

Den Nationale Rekommandationsliste

Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter [høringsversion]

IRF

2017

Indholdsfortegnelse

Indledning	3
Emneafgrænsning	5
Opioider, langtidsvirkende	7
Oxycodon og naloxon	18
Non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID)	20
Paracetamol	37
Relevante nationale behandlingsvejledninger	40
Ændringslog	41
Forfattere	42
Juridiske forhold	43
Referencer	44
Ordliste	51
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	54
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	58
Bilag 3: Samlet afgrænsning af NRL vedrørende smertebehandling	61

Indledning

Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en specialistgruppe under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål (Bilag 1), en dokumenteret litteratursøgning (Bilag 2), gennemgang af evidens for lægemidlers effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer herunder relevante patientpræferencer.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupper, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for den enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Ligeledes er ikke-rekommanderede lægemidler ikke nødvendigvis ligeværdige. Baggrundsnotatet vil blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevante for baggrundsnotatet. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL. Du kan læse mere om metoden [her](#).

Om baggrundsnotat om farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Dette baggrundsnotat i den Nationale Rekommandationsliste (NRL) vedrører farmakologisk behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter i almen praksis. Baggrundsnotatet omfatter fire forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper: 1) opioider, 2) kombinationspræparat med oxycodon og naloxon, 3) non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) og 4) paracetamol.

Der er generelt sparsom evidens for et gunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger for lægemiddelgrupperne omfattet af denne NRL hos patienter med kroniske nociceptive smerter. Non-farmakologiske tiltag bør være en central del af smertebehandlingen ved kroniske nociceptive smerter, og farmakologisk behandling bør aldrig stå alene. At et lægemiddel rekommanderes i særlige tilfælde skal forstås således, at det er usikkert, om det er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidlet. Behandlende læge bør drøfte forholdet mellem den forventede effekt af behandlingen vs. bivirkninger med patienten

inden opstart. Nogle patienter vil på den baggrund ønske behandling mens andre vil fravælge det.

NRL vedrørende smertebehandling er samlet planlagt til at omfatte fem separate baggrundsnotater omfattende fem forskellige tilstande: kroniske nociceptive smerter, akutte nociceptive smerter, neuropatiske smerter, anfaldsvise viscerale smerter og vedvarende viscerale smerter. For specifikation af afgrænsningen af den samlede NRL vedr. smertebehandling henvises til Bilag 3 og for specifikation af afgrænsningen af patientpopulationen for dette baggrundsnotat omhandlende kroniske nociceptive smerter henvises til afsnittet om emneafgrænsning.

Generelt om præsentation af evidens i den Nationale Rekommandationsliste vedr. smertebehandling

For at lette fortolkning af den kliniske relevans er evidens vedrørende effekt (smertereduktion og funktionsevne) hvor det er muligt præsenteret som absolutte forskelle på enten en visuel analog skala (10 punkter, forkortet VAS10) eller en WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)-skala for funktionsevne (10 punkter, forkortet WOMAC10). Med mindre andet står anført er de gennemsnitlige standardiserede forskelle (standardized mean differences, SMDs) fra eksisterende metaanalyser tilbagetransformeret til absolutte forskelle vha. hhv. en median poolet standard deviation (SD) på 2,5 cm på en VAS10 og 2,1 cm på en WOMAC10 på baggrund af tidligere fund i store studier af osteoartrose (OA)^{1,2}. Hvor relative mål for effekt eller bivirkninger i den originale publikation er anført uden præsentation af tilhørende absolutte mål i den citerede publikation, er de relative mål som led i dette baggrundsnotat omregnet til 'number needed to harm' (NNH) eller 'number needed to treat' (NNT) som beskrevet i Cochrane Handbook³⁻⁵. Alle NNH og NNT rapporteres i overensstemmelse hermed rundet op til nærmeste hele tal⁶. Generelt er NNH og NNT ikke beregnet for ikke statistisk signifikante relative mål.

I tråd med den generelle metode for NRL rapporteres såvidt muligt placebokorrigerede effekt- og bivirkningsmål mhp. at isolere effekten af det undersøgte lægemiddel vs. placebo. Det vil sige, at placeboeffekten er fratrasket de rapporterede mål, hvilket betyder for eksempelvis smerte-reduktion, at den faktiske smertereduktion af førnævnte årsag kan være større end den rapporterede forskel.

Emneafgrænsning

Patientgruppe

Dette baggrundsnotat i NRL omfatter patienter med non-maligne smerter af nociceptiv karakter (se Bilag 3 for nærmere definition af nociceptiv smerte) med en varighed på mindst seks måneder, og hvor den farmakologiske behandling varetages i almen praksis. I almen praksis vil dette fx være patienter med OA eller kroniske lænderygsmærter men ikke inflammatoriske ledsygdomme (specialistbehandling).

NRL vedr. kroniske nociceptive smerter omfatter ikke smerter i relation til migræne (hertil henvises fx til det eksisterende [referenceprogram fra Dansk Hovedpineforening](#)), cancerrelaterede smerter og smerter ved øvrige palliative tilstande, idet den kliniske håndtering er væsentligt forskellig fra populationen omfattet af dette baggrundsnotat, samt smerter som led i kroniske smertesyndromer, herunder smerter ved funktionelle lidelser, for hvilke der henvises fx til [Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje vedr. generaliserede smerter](#). NRL vedr. kroniske nociceptive smerter omfatter ikke brug af opioider til smertetilstande hos patienter i substitutionsbehandling (hertil henvises til Sundhedsstyrelsens [Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin](#)).

I tilfælde af blandingstilstande, hvor kroniske smerter af både neuropatisk og nociceptiv karakter indgår, henvises til baggrundsnotatet vedr. neuropatiske smerter for rekommandationer mht. sekundære analgetika (tricykliske antidepressiva, serotonin noradrenalin genoptagelses hæmmere [SNRI], antiepileptika og lidokain).

Lægemidler

Lægemiddelgrupper vedrørende smertebehandling omfattet af NRL er de, hvor specialistgruppen vurderer, at behandling i høj grad kan påbegyndes i almen praksis, dvs.: 1) opioider, 2) kombinationspræparat med oxycodon og naloxon, 3) non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) og 4) paracetamol.

For opioider vurderes i dette baggrundsnotat tabletter i depotformuleringer samt plastre, ud fra en antagelse i specialistgruppen om, at smertebehandling hos patienter med kroniske nociceptive smerter bør tage udgangspunkt i en stabil døgndækkende behandling med depotpræparater. Korttidsvirkende præparater bør hos patienter med kroniske nociceptive smerter reserveres til akutte forværringer oveni en eksisterende kronisk smertetilstand. Rekommandationer vedr. lægemiddelgrupper anvendt ved førnævnte akutte forværringer oveni en eksisterende kronisk smertetilstand, herunder fx injektionsbehandling, vil blive behandlet i NRL vedr. akutte nociceptive smerter.

Behandling med følgende lægemiddelgrupper er ikke omfattet af dette baggrundsnotat:

- medicinsk cannabis (ikke godkendt som lægemidler men indgår i forsøgsordning omfattet af særskilt vejledning udstedt af Lægemiddelstyrelsen)
- THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) - holdige lægemidler (vurderes ikke, da størsteparten af behandlingen foregår i specialistregi)

- hyaluronsyre (specialistbehandling)
- glucosamin (specialistgruppen vurderer, at det ikke bør anvendes i behandlingen af smerter i almen praksis pga. manglende dokumentation for effekt)
- sekundære analgetika (det er specialistgruppens samlede vurdering, at der ikke er grundlag for anvendelse til patienter med rene kroniske nociceptive smertetilstande uden neuropatisk komponent, da det ikke anbefales i internationale smertevejledninger; for anvendelse i relation til smertetilstande med neuropatisk komponent, henvises til NRL for neuropatiske smerter og i relation til generaliserede smertetilstande til [Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje vedr. generaliserede smerter](#))
- kombinationspræparater med NSAID og misoprostol (hertil henvises til NRL for ulcus og profylakse mod NSAID-induceret ulcus)

Doser

Der er generelt for de anførte doser ikke tale om en konkret dosisvejledning til behandling.

For opioider anføres ækvianalgetiske døgndoser, som er fastsat med udgangspunkt i fire eksisterende tabeller over morfinækvivalens⁷⁻¹⁰ samt på basis af specialistgruppens kliniske erfaring. Det primære formål har været at angive en dosis, der efterfølgende kan bruges som udgangspunkt for en prissammenligning af de forskellige lægemidler. Fastsættelse af ækvianalgetiske opioiddoser er generelt forbundet med en vis usikkerhed. Ved stor usikkerhed eller diskrepans er der angivet et interval.

For de øvrige analgetika, herunder kombinationspræparater, er der anført en 'vurderet dosis', som repræsenterer den dosis specialistgruppen vurderer, at størstedelen af patienterne i en almen praksis population ville skulle behandles med, og som derved kan bruges som udgangspunkt for en prissammenligning.

Opioider, langtidsvirkende

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30 mg	60 mg
hydromorphon	PO/SR	4 mg	8 mg
oxycodon	PO/SR	15 mg – 20 mg	35 mg (30 mg – 40 mg)
fentanyl ^a	PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorphin ^a	SL	0,4 mg – 0,6 mg	1,0 mg (0,8 mg – 1,2 mg)
	PL	20 µg/time – 30 µg/time	40 µg/time – 60 µg/time ^b
tramadol	PO/SR	150 mg	300 mg
tapentadol	PO/SR	100 mg	200 mg

Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral, SL sublingual, PL plaster.
^a Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.
^b For buprenorphinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

Virkningsmekanisme

Opioider inddeles i rene agonister (morfin, hydromorfon, oxycodon og fentanyl) og partielle agonister (buprenorphin). Den opioidagonistiske effekt udøves på my-, kappa- og delta-receptorerne i varierende grad. For den partielle agonist buprenorphin udøves den agonistiske effekt via my-receptoren og den antagonistiske effekt via kappa-receptoren. Tramadol og tapentadol befinder sig uden for førnævnte klassifikation. Både tramadol og tapentadol har udover opioidagonistisk virkning også monoaminerge egenskaber i form af hæmning af noradrenalin-genoptagelsen og tramadol endvidere via hæmning af serotoningenoptagelsen og stimulering af serotoninfrigivelsen^{8,11}. Den farmakologiske virkning af tapentadol udøves direkte af moderstoffet uden omdannelse til aktiv metabolit. Tramadol metaboliseres ved N- og O-demetylering (katalyseret af henholdsvis enzymerne CYP3A4 og CYP2D6) samt konjugering af O-demetyleringsmetabolitter med glucuronsyre. O-desmethyltramadol er farmakologisk aktiv. CYP2D6 er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derfor forventes at have en svagere smertestillende effekt af tramadol ift. mennesker med fungerende CYP2D6¹¹. Endvidere er den maksimale daglige dosering for tramadol 400 mg og ved doser udover det, vil man være nødsaget til at skifte til et andet opioid ved behov for yderligere smertestillende virkning.

Evidensgennemgang

Effekt og bivirkninger

De fokuserede spørgsmål er belyst vha. evidens fra to guidelines^{12,13}, fire Cochrane Reviews^{1,14-16} og tre systematiske reviews¹⁷⁻¹⁹, hvoraf 1 indeholdt metaanalyser. Derudover er yderligere 15 originale studier²⁰⁻³⁴ omtalt i førnævnte reviews eller guidelines inddraget i evidensgennemgangen.

Et Cochrane review fra 2014¹ omhandler brug af orale eller transdermale opioider (fraset tramadol) til patienter med osteoatroserelaterede knæ- eller hoftesmerter. Den mediane studieva-

rigthed var 4 uger (spændvidde: 3 dage til 6 måneder). Estimer for effekt og bivirkningsudfald er opsummeret i nedenstående Tabel 1 (alle sammenligninger er vs. placebo).

høringsversion

Tabel 1: Effekt og bivirkninger ved brug af orale eller transdermale opioider (fraset tramadol) vs. placebo til patienter med osteoartrose relaterede knæ- eller hoftesmerter¹

	morfin (PO/SR)^a	hydromorphon (PO/SR)^b	oxycodon (PO/IR, PO/SR)	fentanyl (PL)	buprenorfin (PL)	tapentadol (PO/IR og PO/SR)^c
Smerte: forskel på VAS10 (95 % KI)	-0,88 (-1,53 til -0,20)*	0,10 (-0,48 til 0,70) ^{NS}	-0,78 (-1,18 til -0,38)*	-0,55 (-1,05 til -0,08)*	-0,48 (-0,75 til -0,23)*	-0,78 (-1,15 til -0,4)*
Funktionsevne: forskel på WOMAC – 'disability score' (0-10) (95 % KI)	-0,65 (-1,22 til -0,08)*	-	-0,63 (-1,22 til -0,02)*	-0,59 (-1,01 til -0,19)*	-0,48 (-0,84 til -0,11)*	-0,32 (-0,95 til 0,34) ^{NS}
Enhver bivirkning, risk ratio (95 % KI)	-	-	1,69 (1,47 til 1,95)*	1,55 (1,33 til 1,81)*	1,25 (1,09 til 1,42)*	1,39 (1,17 til 1,66)*
NNH (95 % KI)			3 (2 til 4)	4 (2 til 6)	5 (3 til 15)	5 (3 til 11)
Ophør med behandling pga. bivirkninger, risk ratio (95 % KI)	3,49 (1,45 til 8,39)*	5,51 (2,54 til 11,98)*	5,55 (3,47 til 8,87)*	2,63 (1,64 til 4,23)*	3,10 (1,38 til 6,94)*	2,76 (1,90 til 4,00)*
NNH (95 % KI)	6 (2 til 32)	5 (2 til 14)	3 (2 til 6)	6 (3 til 15)	7 (2 til 37)	9 (6 til 18)
Alvorlig bivirkning, risk ratio (95 % KI)	-	-	6,39 (0,34 til 120,71) ^{NS}	2,78 (0,57 til 13,60) ^{NS}	-	-
NNH (95 % KI)			-	-		

Fortolkning

Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ^{NS} $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant.

Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral, SL sublingual, PL plaster.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med morfin PO/SR er den gennemsnitlige reduktion i smerte 0,88 på en VAS10 skala – i bedste fald reduktion på 1,53 og i værste fald reduktion på 0,20; forskellen er statistisk signifikant.
- for patienter i behandling med morfin ophører 3½-fold flere med behandling pga. bivirkninger vs. placebo, i bedste fald 45 % flere og i værste fald 8,4-fold flere. Dette svarer til, at for hver gang 6 patienter (i bedste fald 32, i værste fald 2) behandles med morfin PO/SR frem for placebo, vil 1 mere ophøre med behandlingen pga. bivirkninger.
- For WOMAC-skalaen er der stigende helbredsrelaterede livskvalitet ved faldende værdi på skalaen. Dvs. negative estimater er til fordel for opioid.
- For VAS-skalaen er der stigende smerteintensitet ved stigende værdi på skalaen. Dvs. negative estimater er til fordel for opioid.

Fodnoter

^a For morfin stammer de rapporterede estimater fra et studie af Caldwell et al, 2002²⁰, idet dette var det eneste studie i pågældende Cochrane Review¹, hvor morfin i depotformulering blev undersøgt.

^b I et systematisk review og metaanalyse fra 2015¹⁷ så man på brug af opioider hos patienter med kroniske osteoartrose relaterede smerter, og der er heri en del overlap med nærværende Cochrane Review¹. Dog præsenteres der yderligere data relevant for denne NRL for hydromorphon, idet der indgår yderligere et studie i metaanalysen, dvs. to studier i alt, og de rapporterede estimater var som følger: forskel i smerte (VAS10) = - 0,15 (-0,58 til 0,25), $I^2 = 51$ %, forskel i funktionsevne (WOMAC10) = - 0,27 (-0,53 til -0,04), ophør med behandling pga. bivirkninger (risikoforskel, 95 % KI) = (0,24, 0,16 til 0,32), (NNH, 95 % KI) = (4, 3 til 6); alvorlig bivirkning (risikoforskel, 95 % KI), (NNH, 95 % KI) = (0,02, -0,00 til 0,03), forskellen er ikke statistisk signifikant¹⁷.

^c For studier der udelukkende ser på PO/SR-formulering henvises til det efterfølgende Cochrane Review af Santos et al, 2015¹⁴, som opsummeres senere i dette afsnit.

Generelt ses de forskellige opioider at have en statistisk signifikant effekt på smertereduktion og forbedring i funktionsevne ift. placebo: i bedste fald omkring 1 cm reduktion på en VAS10 eller 1 punkt på WOMAC 10. Det bemærkes, at konfidensintervallerne for mange af sammenligningerne er meget brede. Dvs. usikkerheden på estimerne er stor, og mange af studierne rapporterede endvidere ikke alle udfald.

I et Cochrane Review fra 2013¹⁵ sammenlignes forskellige opioider med placebo hos patienter med kroniske lænderygsmærter. Der indgår i reviewet kun tilstrækkelige data til at præsentere estimer for buprenorphin og tramadol, for hvilke effekt og bivirkningsudfald er opsummeret i nedenstående Tabel 2 (alle sammenligninger er vs. placebo).

Tabel 2: Effekt og bivirkninger ved brug af buprenorphin eller tramadol vs. placebo til patienter med kroniske lænderygsmærter¹⁵

	buprenorphin PL ^a	tramadol (PO/IR el. PO/SR) ^b
Smerte: forskel på VAS10 (95 % KI)	-	-1,4 (-1,7 til -1,1)*
Antal med mindst 30 % smertereduktion/moderat forbedring, OR (95 % KI)	1,49 (1,08 til 2,06)*	-
NNT	11 (7 til 53)	
Funktionsevne ^c , forskel på RMDQ -23-punktskala (95 % KI)	-0,66 (-2,5 til 1,18) ^{NS}	-0,85 (-1,36 til -0,33)*
Obstipation, risikoforskel (95 % KI)	-	0,05 (0,02 til 0,09)*
NNH (95 % KI)		20 (12 til 50)
Dødsighed, risikoforskel (95 % KI)	-	0,06 (-0,01 til 0,13) ^{NS}
NNH (95 % KI)		ej beregnet

Fortolkning

Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ^{NS} $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- For patienter i behandling med buprenorphin er der 49 % større sandsynlighed for mindst 30 % reduktion i smerte vs. placebo – i bedste fald 2-fold øget sandsynlighed for mindst 30 % reduktion og i værste fald 8 % større sandsynlighed for mindst 30 % reduktion i smerte; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter i behandling med tramadol er den gennemsnitlige reduktion i smerte 1,4 på en VAS10 skala – i bedste fald reduktion på 1,7 og i værste fald reduktion på 1,1; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter i behandling med tramadol er risikoen for dødsighed 6 % større vs. placebo. Forskellen er ikke statistisk signifikant.
- For VAS-skalaen er der stigende smerteintensitet ved stigende værdi på skalaen. Dvs. negative estimer er til fordel for opioid.
- For RMDQ-skalaen: dårligere funktionsevne ved stigende værdi på skalaen. Dvs. negative tal er til fordel for opioid.

Fodnoter

^a 2 studier indgår i analysen, varighed hhv. 4 og 12 uger.

^b $I^2 = 86$ % (høj grad af heterogenitet) for opgørelsen af effekt for tramadol vs. placebo. For opgørelsen af bivirkninger er $I^2 = 34$ % og 76 % for hhv. obstipation og dødsighed. En del af dette kan formentlig forklares ved, at interventionen tramadol i nogle af studierne ikke var depotlignende formuleret (alene eller kombineret med paracetamol).

^c målt enten på Oswestry Disability Index, Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) eller Quebec Back Pain Disability Scale. Omregnet fra SMD til reduktion i funktionsevne målt på RMDQ vha. en standardiseret forskel (SD) på 4,7 baseret på en population af patienter med kroniske lænderygsmærter³⁵.

Cochrane Reviewet ovenfor¹⁵ præsenterer ikke analyser opdelt efter, om der er tale om smerter af nociceptiv eller af neuropatisk karakter.

Et Cochrane Review fra 2006¹⁶ ser på brug af tramadol til patienter med OA. I alt indgik 6 placebokontrollerede studier (varighed fra 10 til 91 dage) i reviewet, for hvilke den efterfølgende Tabel 3 opsummerer resultaterne.

Tabel 3: Effekt og bivirkninger ved brug af tramadol vs. placebo til patienter med osteoartrose¹⁶

	tramadol (PO/IR og PO/SR) ^a
Gennemsnitlig reduktion i smerte, VAS10 (95% KI)	-0,85 (-1,21 til -0,49)*
Funktionsevne: forskel på WOMAC-disability score (0-10) (95 % KI)	-0,34 (-0,49 til -0,19)*
Alvorlig bivirkning, risk ratio (95 % KI)	2,67 (1,96 til 3,63)*
NNH (95 % KI)	8 (5 til 13)

Fortolkning

Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ^{NS} $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med tramadol er den gennemsnitlige reduktion i smerte 0,85 på en VAS10 skala – i bedste fald reduktion på 1,21 og i værste fald reduktion på 0,49; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter i behandling med tramadol er risikoen for forekomst af en alvorlig bivirkning lidt over 2½-fold større vs. placebo – i bedste fald 2-fold større og i værste fald lidt over 3½-fold større. Dette svarer til, at for hver gang 8 patienter (i bedste fald 13, i værste fald 5) behandles med tramadol frem for placebo, vil 1 mere opleve en alvorlig bivirkning.
- For WOMAC-skalaen er der stigende helbredsrelateret livskvalitet ved faldende værdi på skalaen. Dvs. negative estimater er til fordel for opioid.
- For VAS-skalaen er der stigende smerteintensitet ved stigende værdi på skalaen. Dvs. negative estimater er til fordel for opioid.

Fodnoter

^a Blandt de 6 studier så 2 studier på tramadol i langtidsvirkende formulering (resten formuleret som IR i "ikke-depotlignende" doseringsregimer) og 2 studier så på kombinationen af tramadol og paracetamol som intervention. $I^2 = 0\%$ for analysen af smerte, $I^2 = 5\%$ og $I^2 = 5\%$ for analysen af funktionsevne og $I^2 = 39\%$ for analysen af alvorlig bivirkning. Resultaterne fra de to studier af tramadol SR uden tillæg af paracetamol er anført separat under denne tabel

Interventionen relevant for dette baggrundsnotat er tramadol PO/SR uden tillæg af paracetamol. Blandt de seks studier i ovenstående review, så to studier på tramadol i langtidsvirkende formulering (resten formuleret som IR i "ikke-depotlignende" doseringsregimer), og to studier så på kombinationen af tramadol og paracetamol som intervention. Dvs. blandt de seks placebokontrollerede studier så to på tramadol PO/SR uden at paracetamol også indgik i den aktive kontrol^{21,22}. Resultaterne af disse to studier er som følger:

- Babul et al²¹ viste en gennemsnitlig forskel i smertereduktion (VAS10) hhv. funktionsevne (WOMAC pain subscale, fra 0 til 500 mm) på hhv. 1,3 cm og 51,1 mm for tramadol SR (100 mg dagligt, titreret op til 400 mg dagligt efter klinisk respons) vs. placebo på en periode på 12 uger ($p < 0,001$).
- Malonne et al²² viste en gennemsnitlig forskel i smertereduktion (VAS10) på 0,9 cm for tramadol SR (200 mg SR 1 gang dagligt) vs. placebo efter en periode på 2 uger ($p = 0,01$).

Et Cochrane Review fra 2015¹⁴ ser på tapentadol til patienter med moderat til svær kronisk muskuloskeletal smerte (OA eller rygsmerter). I alt indgik fire studier i reviewet, hvoraf tre var

dobbeltblindede, placebokontrollerede og med oxycodon SR som aktiv komparator (fase 3 studier med 12 ugers opfølgning) og et var open-label med oxycodon SR som aktiv komparator (sikkerhedsstudie med 52 ugers opfølgning). Den efterfølgende Tabel 4 opsummerer resultaterne.

Tabel 4: Effekt og bivirkninger ved brug af tapentadol vs. placebo og tapentadol vs. oxycodon til patienter med svær kronisk muskuloskeletal smerte¹⁴

	tapentadol PO/SR vs. placebo	tapentadol PO/SR vs. oxycodon PO/SR
Smerter, gennemsnitlig forskel, 11 punkt NRS (95 % KI)	-0,56 (-0,92 til -0,20)*	-0,24 (-0,43 til -0,05)*
Mindst 50 % smertereduktion, risk ratio (95 % KI)	1,36 (1,13 til 1,64)*	1,46 (0,92 til 2,32) ^{NS}
NNT (95 % KI)	16 (9 til 57)	ej beregnet
Livskvalitet (forsk skalaer), gennemsnitlig forskel, (95 % KI)	2,57 (1,69 til 3,44) ^{a,*}	0,1 (0,07 til 0,13) ^{b,*}
Ophør med behandling pga. bivirkninger, risk ratio (95 % KI)	2,68 (2,05 til 3,52)*	0,50 (0,42 til 0,60)*
NNH (95 % KI)	10 (7 til 12)	6 (5 til 7)
Bivirkninger (samlet), risk ratio (95 % KI)	1,25 (1,16 til 1,35)*	0,91 (0,85 til 0,96)*
NNH (95 % KI)	7 (5 til 10)	13 (8 til 29)
Alvorlig bivirkning, risk ratio (95 % KI)	1,01 (0,47 til 2,16) ^{NS}	0,57 (0,24 til 1,33) ^{NS}
NNH (95 % KI)	ej beregnet	ej beregnet
Obstipation, risk ratio (95 % KI) ^c	2,43 (1,86 til 3,17)*	0,53 (0,47 til 0,61)*
NNH (95 % KI)	ej beregnet	ej beregnet

Fortolkning

Statistisk signifikans: * p < 0,05 dvs. statistisk signifikant og ^{NS} p ≥ 0,05 dvs. ikke statistisk signifikant.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med tapentadol vs. placebo er den gennemsnitlige reduktion i smerte 0,56 på en NRS 11 punkts skala – i bedste fald en reduktion på 0,92 og i værste fald en reduktion på 0,20; forskellen er statistisk signifikant. For patienter i behandling med tapentadol vs. oxycodon er den gennemsnitlige reduktion i smerte 0,24 på en VAS10 skala – i bedste fald reduktion på 0,43 og i værste fald reduktion på 0,05; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter i behandling med tapentadol vs. placebo hører omkring 2½-fold flere op med behandling pga. bivirkninger vs. placebo – i bedste fald 2-fold flere og i værste fald 3½-fold flere; forskellen er statistisk signifikant. Dette svarer til, at for hver gang 10 patienter (i bedste fald 13, i værste fald 5) behandles med tapentadol frem for placebo, vil 1 mere høre op med behandling pga. bivirkninger.
- For patienter i behandling med tapentadol vs. oxycodon hører 50 % færre op med behandling pga. bivirkninger. Dette svarer til, at for hver gang 6 patienter behandles med tapentadol frem for oxycodon, vil 1 mindre høre op med behandling pga. bivirkninger.

