

Kompleks Smertebehandling

-ved (funksjonelle) tarmsykdommer

Overlege Dr Med **Lars Jørgen Rygh**

KSK/Seksjon for Smertebehandling og Palliasjon/OT-anestesi, Haukeland
UniversitetsSykehus

E-post: lars.jorgen.rygh@helse-bergen.no

Tarmkurs Torsdag 230921 10:00-10:20

Disposisjon

- * **Kort om Smertefysiologi**
- * **Ulike typer smerter**
- * **Behandling**
- * **Spørsmål**

Hva er Smerte?

Definition

- * **“An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage,”**
- * (“An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage”)

6 key notes

- * Pain is always a personal experience that is influenced to varying degrees by biological, psychological, and social factors.
- * Pain and nociception are different phenomena. Pain cannot be inferred solely from activity in sensory neurons.
- * Through their life experiences, individuals learn the concept of pain.
- * A person’s report of an experience as pain should be respected.
- * Although pain usually serves an adaptive role, it may have adverse effects on function and social and psychological well-being.
- * Verbal description is only one of several behaviors to express pain; inability to communicate does not negate the possibility that a human or a nonhuman animal experiences pain.

Enkel oversikt-smertefysiologi

- Først må det skje en omgjøring av mekaniske, termiske og kjemiske potensielt vevsødeleggende stimuli til elektriske signal

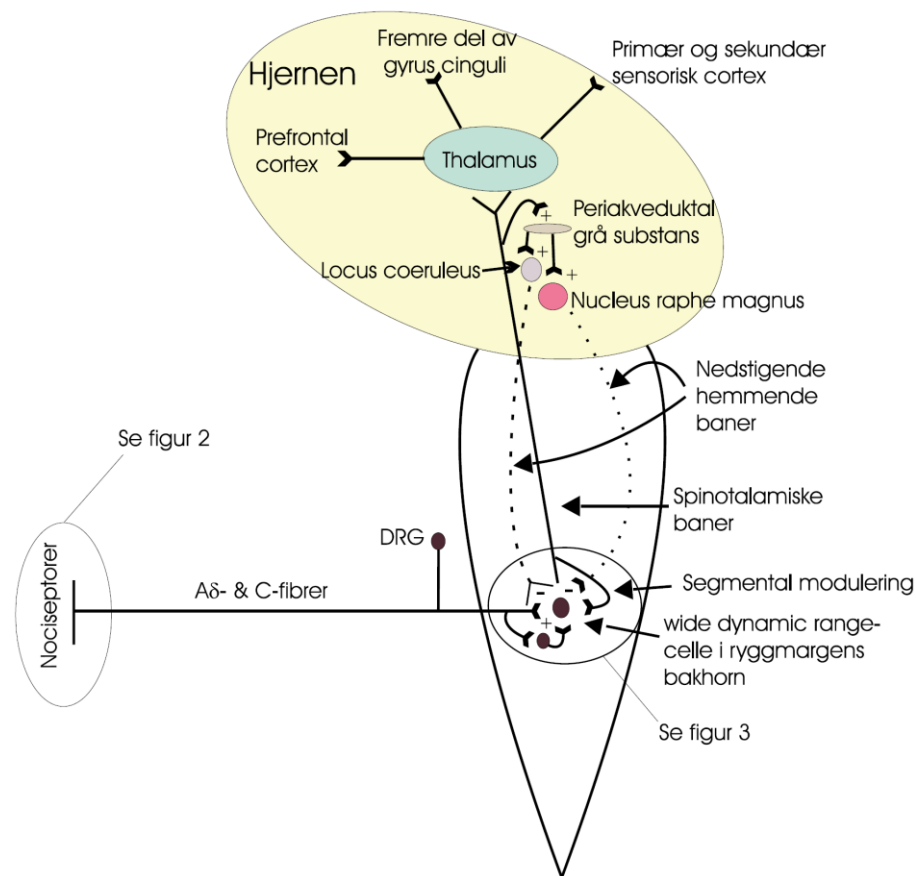
- =Transduksjon

- Ledning av elektriske signal i perifere nerver via ryggmargen til hjernen

- =Transmisjon

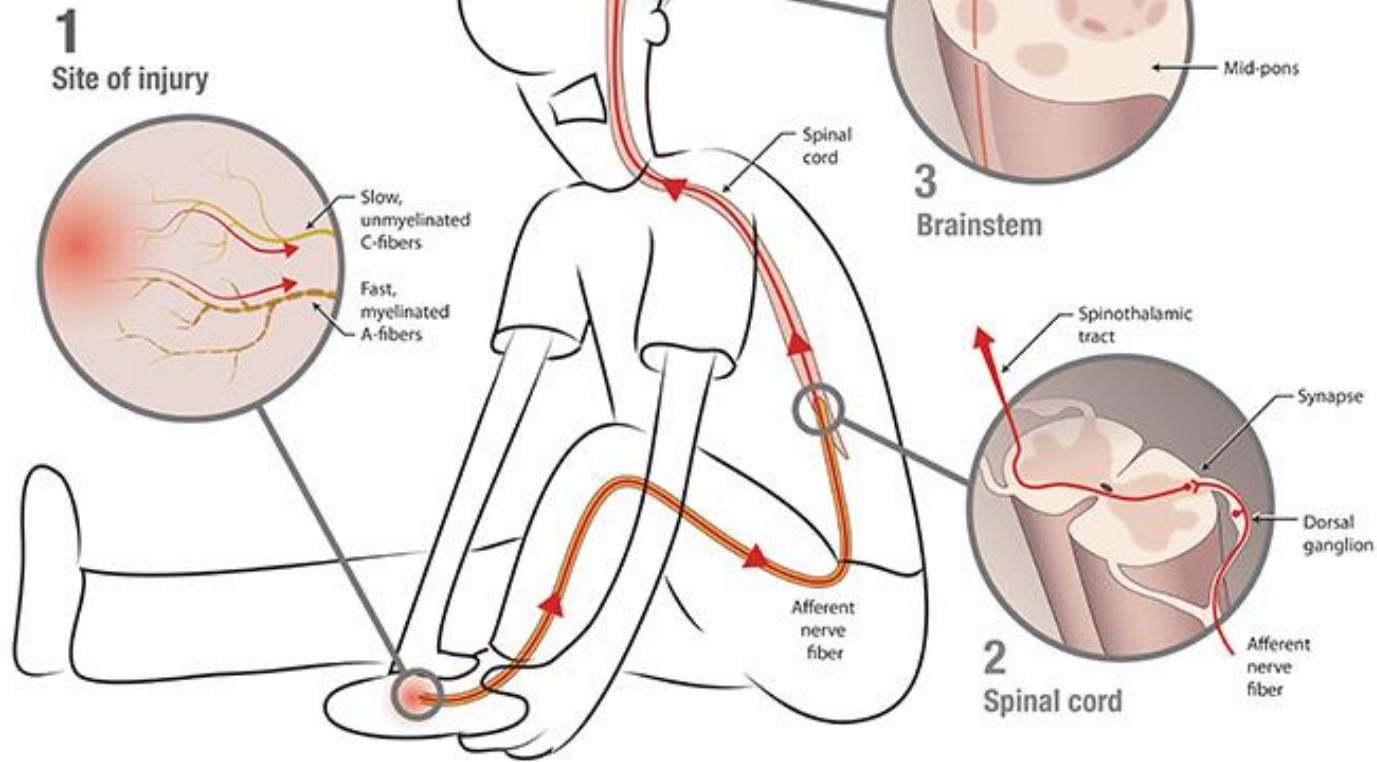
- I hjernen skjer selve smerteopplevelsen

