksomme på, at en NKRs primære formål ikke er at afklare visitation og organisation af indsatsen (side 10). Samtidig bemærkes det glædeligt, at behandling af moderate til svære kroniske non-maligne smertetilstande bør opbygges omkring et tværfagligt og tværsektorielt samarbejde (side 10). Vi mener derfor, at det ikke giver mening at se på opioidforbruget isoleret. Derimod bør man se på patientens samlede behandling og dennes tidshorisont. Vi opfordrer derfor til, at de relevante aktører såsom regionerne, kommunerne, de sundhedsprofessionelle, videnskabelige selskaber og faglige sammenslutninger samt beslutningstagere bliver opmærksomme på den samlede problemstilling. Der bør derfor, ligesom på mange andre af de store sygdomsområder, udarbejdes et **nationalt forløbsprogram** for kroniske smertepatienter, hvor patienterne langt tidligere henvises til specialister på området.

De bedste hilsner,



Sidse Holten-Rossing  
Næstformand,  
Foreningen af Kroniske Smertepatienter



## Referencer:

- Attal, N. *et al.* Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* **138**, 343–353 (2008).
- Baron, R. & Dickenson, A. H. Neuropathic pain: precise sensory profiling improves treatment and calls for back-translation. *Pain* **155**, 2215–2217 (2014).
- Baron, R., Förster, M. & Binder, A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* **11**, 999–1005 (2012).
- Hassø Consulting "Erfaringsopsamling vedrørende de nationale kliniske retningslinjer" (2016)
- Højsted, J; "Udvikling i opioidforbruget" Dansk Smerteforum, 2016
- Lee M *et al*; "A comprehensive review of opiate induced hyperalgesia; " *Pain Physician* 2011; p 14:145-161 (2011)
- Lötters, F. & Burdorf, A. Prognostic factors for duration of sickness absence due to musculoskeletal disorders. *The Clinical Journal of Pain* **22**, 212–221 (2006)
- Spørgsmål til ministeren Vedr.Ventetid til smerteklinik  
<https://www.ft.dk/samling/20171/almdel/suu/spm/654/svar/1486886/1890567/index.htm>
- Wolf, C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* **152**, S2–15 (2011).
- Sørensen og Sjøgren, Den kliniske betydning af opioidinduceret hyperalgesi er uafklaret, *Ugeskr Læger* 173; 13 (2011)





Til NKR Sekretariatet

DASAIM takker for muligheden for at kommentere NKR for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter. DASAIMs Smerteudvalg har følgende kommentarer:

Smerteudvalget komplimenterer arbejdsgruppen med resultatet af denne kliniske retningslinje, der er yderst relevant. Der er udført et stort og vigtigt arbejde for at skabe et overblik over den evidens, som foreligger på området. For den der arbejder i det daglige indenfor området giver retningslinjen et godt overblik og en enkel adgang til evidens og referencer. Arbejdet er udført med stor grundighed, hvilket er styrken.

Følgende specifikke kommentarer kommer fra medlemmer af udvalget.

- På side 4-7 findes en opremsning af de områder, som er analyseret, hvilket giver vis overskuelighed, dog uden prioritering i forhold til evidens grad bag rekommandationen og fragmenteret, hvilket kan være en hindring for enkel brug i klinisk praksis.
- På side 101, 16 implementering, angives, at der forestår en vidtgående plan for implementering af anbefalingerne, men, disse bør omarbejdes inden da, til en læse og forståelsesvenlig version gerne med overskuelige figurer og praktiske algoritmer og med prioritering af rådgivningen i forhold til foreliggende validitet for anbefalingerne.
- Det må være en beslutning mellem patient og lægen om opioider skal prøves i en periode. ex. ved svær artrose uden indikator på at der er sensibilisering. NSAID må helst ikke gives og PCM er svag og ofte kun understøttende. Det kræver tæt kontakt til opfølgning og evt. igen udtrapning. Indtrykket er, at e.l. ikke har den nødvendige tid.

Med venlig hilsen  
Tina Calundann

**Tina Calundann**

Sekretær DASAIM

Direkte: 3545 6602

Mail: [Tina.calundann@regionh.dk](mailto:Tina.calundann@regionh.dk) / [sekretariat@dasaim.dk](mailto:sekretariat@dasaim.dk)

**Rigshospitalet**

HovedOrtoCentret

c/o Anæstesi- og operationsklinikken

Juliane Maries Vej 10, opgang 42, 3. sal, afsnit 4231

2100 København Ø

Web: [www.dasaim.dk](http://www.dasaim.dk)

Web: [www.rigshospitalet.dk](http://www.rigshospitalet.dk)

---



Sundhedsstyrelsen  
Att.: Evidens, Uddannelse og Beredskab  
[NKRsekretariat@sst.dk](mailto:NKRsekretariat@sst.dk)

25-09-2018

## **Vedrørende høring af national klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter**

Lægemiddelindustriforeningen (Lif) ønsker indledningsvist at takke for muligheden for at kommentere på den nye nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter.

Lif udarbejdede i 2011 et sundhedspolitisk udspil med fokus på behandlingen af stærke kroniske smerter i Danmark. Lif opstillede i den forbindelse en række sundhedspolitiske mål, som alle har til formål at understøtte en effektiv og individualiseret smertebehandling, der imødekommer den enkelte patients individuelle behov. I lyset af Sundhedsstyrelsens fokus på området i 2017 og 2018, aktuelle diskussioner om brugen af opioider, igangsætning af en forsøgsordning med medicinsk cannabis og senest den nye nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter, har det været oplagt at genbesøge vores sundhedspolitiske udspil. For Lif er det afgørende, at patienter med kroniske smerter gives den bedst mulige behandling. Det betyder, at smertebehandlingen skal tage afsæt i evidens og den enkelte patients behov.