Fodnoter

^a "physical component summary score" på SF-36 spørgeskemaet (stigende helbredsrelateret livskvalitet ved stigende værdi på skalaen). For de to øvrige mål på SF-36 "functional health status" og "well-being" var forskellen vs. placebo ikke-signifikant; ^b EQ-5D (stigende helbredsrelateret livskvalitet ved stigende værdi på skalaen); ^c NNH og tilhørende KI er ikke beregnet, idet kontroleventraten ikke er oplyst i Cochrane reviewet.

En subgruppeanalyse i ovenstående Cochrane Review¹⁴ med opdeling efter smerteætiologi (lænderygmerter vs. OA) viste en større reduktion på 11-punkts NRS for OA (gennemsnitlig forskel -0,40, 95 % KI -0,66 til -0,14; $I^2 = 0\%$) men ikke tilsvarende for lænderygmerter (estimat ej opgivet i Cochrane Reviewet), men der var ikke statistisk signifikant forskel på effektstørrelserne for hhv. lænderygmerter og OA.

Udover ovenstående Cochrane Reviews indeholder evidensgrundlaget et systematisk review og metanalyse¹⁸ af såkaldte 'open-label extension trials', som har set på brug af opioider til patienter med kroniske ikke-maligne smerter. Dvs. hvor det oprindelige RCT er fortsat i mindst 26 uger udover den initiale blindede periode, som var på mindst 2 uger, og som derved kan bruges til at belyse effekten over længere tid. Der indgår i det systematiske review 11 studier, hvoraf seks er af relevans for dette baggrundsnotat. For tre af studierne har metaanalyse været mulig. Resultaterne er opsummeret i nedenstående Tabel 5. Som det ses i Tabel 5 var der generelt meget stort ophør med behandling i studierne, hvorfor resultaterne skal fortolkes med stort forbehold.

Tabel 5: Effekt af opioider i open-label extension trials dvs. hvor den oprindelige blindede randomiserede kontrollerede undersøgelse er fortsat i mindst 26 uger udover den initiale blindede periode¹⁸

Intervention	Population	Forsøgspersoner	Smerteintensitet i slutningen af open-label-perioden vs. slutningen af den dobbeltblindede periode	Originalstudie
		Antal: randomiseret ved start/inkluderet i open-label (%)/ afsluttet open-label (% ophør med behandling)/ total: samlet ophør med behandling siden start (%)	forskel på VAS10 (95 % KI)	
buprenorphin PL	Lænderygsmerter	79/42 (46,8 %)/ 26 (38,1 %)/ total: 67,1 %	0,6 (-0,73 til 1,65)	Gordon et al, 2010 ²³
hydromorphon SR	Lænderygsmerter muskuloskeletale smerter neuropatiske smerter	504/112 (77,8 %)/ 97 (13,4 %)/ total: 80,8 %	0,83 (-0,15 til 1,78)	Richarz et al, 2013 ²⁴
morfin SR	OA	295/181 (38,6 %)/ 86 (52,5 %)/ total: 70,8 %	Rapporterede data tillader ej beregning	Caldwell et al, 2002 ²⁰
oxycodon SR	Lænderygsmerter OA	227/39 (82,8 %)/ ej rapporteret/ total: kan ej beregnes	Rapporterede data tillader ej beregning	Portenoy et al, 2007 ³³
oxycodon SR	OA	133/106 (20,3 %)/ 15 (85,8 %)/ Total: 88,7 %	0,18 (-1,18 til 1,53)	Roth et al, 2000 ²⁵
tramadol SR	OA	100/53 (47 %)/ 29 (45,3 %)/ total: 71 %	Rapporterede data tillader ej beregning	Thorne et al, 2008 ²⁶

For buprenorfin formuleret som resoriblet (SL) er der identificeret et enkelt systematisk review³⁶, som inkluderede patienter med en bred vifte af kroniske smerter (nociceptive smerter, neuropatiske smerter, cancersmerter hos børn og voksne samt smerter ved seglcelleanæmi). Data i det systematiske review er generelt af ringe kvalitet og ikke egnet til metaanalyse, og forfatterne konkluderer også selv, at data overordnet er utilstrækkelige til at konkludere mht. buprenorfin SL's rolle i behandlingen af patienter med kroniske smerter.

Afhængighed

Afhængighed er belyst i et systematisk review¹⁹, som omfatter 17 publikationer, heriblandt tre systematiske reviews, et RCT, otte tværsnitsstudier og fire ukontrollerede case-series, hvor patientpopulationerne var særdeles heterogene mht. fx smerteætiologi, alder, varighed af behandling. Omtalte review kan derfor ikke som sådan bruges til at besvare det fokuserede spørgsmål omkring afhængighed og understreger, at evidensen på området er sparsom. Data fra omtalte systematiske review¹⁹ tillod ikke at opgøre fx tid fra påbegyndt behandling med opioid til forekomst af afhængighed, ligesom det ikke var muligt at opgøre forekomsten af afhængighed for de enkelte opioider, herunder om der var evidens for forskel i afhængighedspotentialet de enkelte opioider imellem.

I to nyligt publicerede guidelines for behandling med opioider fra henholdsvis Canada¹² og USA¹³ belyses afhængighed. Ingen af disse opgørelser præsenterer dog data, der kan bruges til at belyse om der er forskelligt afhængighedspotentiale de enkelte opioider imellem, men der præsenteres data for forekomsten af afhængighed ved brug af opioider som klasse, og disse refereres i det følgende:

- I den canadiske guideline¹² rapporteres, baseret på data fra 22 278 patienter i ni studier (varigheden af opfølgning ej rapporteret), en risiko for afhængighed på 5,5 % (95 % KI 3,91 % til 7,03 %), hvor evidensen vurderes af moderat kvalitet pga. inkonsistens studierne imellem (punktestimaterne varierede fra 0,7 % til 15,7 %).
- I den amerikanske guideline¹³ omtales et kohortestudie²⁷, som vurderes at være af 'fair-quality', og som finder, at langvarig brug af opioider er associeret med øget risiko for opioidmisbrug eller en afhængighedsdiagnose (opgjort vha. ICD9-CM-koder) sammenlignet med ingen brug af opioider. Der rapporteres i studiet følgende OR'er for afhængighed opgjort efter gennemsnitlig daglig dosering (lav, mellem eller høj dosering defineret som henholdsvis 1 mg til 36 mg morfinækvivalenter, 36 mg til 120 mg morfinækvivalenter og > 120 mg morfinækvivalenter) og varighed (akut eller kronisk defineret som henholdsvis 1 til 90 dage og \geq 91 dage) (OR; 95 % KI): lav dosis/akut (3,03; 2,32 til 3,95), lav dosis/kronisk (14,92; 10,38 til 21,46), medium dosis/akut (2,80; 2,12 til 3,71), medium dosis/kronisk (28,69; 20,02 til 41,13), høj dosis/akut (3,10; 1,67 til 5,77) og høj dosis/kronisk (122,45; 72,79 til 205,99)²⁷. Desuden refereres studier af 'fair-quality', som rapporterer varierende prævalenser for afhængighed: mellem 3 % og 31 % i primærsektoren²⁸⁻³¹ og mellem 2 % og 14 % i smerteklinikker^{32,34}.

Sikkerhed og forsigtighedsregler ved nyresvigt

Det er specialistgruppens erfaring, at fentanyl og buprenorfin (PL) er de sikreste behandlingsalternativer til patienter med nyreinsufficiens. Oxycodon kan anvendes med forsigtighed og under tæt kontrol af behandlingen. Morfin bør undgås ved svært nyresvigt (pga. aktiv metabolit som udskilles renalt) og hos dialysepatienter (pga. akkumulering af aktiv metabolit indtil næste dialyse).

Relevante kontraindikationer

Følgende tilstande kræver generelt særlig opmærksomhed/forsigtighed ved anvendelse af opioider som klasse, og for visse af opioiderne kan der være tale om regelret kontraindikation: akut abdomen, stærkt nedsat leverfunktion, alvorlig respirationsdepression, alvorlig svækkelse af centralnervesystemet, samtidig behandling med MAO-hæmmere (eller ophør inden for 14 dage). Der henvises til de respektive produktresuméer for præparatspecifikke kontraindikationer³⁷⁻⁴⁵. Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er klinisk betydende forskelle i kontraindikationerne de enkelte opioider imellem af betydning for rekommandationerne i dette baggrundsnotat. Mht. forsigtighedsregler ved nedsat nyrefunktion er det specialistgruppens erfaring, at der er forskel præparaterne imellem (se ovenfor).

Relevante interaktioner

For alle opioider kan additiv CNS-deprimerende virkning forekomme ved samtidig indtag af andre stoffer med CNS-deprimerende virkning såsom benzodiazepiner, antipsykotika, antiepileptika eller alkohol.

Oxycodon og tramadol metaboliseres primært af både CYP3A4 og CYP2D6, fentanyl og buprenorfin primært af CYP3A4, mens hydromorfon, morfin og tapentadol ikke i væsentligt omfang metaboliseres af CYP-enzymet. Således er der mulighed for interaktion med andre lægemidler, der enten hæmmer eller inducerer de pågældende enzymer. Dette er fx induktorer af CYP3A4 (fx rifampicin, carbamazepin), hæmmere af CYP3A4 (fx erytromycin, claritromycin, HIV-proteasehæmmere) og hæmmere af CYP2D6 (fx fluoxetin, paroxetin og terbinafin). For tapentadol er den vigtigste eliminationsvej konjugering med glucuronsyre via uridin diphosphat transferase (UGT), primært isoformerne UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7. Samtidig behandling med stærke inhibitorer af disse isoenzymer (fx ketoconazol, fluconazol, meclofenaminsyre) kan føre til øget systemisk eksponering for tapentadol^{37-44,46}.

Serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af opioider og lægemidler med hæmmende virkning på serotonin-genoptagelsen fx selektive serotonin genoptagelses hæmmere (SSRI), serotonin og noradrenalin genoptagelses hæmmere (SNRI), monoaminoxidase (MAO) – hæmmere og tricycliske antidepressiva (TCA)⁴⁷. Risikoen er formentlig størst ved brug af opioider, der i sig selv hæmmer serotonin-genoptagelsen (dual-action præparater: tramadol og tapentadol) men er også beskrevet ved andre opioider (fx oxycodon, fentanyl og hydromorfon)⁴⁷. Risikoen for serotonerge bivirkninger er særlig stor ved tramadol, der omsættes gennem CYP2D6. Lav aktivitet af CYP2D6 kan øge koncentrationen af uomdannet tramadol, som ikke giver analgetisk effekt men øget risiko for serotonerge bivirkninger. Ca. 10 % af

befolkningen langsomme omsættere af tramadol (CYP2D6 poor metabolizers), og visse lægemidler hæmmer CYP2D6, herunder en del psykofarmaka, fx chlorpromazin, clomipramin, fluoxetin, haloperidol, levomepromazin, paroxetin og risperidon⁴⁸, hvoraf fluoxetin og paroxetin i sig selv hæmmer serotoningenoptyagelsen, og derigennem yderligere øger risikoen for serotonerge bivirkninger.

Patientpræferencer

For opioidder, der er formuleret som plaster, kan buprenorphin doseres hver 4. til 7. dag, mens fentanyl kan doseres hver 2. til 3. dag.

Sammenlignet med ikke-plaster formuleringer kan plastre på den ene side sikre compliance såfremt de bliver siddende men omvendt også give nedsat compliance, i fald de falder af, uden at det bemærkes. Der er ved brug af plaster indeholdende opioid risiko for overdosering ved febrile tilstande og ved dehydrering. Uændret dosering kan ved feber medføre en svær og endda livstruende sedation, hvis plastret ikke fjernes eller reduceres i dosis. Der er flere rapporter af utilsigtede hændelser, hvor fx gammelt plaster ikke blev fjernet ved påsætning af et nyt med deraf følgende risiko for overdosering eller interaktion⁴⁹.

For patienter der fører motorkøretøj, kan retningslinjer for brug af opioidder ifm. udstedelse af kørekort spille en rolle for patientens præferencer ved behandling med opioidder. Jf. *Vejledning om helbreds krav ved kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, er langtidsvirkende opioidder som udgangspunkt forenelige med bilkørsel såfremt patienten ikke er kognitivt påvirket, andre helbredsmæssige forhold ikke taler imod kørsel, og der ikke gives større doser end de som fremgår af Styrelsen for Patientsikkerheds vejledning⁵⁰.

Sammenfatning og rekommandationer

For størsteparten af opioidder omtalt i dette baggrundsnotat (morfin PO/SR, oxycodon PO/SR, fentanyl PL, buprenorphin PL, tramadol PO/SR, tapentadol PO/SR) peger evidensgrundlaget for brug hos patienter med kroniske nociceptive smerter på evidens for effekt, som er statistisk signifikant men af en størrelse, som på populationsniveau ikke kan betegnes som klinisk relevant (i bedste fald en reduktion mellem 1 og 2 på en VAS10 skala).

Bivirkningsudfald er ikke opgjort systematisk for alle opioidder i dette baggrundsnotat, men der er fx rimelig konsistent evidens for øget forekomst af obstipation (statistisk signifikant, klinisk relevant) og ophør med behandling pga. bivirkninger. Samtidig har alle opioidder afhængighedspotentiale. Dog er det ikke muligt ud fra evidensgrundlaget at sige, om der er forskelligt afhængighedspotentiale de enkelte opioidder imellem.