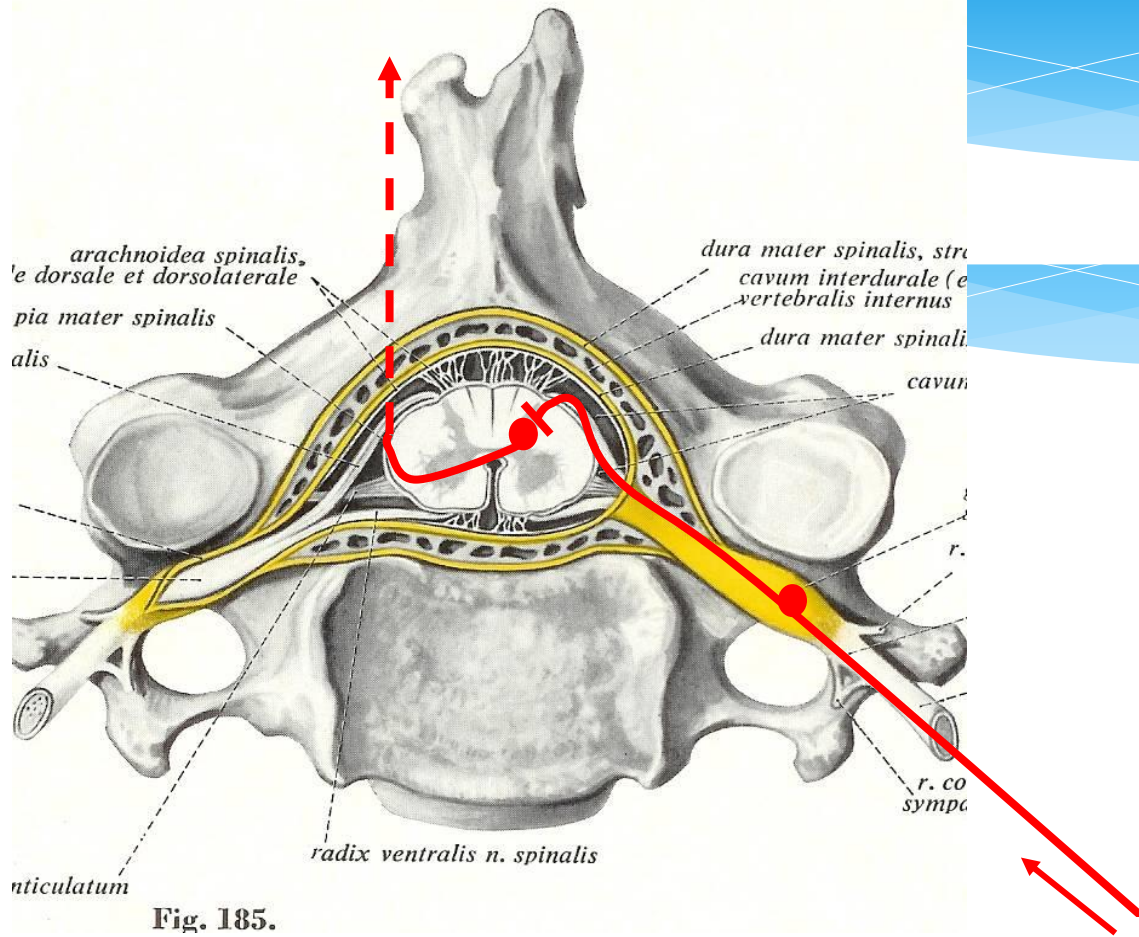
- =Persepsjon



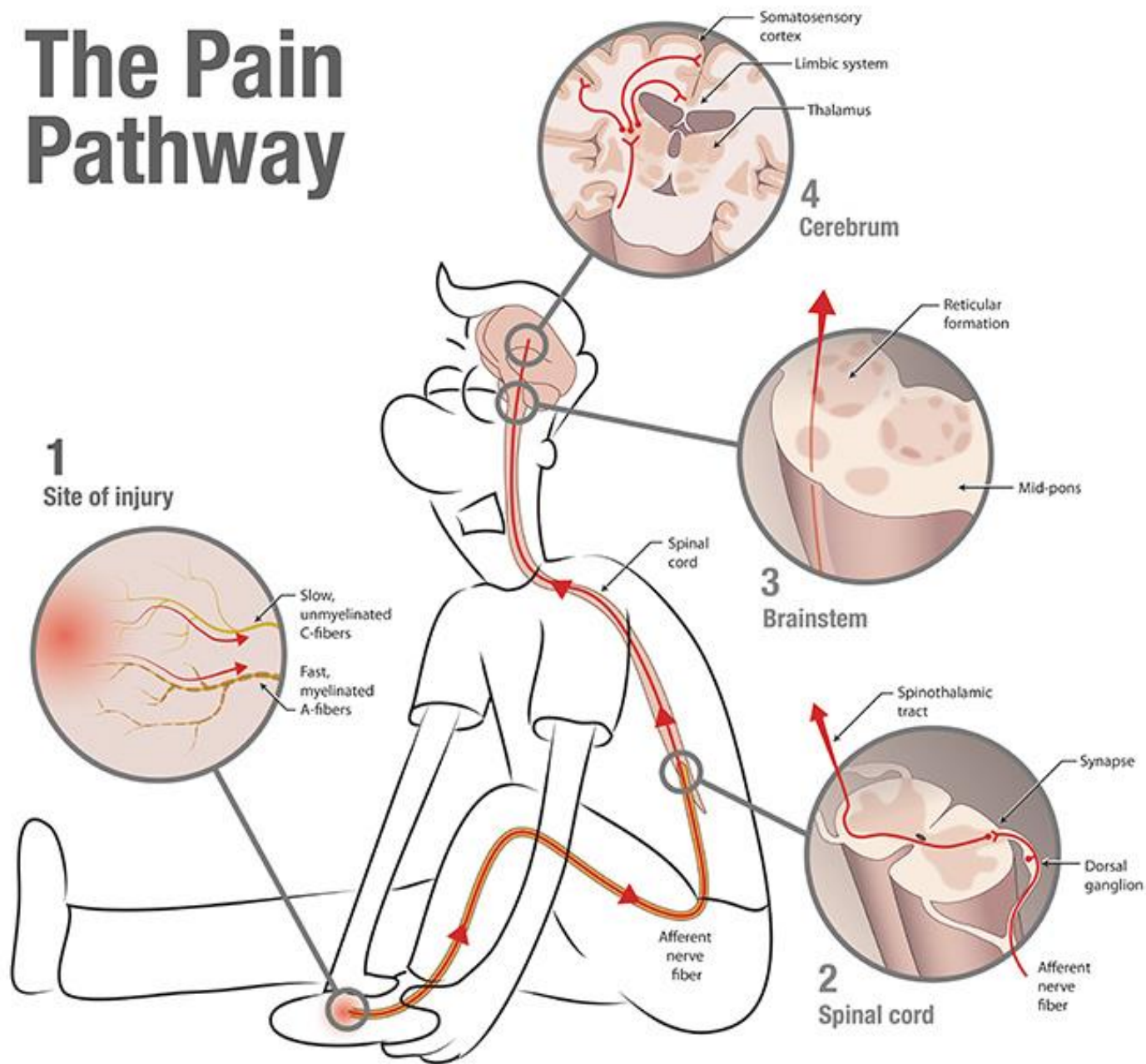
Figur 1 Enkel funksjonell neuroanatomisk skisse av det smertesensoriske system. DRG: dorsalrotsganglion, wide dynamic range celle: konvergent celle; mottar både smerte- og berøringsstimuli