### **Der er fortsat behov for en national smertehandlingsplan**

Lif finder, at det fortsat er meget aktuelt med en national smertehandlingsplan. Sundhedsstyrelsens fokus på smertebehandling i 2017/2018 viser, at tiltag er fragmenterede og uden synlig koordinering. Skal smertebehandlingen i Danmark forbedres, er der behov for koordinering af de mange positive tiltag, som faktisk finder sted, og behov for fokus på evidens og imødekommelse af den enkelte patients behov.

I Lifs sundhedspolitiske udspil "Individualiseret behandling i indsatsen over for stærke kroniske smerter" skrev vi blandt andet følgende:

En forudsætning for kvalitet i behandlingen af smertepatienter er, at smerter anerkendes som et eget indsatsområde, der kræver selvstændig opmærksomhed. Der er behov for øget og blivende politisk fokus på smerteområdet. Dette bør udmøntes i en national smertehandlingsplan, som bør indeholde følgende elementer:

- Tilgængeligheden til tværfaglige smertecentre bør øges, og smertecentrenes ekspertise skal udnyttes bedre og bredere.
- De alment praktiserende læger skal tilbydes målrettet efteruddannelse og adgang til praktisk specialiststøtte til behandling af kroniske smertepatienter.
- Der skal udarbejdes forløbsprogram for kroniske smerter.
- De regionale/kommunale sundhedsaftaler skal fokusere på patienter med stærke kroniske smerter.

For at understøtte den nødvendige individualitet i behandlingen skal der:

- Udarbejdes klare retningslinjer for opfølgning og måling af behandlingseffekt hos patienter med stærke kroniske smerter.
- Fremmes rekommandationer for lægemiddelanvendelse, der i praksis støtter den behandlende læge i at foretage fagligt og individuelt begrundede medicinskift.
- Fremmes en regulering af medicintilskudssystemet, der i praksis sikrer smertepatienter let og lige adgang til den behandling, der passer deres individuelle behov bedst.
- Satses på forskning, der kan øge viden om lægemidlers individuelle effekter på patienter med stærke kroniske smerter.

Hele det sundhedspolitiske udspil kan læses her: <http://publikationer.lif.dk/Lifpublikationer/Pjecer/Individualiseretbehandlingiindsatsenoverforstrkekroniskesmarter/>

Her syv år efter er ovenstående pejlemærker og ønsker til smertebehandlingen langt hen ad vejen stadig gyldige. Den nye nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter er et skridt i den rigtige retning, men den kan ikke stå alene – og den skal ikke mindst koordineres synligt med andre tiltag.

### **Specifikke kommentarer til den nye nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter**

Mere tekstnært bemærker Lif, at den nye nationale kliniske retningslinje udelukkende fokuserer på opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter. Med henblik på at hjælpe almen praksis bør der også fokuseres på, hvordan man i praksis kan optimere non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling. Dette særligt i lyset af den kliniske retningslinjes stærke anbefaling: *"Optimer non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at starte opioid behandling hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande."*

Endelig finder Lif, at man med fordel kunne gøre definitionen af kroniske non-maligne smerter lidt skarpere, sådan at man opdeler patienter med forskellige smertetilstande og tilhørende farmakologiske behandlingsalternativer.

Skulle ovenstående give anledning til kommentarer eller uddybende spørgsmål, står Lif naturligvis til rådighed for yderligere dialog.

Med venlig hilsen



Jakob Bjerg Larsen  
Chefkonsulent

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

**Dato**

27. september 2018

**Kontakt**

Karin Hygge Blakeman

**Telefon**

+46 72-226 00 32

**Mobil**

+46 72-226 00 32

**E-mail**

karin.hyggeblakeman

@grunenthal.com

**Bemærkninger til høringsversionen af  
Nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter**

Vi vil først og fremmest gerne takke for muligheden for, at kommentere på den kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter. Vi har med interesse læst høringsversionen og fremsender hermed vores bemærkninger. Ved valg af smertebehandling, er det vigtigt, at der tages højde for, at behandlingen er individualiseret og tager udgangspunkt i smertens mekanisme. Hos patienter med langvarig smerte foreligger ofte en kombination af flere forskellige smertemekanismer, hvorfor det kan give mening at vælge et behandlingsalternativ, der adresserer kombinationen af smertemekanismerne så godt som muligt, hvilket vil bidrage til individualiseret smertebehandling. Yderligere vil vi gerne gøre opmærksomme på diskussionen omhandlende valg af målemetode for smerte. Der findes forskellige metoder til at kvantificere smerte og forskellen på disse metoder vil kunne medføre forskellige resultater.

Vi har følgende bemærkninger til høringsversionen, som vi vil redegøre for i dette brev, og som vi håber, at der vil tages højde for i den nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter:

- Fokus på praktiske foranstaltninger ift. anbefalingerne
- Flexibilitet i anbefalingerne så patienter kan behandles baseret på individuel variabilitet
- Fokus på kliniske effektmål
- Korrelation mellem smertemekanismerne i de anvendte studier og retningslinjens anbefalinger
- Konverteringen fra morfinekvivalente doser til ekvianalgetiske doser

**Praktiske foranstaltninger ift. anbefalingerne**

I den nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter fremgår det, at sundhedspersonel bør optimere non-farmakologiske og anden farmakologisk non-opioid behandling, frem for at starte opioidbehandling hos patienter med kroniske non-maligne smerter.