Samlet vurderer specialistgruppen, at der generelt for patienter med kroniske nociceptive smerter, er et ugunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger ved behandling med de ovenfor nævnte opioidder. Det er samtidig specialistgruppens kliniske erfaring, at der vil være patienter, som alligevel vil have stor klinisk effekt af behandlingen. Disse patienter vil typisk kunne identificeres ved, at de hurtigt responderer på behandling med opioidder. Dvs., hvis der ikke ses klinisk re-

spons i løbet af 1 til 2 måneder, forventes der ikke at dette vil ændres og behandlingen bør seponeres. Det er samtidig specialistgruppens vurdering, at der overordnet ikke er evidens for betydende forskelle i effekt/bivirkningsprofil de enkelte (førnævnte) opioider imellem, hvorfor de alle på baggrund af førnævnte forhold kun rekommanderes til anvendelse i særlige tilfælde. Rekommandation i særlige tilfælde vil sige, at specialistgruppen vurderer, at det er usikkert, om behandling med opioider er mere gavnligt end skadeligt for størstedelen af patienter med kroniske nociceptive smerter i forhold til ingen opioidbehandling.

For hydromorphon PO/SR peger evidensgrundlaget hverken på statistisk signifikant eller klinisk relevant effekt på smerter hos patienter med kroniske nociceptive smerter, hvorfor hydromorphon PO/SR ikke rekommanderes til behandling i almen praksis. Denne anbefaling skal ses i lyset af afgrænsningen af disse rekommandationer til behandling i almen praksis og specialistgruppen anerkender, at hydromorphon PO/SR for et fåtal af patienter kan være anvendeligt i specialistregi.

For buprenorphin SL er der ikke i evidensgrundlaget identificeret evidens for effekt hos patienter med kroniske nociceptive smerter, hvorfor specialistgruppen ikke finder, at grundlaget er tilstrækkeligt til at rekommandere behandling i almen praksis. Denne anbefaling skal ses i lyset af afgrænsningen af disse rekommandationer til behandling i almen praksis og specialistgruppen anerkender, at buprenorphin SL for et fåtal af patienter kan være anvendeligt i specialistregi.

Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. sparsom evidens for effekt sammenholdt med afhængigheds-potentialet rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
morfin PO/SR	60 mg	Det vurderes usikkert, om langvarig behandling med opioider er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter med kroniske nociceptive smerter i forhold til ingen opioidbehandling. Ved anvendelse bør effekt på både den kroniske smertetilstand og funktionsniveau indtræde inden for 1 til 2 måneder.
tramadol PO/SR	300 mg	
oxycodon PO/SR	35 mg (30 mg – 40 mg)	
fentanyl PL	25 µg/time	
buprenorphin PL	30 µg/time	
tapentadol PO/SR	200 mg	
Ikke rekommanderet		
buprenorphin SL	1,0 mg (0,8 mg – 1,2 mg)	Videns- og erfaringsgrundlaget for effekt og bivirkninger for buprenorphin SL i almen praksis er begrænset i forhold til lægemidler rekommanderet i særlige tilfælde.
hydromorphon PO/SR	8 mg	Videns- og erfaringsgrundlaget for effekt og bivirkninger for hydromorphon PO/SR i almen praksis er begrænset i forhold til lægemidler rekommanderet i særlige tilfælde.

Oxycodon og naloxon

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrations- form	Vurderet dosis ^a	
		Ækvivalnetisk dosis	Ækvivalnetisk døgndosis
oxycodon og naloxon	PO/SR	15 mg – 20 mg	35 mg (30 mg – 40 mg)
^a vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon			

Virkningsmekanisme

Oxycodon udøver agonistisk virkning på kappa-, my- og delta-opioidreceptorer i hjerne, rygmarv og perifere organer (f.eks. tarme) og naloxon antagonistisk virkning på alle typer af opioidreceptorer. Naloxon udøver primært dens virkning i tarmen (biotilgængelighed efter oral administration er < 3 %) gennem kompetitiv antagonisme til oxycodon⁴⁵.

Evidensgennemgang

Effekt og bivirkninger

Et systematisk review med metaanalyser fra 2014⁵¹ omfatter tre randomiserede kontrollerede undersøgelser⁵²⁻⁵⁴, hvor oxycodon og naloxon sammenlignes med oxycodon, hvoraf to af undersøgelseerne også har været omtalt i IRFs anmeldelse af Targin® (oxycodon, naloxon) ifm. markedsføring i Danmark⁵⁵. Resultaterne fra disse studier opsummeres i det følgende.

Vondrackova et al⁵² viser en sammenlignelig effekt mht. det primære endepunkt 'time to recurrent pain' for oxycodon og naloxon vs. oxycodon. Forskel i smertereduktion opgjort på en VAS præsenteres ikke i artiklen. Forekomsten af bivirkninger for førnævnte tre studier⁵²⁻⁵⁴ er sammenfattet i en metaanalyse⁵¹, som rapporterer følgende for oxycodon og naloxon vs. oxycodon (risk ratio, 95 % KI): ophør med behandling pga. bivirkninger 0,76 (0,43 til 1,34), obstipation 0,61 (0,33 til 1,14), kvalme og opkast 0,90 (0,62 til 1,32) og CNS-bivirkninger 0,91 (0,63 til 1,14).

Studiepopulationerne i de tre studier er patienter med kroniske non-maligne smerter, men der er ikke opgjort varighed af sygdom, ligesom smerteætiologien ikke er specificeret i to af studierne^{52,53}. Knap tre fjerdedele i det tredje studie er patienter med OA⁵⁴. Det bemærkes, at ingen af førnævnte studier sammenligner oxycodon og naloxon med oxycodon eller andet opioid givet sammen med fast behandling med laksantia, hvilket vurderes at være den mest klinisk relevante sammenligning.

For belysning af afhængighedspotentiale henvises til afsnittet om afhængighed for opioider.

Relevante kontraindikationer

Se baggrundsnotat for opioider.

Relevante interaktioner

Se baggrundsnotat for opioider.

Patientpræferencer

For patienter der fører motorkøretøj kan retningslinjer for brug af opioider ifm. udstedelse af kørekort spille en rolle for patientens præferencer ved behandling med opioider. Jf. *Vejledning om helbredskrav ved kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, er langtidsvirkende opioider som udgangspunkt forenelige med bilkørsel såfremt patienten ikke er kognitivt påvirket, andre helbredsmæssige forhold ikke taler imod kørsel, og der ikke gives større doser end de som fremgår af Styrelsen for Patientsikkerheds vejledning⁵⁰.

Sammenfatning og rekommandationer

Kombinationen af oxycodon SR og naloxon er sparsomt belyst i litteraturen udover de oprindelige studier udført som led i markedsføringstilladelsen. Der er ikke fundet studier i patientpopulationer, der fuldstændig afspejler afgrænsningen af dette baggrundsnotat. De belyste studier indikerer dog ikke, at der er bedre effekt eller færre bivirkninger sammenlignet med oxycodon alene, men at kombinationen af oxycodon og naloxon kan anvendes i særlige tilfælde til patienter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad behandler obstipationen. Det bemærkes, at rekommandationen hviler på et spinkelt grundlag grundet den sparsomme evidens.

Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Ingen evidens for, at der er færre bivirkninger eller større effekt af oxycodon og naloxon vs. oxycodon. Endvidere for alle opioider sparsom evidens for effekt og risiko for afhængighed.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
oxycodon og naloxon PO/SR	35mg (30 mg – 40mg)	Kan anvendes til patienter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad behandler obstipationen.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID)

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
diclofenac	PO/IR	100 mg (max 100 mg)
	gel ^a	6 g (max 16 g)
	PO/SR	100 mg (max 100 mg)
etodolac	PO/IR	400 mg (max 600 mg)
piroxicam	gel ^b	3 g (max 4 g)
	PO/IR	10 mg (max 20 mg)
tenoxicam	PO/IR	20 mg (max 20 mg)
meloxicam	PO/IR	7.5 mg (max 7.5 mg)
ibuprofen	PO/IR	1200 mg (max 1200 mg)
	PO/SR	1200 mg (max 1200 mg)
	gel ^c	9 g (max 15 g)
	creme ^d	4,8 g (max 16 g)
naproxen	PO/IR	500 mg (max 1000 mg)
tiaprofensyre	PO/IR	300 mg (max 600 mg)
dexibuprofen	PO/IR	600 mg (max 900 mg)
celecoxib	PO/IR	200 mg (max 200 mg)
etoricoxib	PO/IR	30 mg (max 60 mg)
lornoxicam	PO/IR	12 mg (max 12 mg)
nabumeton	PO/IR	1 g (max 1,5 g)

^a Indhold i gel: diclofenacnatrium 10 mg/g
^b 1 g gel sv.t. 5 mg piroxicam
^c 1 g gel indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %
^d 1 g creme indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %

Historisk opsummering

Der er over de seneste 15 år foregået en omfattende videnskabelig debat og publikationsaktivitet omkring NSAID. I det følgende gives en kort opsummering heraf.

De traditionelle NSAID såsom diclofenac, naproxen og ibuprofen, som også omtales som ikke-selektive NSAID eller nsNSAID, har været på markedet i mange år. Idet disse viste sig at have høj forekomst af gastrointestinale (GI) bivirkninger (blødning), udviklede man selektive COX-2-hæmmere i håbet om herved at reducere forekomsten af GI bivirkninger med bevaret analgetisk effekt⁵⁶. De selektive COX-2-hæmmere blev dog associeret med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger, hvilket efterfølgende førte til en række regulatoriske tiltag, ligesom enkelte præparater blev trukket af markedet⁵⁷⁻⁶⁰. Et centralt debatpunkt har været, hvorvidt de selektive COX-2-hæmmere var alene om at være associeret med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger, eller om dette også var gældende for de traditionelle NSAIDs, herunder om der var en forskel i bivirkningsprofilen for de traditionelle NSAIDs⁵⁷⁻⁶⁰. En udfordring har været manglen på randomiserede kontrollerede studier af tilstrækkelig størrelse med sammenligning af de traditionelle NSAIDs (nsNSAID) med de nyere selektive COX-2-hæmmere⁵⁶. To nyligt publicerede randomiserede kontrollerede undersøgelser (myndighedspålagte fase 4 studier)^{61,62} adresserer netop denne problemstilling og er derfor medtaget i denne evidensgennemgang.

Virkningsmekanisme

NSAID virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og trombocyttagregationshæmmende. NSAID udøver deres antiinflammatoriske virkning gennem en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som er hastighedsbegrænsende i prostaglandinsyntesen⁶³, hvor specifikt COX-1 og COX-2 er centrale i relation til NSAID. COX-2 er nødvendig for at producere prostaglandin E2 (PGE2) ifm. inflammation, og PGE2 medierer smerteoplevelsen, mens bivirkninger er relateret både til hæmning af COX-1 og COX-2⁶⁴.

Det er væsentligt at holde sig for øje, at selektivitet mht. COX-2-hæmning reelt er et kontinuum. Blandt de selektive COX-2-hæmmere markedsført i Danmark er etoricoxib fx mere selektivt COX-2-hæmmende end celecoxib. Ydermere kan de traditionelle nsNSAIDs besidde COX-2-hæmmende egenskaber på linje med de selektive COX-2-hæmmere, de kan være ikke-selektive, eller de kan besidde primært COX-1-hæmmende egenskaber⁶⁵.

Evidensgennemgang

Effekt og bivirkninger

De fokuserede spørgsmål er samlet set belyst vha. evidens fra et Cochrane Review⁶⁶, to netværksmetaanalyser^{67,68}, en metaanalyse⁶⁹ og seks systematiske reviews (heraf en med metaanalyse)⁷⁰⁻⁷⁵. Endvidere blev 11 originale RCT'er^{61,62,76-84}, et observationelt kohortestudie⁸⁵ samt en oversigtsartikel⁵⁶ inddraget til besvarelse af de fokuserede spørgsmål.

Orale formuleringer (PO/IR og PO/SR)

I en netværksmetaanalyse fra 2017⁶⁷ er effekten af forskellige NSAID hos patienter med OA (knæ eller hofte) i forhold til smertereduktion og funktionsevne gennemgået. Der indgik 74 studier i analysen (median opfølgning: 12 uger, spændvidde 1 til 52 uger). I Tabel 6 nedenfor opsummeres resultater for daglige doseringer (vs. placebo) af relevans for dette baggrundsnotat.

Tabel 6: Netværksmetaanalyse af effekt af forskellige NSAID (smertereduktion og funktionsevne) blandt patienter med OA⁶⁷

	Reduktion i smerte vs. placebo, VAS10 ^a , 95 % KI	Forbedring i funktionsevne vs. placebo, effektstørrelse ^b , 95 % KI
etoricoxib 60 mg	-1,41 (-1,77 til -1,04)*	-0,52 (-0,70 til -0,35)*
diclofenac 100 mg	-0,83 (-1,41 til -0,24)*	-0,39 (-0,72 til -0,06)*
celecoxib 200 mg	-0,87 (-1,00 til -0,78)*	-0,35 (-0,40 til -0,30)*
naproxen 750 mg	-0,12 (-1,02 til 0,78) ^{NS}	-0,03 (-0,39 til 0,33) ^{NS}
naproxen 1000 mg	-0,97 (-1,14 til -0,80)*	-0,41 (-0,49 til -0,33)*
ibuprofen 1200 mg	-0,73 (-2,04 til 0,61) ^{NS}	-0,51 (-1,07 til 0,07) ^{NS}

Fortolkning

Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ^{NS} $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med etoricoxib er den gennemsnitlige reduktion i smerte sammenlignet med placebo 1,41 på en VAS10 skala – i bedst fald reduktion på 1,77 og i værste fald reduktion på 1,04; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter i behandling med etoricoxib er den gennemsnitlige forbedring i funktionsevne moderat (et negativt tal indikerer en positiv effekt mht. funktionsevne).