The Pain Pathway





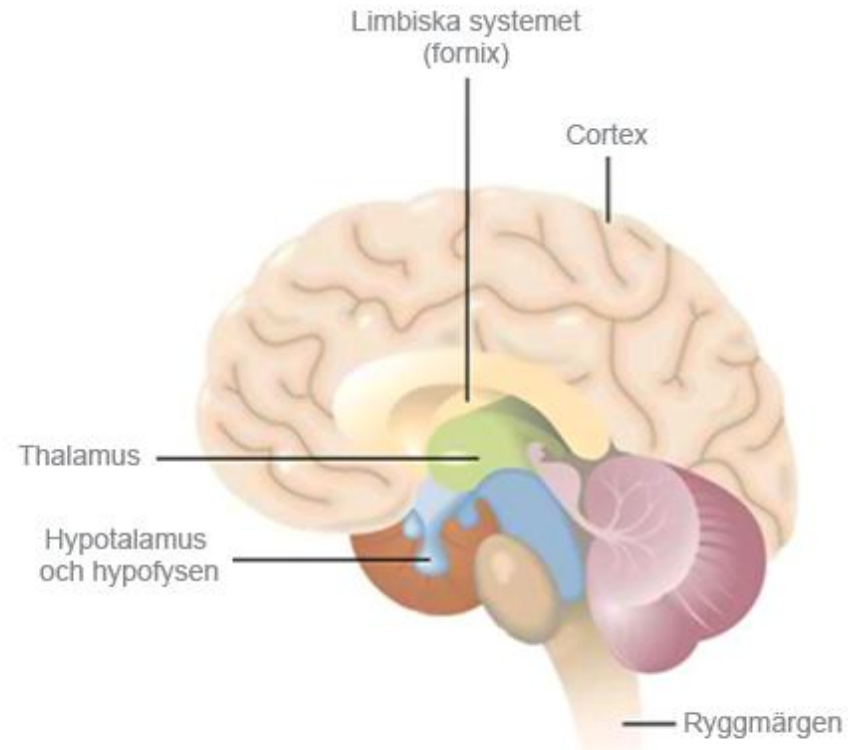
The Pain Pathway



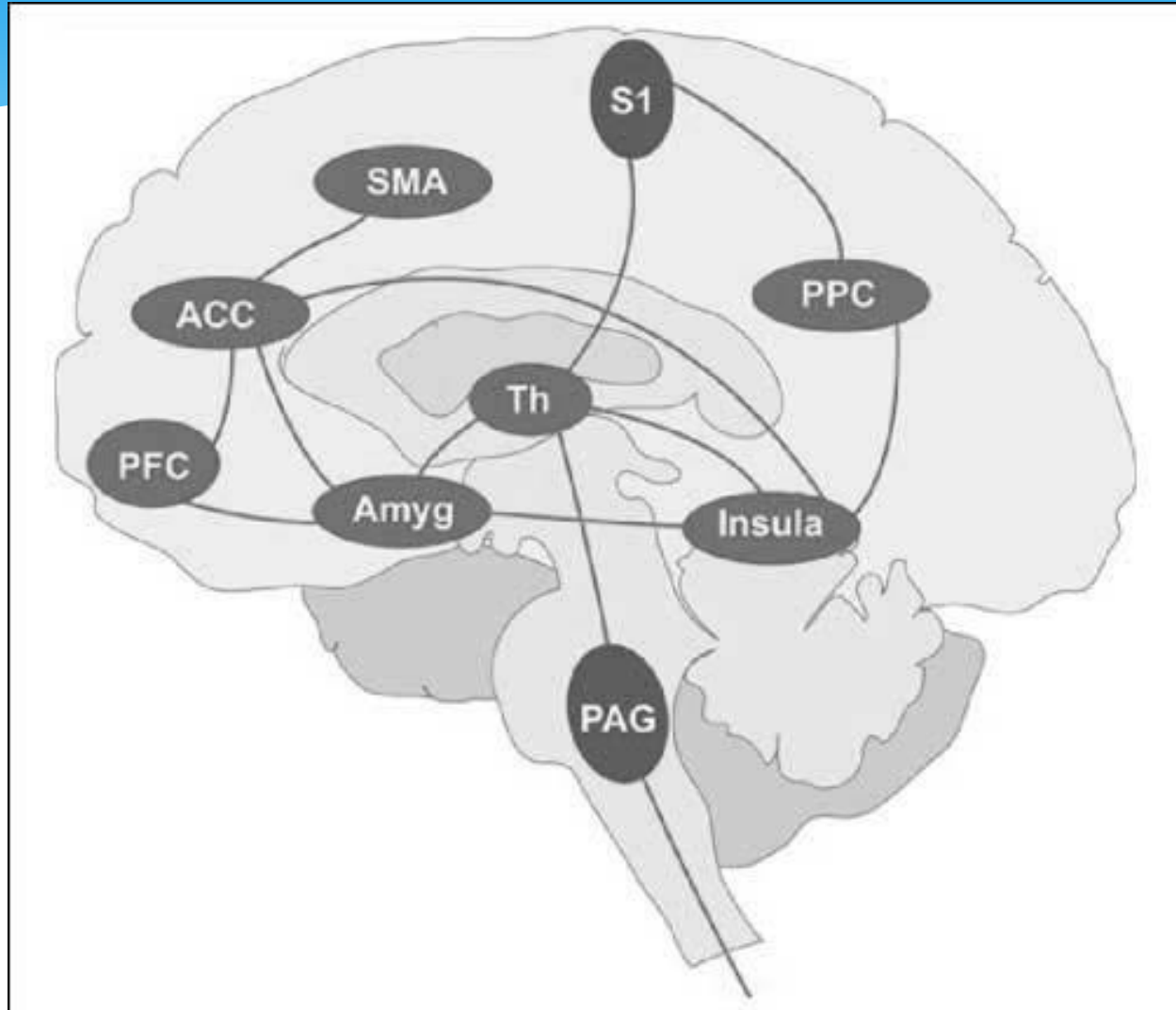
Hjernens rolle

Flere områder i hjernen som er med i smertepersepsjon dvs det er ikke et „smertesenter“:

- * Thalamus: spredning av signaler fra ulike områder i hjernen
