

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

## Brug af opioider ved kroniske nociceptive, ikke-maligne smerter

Jette Højsted<sup>1</sup>, Marie Lund<sup>2,3</sup>, Lene Jarlbæk<sup>4</sup> og Gitte Krogh Madsen<sup>5</sup>

En befolkningsundersøgelse har vist, at ca. en fjerdedel af den danske befolkning over 16 år lever med kroniske smerter [1]. Kroniske smertetilstande kan være vanskelige at behandle både farmakologisk og ikke-farmakologisk. Sværhedsgraden kan variere meget, både hos den enkelte patient og fra patient til patient på trods af samme tilgrundliggende årsag, og kroniske smertetilstande kan kompliceres af såvel psykiske som sociale problemstillinger. Årsagerne til smerterne og mekanismerne bag er mangeartede. Evidensen peger på, at smertelindring med opioider kun er relevant for undergrupper af patienter med kroniske smertetilstande [2], og opioider bør aldrig være førstevalg ved behandling af kroniske nociceptive smerter. Såvel ikke-farmakologisk behandling som behandling med ikke-opioider bør være afprøvet først.

### Afgrænsning

Kroniske smerter er defineret som smerter, som har været til stede i mere end seks måneder. Denne artikel omfatter kun kroniske smertetilstande

- 1) Tværfagligt Smertecenter, Rigshospitalet
- 2) IRF, Sundhedsstyrelsen
- 3) Medicinsk Afdeling O, Herlev og Gentofte Hospital
- 4) REHPA – Videncenter for Rehabilitering og Palliation
- 5) Roskilde Lægehus

hos voksne, som vurderes at skyldes nociceptive smerter. Nociceptive smerter opstår på grund af en aktuel eller truende beskadigelse af væv, som aktiverer nociceptorerne [3]. Betegnelsen nociceptive smerter er udviklet for at beskrive smerter, der forekommer i et normalt fungerende somatosensorisk system, i modsætning til neuropatiske smerter, der skyldes læsioner af eller sygdomme i det somatosensoriske nervesystem.

Eksempler på smertetilstande, som omtales i denne artikel, er smerter ved slidgigt, inflammatoriske reumatologiske tilstande, osteoporotiske sammenfald, diskusdegeneration, spondylose, facetartrose, arkolypse, spondylolistese, lokaliserede muskelsmerter samt lændesmerter.

Artiklen omfatter ikke tilstande, hvor central sensibilisering (øget respons i nociceptive neuroner i centralnervesystemet på et normalt eller subnormalt afferant input) antages at spille en rolle fx generaliserede muskelsmerter, fibromyalgi, whiplash og colon irritable. Brugen af opioider i forbindelse med palliativ smertebehandling omtales heller ikke, og dette emne er behandlet i et tidligere nummer af Rationel Farmakoterapi [4].

*Overvejelser og information inden påbegyndelse af behandling med opioider:*

- Andre farmakologiske (paracetamol og eventuelt NSAID) og ikke-farmakologiske behandlingsmuligheder bør være afprøvet og fundet utilstrækkelige eller ikkeindicerede til langvarig behandling fx på grund af en uhensigtsmæssig bivirkningsprofil eller utilstrækkelig effekt.
- Patienten skal udspørges om risikofaktorer i forhold til psykisk afhængighed (se Boks 1).
- Der skal altid fastlægges et konkret mål for behandlingen, som ud over smertelindring hos den kroniske smertepatient bør omfatte en funktionsforbedring.

### Boks 1. Risikofaktorer for psykisk afhængighed af opioider [17, 18].

- Tidligere oplevelse af eufori ved indtagelse af opioid (*»suset«*)
- Ung alder
- Aktuelt eller tidligere misbrug af alkohol, tobak eller lignende stoffer
- Misbrug i familien
- Lavt uddannelsesniveau
- Angst eller depression
- Høj smertescore
- Mange smertelokalisationer
- Lavt funktionsniveau
- Høje opioiddoser
- Samtidigt forbrug af benzodiazepiner
- Selvrapporeret trang