Fodnoter

^a omregnet til absolut reduktion i smerte ved multiplikation af estimer for effektstørrelse fra netværksmetaanalysen og tilhørende 95 % KI med 2,43 cm/SD (0,9 cm/0,37 SD), idet en reduktion i effektstørrelse på 0,37 SD svarer til 0,9 cm på en VAS10 baseret på resultater fra de store osteoartroseundersøgelser⁸⁶.

^b effektstørrelsen for funktionsevne opgivet i netværksmetaanalysen (svarende til en SMD) tillader ikke umiddelbart omregning til absolutte reduktioner på en funktionsevneskala, men jf. Cochrane-håndbogen svarer en reduktion på 0,2 i effektstørrelse til en lille effekt, 0,5 til en moderat effekt og 0,8 til en stor effekt⁸⁷.

De vaskulære og GI bivirkninger ved de selektive COX-2-inhibitorer (celecoxib og etoricoxib) er sammenlignet med de traditionelle NSAIDs diclofenac, naproxen og ibuprofen i en række metaanalyser af data fra 280 RCT'er af et NSAID vs. placebo (229 296 deltagere fulgt i 165 456 personår) og 474 RCT'er af et NSAID vs. et andet NSAID (124 513 deltagere fulgt i 68 342 personår)⁶⁹. Blandt de inkluderede studier var grundsygdom oplyst for 157 RCT'er, hvoraf størstedelen af studierne involverede patienter med OA (63 %), mens resten involverede patienter med reumatoid arthritis (RA) (20 %), cancerforebyggelse/behandling (7 %), Alzheimers sygdom (3 %), andre kendte indikationer (5 %) eller ukendt indikation (1 %). Formålet med metaanalysen var at karakterisere GI og vaskulære bivirkninger, herunder i henhold til baseline risiko for hjertekarsygdom og øvre GI komplikation. De to primære udfald var større vaskulær hændelse defineret som ikke-fatal myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi eller død som følge af vaskulær årsag samt øvre GI komplikation defineret som øvre GI perforation, obstruktion eller blødning. 99 % af de primære udfald i metaanalysen forekom i RCT'er involverende en traditionel NSAID i høj dosis (diclofenac 150 mg daglig, ibuprofen 2400 mg daglig eller naproxen 1000 mg daglig) eller en coxib (dosis ej specificeret). Resultaterne af metaanalyserne er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 7: Relative risici for forekomst af større vaskulær hændelse (ikke-fatal myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi eller død af vaskulær årsag) eller øvre GI komplikation (øvre GI perforation, obstruktion eller blødning) for forskellige sammenligninger af traditionelle NSAIDs, celecoxib, etoricoxib og placebo⁶⁹

		Rate ratio (95 % KI)		
		NSAID vs. placebo	Coxib vs. traditionel NSAID	
		placebo	celecoxib	etoricoxib
Traditionelt NSAID	diclofenac			
	Større vaskulær hændelse	1,41 (1,12 til 1,78)*	0,94 (0,54 til 1,63) ^{NS} ¥	1,01 (0,87 til 1,18) ^{NS} ¥
	Øvre GI komplikation	1,89 (1,16 til 3,09)*	0,54 (0,37 til 0,79)* ¥	0,70 (0,57 til 0,85)* †
	ibuprofen			
	Større vaskulær hændelse	1,44 (0,89 til 2,33) ^{NS}	1,01 (0,48 til 2,13) ^{NS} ¥	ej estimerbar
	Øvre GI komplikation	3,97 (2,22 til 7,10)*	0,42 (0,29 til 0,62)* †	0,49 (0,14 til 0,71)* ¥
	naproxen			
	Større vaskulær hændelse	0,93 (0,69 til 1,27) ^{NS}	0,93 (0,46 til 1,88)* ¥	2,45 (1,15 til 5,21)* ¥
	Øvre GI komplikation	4,22 (2,71; 6,56)*	0,39 (0,23 til 0,68)* ¥	0,38 (0,24 til 0,60)* †
	celecoxib			
C o x i b	Større vaskulær hændelse	1,36 (1,00 til 1,84) ^{NS} †		
	Øvre GI komplikation	1,31 (0,83 til 2,07) ^{NS} ¥		
e t o r i c o x i b	etoricoxib			
	Større vaskulær hændelse	0,83 (0,18 til 3,77) ^{NS} ¥		
s	Øvre GI komplikation	5,70 (1,12 til 28,99)* ¥		

Fortolkning

Statistisk signifikans:

* p < 0,05 dvs. statistisk signifikant og ^{NS} p ≥ 0,05 dvs. ikke statistisk signifikant (de anførte estimater).

† p-værdi for trend < 0,05 dvs. der er statistisk signifikant evidens for en dosis-respons sammenhæng med stigende dosis af coxib.

¥ p-værdi for trend ≥ 0,05 dvs. der er ikke statistisk signifikant evidens for en dosis-respons sammenhæng med stigende dosis af coxib.

Vejledning i læsning af tabellen

- Se tekst under tabellen.

Samlet set indikerer resultaterne i ovenstående Tabel 7, at:

- for diclofenac er forekomsten af større vaskulære hændelser øget ift. placebo (statistisk signifikant) men ikke ift. hhv. celecoxib og etoricoxib.
- for diclofenac er forekomsten af øvre GI komplikationer øget ift. placebo, celecoxib og etoricoxib (statistisk signifikant).
- for ibuprofen er forekomsten af større kardiovaskulære hændelser muligvis øget ift. placebo (ikke statistisk signifikant men punktestimatet er på størrelse med det tilsvarende for diclofenac, og den statistiske styrke er ringere for sammenligningen med ibuprofen) men ikke ift. celecoxib. For etoricoxib var der ikke tilstrækkelige data til at producere et estimat.
- for ibuprofen er forekomsten af øvre GI komplikationer øget ift. hhv. placebo, celecoxib og etoricoxib (statistisk signifikant).
- for naproxen er forekomsten af større vaskulære hændelser på niveau med placebo og celecoxib men mindsket ift. etoricoxib (om end usikkerheden på dette estimat er stor).
- for naproxen er forekomsten af øvre GI komplikationer øget ift. placebo, celecoxib og etoricoxib (statistisk signifikant).
- for celecoxib er forekomsten af større vaskulære hændelser øget ift. placebo (lige netop statistisk signifikant), mens det for etoricoxib er på niveau med placebo.
- for etoricoxib er forekomsten af øvre GI komplikationer øget ift. placebo (statistisk signifikant men stor usikkerhed på estimatet), mens det for celecoxib er på niveau med placebo.

- for sammenligningerne mellem coxibs og de traditionelle NSAIDs, tyder estimerne samlet set ikke entydigt på en entydig dosis-respons-sammenhæng ift. de undersøgte bivirkninger.

Som led i førnævnte metaanalyse⁶⁹ er den absolutte risikoforøgelse for en større kardiovaskulær hændelse eller en øvre GI komplikation per år beregnet med opdeling efter patienternes prædikeret risiko for hhv. en større kardiovaskulær hændelse eller en øvre GI komplikation. Resultaterne er opsummeret i nedenstående Tabel 8, som viser, at der er tale om få ekstra men alvorlige tilfælde per 1000 per år og flest for patienter med høj prædikeret risiko.

Tabel 8: Absolut antal ekstra tilfælde af større vaskulær hændelse (ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi eller død af vaskulær årsag) eller øvre GI komplikation (øvre GI perforation, obstruktion eller blødning) ved behandling med forskellige NSAIDs opgjort efter prædikeret risiko for hhv. større vaskulær hændelse eller øvre GI komplikation⁶⁹

	Absolut antal ekstra tilfælde per 1000 personer per år			
	Prædikeret risiko for større vaskulær hændelse		Prædikeret risiko for øvre GI komplikation	
	2 % per år ^a	0,5 % per år ^a	2 % per år ^b	0,5 % per år ^b
	Større vaskulær hændelse ^c		Øvre GI komplikation ^c	
diclofenac 75 mg x2 daglig	8	2	4	2
ibuprofen 800 mg x3 daglig	9	2	15	6
naproxen 500 mg x2 daglig	-1	0	16	6
coxib ^d	7	2	4	2

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- behandling af 1000 personer med en forventet risiko for større vaskulær hændelse på 2 % med diclofenac 75 mg 2 gange dagligt vil medføre 8 ekstra tilfælde af større vaskulær hændelse per år. Tilsvarende vil det medføre 2 ekstra tilfælde per år ved behandling af 1000 personer hos patienter med en forventet risiko på 0,5 % per år.
- behandling af 1000 personer med en forventet risiko øvre GI komplikation på 2 % med diclofenac 75 mg 2 gange dagligt vil medføre 4 ekstra tilfælde af øvre GI komplikation per år. Tilsvarende vil det medføre 2 ekstra tilfælde per år ved behandling af 1000 personer hos patienter med en forventet risiko på 0,5 % per år.

Fodnoter

^a prædikeret (forventet) risiko for en større vaskulær hændelse per år.

^b prædikeret (forventet) risiko for en øvre gastrointestinal komplikation per år.

^c fatale og ikke-fatale.

^d i denne opgørelse dækker coxib over celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, etoricoxib eller valdecoxib. Dvs. også coxibs, som ikke er omfattet af dette baggrundsnotat.

Bivirkninger for etoricoxib, celecoxib, etodolac samt meloxicam er også adresseret i et systematisk review og metaanalyse udført som led i en engelsk 'Health Technology Assessment'⁷², som ydermere giver estimer for en række andre bivirkningsudfald end førnævnte metaanalyse⁶⁹ samt estimer for effekt i relation til smerte (celecoxib, etoricoxib og meloxicam). Studiepopulationerne i dette systematiske review og metaanalyse er patienter med enten OA eller RA. Resultaterne opsummeres i det følgende.

For celecoxib indgik 37 RCT'er (24 OA, 7 OA/RA og 6 RA) i den samlede metaanalyse⁷². Langt størstedelen af studierne havde varighed ≤ 3 måneder, og kun to studier havde opfølgning længere end 6 måneder. I nedenstående Tabel 9 opsummeres bivirkninger og effekt (forskel i smerte): dels for studierne involverende patienter med OA (heri kan indgå studier af celecoxib i daglige doser på 200 mg, 400 mg eller > 400 mg) og dels for studier med en daglig dosis af etoricoxib på 60 mg (heri kan også indgå studier af patienter med RA).

Tabel 9: Metaanalyser af RCTer af effekt og bivirkninger ved brug af celecoxib vs. placebo⁷²

	celecoxib vs. placebo	
	OA ^a	200 mg celecoxib/dag ^b
Smerte, forskel på VAS10 (95 % KI)	-1,04 (-1,24 til -0,83)* [15]	-0,97 (-1,18 til -0,78)* [17]
Enhver GI bivirkning, relativ risiko (95 % KI)	1,15 (0,89 til 1,50) ^{NS} [7]	1,13 (0,94 til 1,36) ^{NS} [9]
Ophør med behandling pga. bivirkninger, relativ risiko (95 % KI)	1,00 (0,64 til 1,58) ^{NS} [13]	1,20 (0,93 til 1,52) ^{NS} [14]
Perforation, mavesår eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	1,54 (0,16 til 14,76) ^{NS} [2]	2,19 (0,24 til 20,29) ^{NS} [2]
Perforation, obstruktion eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	0,17 (0,01 til 4,14) ^{NS} [1]	0,17 (0,01 til 4,14) ^{NS} [1]

Fortolkning

Statistisk signifikans: * p < 0,05 dvs. statistisk signifikant og ** p ≥ 0,05 dvs. ikke statistisk signifikant (de anførte estimater); [] antal studier bidragende til det enkelte estimat. For alle estimater gælder, at kontrol-eventraten ikke var givet, dvs. NNH er ikke beregnet.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter med OA i behandling med celecoxib (uanset dosis) er den gennemsnitlige reduktion i smerte 1,04 på en VAS10 skala – i bedste fald en reduktion på 1,24 og i værste fald en reduktion på 0,83; forskellen er statistisk signifikant.
- for patienter med OA i behandling med celecoxib (uanset dosis) er risikoen for forekomst af perforation, mavesår eller blødning 54 % større vs. placebo – i bedste fald 84 % mindre og i værste fald lidt over 14½-fold større. Dvs. usikkerheden på estimatet er meget stor.

Fodnoter

^a studier af patienter med OA, uanset daglig dosis af celecoxib (200 mg/dag, 400 mg/dag eller >400 mg per dag).

^b både studier af OA og RA (størstedelen OA).

For etoricoxib indgik syv RCTer (4 OA, 2 RA og 1 OA/RA) i den samlede metaanalyse⁷². Studierne varede fra 6 uger til 14 måneder. I nedenstående Tabel 10 opsummeres bivirkninger: dels for studierne involverende patienter med OA (heri kan indgå studier af etoricoxib i daglige doser på 60 mg, 90 mg eller 120 mg) og dels for studier med en daglig dosis af etoricoxib på 60 mg (heri kan også indgå studier af patienter med RA).