Nyeste litteratur omhandlende multimodale behandlinger, så som mindfulness baseret stress reduktion og akupunktur, beskriver lav kvalitet i evidens og manglende randomiserede kontrolforsøg (1,2). Dette angives ligeledes på side 13 i retningslinjen. Yderligere anviser retningslinjen at anden farmakologisk behandling som tricykliske antidepressiva, anti-convulsive, NSAID og paracetamol bør anvendes fremfor at initiere opioid behandling. Retningslinjen påpeger den manglende evidens for langtidseffekten af paracetamol og manglende studier som sammenligner paracetamol og opioidbehandling. Baseret på evidensen præsenteret i retningslinjen, fremgår det, at der stadig er udfordringer forbundet med, at finde evidensbaseret alternativer til opioidbehandling. Yderligere er vi bekendte med, at multimodale alternativer kun udbydes i meget begrænset omfang. Vi vil derfor gerne understrege vigtigheden af, at anbefalingerne i

**Managing Director:** Gülizar Skjoldager Aybasti

**Member of the Board of Directors:** Gülizar Skjoldager Aybasti

**Registered office:** Grünenthal Denmark ApS, Arne Jacobsens Allé 7, 2300 Copenhagen S, Denmark

**Bank account:** Svenska Handelsbanken Denmark, Account no. 089 01057207, IBAN: DK20 089 0000 1057207, SWIFT code: HANDDKKK

**VAT/CVR no:** 30906276

retningslinjen er baseret på både real evidens, såvel som reale behandlingstilbud som patienterne kan tilgå, samt tager højde for patienternes individuelle behov.

### **Fleksibilitet i behandlingsanbefalingerne**

Retningslinjen giver udtryk for, at smertebehandlingen bør tage afsæt i den enkelte patients behov for smertelindring. Dette beskrives blandt andet ved kroniske smertepatienters villighed til, at risikere mulige komplikationer til fordel for en lille, men betydningsfuld smertelindrende effekt. Den anvendte litteratur er baseret på populations niveau, hvilket kan medføre en generalisering af behandlingen, og dermed manglende hensyntagen til den individuelle patient. Dette bør sammenholdes med, at der forekommer stor forventet variation og usikkerhed i resultaterne af de inkluderet studier, hvilket underbygger, at behandlingen bør tage udgangspunkt i den enkelte patients behov for smertebehandling.

Vi henstiller til, at retningslinjen tydeliggøre, at der forekommer individuel variabilitet mellem smertepatienterne. Der bør skabes fleksibilitet i retningslinjens anbefalinger, så patienter i større grad kan modtage behandling funderet på individuelle behov.

### **Kvantificering af smertelindrende effekt**

En begrænsende faktor ved retningslinjens metaanalyse er, at der hovedsageligt anvendes visual analog scale (VAS) som redskab for smertekvantificering. Vi vil gerne henvise til vigtigheden ift. valg af redskab for smertekvantificering i metaanalysen. Nogle af de inkluderet studier anvender andre metoder end VAS. Disse metoder vil kunne resultere i kliniske effektmål, som i mange tilfælde angiver et mere retvisende billede af patienternes smerter, end hvad VAS gør. Det vil være gavnligt hvis fremtidige analyser inkluderer alternative effektmål, som kan bidrage til et mere varieret billede af de smerter som patienterne oplever.

### **Smertemekanisme i anvendte studier**

Det fremgår ikke altid tydeligt, hvordan smertemekanismen i de anvendte studier og den konkluderende anbefaling er korreleret. På side 25 beskrives det specifikt, at patientpopulationerne i de inkluderet studier er defineret som neuropatiske smertepatienter. Det fokuseret spørgsmål omhandler dog en patientpopulation defineret som kroniske non-maligne smertepatienter. Vi ønsker at der lægges ekstra vægt på sammenhængen mellem smertemekanismerne præsenteret i de refereret publikationer, og den konklusion som drages i retningslinjen.

### **Konvertering af morfinækvivalente doser til ækvianalgetiske doser**

I retningslinjen fremgår konverteringen mellem morfinekvivalente doser og ekvianalgetiske doser ikke tydeligt. For medikamenter med flere smertemekanismer end kun  $\mu$ -opioid receptoren (tramadol, tapentadol, metadon, buprenorfine, fedotozin og asimadolin), er denne konvertering afgørende.

Eksempelvis har tapentadol sin smertelindrende effekt gennem både agonisme på  $\mu$ -opioid receptoren og inhibition af noradrenalin reuptake transporteren (MOR-NRI) (3). Vi mener dette har relevans ift. begrænsningerne af morfinekvivalenter præsenteret i punkt 8 (side 72) og i punkt 9 (side 79). I disse punkter anbefales det, at opioiddosis begrænses til hhv. 100 mg og 50 mg morfinekvivalenter hos patienter med kroniske non-maligne smerter, der skal opstarte langtidsbehandling med opioider. Det fremgår ikke hvordan opioidpræparaterne bør konverteres. Vi anbefaler derfor, at retningslinjen inkludere en opgørelse over hvordan forskellige opioidpræparater konverteres, så de svare til morfinekvivalenter på hhv. 100 mg og 50 mg.

Afslutningsvist vil vi gerne takke for muligheden for, at kommenterer på høringsversionen. Vi håber I vil kunne drage nytte af kommentarerne.

Med venlig hilsen

Karin Hygge Blakeman

Head of Medical Affairs Nordic

Grünenthal Denmark ApS

## Referencer

1. Crawford C, Lee C, Buckenmaier C, Schoomaker E, Petri R, Jonas W. The Current State of the Science for Active Self-Care Complementary and Integrative Medicine Therapies in the Management of Chronic Pain Symptoms: Lessons Learned, Directions for the Future. *Pain Med* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Sep 20];15(S1):S104–13. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/pme.12406>
2. Lee C, Crawford C, Swann S. Multimodal, Integrative Therapies for the Self-Management of Chronic Pain Symptoms. *Pain Med* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Sep 20];15(S1):S76–85. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/pme.12408>
3. Martini C, van Velzen M, Drewes A, Aarts L, Dahan A, Niesters M. A Randomized Controlled Trial on the Effect of Tapentadol and Morphine on Conditioned Pain Modulation in Healthy Volunteers. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 21];10(6):e0128997. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076171>

## Høringsvar vedr. den nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter.

Danske Regioner har den 7. september 2018 modtaget national klinisk retningslinje (NKR) for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter i høring.