- * Cerebral cortex: smertepersepsjon
- * Det limbiske systemet: emosjonelt innhold
- * PAG-substansen (Peri-Aqueductal Grey): nedadgående modulering av smerte



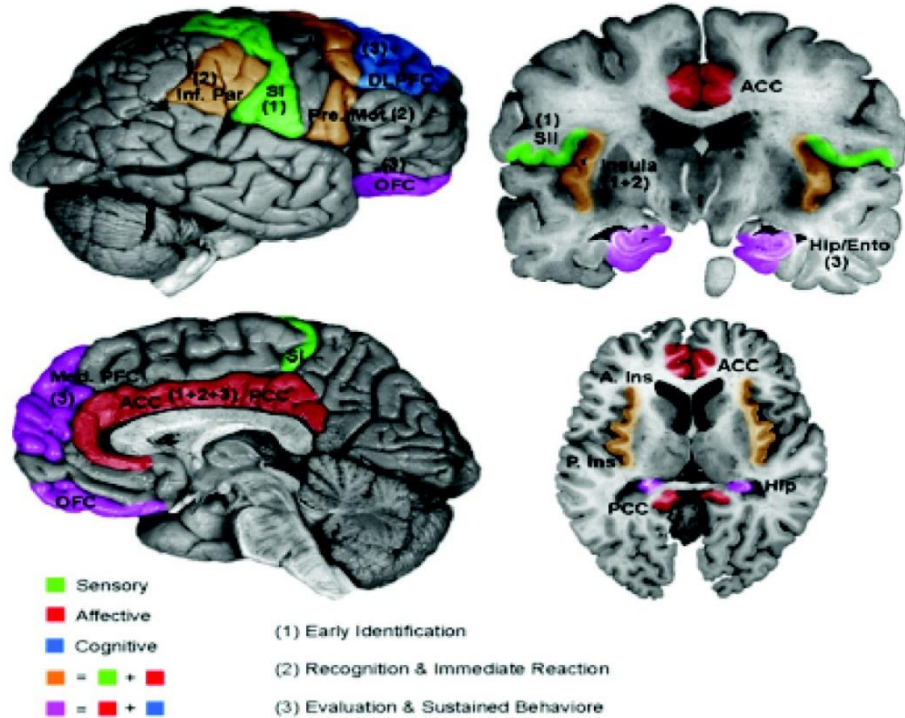
Ikke et «smertesenter», men flere områder som sannsynligvis er forbundet med forandre og utgjør en «smerte-matrix»