Tabel 10: Metaanalyser af RCTer af effekt og bivirkninger ved brug af etoricoxib vs. placebo⁷²

	etoricoxib vs. placebo	
	OA ^a	60 mg etoricoxib/dag ^b
Smerte, forskel på VAS10 (95 % KI)	-1,52 (-2,49 til -0,56)* [2]	-1,58 (-2,67 til -0,50)* [2]
Enhver GI bivirkning, relativ risiko (95 % KI)	-	-
Ophør med behandling pga. bivirkninger, relativ risiko (95 % KI)	0,79 (0,19 til 3,23) ^{NS} [3]	0,34 (0,13 til 0,84)* [2]
Perforation, mavesår eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	-	-
Perforation, obstruktion eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	3,16 (0,13 til 77,2) ^{NS} [1]	-

Fortolkning

Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ** $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant (de anførte estimater); [] antal studier bidragende til det enkelte estimat. For alle estimater gælder, at kontrol-eventraten ikke var givet, dvs. NNH er ikke beregnet.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter med OA i behandling med etoricoxib (uanset dosis) er den gennemsnitlige reduktion i smerte 1,52 på en VAS10 skala – i bedste fald reduktion på 2,49 og i værste fald reduktion på 0,56; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter med OA i behandling med etoricoxib (uanset dosis) er risikoen for forekomst af perforation, obstruktion eller blødning lidt over 3-fold større vs. placebo – i bedste fald 87 % mindre og i værste fald lidt over 77-fold større. Dvs. usikkerheden på estimatet er meget stor.

Fodnoter

^a studier af patienter med OA, uanset daglig dosis af etoricoxib (60 mg, 90 mg eller 120 mg).

^b både studier af OA og RA (størstedelen OA).

For etodolac indgik 29 RCTer (24 OA og 5 RA) i den samlede metaanalyse⁷², hvoraf alle studier på nær et enkelt var af en varighed ≤ 3 måneder. I nedenstående Tabel 11 opsummeres bivirkninger: dels for studierne involverende patienter med OA (heri kan indgå daglige doseringer af etodolac på 600 mg eller 800 mg per dag) og dels for studier med en daglig dosering af etodolac på 600 mg (heri kan også indgå studier af patienter med RA). Forskel i smertereduktion vs. placebo er ikke opgjort for etodolac i metaanalysen.

Tabel 11: Metaanalyser af RCTer af effekt og bivirkninger ved brug af etodolac vs. placebo⁷²

	etodolac vs. placebo	
	OA ^a	600 mg etodolac/dag ^b
Smerte, gennemsnitlig forskel (skala ej opgivet) (95 % KI)	2,06 (-2,09 til 6,22) ^{NS} [2]	2,06 (-2,09 til 6,22) ^{NS} [2]
Enhver GI bivirkning, relativ risiko (95 % KI)	1,75 (1,15 til 2,68)* [2]	1,53 (0,78 til 3,01) ^{NS} [1]
Ophør med behandling pga. bivirkninger, relativ risiko (95 % KI)	0,94 (0,59 til 1,49) ^{NS} [4]	1,22 (0,39 til 3,88) ^{NS} [1]
Perforation, mavesår eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	0,69 (0,08 til 5,67) ^{NS} [2]	-
Perforation, obstruktion eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	0,33 (0,01 til 8,07) ^{NS} [1]	-

Fortolkning

Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ^{NS} $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant (de anførte estimater); [] antal studier bidragende til det enkelte estimat. For alle estimater gælder, at kontrol-eventraten ikke var givet, dvs. NNH er ikke beregnet.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter med OA i behandling med etodolac (uanset dosis) er risikoen for enhver GI bivirkning 75 % øget vs. placebo – i bedste 15 % øget og i værste fald lidt over 2½-fold øget; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter med OA i behandling med etodolac (uanset dosis) er risikoen for forekomst af perforation, mavesår eller blødning 31 % mindre vs. placebo – i bedste fald 92 % mindre og i værste fald lidt mere end 5½-fold større. Dvs. usikkerheden på estimatet er meget stor.

Fodnoter

^a daglige doseringer af etodolac på 600 mg eller 800 mg per dag.

^b både studier af OA og RA (størstedelen OA).

For meloxicam indgik 16 RCTer (12 OA og 4 RA) i den samlede metaanalyse⁷², hvoraf 11 studier varede < 3 måneder, og den samlede spændvidde for studievarighed var fra 2 uger til 6 måneder. I nedenstående Tabel 12 opsummeres effekt (forskelle i smerte) og bivirkninger: dels for studierne involverende patienter med OA (heri kan indgå studier med en daglig dosis af meloxicam på 7,5 mg, 15 mg eller 22,5 mg) og dels for studier med en daglig dosis af meloxicam på 15 mg (heri kan også indgå studier af patienter med RA).

Tabel 12: Metaanalyser af RCTer af effekt og bivirkninger ved brug af meloxicam vs. placebo⁷²

	meloxicam vs. placebo		
	OA ^a	7.5 mg meloxicam/dag ^b	15 mg meloxicam/dag ^b
Smerte, forskel på VAS10 (95 % KI)	-0,53 (-1,05 til -0,01)* [1]	-0,57 (-0,87 til -0,28)* [7]	-0,74 (-1,03 til -0,44)* [3]
Enhver GI bivirkning, relativ risiko (95 % KI)	0,68 (0,33 til 1,39) ^{NS} [2]	0,68 (0,41 til 1,10) ^{NS} [4]	0,86 (0,58 til 1,26) ^{NS} [4]
Ophør med behandling pga. bivirkninger, relativ risiko (95 % KI)	1,25 (0,72 til 2,20) ^{NS} [2]	1,21 (0,76 til 1,92) ^{NS} [2]	1,32 (0,84 til 2,08) ^{NS} [3]
Perforation, mavesår eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	-	5,06 (0,24 til 104,58) ^{NS} [1]	2,89 (0,12 til 70,4) ^{NS} [1]
Perforation, obstruktion eller blødning, relativ risiko (95 % KI)	-	3,03 (0,12 til 70,39) ^{NS} [1]	2,89 (0,12 til 70,4) ^{NS} [1]

Fortolkning

Statistisk signifikans: * p < 0,05 dvs. statistisk signifikant og ** p ≥ 0,05 dvs. ikke statistisk signifikant (de anførte estimater); [] antal studier bidragende til det enkelte estimat. For alle estimater gælder, at kontrol-eventraten ikke var givet, dvs. NNH er ikke beregnet.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter med OA i behandling med meloxicam (uanset dosis) er den gennemsnitlige reduktion i smerte 0,53 på en VAS10 skala – i bedste fald reduktion på 1,05 og i værste fald reduktion på 0,01; forskellen er statistisk signifikant.
- For patienter med OA i behandling med meloxicam (uanset dosis) er risikoen for forekomst af ophør med behandling pga. bivirkninger 25 % større vs. placebo – i bedste fald 28 % mindre og i værste fald lidt over 2-fold større. Dvs. usikkerheden på estimatet er meget stor.

Fodnoter

^a studier af patienter med OA, uanset daglig dosis af meloxicam (7,5 mg, 15 mg eller 22,5 mg).

^b både studier af OA og RA (størstedelen OA).

En central begrænsning ved det for NSAID præsenterede evidensgrundlag er manglen på tilstrækkelig lang opfølgning samt manglende statistisk styrke ift. at kunne udtale sig med større sikkerhed om en eventuel forskel i bivirkninger mellem de traditionelle NSAID og de nyere coxibs, herunder særligt om den kardiovaskulære sikkerhedsprofil over tid adskiller sig for naproxen^{70,73}. Denne begrænsning adresseres i to nyligt publicerede RCTer, PRECISION-studiet⁶² og SCOT-studiet⁶¹, som begge er opfølgninger af bivirkningssignaler pålagt firmaerne af myndighederne (fase 4 studier). Resultaterne af disse to studier opsummeres i det følgende.

PRECISION-studiet

Formålet med PRECISION-studiet (randomiseret, multicenter, dobbelt-blindet, non-inferiority undersøgelse) var at sammenligne den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib vs. naproxen og ibuprofen hos patienter med OA eller RA og øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Mere specifikt var formålet at undersøge, om celecoxib var non-inferiort ift. de to øvrige præparater mht. det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, herunder hæmorrhagisk død, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apoplexi). I alt 24 081 patienter blev randomiseret til behandling med celecoxib, naproxen eller ibuprofen, og den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 20,3 ± 16,0 måneder og den gennemsnitlige opfølgning 34,1 ± 13,4 måneder.

De undersøgte doser i studiet var celecoxib 100 mg 2 gange dagligt, ibuprofen 600 mg 3 gange dagligt og naproxen 375 mg 2 gange dagligt. Hos patienter med RA kunne dosis øges til 200 mg 2 gange dagligt for celecoxib, ibuprofen 800 mg 3 gange dagligt og naproxen 500 mg 2 gange dagligt. For øvrige patienter (dvs. patienter med OA sv.t. ca. 90 % af studiets deltagere) kunne dosisøgning for naproxen og ibuprofen foregå, mens det ikke var tilladt for celecoxib pga. regulatoriske begrænsninger. De gennemsnitlige doser i studiet var 209 mg for celecoxib, 2045 mg for ibuprofen og 850 mg for naproxen.

Det primære endepunkt forekom hos 2,3 %, 2,5 % og 2,7 % af patienterne, der fik hhv. celecoxib, naproxen og ibuprofen. Studiet viste, at i de undersøgte doser var den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib ikke større end ved hhv. naproxen (ITT-analyse: HR 0,93, 95 % KI 0,76 til 1,13) og ibuprofen (ITT-analyse: HR 0,85, 95 % KI 0,70 til 1,04). Lignende resultater fandtes i on-treatment-analysen. For udfaldet alvorlig GI hændelse fandtes signifikant færre tilfælde for celecoxib vs. naproxen (HR 0,71, 95 % KI 0,54 til 0,93) og vs. ibuprofen (HR 0,65, 95 % KI 0,50 til 0,85).

I forhold til fortolkning af studiet var en generel begrænsning det store frafald (ophør med behandling). Blandt patienter der tog hhv. ibuprofen, naproxen og celecoxib stoppede hhv. 70,6 %, 68,3 % og 67,5 % med at tage medicinen og 28,2 %, 26,6 % og 27,5 % med at komme til opfølgning. En anden begrænsning i forhold til fortolkning er, at der ikke er anvendt ækvieffektive doser (regulatorisk begrænsning på maksimal dosering af celecoxib for patienter med OA). Begrænsningen i dosis for celecoxib på 200 mg dagligt for langt størstedelen af patienterne i studiet har formentlig indbefattet en potentiel fordel på bivirkningssiden – dvs. der er ikke tale om sammenlignelige doser^{88,89}. Mht. effekt viste studiet for de undersøgte doser en statistisk signifikant men ikke klinisk relevant større reduktion i smerte for naproxen sammenlignet med celecoxib og med ibuprofen.

SCOT-studiet

Formålet med SCOT-studiet (randomiseret, open-label, blindet-endepunkts design med en række pragmatiske elementer) var hos patienter i behandling med et traditionelt NSAID (nsNSAID) at sammenligne den kardiovaskulære sikkerhed ved skift til celecoxib vs. fortsat behandling med et nsNSAID hos patienter 60 år og ældre med RA eller OA uden kendt hjertekarsygdom. De pragmatiske elementer indebar fx, at egen læge udskrev medicinen og justerede dosis på basis af klinisk vurdering. Mere specifikt var formålet at undersøge om skift til celecoxib var non-inferiort vs. fortsat behandling med nsNSAID mht. det primære sammensatte endepunkt (hospitalisering for ikke-fatalt myokardieinfarkt eller anden biomarkør positiv for akut koronar syndrom, ikke-fatal stroke eller kardiovaskulær død).

Mht. nsNSAID var 39 % og 32 % af patienterne i behandling med hhv. diclofenac og ibuprofen ved baseline (andel i behandling med naproxen ej anført) og 94 % af studiepopulationen havde OA.

I den del af studiet som foregik i Skotland, hvor komplette data for den udskrevne medicin var tilgængelige, var den gennemsnitlige daglige dosis af de forskellige NSAID i studieperioden (SD): 170 mg (81 mg) for celecoxib, 79 mg (38 mg) for diclofenac, 676 mg (346 mg) for

ibuprofen og 581 mg (263 mg) for naproxen. Dvs. mere sammenlignelige doseringer ift. PRECISION-studiet. Der rapporteres ikke effektmål i studiet.

On-treatment-analysen viste ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af det primære endepunkt og lave absolutte eventrater (eventrate: 0,95 per 1000 patientår for celecoxib og 0,86 per 1000 patientår for nsNSAID, HR 1,12; 95 % KI 0,81 til 1,55; $p = 0.50$). Tilsvarende viste ITT-analysen ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af det primære endepunkt (eventrate: 1,14 per 1000 patientår for celecoxib og 1,10 per 1000 patientår for nsNSAID; HR 1,04, 95 % KI 0,81 til 1,33; $p = 0.75$). Non-inferiority-margen var sat til 1,4. Dette betyder, at hvis den øvre grænse på KI (dvs. hhv. 1,55 i on-treatment-analysen og 1,33 i ITT-analysen) er mindre end 1,4 støtter studiets resultater, at celecoxib ikke har en ringere bivirkningsprofil mht. det primære sammensatte endepunkt end nsNSAID. Dvs., at non-inferiority blev påvist i ITT-analysen men ikke i on-treatment-analysen.

Øvrig evidens fra RCT'er omtalt i systematiske reviews

Effekt og bivirkninger for øvrige orale formuleringer af NSAIDs, der indgår til vurdering i dette baggrundsnotat, er mere sparsomt adresseret i evidensgrundlaget. Dog er der identificeret et systematisk review fra 2011 (som ikke indeholder selvstændige metaanalyser) af "Agency for Healthcare Research and Quality" under U.S. Department of Health and Human Services⁷³, hvori litteraturen for nabumeton, tenoxicam og piroxicam er gennemgået. Denne opsummeres i det følgende.