Danske Regioner takker for muligheden for at afgive bemærkninger til retningslinjen som har været i høring i regionerne. Nedenstående bemærkninger til udkastet er baseret på de regionale svar.

Som generel bemærkning til udkastet tager Danske Regioner forbehold for et eventuelt øget ressourceforbrug som følge af den nationale kliniske retningslinje.

### **Bemærkninger i forhold til organisatoriske og økonomiske aspekter**

Implementeringen af retningslinjerne forventes at være ressourcekrævende. Endvidere vil implementering i fuldt omfang givetvis være vanskeligt grundet rekrutteringsvanskeligheder.

Man er nødt til at vurdere to aspekter af den kroniske smertebehandling for at nå i mål:

1. Hvad gør vi for så vidt muligt at undgå, at der kommer nye patienter i gruppen af kroniske smertepatienter med et opioidforbrug højere end det anbefalede?
  - a. Dette kræver et øget engagement af kirurger og anæstesilæger, hvad angår patienters smertestillende behandling post op. Der bør lægges aftrapningsplaner for alle patienter, der er sat i opioidbehandling, ikke blot til egen læge åbner mandag, men i hele det smertefulde postoperative forløb.
  - b. Dette kræver undervisning af alle parter (også patienten) – nye vejledninger og et øget tværsektorielt samarbejde.
  - c. Tidligere fokus på patienter med nociceptive smerter (herunder gigt) – skal hurtigere henvises til tværfaglig behandling.
2. Hvordan skal vi hjælpe de patienter som allerede er i en ikke anbefalelsesværdig opioiddosis?

Det primære mål er, at de udtrappes helt eller delvist. Dette vil medføre et massivt pres på de tværfaglige smertecentre, og – klinikker. Mange af patienterne kan hjælpes af deres praktiserende læger, men denne gruppe er under stærkt pres, og de vil næppe have de nødvendige kompetencer eller den tid der skal til at løfte denne opgave.

Man kan sagtens forestille sig, at smertecentrene indleder behandlingen, og at denne på et tidspunkt overtages af patientens egen læge, men også dette øger presset fra primær til sekundær sektor. Manglende evne til at rekruttere læger til tværfaglig smertebehandling er et kæmpe problem over hele landet, hvilket ikke vil lette implementeringen.

Grundlæggende kunne flere kroniske non-maligne smertepatienter formentlig tilbydes non farmakologisk smertebehandling langt tidligere end nu. Dette vil i givet fald kræve et større antal fagpersoner andre end læger og sygeplejersker - psykologer, fysioterapeuter og socialrådgivere.

### ***Det forslås at ændre anbefaling om personligt fremmøde***

Det forslås at ændre anbefalingen om, "at patienter i opioidbehandling skal fremmøde personligt til fornyelse af deres recepter; dog kan patienter i stabil behandling møde hver 2., 3. eller 6. måned."

For et smertecenter vil denne praksis højst sandsynligt betyde en væsentlig øgning i det lægelige arbejde, som kun kan håndteres med at øget lægebemanding - alternativ reduktion i den nuværende aktivitet.

Smertecenter er ofte centreret enkelte steder i regionen, og hvert center har et stort opland. Hvis patienterne fra hele regionen skal transportere sig, hver gang de skal have deres recepter fornyet, vil det være et betydeligt øget træk på deres ressourcer. Det anbefales derfor, at de tværfaglige smertecentre – offentlige som private – undtages for denne regel. Hele udgangspunktet for behandling i disse specialiserede enheder er at justere patienternes analgetika, herunder at reducere og optimere behandlingerne med opioider.

### **Bemærkninger til metode og formidling**

Der er god overensstemmelse mellem anbefalingerne og det, som man anser for god klinisk praksis i den tværfaglige smertebehandling. En stor del af tiden i de tværfaglige centre bruges på aftrapning af opioider. Alt i alt betyder det at der er god overensstemmelse mellem de faglige eksperter og den politiske agenda, der ønsker at prioritere udtrapning af opioider og erstatte denne behandling med tværfaglig ikke - medicinsk behandling.

Bemærkninger til metode:

- Man har poollet alle opioider (dvs. studier med forskellige opioider), og de anvendte doser er ikke angivet. Hvis en grundig vurdering af effekten skal laves, bør dette anføres
- Man har poollet mange forskellige patientpopulationer. Det bør overvejes, om man kan poole så forskellige patientpopulationer og uddrage

konklusioner vedrørende diverse outcomes, primært effekt på smerter, men også bivirkningsprofil

- Man må overveje, om ikke den grå farve ('God Praksis') bør anvendes i flere spørgsmål. Retningslinjens spørgsmål er fornuftige, men der er adskillige tilfælde, hvor ingen studier specifikt har søgt at afdække det pågældende spørgsmål, hvorfor ekstrapolering er foretaget
- Der mangler referencer til mange af NKR'ens udsagn, særligt i indledningen til anbefalingerne

Retningslinjen er lang, den indeholder mange gentagelser, men der er ikke så meget nyt. Samtidig er der i høringsversionen flere sproglige fejl, hvilket besværliggør læsning.

### Specifikke faglige kommentarer

Det bemærkes, at der i GRADE er nogle kattelomme, som gør, at når evidensen er lav kan man skrive for og imod. Det undres, at pkt. 6 og 7 står i modsætning til pkt. 4, som er både gul og rød. Det undres dog mest, at der under skadevirkninger af lægemidlerne ikke er nævnt faldtendens og alvorlige psykiske sidevirkninger. Udfordringen med patienter, der let bliver afhængige bør adresseres tydeligere.

Side 97

Undgå udtrykket "svage opioider".