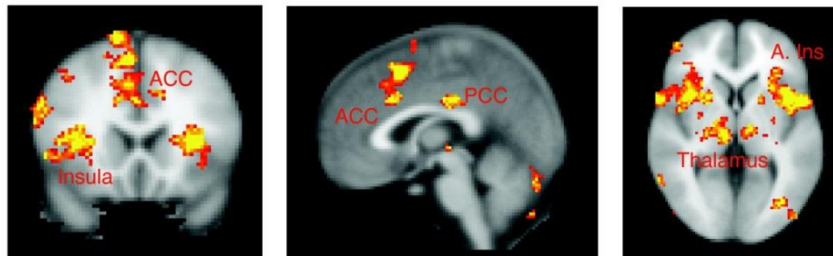
The pain matrix

Functional measures

A. Brain areas functionally related to pain processing.



B. Example of functional MRI response to painful stimulation.

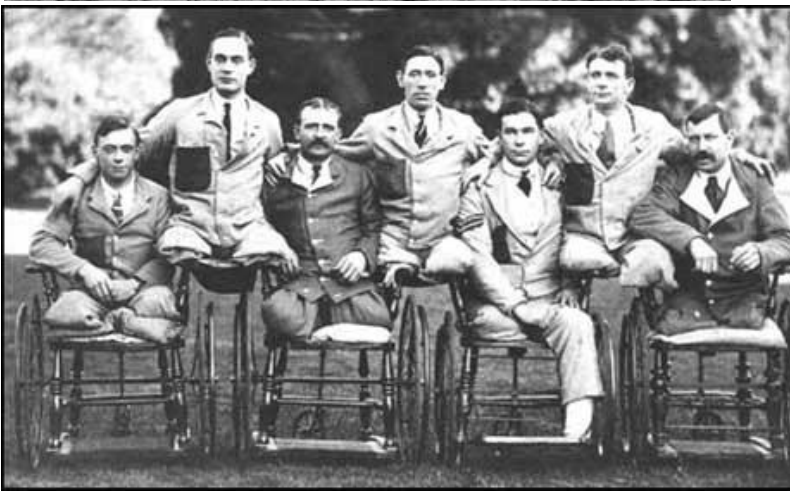


Smerte og Nosisepsjon

* **Nosisepsjon** er de elektriske signalene som oppstår ved aktivering av nosiseptorene og ledning av disse via de perifere nervene og ryggmargen til hjernen.

Smerte (IASP) er en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med, eller som ligner den assosiert med reell eller potensiell vevsødeleggelse.

Vanligvis er det samsvar mellom nosisepsjon og smerte, men det er mulig å ha mye nosisepsjon og ikke oppleve smerte og motsatt



Ulike typer smerte

* **Nosiseptiv smerte:**

- * Smerte som oppstår pga aktivering av nosiseptorene

* **Nevropatisk Smerte:**

- * Smerte som oppstår pga skade eller sykdom i det somatosensoriske nervesystemet
 - * Sentral
 - * Perifer

* **Nosiplastisk Smerte**

- * Smerte pga endret nosisepsjon tiltross for ingen åpenbar vevskade/nerveskade/sykdom (altså hverken nosiseptiv eller nevropatisk smerte)

* **Akutt Smerte**

* **Langvarig smerte:**

- * Smerte som varer mer enn 3 måneder
 - * pga uhelbredelig kreft og andre alvorlige sykdommer med kort (uker til måneder(år))
 - * Pga andre ikke-dødelige tilstander (med tilnærmet normal forventet levetid)

Ulike typer smerte

-Smertebehandling

* **Nosiseptiv smerte:**

- * «Vanlige smertestillende som paracet, NSAIDs, opioider etc

* **Nevropatisk Smerte:**

- * Medikamenter mot nevropatiske smerter (gabapentanoider (lyrica/neurontin), SNRIene (cymbalta/efexor), TCA (sarotex/Noritren))

* **Nosioplastisk Smerte**

- * Lite evidens for medikamentell effekt

* **Akutt Smerte (1)**

- * «alt»; alle typer Smertestillende medikamenter, perifere og sentrale blokader og i økende grad også ikke-medikamentelle tiltak
- * Alt som kan hjelpe pasienten å raskest mulig nå tilbake til best mulig funksjonsnivå.

A classification of chronic pain for ICD-11

Rolf-Detlef Treede¹, Winfried Rief², Antonia Barke^{3,4}, Qasim Aziz⁵, Michael I. Bennett⁶, Rafael Benoliel⁶, Milton Cohen⁷, Stefan Evers⁸, Nanna B. Finnerup⁹, Michael B. First¹, Maria Adele Giamberardino¹⁰, Stein Kaasa¹¹, Eva Kosek¹², Patricia Lavand'homme¹³, Michael Nicholas¹⁴, Serge Perrot¹⁵, Joachim Scholz¹⁶, Stephan Schug¹⁷,

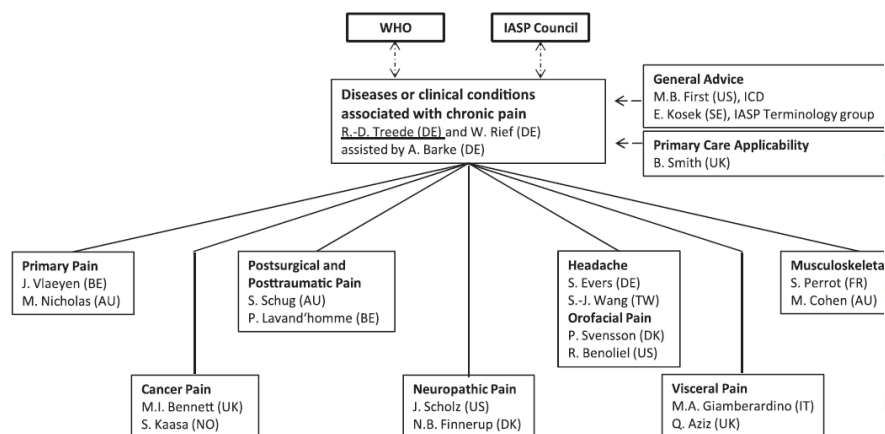


Figure 1. Organizational chart of Task Force, IASP, and WHO interactions. The IASP Task Force was created by the IASP council in consultation of the chairs (R.D.T. and W.R.) with WHO representatives in 2012. The Task Force reports to the IASP Council on an

Appendix Structure of the chapter on chronic pain

Chronic pain (persistent or recurrent pain lasting longer than 3 months)