For nabumeton fandtes ingen overbevisende evidens for forskel i effekt mellem nabumeton og hhv. diclofenac SR og etodolac i studier af 4 ugers varighed, som inkluderede patienter med knæosteoartrose^{76,77}. Mht. GI og kardiovaskulære bivirkninger ved behandling med nabumeton, fandtes evidensen generelt af for ringe kvalitet til at tillade en meningsfuld konklusion⁷³.

For tenoxicam er der i førnævnte gennemgang⁷³ identificeret et enkelt studie, som inkluderede 120 deltagere med OA, hvori etodolac blev sammenlignet med tenoxicam. Studiet viser en sammenlignelig effekt og forekomst af alvorlige bivirkninger de to præparater imellem⁷⁸.

For piroxicam er der i førnævnte gennemgang⁷³ identificeret to studier, som inkluderede hhv. 65 og 271 deltagere med OA, hvori etodolac og piroxicam sammenlignes. Studierne viser en sammenlignelig effekt og forekomst af alvorlige bivirkninger de to præparater imellem^{79,80}.

For lornoxicam omtales i et systematisk review af diclofenac⁷⁵ et enkelt dobbeltblindet RCT⁸⁴, som inkluderede 273 patienter med OA (hvoraf 13 ikke fuldførte undersøgelsen), og som sammenlignede smertelindring ved diclofenac 50 mg gange dagligt vs. lornoxicam 8 mg 2 gange dagligt efter 4 uger. Der observeredes blandt de som gennemførte undersøgelsen statistisk signifikant reduktion i VAS10-score for både lornoxicam-gruppen og diclofenac-gruppen men ingen forskel i effekt de to grupper imellem. 20 ud af 137 (14,6 %) patienter behandlet med lornoxicam rapporterede (ikke-alvorlige) bivirkninger i studieperioden og det tilsvarende tal var 25 ud af 136 (18,4 %) for diclofenac.

Evidens fra observationelle studier (bivirkninger)

For de resterende NSAIDs er der ikke identificeret evidens fra RCT'er, der adresserer effekt eller bivirkninger, men der er i den tidligere nævnte systematiske review⁷³ omtalt et systematisk review af observationelle studier⁷⁴, hvori risikoen for øvre GI blødning adresseres, herunder for piroxicam. Det bemærkes, at der i denne opgørelse⁷⁴ ikke var inklusionskriterier i form af bestemte smertetilstande, dosis eller varighed af behandling. Nedenstående Tabel 13 opsummerer risikoen for øvre GI blødning eller perforation for brug af forskellige NSAID vs. ikke-brug af NSAID på basis af de inkluderede observationelle studier^{73,74}.

Tabel 13: Øvre GI blødning eller perforation ved brug af forskellige NSAID vs. ikke brug (observationelle studier)⁷⁴

NSAID	Poolet relativ risiko (95 % KI)
celecoxib	1,4 (0,85 til 2,4)
meloxicam	4,2 (2,6 til 6,6)
naproxen	5,6 (3,8 til 8,3)
ibuprofen	2,7 (2,2 til 3,3)
diclofenac	4,0 (3,4 til 4,7)
piroxicam	9,9 (6,0 til 16)

Der er endvidere i det tidligere nævnte systematiske review⁷³ omtalt evidens for tenoxicam fra et observationelt studie (af moderat kvalitet) mht. udfaldet alvorlige GI bivirkninger:

- I et nested case-kontrol-studie af en populationsbaseret kohorte fra Storbritanien⁸⁵ rapporteredes følgende relative risici (95 % KI) (justerede for en række variable), for sammenhængen mellem brug af de forskellige NSAID vs. ikke-brug af NSAID og udfaldet øvre GI perforation eller blødning: tenoxicam 3,4 (0,9 til 13), ibuprofen 2,5 (1,9 til 3,4), etodolac 2,2 (0,4 til 11), nabumeton 3,4 (1,1 til 11), meloxicam 3,8 (0,8 til 17), naproxen 4,0 (2,8 til 5,8), diclofenac 4,6 (3,6 til 5,8) og piroxicam 6,2 (3,7 til 10).

Yderligere et systematisk review af observationelle studier fra 2011 adresserer den kardiovaskulære risiko opdelt efter høje og lave doser af de respektive NSAIDs og konkluderer, at risikoen for kardiovaskulære bivirkninger synes lavest ved brug af naproxen (uanset dosis) eller ibuprofen i lave doser (lav dosis var defineret forskelligt i de forskellige studier: ≤ 1200 mg per dag i 8 studier, ≤ 1600 mg per dag i 1 studie og ≤ 1800 mg per dag i 2 studier)⁷¹. Den kardiovaskulære risiko er statistisk signifikant øget for celecoxib og diclofenac i både høj og lav dosering, og der er fundet statistisk signifikant dosisresponsammenhæng (højere kardiovaskulær risiko for høj vs. lav dosering) for diclofenac men ikke for celecoxib⁷¹. Tilsvarende finder en netværksmeta-analyse af 31 RCT'er (n = 116 429), at blandt de undersøgte NSAID'er (naproxen, ibuprofen, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib og lumiracoxib), synes naproxen mindst skadelig mht. kardiovaskulære udfald⁶⁸.

Topikale formuleringer

Et Cochrane Review fra 2016⁶⁶ sammenligner topical NSAID med placebo hos voksne med kroniske muskuloskeletale smerter, hvoraf langt størstedelen havde OA. Tabel 14 nedenfor opsummerer resultater for sammenligningen mellem topikal diclofenac (gel eller solution) og placebo.

Tabel 14: Effekt og bivirkninger ved brug af topikale NSAID vs. placebo hos voksne med kroniske muskuloskeletale smerter⁶⁶

	Topikal diclofenac vs. placebo, studievarighed 6 til 12 uger	Topikal diclofenac vs. placebo, studievarighed 2 til ≤ 6 uger
Klinisk succes ^a , risk ratio (95 % KI)	1,20 (1,12 til 1,29)* ^b	1,86 (1,50 til 2,31)* ^c
NNT (95 % KI)	10 (7 til 16)	5 (4 til 8)
Lokale bivirkninger ^d , risk ratio (95 % KI)	1,84 (1,54 til 2,21)*	16 (12 til 23)
NNH (95 % KI)	1,10 (0,76 til 1,58) ^{NS}	0,89 (0,59 til 1,34) ^{NS}
GI bivirkninger ^d , risk ratio (95 % KI)	1,10 (0,76 til 1,58) ^{NS}	0,89 (0,59 til 1,34) ^{NS}
Systemiske bivirkninger ^{d,e} , risk ratio (95 % KI)	1,55 (1,14 til 2,11)*	51 (30 til 170)
Ophør med behandling pga. bivirkninger ^d , risk ratio (95 % KI)	1,55 (1,14 til 2,11)*	51 (30 til 170)
NNH (95 % KI)	1,55 (1,14 til 2,11)*	51 (30 til 170)

Fortolkning

Statistisk signifikans: * p < 0,05 dvs. statistisk signifikant og ** p ≥ 0,05 dvs. ikke statistisk signifikant

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- patienter i behandling med topikal diclofenac opnår klinisk succes^a 20 % oftere vs. placebo i studier af 6 til 12 ugers varighed – i bedste fald 29 % oftere og i værste fald 12 % oftere; forskellen er statistisk signifikant. Dette svarer i hele tal til, at for hver gang 10 patienter (i bedste fald 7, i værste fald 16) behandles med topikal diclofenac frem for placebo, vil 1 mere opnå klinisk succes.
- For patienter i behandling med topikal diclofenac i studier af 2 til 12 ugers varighed er risikoen for forekomst af lokale bivirkninger 84 % større vs. placebo – i bedste fald 54 % større og i værste fald lidt over 2-fold større; forskellen er statistisk signifikant.

Fodnoter

^a klinisk succes defineres i dette Cochrane Review som mindst 50 % reduktion i smerter eller et lignende mål fx "meget god" eller "god" samlet vurdering af behandlingen.

^b diclofenac gel eller solution. Begrænsning af analysen af diclofenac til kun at omfatte patienter med knæosteoartrose ændrede ikke betydningsfuldt på resultaterne for effekt.

^c studier af diclofenac gel, solution eller plaster bidrager til det anførte estimat. Risk ratio (95 % KI) for diclofenac gel eller solution var 1,5 (1,2 til 2,0)* og NNT (95 % KI) 4 (3 til 5).

^d diclofenac gel, solution eller plaster (kombineret i analysen).

I studierne, der indgik i førnævnte Cochrane Review⁶⁶, var rapporteringen af alvorlige bivirkninger generelt af dårlig kvalitet, men der fandtes ingen umiddelbar indikation på, at disse var mere hyppige for behandling med topikal NSAID vs. placebo.

For øvrige topikale NSAID var der for få data til at drage konklusioner om effekt. Det drejer sig om følgende studier med præparater af relevans for dette baggrundsnotat:

- 14 ud af 18 deltagere oplevede ikke nærmere defineret "forbedring ved bevægelse" med behandling med ibuprofen creme i 3 uger vs. 7 ud af 19 med placebo⁸¹.
- 1 ud af 50 deltagere oplevede mindst 50 % reduktion i smerteintensitet ved piroxicam gel 2,5 % i 4 uger vs. 4 ud af 50 med placebo⁸².
- 8 ud af 15 deltagere rapporterede PGE ('patient global evaluation') som "meget god" eller "fremragende" (excellent) for både piroxicam gel 0,5 % og "carrier" ved behandling i 2 uger⁸³.

For sammenligningen mellem topikal NSAID og oral NSAID indgik fem studier i metaanalysen i Cochrane Reviewet (piroxicam gel vs. ibuprofen PO, ketoprofen gel vs. celecoxib PO/IR, diclofenac solution vs. diclofenac PO/SR, diclofenac solution vs. diclofenac PO og diclofenac gel vs. ibuprofen PO) og trods forskellighed studierne imellem (studievarighed samt de anvendte NSAIDs, hvoraf ketoprofen gel ikke er markedsført i Danmark) blev de slået sammen i en eksploratorisk analyse, som viste en samlet risk ratio for klinisk succes (mindst 50 % reduktion i smerte) på 1,03 (95 % KI 0,95 til 1,12). Der blev ikke beregnet risk ratio'er for de enkelte NSAIDs. Ingen af effektestimaterne for de enkelte fem studier var statistisk signifikante.

Mht. forekomsten af lokale bivirkninger for topikal NSAID vs. oral NSAID fandtes en risk ratio på 3,7 (95 % KI 2,8 til 5,1) svarende til en NNH på 7 (95 % KI 6 til 8). Hertil bemærkes, at der var høj statistisk heterogenitet i analysen, $I^2 = 90\%$. For GI bivirkninger fandt man tilsvarende en risk ratio på 0,66 (95 % KI 0,56 til 0,77) for topikal NSAID vs. oral NSAID, $I^2 = 62\%$. For begge de sidste sammenligninger vurderes evidensens kvalitet meget lav pga. stor inkonsistens af resultaterne studierne imellem.

Relevante kontraindikationer

GI-ulcus, GI-blødning, GI-perforation. Blødningstendens (fx ved trombocytopeni eller AK-behandling). Udtalt hjerteinsufficiens og/eller iskæmisk hjertesygdom. Nyligt AMI (< 6 måneder). Udtalt lever- eller nyreinsufficiens. Astma provokeret af acetylsalicylsyre/NSAID⁹⁰.

Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er klinisk betydende forskelle i kontraindikationerne de enkelte NSAIDs imellem af betydning for rekommandationerne i dette baggrundsnotat.

Relevante interaktioner

NSAID interagerer med mange andre lægemidler. De fleste interaktioner hænger sammen med NSAID's virkningsmekanisme (hæmning af cyclooxygenase), herunder trombocythæmning og reduktion af nyrefunktionen. NSAID hæmmer trombocyttaggregationen, hvilket forlænger blødningstiden, hvilket ved samtidig indtag af warfarin medfører øget risikoen for blødning⁴⁷. Endvidere ses farmakokinetiske interaktioner med lægemidler med renal elimination, fx lithium⁴⁷. Pga. NSAID's renale effekter reduceres virkningen af mange blodtrykspræparater og diuretika, særligt hos ældre; den kliniske relevans heraf diskuteres⁴⁷. NSAID i kombination med ACE-hæmmere kan resultere i blodtrykstigning samt risiko for reduceret nyrefunktion hos især ældre⁴⁷.

Der har været diskuteret og er fortsat uklart, hvorvidt ibuprofen hæmmer den antitrombotiske virkning af lavdosis acetylsalicylsyre. Mekanismen skulle være, at ibuprofen blokerer ASA's adgang til trombocytterne, hvis lægemidlerne indtages samtidigt. Det er endvidere ikke klart, om dette kun gælder ibuprofen eller NSAIDs generelt⁴⁷. Der ses en øget risiko for GI blødning ved samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre og andre NSAIDs⁴⁷.

Patientpræferencer

Brug af de topikale NSAIDs er forbundet med en mere omstændelig administration ifm. påsmøring. Nogle patienter vil på den baggrund foretrække oral formulering.

Nogle patienter vil foretrække oral formulering frem for topikal, idet den systemiske virkning er marginal ved topikal behandling. Andre patienter vil vægte den højere risiko for alvorlige kardiovaskulære og/eller GI bivirkninger ved oral behandling højere og dermed ønske at forsøge topikal behandling før oral behandling.