Hvor "stærke" opioider er kun et spørgsmål om dosis. Udtrykket kan også føre til den vildfarelse, at bivirkninger og afhængighed er mindre sandsynlig.

Side 102, Peer review og offentlig høring

.... "vedrørende behandling for **lumbal spinalstenose** ....." . Ser ud til at være en rest fra en tidligere rapportskabelon.

Ad spg. 1, 2 og 3 (anbefaling 1):

Der er intet skrevet om bivirkninger til antikonvulsiva og TCA. Begge grupper af lægemidler har kan have betydelige bivirkninger, fx antikolinerge effekter af TCA, hvilket bør nævnes.

Det er beskrevet, at NSAID kan anvendes i kortest muligt tid i lavest mulige dosis – hvis hensigten er, under antagelse af den pågældende sygdomstilstand er fluktuerende, at NSAID kan anvendes ved forværring af sygdom, skal det beskrives som sådan.

Ad spg. 4:

Under afsnittet 'Gavnige og skadelige virkninger' angives: Der er evidens for, at misbrug er en risikofaktor, og studier har angivet tilstande som alkoholmisbrug og *afhængighed, stofmisbrug og afhængighed og somme tider refereret til ICD-9 diagnoser*. Det er uklart, hvad denne sætning skal sige – misbrug er jo en risikofaktor for mange ting.

I samme afsnit er der ikke angivet gavnlige effekter af behandling med opioider, men kun skadelige virkninger. Både positive og negative virkninger bør medtages.



Ad spg. 5:

Der blev ikke fundet studier med relevant population til dette spørgsmål. Dette er adresseret på s. 43. Man kunne med fordel trække denne vigtige information frem tidligere i teksten.

Ad spg. 6:

Der er givet en 'Svag anbefaling' for at: *Overveje at afprøve opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter og aktuel psykiatrisk sygdom (men først når den psykiatriske sygdom er behandlet)*. Man kunne med fordel tydeligt henvise til den 'Stærke anbefaling' (første anbefaling i NKR'en) om, at *'Optimere non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at starte opioid behandling hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande'*.

Som for spg. 5 blev der ikke fundet studier med relevant population til dette spørgsmål. Dette er adresseret på s. 52 (og man har relevant nedgraderet kvaliteten pga. forskelle mellem målpopulationerne og studiepopulationerne). Man kunne med fordel trække denne vigtige information frem tidligere i teksten.

I sammenfatningen, under 'Psykisk afhængighed' s. 53 står der; 'I alle studier var outcome et andet end det efterspurgte'. Det er relevant at nævne, hvilke outcomes der så er rapporteret i studierne

Ad spg. 7:

Som for spg. 6 - man giver en 'Svag anbefaling' uden tydeligt at henvise til NKR'ens første anbefaling. Man kunne med fordel tydeligt henvise til denne anbefaling

Der anbefales på s. 62 nøje observation af patienten med hensyn til overdosering og psykisk afhængighed. Man kunne med fordel udspecificere dette nærmere, således at det bliver mere praktisk anvendeligt for klinikerne

Ad spg. 8:

Der fremkommer på s. 72 følgende udsagn: 'Meta-regressionsanalyser inden for studierne viste ingen evidens for en dosis-responsammenhæng mellem effekt af behandling med opioider for hverken smerter ( $p=0.49$ ) eller fysisk funktion ( $p=0.22$ )'. Dette er umiddelbart kontraintuitivt, og referencen er en poster præsentation. Der er naturligvis en dosis-responsammenhæng

Som for spg. 6 og 7 kunne man med fordel henvise til NKR'ens første anbefaling

Ad spg. 10:

Under anbefalingen på s. 85 er angivet enkelte bivirkninger. Det bør fremgå tydeligt, at dette er et udpluk af mulige bivirkninger. Fx er obstipation ikke nævnt.

På s. 85 er angivet en retningslinje for opioidrotation, hvis indikationen er dosisreduktion. Denne vejledning kunne med fordel skrives mere pædagogisk, således at det bliver mere praktisk anvendeligt for klinikerne.

Følgende passus kan overvejes:

"Følgende retningslinje kan anvendes, hvis indikationen for opioidrotation er dosisreduktion:

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

Reducer 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.”

Vanligvis skiftes direkte fra et opioid til et andet, med en ca. 20 % reduktion i ekvivalente doser.

Ad spg. 11:

Til dette spørgsmål anbefales det at: *Overveje aftrapning af opioidbehandlingen hos patienter med kroniske non-maligne smerter, som er i behandling med døgndosis på 100. Mener man ikke, at der skal overvejes aftrapning hos patienter i behandling med lavere doser, altså <100 mg morfinækvivalenter?*

Med venlig hilsen

Jakob Schelde Holde

Seniorkonsulent

Center for sundhed og sociale indsatser (SUS)

# National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter

## HØRINGSVERSION

Nanna Brix Finnerup

Dansk Smerteforskningscenter, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet og Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.

Forfatterne anderkendes for et stort og betydningsfuldt arbejde. Med udgangspunkt i de fokuserede spørgsmål er det min vurdering at anbefalingerne og deres styrke angivelser for pkt 4-12 er relevante og understøttes af tilgængelig evidens. Anbefaling 3 er meget generel (Optimer non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at starte opioid behandling hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande), men baserer sig på alene 3 spørgsmål, der kun vurderer 3 typer af behandling og langt fra alle første- og andet-valgs og andre behandlings muligheder. Derudover kunne evidensen være udvidet med placebo-kontrollerede studier og meta-analyser, der ikke var direkte sammenlignende. Selvom konklusionen formentlig ville være den samme, ville den tilhørende tekst i rekommandationen blive mere kliniske relevant og dækkende, hvis baggrundsmaterialet og søgningen havde været mere dækkende.

### 1. Manuskriptets styrker

Manuskriptets styrke er at det har omsat de Canadiske guidelines til danske forhold og de Canadiske guidelines er udarbejdet efter GRADE samt metanalyser.