- Patienten skal informeres om, at såfremt dette mål ikke opnås inden for de første uger til måneder, skal behandlingen seponeres (se senere).
- Patienten skal informeres om de bivirkninger og risici, der er i forbindelse med behandling med afhængighedsskabende lægemidler som opioider. Herunder skal patienten informeres om, at der opstår fysisk afhængighed allerede efter kort behandlingsvarighed (dage til få uger), og at den fysiske afhængighed medfører abstinenssymptomer, som kan være voldsomme, hvis behandlingen seponeres for brat. Patienten skal endvidere oplyses om risikoen for psykisk afhængighed og informeres om tegn og symptomer herpå. Disse består af en oplevelse af udtalt velbehag («suset»), især efter indtagelse af hurtigtvirkende dispenseringsformer som injektioner og stikpiller og hurtigtvirkende tabletter. Endvidere en oplevelse af trang til at indtage medicinen; en trang som kan være vanskelig at modstå. Andre tegn kan være, at det er meget svært at reducere dosis, selvom man egentlig gerne vil.
- Patienten skal informeres om, at bilkørsel skal undgås i titreringsfasen, og indtil lægen siger god for, at bilkørsel kan genoptages (se afsnittet: Vejledninger på området).

### Påbegyndelse af behandling med opioider

#### Praktiske råd

Når behandlingsmål er fastsat, og patienten er informeret, kan man påbegynde opioidbehandlingen. Døgndosis af opioidet kan sædvanligvis fastlægges inden for en periode på et par måneder. Der stiles mod en behandling med depotformuleringer uden brug af p.n.-opioider.

- For at minimere risiko for overdosering indledes altid med mindst

a) Bemærk dog, at der internationalt ikke er helt enighed om, hvilken maksimal dosis man bør anbefale for læger i primærsektoren: De amerikanske guidelines anfører maks. 50 mg for praktiserende læger og 90 mg for specialister. De canadiske guidelines, som henvender sig til praktiserende læger, anfører 90 mg som maks. dosis. De tyske guidelines, som ikke har defineret den lægelige målgruppe, anfører 120 mg som maks. dosis.

mulige dosis af depotpræparatet fordelt på to lige store doser med 12-timersinterval.

- Ved den næste konsultation inden for den første uge vurderes effekten af den givne dosis, og dosis justeres om nødvendigt.
- Over de næste uger fortsættes justeringen af depotbehandlingen ved hyppige (ugentlige) kontakter.
- Hvis der optræder sedation efter indtagelse af enkelt dosis og/eller smertegennembrud før næste dose-ringstidspunkt, kan man dele døgndosis på tre doser i stedet for to.
- Ved utilstrækkelig effekt, og så længe der ikke er bivirkninger, kan dosis øges op til ca. 90 mg morfin i døgnet [5-8]<sup>a</sup>. Der vil næppe kunne opnås yderligere smertelindring ved døgndoser over 90 mg morfin i døgnet. Manglende smertelindring, selv efter optitrering til højere doser morfin, tyder på, at smerterne ikke er opioidfølsomme, og der vil ikke være indikation for at afprøve et andet opioid.
- Hvis der optræder uacceptable bivirkninger (fx kvalme eller sedation), men der ses god smertelindrende effekt af opioidet, kan der være indikation for at skifte til et andet opioid. Opioidskift kan her medføre et mere gunstigt forhold mellem bivirkninger og effekt, formentlig på grund af individuelle forskelle og mekanismer, som endnu ikke er fuldt forstået [9].
- Påbegyndelse af en opioidbehandling kræver hyppig monitorering (1-2 gange ugentligt), hvis muligt gerne ved telefonkonsultationer ved erfarne sygeplejerske.
- Ved samtidig behandling med paracetamol bør det undersøges, hvorvidt paracetamol bidrager til den samlede smertelindring. Dette gøres ved, at patienten holder pause med paracetamol (som kan seponeres brat) i en eller to uger. Hvis smerterne ikke forværres, kan paracetamol undværes – er smerterne forværret, kan paracetamol genoptages.