1. Chronic primary pain
 - 1.1. Widespread chronic primary pain (including fibromyalgia syndrome)
 - 1.2. Localized chronic primary pain (including nonspecific back pain, chronic pelvic pain)
 - 1.x. Other chronic primary pain
 - 1.z. Chronic primary pain not otherwise specified
2. Chronic cancer pain
 - 2.1. Chronic pain due to cancer and metastases
 - 2.2. Chronic chemotherapy-induced pain (primary parent: chronic neuropathic pain)
 - 2.3. Chronic pain due to cancer surgery (primary parent: chronic postsurgical and posttraumatic pain)
 - 2.4. Chronic pain due to radiotherapy
 - 2.x. Other chronic pain related to cancer
 - 2.z. Chronic cancer pain not otherwise specified
3. Chronic postsurgical and posttraumatic pain
 - 3.1. Chronic postsurgical pain
 - 3.2. Chronic posttraumatic pain
 - 3.x. Other chronic postsurgical and posttraumatic pain
 - 3.z. Chronic postsurgical and posttraumatic pain not otherwise specified
4. Chronic neuropathic pain
 - 4.1. Peripheral neuropathic pain
 - 4.2. Central neuropathic pain
 - 4.x. Other neuropathic pain
 - 4.z. Neuropathic pain not otherwise specified
5. Chronic headache and orofacial pain
 - 5.1. Chronic primary headaches*
 - 5.2. Chronic secondary headaches*
 - 5.3. Chronic orofacial pains†
 - 5.z. Headache and orofacial pain not otherwise specified*
6. Chronic visceral pain
 - 6.1. Chronic visceral pain from persistent inflammation
 - 6.2. Chronic visceral pain from vascular mechanisms
 - 6.3. Chronic visceral pain from obstruction/distension
 - 6.4. Chronic visceral pain from traction/compression
 - 6.5. Chronic visceral pain from combined mechanisms
 - 6.6. Chronic visceral pain referred from other locations
 - 6.7. Chronic visceral pain from cancer (primary parent: chronic cancer pain)
 - 6.8. Functional or unexplained chronic visceral pain (primary parent: chronic primary pain)
 - 6.x. Other chronic visceral pain
 - 6.z. Chronic visceral pain not otherwise specified
7. Chronic musculoskeletal pain
 - 7.1. Chronic musculoskeletal pain from persistent inflammation

¹Sciences, University of Dundee, Scotland, ²Section of Clinical Oral Physiology, School of Dentistry, Aarhus University, Denmark, ³Department of Dental Medicine, Karolinska Institute, Huddinge, Sweden, ⁴Research Group Health Psychology, University of Leuven, Leuven, Belgium, ⁵Department of Clinical Psychological Science, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands, ⁶The Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital and Faculty of Medicine, National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan

*Corresponding author. Address: Klinische Psychologie und Psychotherapie, Fachbereich Psychologie, Philipps-Universität Marburg, Gutenbergstraße 18, 35037 Marburg, Germany. Tel.: +49 (0)6421 282-4045; fax: +49 (0)6421 282-8904. E-mail address: abarke@gwdg.de (A. Barke).

PAIN 156 (2015) 1003–1007

© 2015 International Association for the Study of Pain. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 3.0 License, where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000180>

priority to pain etiology, followed by underlying pathophysiological mechanisms, and finally the body site. Developing this multilayered classification was greatly facilitated by a novel principle of assigning diagnostic codes in ICD-11, termed “multiple parenting.” Multiple parenting allows the same diagnosis to be subsumed under more than 1 category (for a glossary of ICD terms refer to **Table 1**). Each diagnosis retains 1 category as primary parent, but is cross-referenced to other categories that function as secondary parents.

The new ICD category for “Chronic Pain” comprises the most common clinically relevant disorders. These disorders were divided into 7 groups (**Fig. 1**): (1) chronic primary pain, (2) chronic cancer pain, (3) chronic postsurgical and postsurgical pain, (4) chronic neuropathic pain, (5) chronic headache and orofacial pain, (6) chronic visceral pain, and (7) chronic musculoskeletal pain. Experts assigned to each group are responsible for the definition of diagnostic criteria and the selection of the diagnoses

Behandling av langvarig non-malign smerte

-NB: Økt funksjon (fysisk og/eller psykisk) er hovedmålet

Behandling ved langvarig non-malign smerte

▭ NB: Økt funksjon (fysisk og/eller psykisk) er hovedmålet

* Medikamenter

- * Ikke-opioide anagetika (paracetamol, NSAIDs/COXiber)
- * Medikamenter mot nevropatiske smerter (Antiepileptika, TCA/SNRI, gabapentanoidene)
- * Opioider

* Ikke-medikamentelle tiltak

- * Avledning, Avspenning, (Hypnose)
- * TENS, Triggerpunktsbehandling, CognitiveBehaviouralTherapy (spesielt Acceptance and Commitment Therapy), «Mindfulness»
- * Blokader/intervensjon
- * Livstilsendringer (vektreduksjon, økt fysisk aktivitet, røykeslutt etc)

Anestesiologiske/Nevrokirurgiske teknikker

- * • Regionale nerveblokader
- * • Systemiske blokader (lokanest. iv)
- * • Sympaticusblokader (guanetidin
- * regionalt, g. stellatumblokade, fentolamin
- * iv..)
- * • (Perkutan nervestimulering)
- * • Termolesjoner (radiofrekvens-denervering,
- * kryobehandling)
- * • SCS (ryggmargstimulering)

Seksjon Smertebehandling og Palliasjon

- * **Poliklinikk for pasienter med langvarig non-malign smerte** (leger(anestesi/fysmed, psykologer, fysioterapeuter)
 - * Henvisning fra fastlege
- * Akutt smerteteam (leger (anestesi/fys med), sykepleiere, psykologer og fysioterapeuter)
 - * Tilsynsforespørsel via dips
- * Palliativt team (leger (anestesi/onkolog/gynekolog/lungelege), sykepleiere, prest, sosionom, fysioterapeut, psykologer)
 - * Henvisning via Dips

Addressing the Opioid Epidemic — Opportunities in the Postmarketing Setting

Bruce M. Psaty, M.D., Ph.D., and Joseph O. Merrill, M.D., M.P.H.

The Food and Drug Administration (FDA) recently developed a multipart action plan in response to the opioid epidemic.¹ As part of that initiative, it invited recommendations from the National Academy of Medicine about a regulatory framework that might allow public health considerations to be factored into drug-approval decisions. The FDA, however, may already be able to take some public health–related actions in the postmarketing setting, including those related to the generation of evidence and the regulation of marketing.

The preapproval evaluation of drugs is meant to ensure that they are safe and effective for their intended use. Nonetheless, widespread use of approved drugs often leads to identification of safety issues, including rare adverse events that may not be detected in preapproval trials. Black-box warnings are not uncommon, and a small percentage of drugs are withdrawn from the market. Prescription opioids, however, are outliers when it comes to safety: since 1999, they have been implicated in 165,000 overdose deaths.

By the mid-20th century, legal restrictions on opioid prescribing had led to widespread undertreatment of pain. In the late 1980s and early 1990s, it was argued “largely on moral grounds” that opioids should be available for chronic pain.² The management model that was adopted was based on the success of opioids for acute and end-of-life pain: a

“titrate-to-effect” principle was applied, and a numerical rating became the chief metric. Pain came to be known as the “fifth vital sign.”