### 2. Manuskriptets væsentligste svagheder og mangler

Der er ikke lavet eller inddraget systematisk reviews af de behandlinger der sammenlignes (udover de studier, der direkte sammenligner behandlingerne). F.eks. rekommandationen på spørgsmål 3 er for effekt alene baseret på ét randomiseret, dobbelt-blindet studie og 2 open-label studier. Der foreligger en lang række RCTs og systematiske reviews på gabapentin, pregabalin, opioider og en lang række andre anticonvulsiva, som giver betydelig relevant information (mere end to åben-label direkte sammenlignende studier), som slet ikke er medregnet. Det er også et problem at dosis og dosis ækvivalens i de direkte sammenlignende studier ikke er diskuteret.

Det er uklart hvilke søgestrategi og inklusionskriterier, der er brugt til baggrundsmateriale, metoder for bias assessment og flowchart fremgår ikke, der er ingen forest plots, det er uklart om data er baseret på pp eller ITT analyser osv. Dette fremgår formentlig at det Canadiske arbejde, men det gør det meget svært at læse og vurdere denne anbefaling, at metoder ikke er inkluderet. Nogle anbefalinger synes f.eks. alene at være baseret på direkte sammenlignende studier (f.eks. vedr. effekt), mens f.eks. psykisk afhængighed synes at være baseret på en bredere søgning, men kun for opioider og ikke f.eks. pregabalin og overdødelig synes kun at være undersøgt for opioider og ikke f.eks. for TCA, hvor det også er relevant.

Alle smerter samles som én type af kronisk non-malign smerte, selvom behandlingsvejledninger er meget forskellige afhængig af underliggende smerteårsag.

12 fokuserede spørgsmål er undersøgt. Jeg har lidt svært ved at forstå formuleringen af spørgsmål 1-3. De lægger lidt op til, at det er forventeligt at patienter med kroniske non-

maligne smerter skal tilbydes opioider og der er ikke helt klart hvorfor de 3 farmakologiske behandlinger er valgt og andre farmakologiske behandlinger, forskellige psykologiske behandlingsprincipper, SNRI, neuromodulation, topikalt capsaicin, relevante behandlinger for migræne osv ikke også er nævnt. I det hele taget er spørgsmål 1-3 vel irrelevante hvis svaret til spørgsmål 4 er nej. I de tilhørende tekster til anbefalingerne er nævnt nogle, men langt fra alle relevante behandlingsmuligheder. Det er lidt uklart, hvorfor lige netop disse er valgt fremfor andre, inkl. de behandlinger der er nævnt i sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer, f.eks. stærk anbefaling for patientuddannelse og svag anbefaling for amitriptylin, duloxetin, gabapentin, og pregabalin hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Der anbefales i øvrigt heri at det ikke er god praksis at behandle med opioider uden dual praksis i denne patientgruppe, så derfor bliver spørgsmål 1-3 ikke i overensstemmelse med de generelle anbefalinger.

### 3. Specifikke kommentarer

#### Baggrund

s 97: "Kroniske smerter inddeles i smerter forårsaget af vævsskade (nociceptive smerter) og smerter forårsaget af sygdomme i eller skade på nervesystemet" Der er en stor gruppe af patienter med smerter, der hverken er nociceptive eller neuropatiske, f.eks. CPRS, fibromyalgi, anden generaliseret smertetilstand, migræne osv. Synes det bør nævnes. I ICD11 er terminologien "primære smerter" (IASP terminologi: <http://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>; ICD11 draft: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>).

s 97 "Der er evidens for effekt af sekundære analgetika på neuropatiske smerter, men (endnu) ikke på nociceptive smerter.": Ordet sekundære analgetika kommer fra palliation, hvor opioider er primær behandling. For mange smertetilstande er TCA og visse antiepileptika første valg, så jeg vil foreslå at afstå fra at bruge ordet sekundære analgetika her og andre steder, for det antyder at opioider er primære analgetika.

S 97, s 4, s 12 og mange andre steder: Der er også en vist evidens for effekt at SNRI, TCA, gabapentin/pregabalin på en række andre smertetilstande end neuropatiske smerter, og formentlig er evidensen/effekt størrelsen/bivirkningsprofilen bedre end for opioider? Se eksempler på referencer nedenfor.

#### Anbefalinger

S 12 i punktet gavnlige og skadelige virkninger nævnes nogle men langt fra alle gavnlige og skadelige bivirkninger og burde der være en kommentar på nyere data omkring afhængighed af pregabalin?

S 25: Det er uklart hvad "Effekten på smerter målt på en 10-cm VAS var 0,15 (95% CI -1,04 til 0,74)" refererer til. Er det effekten af TCA, opioid eller forskellen, og hvis forskellen, til hvilket præparats fordel (selvom der ikke er en forskel)? (det fremgår senere af tabellen, men sætningen bør nok specificeres)

S 29: God evidens og god forklaring og rationale for at have en svag anbefaling mod afprøvning med opioider, men når man læser anbefalingen, er det er ikke helt klart om det er en svag anbefaling mod "afprøvning af opioider" eller mod "overvej fortsat behandling uden opioider".