#### Bivirkninger

- Obstipation er hyppig i forbindelse med en opioidbehandling. Derfor skal der altid profylaktisk behandles med laksantia. Dette kan fx være peristaltikfremmende laksan-

tia såsom bicosadyl (begynd med 5 mg til natten) eller natriumpicosulfat (begynd med 5 mg til natten) eller osmotisk virkende laksantia. Sidstnævnte er fx laktulose, magnesiumoxid (Magnesia, 500-1.000 mg dagligt) eller pulver indeholdende macrogol 3350 og elektrolytter (fx Movicol-pulver, 1-2 enkelt dosisbeholdere dagligt). Følg tæt op og øg dosis, hvis afføringen er for træg. For at få effekt af Magnesia skal patienten indtage tilstrækkelig væske (som tommelfingerregel mindst 2.000-2.500 ml i døgnet). Brug af Magnesia kræver ekstra forsigtighed, særligt hos ældre patienter, som får flere forskellige lægemidler, idet Magnesia kan påvirke optagelsen af en række andre lægemidler og er kontraindiceret ved GFR < 30 ml/min. Movicol-pulver kan have en »washout«-effekt og dermed påvirke absorptionen af andre lægemidler. Det kan forsøges at kombinere præparater med forskellige virkningsmekanismer, fx et osmotisk og et peristaltikfremmende laksantium, såfremt monoterapi ikke har tilstrækkelig effekt. Magnesia og bicosadyl/picosulfat bør gives forskudt; det ene præparat om aftenen, det andet om morgenen.

- Kvalme og sedation, som varer ved ud over de første dage efter påbegyndelse af opioidbehandling eller dosisjustering, skal altid opfattes som et tegn på overdosering og medføre reduktion af dosis til et bivirkningsfrit niveau.

#### Valg af opioid til patienten med kroniske nociceptive smerter

Der foreligger ikke evidens for, at det ene opioid i depotformulering bør foretrækkes frem for et andet, dvs. førstevalg kan både være et mindre potent opioid i høje doser (fx tramadol) eller et mere potent opioid i tilsvarende lave doser (fx morfin eller oxycodon). Der kan dog for de forskellige opioider være forskel i balancen mellem effekt og bivirkninger på individniveau [10]. Ved lavere dosering kan man umiddelbart skifte fra det ene opioid til det andet. Ved lidt højere dosering (fx depotmorfin 30 mg × 3) kan man – for at undgå svære abstinenssymptomer – vælge

**Tabel 1.** Ækvivalgetiske opioiddoser [10].

Lægemiddel	Administrationsform	Ækvivalgetisk opioiddosis <sup>c</sup>
Morfin	Tablet	30 mg
Hydromorphon	Tablet	4 mg
Oxycodon	Tablet	12,5-20 mg
Fentanyl <sup>a</sup>	Plaster	12,5 µg/t.
Buprenorfin <sup>a</sup>	Sublingval resoriblet	0,4-0,6 mg <sup>a</sup>
	Plaster	15-30 µg/t. <sup>b</sup>
Tramadol	Tablet	100-150 mg
Tapentadol	Tablet	90-100 mg

a) Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.

b) For buprenorfinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t. ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

c) Med ækvivalgetiske doser menes doser, som vurderes at give samme (ækvivalent) smertelindring (analgesi). Ift. klinisk anvendelse vil de anførte ækvivalgetiske doser være behæftet med en vis usikkerhed, herunder særligt ved langtidsbrug, hvilket også er reflekteret i de anførte intervaller.

først at skifte halvdel af dosis med det nye opioid, finjustere dosis i forhold til bivirkninger og effekt og til slut skifte den sidste halvdel med det nye opioid i den beregnede dosis (se regneeksempel i Boks 2). I Tabel 1 er anført de ækvivalgetiske doser, dvs. de doser af de forskellige opioider, som har den samme smertestillende effekt.

Generelt anbefales ikke at bruge flere forskellige opioider samtidig, men kun kortvarigt i forbindelse med opioidrotation.