In this setting, the combination of aggressive marketing of prescription opioids by manufacturers, promotion by marquee professors, and endorsement by pain societies contributed to a cultural transformation. The long-standing convention of trying to avoid opioids for chronic pain gave way to a new culture in which the drugs were favored for chronic noncancer pain, despite a lack of evidence to support their use.

A 2009 article summarized the promotion of OxyContin (oxycodone) by Purdue Pharma between 1996 and 2001.³ Those efforts included hosting 40 all-expenses-paid speaker-training conferences for 5000 practitioners, as well as 20,000 pain “education” programs. Purdue used physician profiling to target high-volume opioid prescribers with sales representatives who were encouraged by a generous bonus system. Branded promotional items and free starter coupons for patients were available. The company also misrepresented the addiction risk posed by OxyContin in its materials for patients and physicians.³

The campaign paid off: annual sales increased from \$48 million to \$1.1 billion. Misleading statements about addiction risk amounted to misbranding, and they eventually cost the manufacturer and executives \$634 million

in fines. But evidence-based treatment for opioid addiction in patients whose addictions derived from treatment for chronic pain has been slow to emerge. And promotional efforts continue — even now, a manufacturer’s coupon for 80% off OxyContin is available online.

In the United States, direct-to-consumer advertising promoting “a pill for every ill” has helped create an epidemic of prescription-drug use, with U.S. sales reaching \$425 billion in 2015. As part of that trend, a whole generation of physicians was trained to turn readily to opioids when patients talked about pain. Between 1999 and 2009, both opioid sales and opioid-related deaths increased fourfold. In the process, some clinics unintentionally became pill mills. At our clinic in Seattle, the low threshold for prescribing opioids attracted some young, healthy drug users who considered it an easy place to obtain narcotics.

Even today, the risk-benefit profile of opioids used for chronic pain remains unknown. A recent review identified no studies lasting longer than 1 year that evaluated pain, function, or quality of life as a primary outcome.⁴ The harms associated with opioid use, however, are well documented and often dose-dependent. They include abuse, addiction, hyperalgesia, overdose, fracture, pneumonia, erectile dysfunction, motor vehicle crashes, cardiovascular events, and death. Drug labels need to point clearly to the known

Opioidkrisen i USA

- * Antall amerikanere som dør av opioidoverdose årlig har økt fra ca 5000 i 2000 til ca 60000 i 2017. Tilsvarende ca 160 personer hver dag.
- * Til sammenligning dør 9000 årlig i hele Europa
- * Til sammenligning dør det i trafikken ca 30 000 og det samme av skyteepisoder årlig i USA.

- * For første gang på 100 år falt forventet levealder i USA i perioden 2014 (78,8 år), 2015 (78,7 år), 2016 og 2017 (78,5 år).



FOTO: BRIAN SNYDER / REUTERS

BILDETEKST 

**NEW YORK (Aftenposten):
Narkoepidemien i USA nådde en ny topp i 2017. Dødstallene har steget til katastrofale høyder gjennom to tiår. Nå vil president Trump at noen skal bli holdt ansvarlig.**



11:14 84%
nrk.no/urix/pa-innsiden-av-c

NRK Logg inn

Urx
TV-sendinger fra Urx Radiosendinger fra Urx på lørdag

På innsiden av opioidkrisen i USA

MARTINSBURG, WEST VIRGINIA (NRK): Det finnes knapt noen som ikke er berørt av narko-krisen i det lille samfunnet i en av de hardest rammede delstatene i USA. NRK besøkte en familie der tre generasjoner har blitt avhengige.



Dawn Mason ble avhengig av medisinene hun fik... [Vis mer](#)

Veronica Westhrin Korrespondent, USA

Oppsummert om situasjonen i Norge per i dag



The screenshot shows a mobile news article from NRK. The status bar at the top indicates 4G LTE, 33% battery, and 21:13. The article is titled "FRYKTER OPIOID-KRISE I NORGE: Smertestillende fra legen ble starten på et rushelvete". It includes two images: a person's back and a hand holding pills. The text discusses the use of strong opioids and the risk of an opioid crisis.

Forsiden > Nyheter > Innenriks

FRYKTER OPIOID-KRISE I NORGE:
Smertestillende fra legen ble starten på et rushelvete



AVHENGIG AV LEGEMIDDEL: Smertebehandling for gallestein førte til ta «Trine» ble rusavhengig. Rusen ødela en stor del av livet hennes. Foto: Privat/Scanpix

Bruken av sterkt avhengighetsdannende opioider øker kraftig, og legemidler forårsaker flere overdosedødsfall enn heroin. Ekspertene advarer mot en opioid-krise.

Annonse:



MERKEVARE-

- * Ingen «krise» enda, men
- * «4-dobling» i foreskrivning av tramadol og «7-dobling» i foreskrivning av oksykodon siste 10 år
- * Økende funn av oksykodon og fentanyl i blod hos de som overdoserer (Rapport fra Seraf – Senter for Rus og Avhengighetsforskning, 2018)

Ny veileder fra Hdir:

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-veileder-i-bruk-av-opioider-ved-langvarige-ikke-kreftrelaterte-smerter>

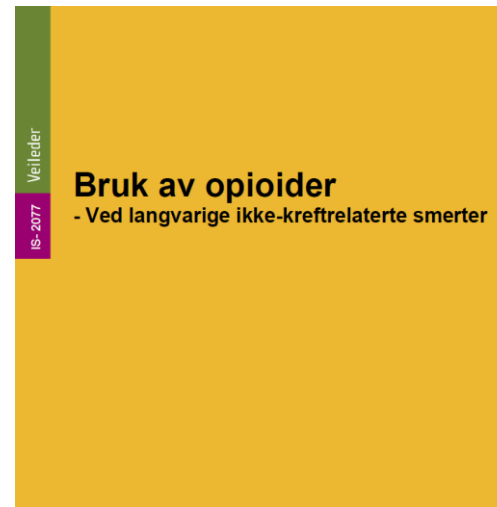
Terapi anbefaling:



Bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander

...