#### Referencer

- Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 28;2:CD010292. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. Welsch P<sup>1</sup>, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W.
- Cochrane Database Syst Rev. 2016 Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. Derry S<sup>1</sup>, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA.
- Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 11;(11): Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Wiffen PJ<sup>1</sup>, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA.
- Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29;(8): Opioids for neuropathic pain. McNicol ED<sup>1</sup>, Midbari A, Eisenberg E.
- J Gen Intern Med. 2017 Dec;32(12):1351-1358. Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants for the Prevention of Frequent Episodic or Chronic Tension-Type Headache in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Jackson JL<sup>1,2</sup>, Mancuso JM<sup>3</sup>, Nickoloff S<sup>3,4</sup>, Bernstein R<sup>4</sup>, Kay C<sup>3,4</sup>.
- Pain Med. 2015 Jul;16(7):1373-85. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Wang ZY<sup>1</sup>, Shi SY<sup>2</sup>, Li SJ<sup>2</sup>, Chen F<sup>3</sup>, Chen H<sup>1</sup>, Lin HZ<sup>2</sup>, Lin JM<sup>4</sup>.
- BMJ. 2010 Oct 20;341:c5222. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. Jackson JL<sup>1</sup>, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Berbano E, O'Malley PG.
- Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 13;1:CD007393. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Derry S<sup>1</sup>, Rice AS<sup>2,3</sup>, Cole P<sup>4</sup>, Tan T<sup>5</sup>, Moore RA<sup>1</sup>.

Den 25. september 2018

**Vedr. National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter -  
Bemærkninger fra Dansk Smerteforum**

Ved udarbejdelsen af NKR for opioidbehandling af kroniske nonmaligne smerter er der udført et stort og vigtigt arbejde for at skabe et overblik over den evidens, som foreligger på området.

For den der arbejder i det daglige indenfor området giver retningslinjen et godt overblik og en enkel adgang til evidens og referencer.

Arbejdet er udført med stor grundighed, hvilket er styrken, men samtidig gør det svært at forestille sig, hvordan det skulle kunne leve op til den del af målsætningen, som foreligger side 10, 2-indledning, afsnit 4, "hvornår i behandlingsforløbet og til hvilke kroniske smertepatienter opioider kan gives.."

På side 4-7 findes en opremsning af de områder, som er analyseret, hvilket giver vis overskuelighed, dog uden prioritering i forhold til grad af evidens bag rekommandationen og tillige fragmenteret, hvilket vil være en hindring for enkel brug i klinisk praksis.

I den øvrige tekst bidrager detaljerighed og gentagelser til at reducere tilgængeligheden, hvilket yderligere forstærkes af de mange sproglige fejl som følge af utilstrækkelig korrektur læsning.

På side 101, '16 Implementering', angives, at der forestår en vidtgående plan for implementering af anbefalingerne, men, disse bør på forhånd omarbejdes til en læse og forståelses venlig version - gerne med overskuelige figurer og praktiske algoritmer og med prioritering af rådgivningen i forhold til foreliggende validitet for anbefalingerne. Det er meget vigtigt at denne modificering foretages inden implementeringen, idet omtalen af de canadiske såvel som arbejdet med de danske retningslinjer i nyhedsmedierne allerede har resulteret i, at en del patienter bliver udtrappet for hurtigt (trods rekommandationerne side 90) eller fejlagtigt trods betydelig smerteøgning og funktions tab. Det sidste er i god overensstemmelse med de resultater som citeres i rapportens side 92 fra gruppen Harden et al (2015) "40 % angav mindre smerter, 28% angav ingen ændring, 33% angav stærkere smerter efter aftrapning".

I afsnittet om rotation af opioider, side 85, 'Praktiske oplysninger', omtales en metode, som trods den svage evidens anvendes en del i klinikken på baggrund af fordelagtige resultater man har iagttaget klinisk. Det bør her tilføjes, at rotation skal foretages først på ugen med let adgang til rådgivning for patienten ved behov. Man kunne her desuden tilføje en alternativ metode, hvor der roteres direkte fra opioid A til ekvipotent dosis af B x 0,75 med adgang til ekstra doser ved behov, svarende til det patienten har haft som ekstra dosis tidligere, alternativt 1/10 af døgndosis.

På vegne af Dansk Smerteforum  
Nina Kvorning, overlæge, dr.med.  
Næstformand

## Peer review af

# National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter

### Indledning.

Formålet med retningslinjen er at give en evidensbaseret anbefaling for behandling med opioider af voksne med kroniske non-maligne smerter. Retningslinjen er målrettet sundhedsprofessionelle og beslutningstagere. Der er udvalgt 12 relevante fokuserede spørgsmål. Retningslinjen er udfærdiget på baggrund af en tilsvarende canadisk retningslinje tilpasset danske forhold.

Der er tale om en yderst relevant problemstilling, da opioidbehandling af non-maligne smerter er udbredt og kan være vanskelig at håndtere.

Det anføres relevant, at farmakologisk behandling ikke kan stå alene og at tværfaglig tilgang er ønskværdig.

På side 102 er høringsparter angivet for retningslinjer vedr. spinalstenose – skal ændres.

Jeg har følgende kommentarer til de enkelte fokuserede spørgsmål:

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

Der gives en stærk anbefaling for at optimere anden behandling inden opioider overvejes. Dette gives til trods for, at kvaliteten af evidensen vedrørende effekt er lav, fordi der er evidens af høj kvalitet for skadelige effekter af behandling med opioider. Der er glimrende begrundelse for denne rekommandation.

På side 12 er der en stavfejl ”paracentamol”.

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

Der gives svag anbefaling mod. Med andre ord anbefales det, at man bør overveje fortsat behandling uden opioider fremfor afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter. Dette er i modsætning til anbefalingen fra den canadiske guideline. Jeg er enig i dette på baggrund af den begrænsede effekt og de betydende mulige skadevirkninger af opioider til denne gruppe patienter.

Afsnittet ”Praktiske oplysninger” der understreger, at behandlingen med opioider skal monitoreres tæt, hvis den iværksættes er meget relevant. Valget af ordet afprøvning i stedet for behandling i titlen er glimrende. I klinikken ser vi alt for ofte patienter, hvor opioider er initieret af smertelæger

og herefter fortsat i årevis via egen læge, fordi behandlingseffekten ikke efterfølgende er vurderet af smertelægen.