Fentanyl og buprenorfin som plasterbehandling bør reserveres til patienter, som ikke kan indtage medicin peroralt, eller eventuelt, hvor særlige indikationer er gældende af praktiske årsager, fx komplians (demens). Vær

opmærksom på, at den mindste størrelse af fentanylplaster ca. svarer til en døgn dosis på 30 mg morfin. Fentanylplaster bør derfor påbegyndes under tæt overvågning. Der er desuden klinisk erfaring for, at virkningen af fentanyl forstærkes ved dehydrering og ved feber, hvilket man bør være opmærksom på. Patient og pårørende skal oplyses om at reducere dosis eller fjerne plasteret og straks kontakte læge, hvis patienten bliver sederet eller somnolent. Plasterbehandling er desuden forbundet med større risiko for utilsigtede hændelser, fx i form af overdosering, fordi plasteret overses og ikke fjernes, før et nyt påsættes eller underdosering og eventuelle abstinenser, hvis det er faldet af [11].

Hvis patienten ikke kan smertebe-

handles effektivt, så det nødvendige funktionsniveau kan opretholdes, kan patienten henvises til et tværfagligt smertecenter med henblik på smerte-håndtering. Mange smerteklinikker og tværfaglige smertecentre har desuden åbent for telefonisk rådgivning. Når patienten afsluttes fra smertecentret, og den praktiserende læge atter overtager behandlingsansvaret, er det vigtigt løbende i samarbejde med patienten at vurdere og justere behandlingen, herunder om aftrapning af eventuel opioidbehandling er mulig.

### Methadon

Methadon har en meget lang halveringstid, som kan variere meget fra patient til patient. Endvidere kan omregningsfaktoren mellem methadon og et andet opioid variere meget. Derfor bør behandling med methadon kun iværksættes af læger med særlig erfaring med dette præparat. Methadon anvendes efterhånden en del i smerteklinikker og smertecentre. Når patienten er færdigbehandlet i smerteklinikken eller smertecentret, afsluttes patienten til egen læge, som så herefter er ansvarlig for behandlingen, og de vigtigste sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse af methadon er som følger:

- Methadon bør udelukkende gives som en stabil behandling og bør aldrig anvendes som p.n.-præparat.
- Undgå så vidt muligt at øge dosis.
- Hvis dosisøgning ikke kan undgås, bør der øges med små doser ad gangen og afventes mindst en uge, før yderligere dosisøgning overvejes.
- Der bør være hyppig kontakt med patienten i den første uge efter dosisøgning.
- Patienten skal opfordres til at søge læge med henblik på dosisreduktion, hvis der optræder sedation i de første dage efter dosisøgning. Det er især vigtigt at reagere, hvis sedationen optræder inden for de første dage, på grund af risiko for akkumulation og dermed yderligere sedation.
- Ved tvivlsspørgsmål bør en læge med erfaring med methadonbehandling konsulteres.
- Ved øgning af methadondosis bør EKG kontrolleres (QT-interval) [12].

### Boks 2.

Regneeksempel på omlægning fra depotmorfin 30 mg × 3 til depotoxycodon.

Startdosis: depotmorfin 30 mg × 3

Ændres til: depotmorfin 15 mg × 3 + depotoxycodon 5 (eller 10 mg) × 3

Efter 1-2 uger: depotmorfin seponeres, depotoxycodon øges til 10 mg × 3 eller 15 mg × 3 afhængig af patientens tilstand

Man kan gøre det endnu mere forsigtigt

Startdosis: depotmorfin 30 mg × 3

Ændres til: depotmorfin 20 mg × 3 + depotoxycodon 5 mg × 3

Efter 1-2 uger: depotmorfin 10 mg × 3 + depotoxycodon 10 mg × 3

Efter 1-2 uger: depotmorfin seponeres, depotoxycodon øges til 15 mg × 3

### Særlige risikogrupper

Ældre patienter er generelt mere følsomme over for opioider og tåler ikke de samme doser [13]. Desuden er ældre ofte i behandling med andre præparater, som potenserer opioidbehandlingen, og som også kan have sederende effekt (fx benzodiazepiner og sovemedicin). Der bør derfor udvises større forsigtighed ved initiering og justering af opioidbehandlingen ved ældre patienter, ligesom dosisøgning bør foretages med længere intervaller og med mindst mulige doser.