Opioider ved langvarig, non-malign smerte



1	Om veilederen (Topptekst)	4		
1.1	Innledning	4		
1.2	Bakgrunn for veilederen	6		
1.3	Overordnende anbefalinger	7		
1.4	Rettslig grunnlag for veilederen	8		
2	Grunnleggende emner	9		
2.1	Definisjoner	9		
2.2	Forekomst og klassifisering av langvarig smerte	12		
2.3	Omfang av legalt opioidbruk i Norge	14		
2.4	Relevant klinisk farmakologi	15		
2.5	Farer og bivirkninger	19		
2.6	Skifte av opioider	20		
3	Før oppstart av opioidbehandling	21		
3.1	Alternativer til opioider	21		
3.2	Seleksjon av pasienter	23		
3.3	Eldre pasienter	24		
3.4	Yngre pasienter	25		
3.5	Somatisk komorbiditet	26		
3.6	Pasienter med psykiske problemer og lidelser	27		
3.7	Pasienter med ruslidelse	28		
3.8	LAR-pasienter	29		
3.9	Pasienter som har langvarige smerter etter vellykket kreftbehandling	30		
3.10	Gravide og ammende	31		
4	Ved oppstart av behandling	32		
4.1	Definere felles behandlingsmål	32		
4.2	Informasjon og kommunikasjon	33		
4.3	Provebehandling	34		
4.4	Svake, kortvirkende opioider	35		
4.5	Sterke, lengevirkende opioider	36		
4.6	Kortvirkende vs. lengevirkende opioider	37		
4.7	Flere opioider samtidig?	39		
4.8	Plan for smertetopper og forverring	40		
4.9	Ikke-aktuelle opioidbehandlingsregimer	41		
5	Spesielle utfordringer	42		
5.1	«Andregangs-resepten»	42		
5.2	Når dosene blir høye	44		
5.3	Vurdering av problemer	45		
5.4	Nedtrapping	46		
5.5	Omlagging til et mer strukturert opplegg	47		
5.6	Henvising	48		
5.7	Bilkjøring	49		
5.8	Opioidbehandling iverksatt av andre	50		
5.9	Mistanke om uforsvarlig foreskriving	51		
6	Aktører/samarbeidspartnere	52		
6.1	Fastleges rolle	52		
6.2	Tverrfaglige smerteklinikkens rolle	53		
6.3	Rollen til spesialistene i somatisk medisin	54		
6.4	Psykologer, psykiatere og DPS	55		
6.5	Farmasøyt	56		
6.6	Tverrfaglig spesialisert behandling av rusmiddelproblemer – TSB	57		
6.7	HELFO	58		
7	Verktøykasse	60		
7.1	Pasientinformasjon	60		
7.2	Evalueringsverktøy	61		
7.3	Forenklet tabell for konvertering	62		
7.4	Opioidavtale	63		
7.5	Nedtrappingsregime av opioider der pasientene frykter mer smerte samt abstinens	64		
7.6	Dekning av A- og B-preparater på blå resept	65		
8	Kort versjon (Topptekst)	66		
9	Love og regler (Topptekst)	68		
10	Vurdering av administrative og økonomiske konsekvenser	70		
11	Referanser	71		

Seleksjon av egnete

De fleste som oppsøker helsevesenet pga av langvarige smerter skal ikke ha kontinuerlig medikamentell behandling, og slett ikke fast bruk av opioider.

smertemestring.

Hvis det er behov for mer strukturert behandling, er ikke medikamentell

kortvirkende, svake opioider og man velger å øke dosen utover minste dødkontinuerlig dose.

I hovedsak er det bare de som har sterke smerter med påvisbar somatisk årsak, som artrose og ved noen nevropatiske smertetilstander, som bør få opioider.

Pasientens livskvalitet og fysiske og psykiske funksjonsevne må være vesentlig redusert på grunn av smertetilstanden.

- Pasientens livskvalitet og fysiske og psykiske funksjonsevne må være vesentlig

- Når smerter som behandles med opioider vedvarer lenger enn forventet, bør man etter gjentatte rekvireringer nøye revurdere pasientens smertesituasjon, funksjon,

Pasienter med uspesifiserte smertetilstander og alvorlige psykososiale problemer må ikke starte slik behandling.

hypnotika bør slutte med slik medikasjon før de begynner med langtidsbehandling med opioider.

- Hvis annen lege enn pasientens faste lege vurderer slik behandling, må dette drøftes med fastlegen på forhånd.

utannat per døgn, må de samme overveielserne gjøres som hvis man velger å skifte over til lengevirkende, sterke opioidpreparater

Hvis annen lege enn pasientens faste lege vurderer slik behandling, må dette drøftes med fastlegen på forhånd.

vise om pasienten får endret livskvalitet og bedret fysisk, psykisk og sosial funksjon og meningsfylt smertelindring.

- Man må på forhånd ha definert kriterier for både å fortsette behandlingen og å trappe ut behandlingen etter prøveperioden. Bedret funksjonsnivå er ofte viktigere enn bedre smertelindring.

Oppfølging av opioidbehandling

problematiske opioidbruk.

- Tilstrekkelige hyppige kontroll- og vurderingsintervaller avtales.
- En godt informert pasient må være medansvarlig for overvåking av virkning og bivirkninger og for kontroll og oppbevaring av resepter og medikament.
- Hvis pasienten angir sterke smerter til tross for at dosen er økt til 100 mg morfin-

En prøvebehandling på 4-8 uker med et godt planlagt og kontrollert opioidregime kan vise om pasienten får endret livskvalitet og bedret fysisk, psykisk og sosial funksjon og meningsfylt smertelindring.

har utilstrekkelig effekt, kan det mest hensiktsmessige være å starte direkte med lengevirkende, sterke opioider i stedet for kortvirkende.

- Det er trolig minst risiko for problematisk opioidbruk når man starter med lavest mulig

opioidbehandling bør avsluttes. Det kan være aktuelt med vurdering og kvalifisert behandling av tverrfaglig smertesenter på universitetspsykehus eller ved en rusmedisinsk enhet.

Om dosejustering til et på forhånd avtalt rimelig nivå ikke gir ønsket effekt eller det

Fortsatt behandling med opioider forutsetter at pasienten kan vise til økt fysisk, psykisk og sosial funksjon og bedre livskvalitet.

terapisvikt heller føre til nedtrapping av behandlingen enn til opptrapping av dosene.



Spørsmål?

Lars.jorgen.rygh@helse-bergen.no