Under afsnittet ”Gavnige og skadelige virkninger” vil det være relevant at anføre graden af effekt (at den generelt er lille men at der kan være en lille subgruppe der har en relevant effekt). Dette for at afklare, hvorfor der på side 33 anføres at ”opioidbehandling resulterer i en lille men vigtig øgning af antal patienter som opnår 1 cm reduktion i smerter (på 0-10 cm VAS)” mens der på side 34 konkluderes, at ”Opioidbehandling medfører ingen eller ubetydelig reduktion af smerter”.

I tabellen på side 34 må der være en fejl – ”Fysisk funktion” angives med effekt estimat 0,35 alle andre steder anføres 3,35. Der bruges i øvrigt konsekvent engelsk tegnsætning. 0.35 bør være med komma 0,35, da denne retningslinje skrives på dansk.

Der er utrolig mange gentagelser i retningslinjen. F.eks. gentages de første 6 rækker i denne tabel startende på side 33 i flere af de efterfølgende tabeller og mange effektmål gentages også i de efterfølgende spørgsmål – men man ønsker måske, at hvert spørgsmål skal kunne læses selvstændigt?

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

Det anbefales, at opioider ikke skal anvendes hos patienter med aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug.

Som evidensgrundlag angives 48 randomiserede studier. Dette er misvisende, da aktuelle fokuserede spørgsmål angår patienter med aktuelt misbrug, som ikke er den gruppe, der er undersøgt i de 48 studier. Dette angiver forfatterne da også som begrundelse for at nedgradere kvaliteten af evidensen (nederst side 42).

## **6. Patienter med aktuel psykiatrisk sygdom.**

Det anbefales, at opioider bør overvejes, når den psykiatriske sygdom er behandlet.

Som for forrige spørgsmål angives evidensgrundlaget at være 48 randomiserede studier. Dette er misvisende af samme grunde som for spørgsmål 5. Det angives, at der ikke findes studier der sammenligner effekt af opioider på smerter hos patienter med psykiatriske lidelser med patienter uden psykiatriske lidelser (side 53). Det fremgår ikke om man i disse studier specifikt har undersøgt effekten i subgruppen af patienter med psykiatrisk lidelse.

Anbefalingen er for mig ikke logisk. I spørgsmål 4 anbefales det, at man bør overveje fortsat behandling uden opioider fremfor afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter. Dette gælder hele gruppen af patienter. Hvis man så kigger specifikt på patienter med psykisk sygdom, hvor man på side 51 angiver, at der er evidens for øget skadelig virkning af



opioider, så ændrer man anbefaling til ”for” at overveje behandling med opioider. Dette uden nogen form for evidens, så vidt jeg kan se (jeg har svært ved at se hvordan evidensen kan være moderat, jeg kan ikke se, hvor der er redegjort for dette). Jeg foreslår, at baggrunden for denne anbefaling forklares bedre.

Det er også lidt problematisk, at anbefale en behandling når den psykiatriske sygdom er behandlet – mange psykiatriske lidelser er livslange – hvornår er skizofreni behandlet sufficient?

På side 51 mangler der et ”med” i 4 linje – hos patienter kroniske non-maligne...

På side 52 cirka 10 linjer fra bunden stavfejl ”ekskluderet”

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

Det anbefales, at opioider bør overvejes, hos patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.

Som for forrige spørgsmål angives evidensgrundlaget at være 48 randomiserede studier. Dette er misvisende af samme grunde som for spørgsmål 5 og 6. Det angives, at der ikke findes studier der sammenligner effekt af opioider på smerter hos patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug (side 62 og 63). Det fremgår ikke om man i disse studier specifikt har undersøgt effekten i subgruppen af patienter med misbrug.

Anbefalingen er som for forrige spørgsmål ikke logisk. I spørgsmål 4 anbefales det, at man bør overveje fortsat behandling uden opioider fremfor afprøvning af opioider hos patienter med kroniske non-maligne smerter. Dette gælder hele gruppen af patienter. Hvis man så kigger specifikt på patienter med et tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug, hvor man på side 62 angiver, at der muligvis er øget risiko for overdosering, så ændrer man anbefaling til ”for” at overveje behandling med opioider. Dette uden nogen form for evidens, så vidt jeg kan se (jeg har svært ved at se hvordan evidensen kan være moderat, jeg kan ikke se hvor der er redegjort for dette). Jeg foreslår, at baggrunden for denne anbefaling forklares bedre.

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

Det anbefales, at dosis på 100 mg morfinekvivalenter ikke overskrides.

Der er glimrende begrundelse for denne rekommandation.

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

Det anbefales, at overveje at begrænse dosis til 50 mg morfinekvivalenter.

Der er glimrende begrundelse for denne rekommandation.

### **10. Rotation til andre opioider.**

Det anbefales, at overveje at omlægge til andet opioid ved mangelfuld effekt eller uacceptable bivirkninger.

Er ”rotation” det bedste ord på dansk? Man kunne overveje ”omlægning”.

Der er glimrende begrundelse for denne rekommandation.

### **11. Patienter i behandling med 100 mg morfinekvivalenter eller mere.**

Det anbefales, at man skal overveje aftrapning.

Der er glimrende begrundelse for denne rekommandation.

”Praktiske oplysninger” giver en meget klinisk brugbar vejledning i aftrapning.

### **12. Problemer med aftrapning.**

Det anbefales, at man skal overveje tværfaglig indsats ved problemer med aftrapning.

Der er glimrende begrundelse for denne rekommandation.

### **Konklusion.**

Retningslinjen velskrevet og afbalanceret. Se dog mine kommentarer til spørgsmål 4-7. Der gøres sufficient rede for, at evidensen som danner baggrund for besvarelse af flere af de stillede spørgsmål er mangelfuld.



Lars Bendtsen, overlæge, Ph.D., dr.med., klinisk lektor  
Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Klinik  
Rigshospitalet - Glostrup  
Valdemar Hansens Vej 5, 2600 Glostrup