Ved behandling af patienter med risiko for misbrug og psykisk afhængighed skal patienten monitoreres tæt for tegn på øgning i medicinforbruget.

Ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion skal der udvises særlig forsigtighed ved anvendelse af alle opioider [10].

### Døgnvariation i smerteintensitet

Kroniske smerter varierer over tid, både i løbet af dagen, i forbindelse med aktivitetsøgning og belastning samt over længere perioder. Forværring af smerterne i løbet af dagen og i forbindelse med aktivitet og belastning skal ikke håndteres med ændring af dosis. Det er vigtigt, at dosis over døgnet er så stabil som muligt for at opretholde en stabil plasmakoncentration. Ved faldende plasmakoncentrationer kan der nemlig opstå en abstinenslignende tilstand [14] med forværring af de oprindelige smerter til følge samtidig med mere generelle muskel-, led- og knoglesmerter, lægkramper og koliksmarter. Af samme grund er det vigtigt at opnå en døgn-dækkende og sammenhængende behandling uden smertegennebrud og uden gennembrudsabstinenser inden den næste dosering. Patienter kan rådgives om, at aktiviteter planlægges og justeres over døgnet, så de ikke oplever væsentlig smerteøgning. Opgaverne/aktiviteten kan fordeles over dagen i mindre portioner; i stedet for at støvsuge hele lejligheden på en gang, tager man en stue ad gangen og holder en pause. Smerteøgning over længere tid dvs. uger til måneder, kan bedre håndteres ved dosisøgning.

### Behandling af akutte smerter hos patienten, som er i langvarig opioidbehandling

Hvis en kronisk smertepatient i langvarig opioidbehandling får en anden

behandlingskrævende akut smertetilstand fx i forbindelse med et operativt indgreb eller en fraktur, skal der tages hensyn til dette. Hvis den akutte smertetilstand kræver behandling med opioider og er følsom for disse, vælges som udgangspunkt tablet morfin eller oxycodon (hurtigtvirkende):

Den enkelte morfindosis udregnes på baggrund af den samlede døgn-dosis, idet man som udgangspunkt giver 1/10-1/6 af den samlede ækvianalgetiske døgn-dosis. Hvis fx patienten får 30 mg × 3 som depotbehandling for den kroniske smertetilstand, skal p.n.-dosis af tablet morfin være 10-15 mg.

En time efter, at patienten har indtaget første p.n.-dosis per os eller 15-20 minutter efter parenteral indgift, svarende til forventet maks. effekt, spørges efter effekt og bivirkninger.

Hvis patienten er tilstrækkelig smertelindret, hvad angår den akutte smertetilstand, og ikke har hverken kvalme, opkastninger eller er sederet, er p.n.-dosis korrekt.

Hvis der ikke er tilstrækkelig effekt, og der hverken er kvalme, opkastninger eller sedation, kan næste p.n.-dosis øges til 20 mg.

Hvis patienten derimod er sederet en time efter indtagelse, skal dosis nedsættes til 5 mg uanset effekten.

Nogle patienter er (desværre) i behandling med doser, der er langt højere end de nu anbefalede doser. Fremgangsmåden ved behandling af en akut smertetilstand er den samme som ovenfor nævnt, men p.n.-dosis skal justeres. Eksempel: Patienten er i behandling med depotoxycodon 40 mg × 3. Dette svarer til ca. morfin 80 mg × 3 og dermed en samlet døgn-dosis på 240 mg. En sjettedel af dette er 40 mg, som hermed bliver udgangspunkt for p.n.-dosis af morfin. Patienten observeres som ovenfor beskrevet.

### Håndtering af patienten med kroniske smerter i almen praksis

Den kroniske opioidbehandlede smertepatient bør ses af sin praktiserende læge med passende intervaller, hvor medicin diskuteres, og dosis justeres. Endvidere vil det ofte være sådan, at opioidbehandlingen efter længere tid (måneder til år) kan reduceres og eventuelt helt udtrappes, fordi patienten efterhånden lærer at indrette sig med den kroniske smertetilstand, de

ydre krav til vedkommende bliver reduceret, og vedkommende lærer andre teknikker og metoder til smertelindring.

### Vejledninger på området

Sundhedsstyrelsen har udgivet en vejledning om behandling med afhængighedsskabende lægemidler, der præciserer den omhu, ansvarlighed og samvittighedsfuldhed, som læger skal udvise ved ordination af opioider [15]. Sundhedsstyrelsens vejledning danner grundlaget for Styrelsen for Patientsikkerheds tilsyn. Ordination af afhængighedsskabende lægemidler bør som hovedregel altid foregå ved personligt fremmøde i lægens klinik. Der skal foreligge en behandlingsplan i journalen, og behandlingen skal løbende revideres. Vær endvidere opmærksom på, at læger kun helt undtagelsesvist bør udskrive afhængighedsskabende lægemidler til sig selv eller til bekendte og familiemedlemmer, og det gælder også recepter på opioiderne codein og tramadol.

Styrelsen for Patientsikkerhed har udgivet en vejledning, der udstikker retningslinjer for brug af opioider i forbindelse med udstedelse af kørekort. Jf. de nyeste retningslinjer udgivet i august 2017 er langtidsvirkende opioider som udgangspunkt forenelige med bilkørsel, såfremt patienten ikke er kognitivt påvirket, andre helbreds-mæssige forhold ikke taler imod kørsel, og der ikke gives større doser, end hvad der er specificeret i førnævnte retningslinjer: fentanyl (plaster) 100 µg/t, morfin (tablet, langtidsvirkende) 360 mg, oxycodon (tablet, langtidsvirkende) 110 mg, tramadol (tablet, langtidsvirkende) 400 mg, tapentadol (tablet, langtidsvirkende) 600 mg, mens der for buprenorphin for begge formuleringer (plaster og resoriblet til sublingval administration) ikke er fastsat en øvre grænse [16].

#### Korrespondance

Jette Højsted, jette.hoejsted@regionh.dk

#### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

# Referencer

1. Kurita GP, Sjogren P, Juel K et al. The burden of chronic pain: a cross-sectional survey focussing on diseases, immigration, and opioid use. *Pain* 2012;153:2332-8.
2. Hauser W, Bernardy K, Maier C. [Long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in open-label extension trials with study duration of at least 26 weeks]. *Schmerz* 2015;29:96-108.
3. Taxonomy. Pain. IASP, 2018. <https://www.iasp-pain.org/Education/Contents.aspx?ItemNumber=1698&navitemNumber=576>.
4. Jarlbæk L, Weibull A. Palliativ smertebehandling. *Rationel Farmakoterapi* 2018;(2).
5. Hauser W, Schubert T, Scherbaum N et al. Guideline-recommended vs high-dose long-term opioid therapy for chronic noncancer pain is associated with better health outcomes: data from a representative sample of the German population. *Pain*, 31. okt 2017 (e-pub ahead of print).
6. Hauser W, Bock F, Engeser P et al. [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz* 2015;29:109-30.
7. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 2017;189:E659-E666.
8. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-49.
9. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:60-78.
10. National rekomendationsliste. Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. *Rationel Farmakoterapi* 2018;(3).
11. Glintborg D. Pas på med smerteplastrene. *Rationel Farmakoterapi* 2010;(5).
12. Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin. VEJ nr. 10375. Sundhedsstyrelsen, 2016. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=186187>.
13. Guerriero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. *World J Clin Cases* 2017;5:73-81.
14. Savage SR, Covington EC, Heit HA et al. Definitions related to the use of opioids for the treatment on pain. I: Glenview, Chase C, red. Consensus document from the American Academy of Pain Medicine, The American Pain Society and The American Society of Addiction Medicine. 2001.
15. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. VEJ nr. 9166. Sundhedsstyrelsen, 2018. <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=200176>
16. Vejledning om helbreds krav til kørekort. Version 1.0. Styrelsen for Patientsikkerhed, 2017.
17. Højsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 2007 Jul;11(5):490-518.
18. Højsted J, Rindom H. Strategier til at undgå afhængighed ved smertebehandling. *Ugeskr Laeger* 2017;179(13):1155-9.