Nogle patienter vil have forskellige tærskel for, hvad der anses som tolerable bivirkninger – nogle patienter vil vægte smertelindring højere og være villige til at acceptere risikoen for alvorlige bivirkninger, mens andre vil foretrække det omvendte scenarie.

Sammenfatning og rekommandationer

Orale NSAIDs

Mht. effekt er der ikke evidens for klinisk betydende forskelle mellem de forskellige orale NSAIDs. Det er dog specialistgruppens kliniske erfaring, at der for den enkelte patient, ved manglende effekt af et bestemt NSAID, godt kan være effekt ved skift til et andet NSAID.

Mht. bivirkninger kan ingen af de undersøgte orale NSAIDs siges fri for at øge risikoen for alvorlige GI og kardielle bivirkninger, men risikoprofilen er forskellig de forskellige præparater imellem. Risikoen for kardiovaskulære hændelser og alvorlig blødning er øget hos patienter både med og uden eksisterende risikofaktorer for de to udfald, om end risikoen er størst hos patienter med eksisterende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom og GI blødning. NSAIDs er kontraindicerede hos patienter med aktuel GI blødning.

Grundet bivirkningsprofilen er ingen NSAID rekommanderet til behandling af kroniske nociceptive smerter på nær i særlige tilfælde. Det skal forstås således, at brug af NSAID generelt anbefales i lavest mulige dosis i kortest mulige varighed, evt. med samtidig ordination af relevant forebyggende behandling i forhold til GI bivirkninger. Når det er sagt, vurderer specialistgruppen, at der vil være patienter, som har god effekt på smerter og funktionsevne af NSAID, og som vil vægte symptomlindring og forbedring af funktionsevne højere end risikoen for førnævnte alvorlige bivirkninger og ønske langtidsbehandling af samme grund. Til disse patienter finder specialistgruppen på baggrund af evidensgrundlaget, at der er grundlag for at rekommandere nedenfor nævnte NSAIDs i særlige tilfælde efter information til den enkelte patient omkring forventet effekt og mulige bivirkninger. Specialistgruppen lægger endvidere vægt på de maksimale rekommanderede doser, idet der samlet set er evidens for, at forekomsten af de alvorlige bivirkninger er dosisafhængig:

- ibuprofen, naproxen, diclofenac og celecoxib kan anvendes til patienter med lav GI risiko, uden hjertekarsygdom og uden høj risiko herfor.
- ibuprofen eller naproxen kan anvendes til patienter med eksisterende hjertekarsygdom eller høj risiko herfor samt til patienter med lav GI risiko.

- diclofenac eller celecoxib kan anvendes til patienter med høj GI risiko, uden hjertekar-sygdom og uden høj risiko herfor.
- meloxicam er forholdsvist velbelyst i evidensgrundlaget, om end ikke lige så velbelyst som ibuprofen, naproxen, diclofenac og celecoxib, og kan anvendes ved manglende ef-fekt af ibuprofen, naproxen, diclofenac eller celecoxib til patienter uden hjertekarsyg-dom eller høj risiko herfor.

Etoricoxib rekommanderes ikke pga. evidens for større risiko for kardiovaskulær hændelse vs. celecoxib. De resterende ældre NSAIDs i oral formulering er enten sparsomt eller slet ikke be-lyst i evidensgrundlaget, herunder etodolac i en daglig dosering på 400 mg. Samlet vægter spe-cialistgruppen i rekommandationerne generelt de NSAIDs, som er mest velbelyste både i form af observationelle studier og randomiserede kontrollerede undersøgelser. Idet der således kan være forskelle i bivirkningsprofilen de forskellige NSAIDs, imellem finder specialistgruppen ikke, at der er grundlag for at rekommandere etodolac PO/IR, piroxicam PO/IR, tenoxicam PO/IR, tiaprofensyre PO/IR, dexibuprofen PO/IR, lornoxicam PO/IR eller nabumeton PO/IR.

Nedenstående skema opsummerer præparatvalg for de orale formuleringer af NSAIDs i henhold til risikofaktorer for GI blødning og hjertekarsygdom og efterfølgende ses tabellen over de fak-tiske samlede rekommandationer.

Patientens risiko		Kan anvendes i særlige tilfælde
GI risiko	CV risiko	
Lav	Lav	ibuprofen ≤ 1200 mg dagligt naproxen ≤ 1000 mg dagligt diclofenac ≤ 100 mg dagligt celecoxib ≤ 200 mg dagligt Ved manglende effekt: meloxicam ≤ 7,5 mg dagligt
Høj	Lav	diclofenac ≤ 100 mg dagligt celecoxib ≤ 200 mg dagligt Ved manglende effekt: meloxicam ≤ 7,5 mg dagligt
Lav	Høj	ibuprofen ≤ 1200 mg dagligt naproxen ≤ 500 mg dagligt
Høj	Høj	Undgå orale NSAIDs om muligt Alternativt: <ul style="list-style-type: none"> - topikale NSAIDs - oral NSAID i lavest mulige dosis, kortest mulige varig-hed og med samtidig ordination af relevant forebyg-gende behandling i forhold til GI bivirkninger.

Forkortelser: CV kardiovaskulær

Topikale NSAIDs

Evidensen for topikal NSAID er generelt af ringe kvalitet, men den tilgængelige evidens tyder ikke umiddelbart på, at effekten på smerte er væsentligt forskellig fra de orale NSAIDs. Der er øget forekomst af lokale bivirkninger men mindre forekomst af GI bivirkninger ift. orale NSAIDs. Topikal administration kan være mere omstændelig end oral administration, men for patienter, hvor behandling med orale NSAIDs er kontraindiceret, kan behandling med topikale NSAIDs forsøges ved affektion af overfladiske led/strukturer fx OA i hænderne. Diclofenac er mest velbelyst, derefter ibuprofen, mens evidensgrundlaget er yderst sparsomt for piroxicam.

Således rekommanderes piroxicam ikke mens diclofenac og ibuprofen kun rekommanderes i særlige tilfælde (sparsom evidens for effekt men få bivirkninger).

Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar ^{a, b}
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Grundet bivirkningsprofilen er ingen orale NSAID rekommanderet til behandling af kroniske nociceptive smerter på nær i særlige tilfælde. Brug af orale NSAID anbefales generelt i lavest mulige dosis, i kortest mulige varighed og med overvejelse omkring indikation for samtidig ordination af relevant forebyggende behandling i forhold til GI bivirkninger. Grundet svag dokumentation for effekt er ingen topikale NSAIDs rekommanderet til behandling på nær i særlige tilfælde.
Rekommanderet i særlige tilfælde (til patienter med lav GI risiko)		
ibuprofen PO/IR	1200 mg (max 1200 mg)	Kan anvendes til patienter med og uden hjertekarsygdom eller høj risiko herfor.
ibuprofen PO/SR	1200 mg (max 1200 mg)	
naproxen PO/IR	500 mg (max 1000 mg)	Kan anvendes til patienter med og uden hjertekarsygdom eller høj risiko herfor. Ved samtidig hjertekarsygdom eller høj risiko herfor dog max 500 mg dagligt.
diclofenac PO/IR	100 mg (max 100 mg)	Kan anvendes til patienter uden hjertekarsygdom og uden høj risiko herfor.
diclofenac PO/SR	100 mg (max 100 mg)	
celecoxib PO/IR	200 mg (max 200 mg)	
meloxicam PO/IR	7,5 mg (max 7,5 mg)	Kan anvendes til patienter uden hjertekarsygdom og uden høj risiko herfor, for hvem ibuprofen, naproxen, diclofenac eller celecoxib ikke har effekt (mere sparsomt belyst).
Rekommanderet i særlige tilfælde (til patienter med høj GI risiko)		
diclofenac PO/IR	100 mg (max 100 mg)	Kan anvendes til patienter uden hjertekarsygdom og uden høj risiko herfor.
diclofenac PO/SR	100 mg (max 100 mg)	
celecoxib PO/IR	200 mg (max 200 mg)	
meloxicam PO/IR	7,5 mg (max 7,5 mg)	Kan anvendes til patienter uden hjertekarsygdom og uden høj risiko herfor, for hvem diclofenac eller celecoxib ikke har effekt (mere sparsomt belyst).
Rekommanderet i særlige tilfælde (til overfladiske led/strukturer uanset GI risiko, eksisterende hjertekarsygdom eller risiko for hjertekarsygdom)		
diclofenac gel	6 g (max 16 g)	Generelt: svag dokumentation for effekt, men har få bivirkninger.
ibuprofen gel	9 g (max 15 g)	Generelt: svag dokumentation for effekt, men har få bivirkninger.
ibuprofen creme	4,8 g (max 16 g)	Generelt: svag dokumentation for effekt, men har få bivirkninger.
Ikke rekommanderet		
etodolac PO/IR	400 mg (max 600 mg)	Sparsomt belyst i de vurderede doser sammenlignet med lægemidler rekommanderet i særlige tilfælde.
piroxicam gel	3 g (max 4 g)	
piroxicam PO/IR	10 mg (max 20 mg)	
tenoxicam PO/IR	20 mg (max 20 mg)	
tiaprofensyre PO/IR	300 mg (max 600 mg)	
dexibuprofen PO/IR	600 mg (max 900 mg)	
etoricoxib PO/IR	30 mg (max 60 mg)	
lornoxicam PO/IR	12 mg (max 12 mg)	
nabumeton PO/IR	1g (max 1.5 g)	
^a Risikofaktorer for hjertekarsygdom er eksempelvis arteriel hypertension, hyperlipidæmi, diabetes eller tobaksrygning ⁹¹ . ^b Risikofaktorer for ulcuskomplikation ved NSAID-behandling er eksempelvis alder (specielt > 60 år), tidligere ulcus, tidligere ulcus-blødning/-perforation, dyspepsi, anden systemsygdom (herunder særligt diabetes og hjertekarsygdom) og anden samtidig behandling (SSRI, trombocytaggregationshæmmere, AK-behandling, systemisk glukokortikoid) ⁹² .		

Paracetamol

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
paracetamol	PO/IR og PO/SR	3 g (max 4 g)

Virkningsmekanisme

Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning⁹³.

Evidensgennemgang

Effekt og bivirkninger

Der blev ved litteratursøgningen identificeret to systematiske reviews, som ser på hhv. effekt og bivirkninger af paracetamol: dels blandt patienter med 'spinal pain' (defineret som lænderygsmerter eller nakkesmerter) eller OA⁹⁴, dels blandt patienter med kroniske smerter, herunder OA⁹⁵. Overordnet finder ingen af de to reviews evidens for, at paracetamol har en klinisk betydelende effekt hos patienter med smerter i relation til OA. Dog indeholder ingen af de to reviews populationer afgrænset mht. sygdomsvarighed og grundsygdom, så de direkte kan anvendes til at besvare hele det fokuserede spørgsmål. Der indgår i de to reviews tilsammen to RCTs af paracetamol vs. placebo hos patienter med OA, hvor sygdomsvarigheden ved baseline er opgjort og angivet til mindst 6 måneder. Dvs. populationer relevante for dette baggrundsnotat. Resultaterne af disse to studier er opsummeret i nedenstående Tabel 15.

Det bemærkes, at de omtalte studier belyser anvendelse af paracetamol hos patienter med kroniske nociceptive smerter i op til 6 uger, hvorimod langtidsbrug ikke belyses i evidensgrundlaget.

Tabel 15: Oversigt over to RCT'er af paracetamol vs. placebo til patienter med OA af mindst seks måneders varighed

	Miceli-Richard et al, 2004⁹⁶	Pincus et al, 2004^{a 97}
Studiedesign	Randomiseret, dobbeltblindet	Randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, overkrydsning
Studiepopulation, Gnm.snitlig sygdomsvarighed	OA knæ, 46 uger	OA knæ eller hofte, Studie a: paracetamol vs. placebo 8,5 år placebo vs. paracetamol 8,1 år Studie b: paracetamol vs. placebo 10,4 år placebo vs. paracetamol 9,5 år
Dosis, paracetamol	4 g/dag	4 g/dag
Studievarighed	6 uger	6 uger
Antal forsøgspersoner	779 (ITT-population)	Studie a: 119 (ITT-population) Studie b: 120 (ITT-population)
Effekt (forskel vs. placebo): VAS10	0 ^{NS}	Studie a: -0,402 (ITT-population)* Studie b: -0,638 (ITT-population)*
Effekt (forskel vs. placebo): WOMAC, funktionsevne	0 ^{NS}	Ej opgjort
Bivirkninger (opgjorte studiespecifikke udfald rapporteret)	Min én alvorlig bivirkning, n (%): paracetamol: 5 (1); placebo: 3 (1) Ophør med behandling pga. bivirkninger, n (%): paracetamol: 36 (9) placebo: 29 (8)	Enhver bivirkning, studie a/studie b, n (%): paracetamol: 85 (28,3)/87 (26,3)** placebo: 76 (26,3)/63 (23,1)** Alvorlig bivirkning, studie a/b, n (%): paracetamol: 3 (1,0)/1 (0,3) placebo: 4 (1,4)/1 (0,4)

Fortolkning

Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ^{NS} $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant.

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- Det ene studie (Miceli-Richard et al) finder ingen forskel i smertereduktion mellem paracetamol eller placebo, mens det andet studie (Pincus et al) finder en forskel på ca 0,5 på en VAS10 (statistisk signifikant).
- Bivirkningsudfald er generelt sparsomt belyst i de to studier og er ikke formelt kvantificeret.

Fodnoter

^a Studiet af Pincus et al indeholder to delstudier (studie a og studie b) med identisk design.

Endvidere indgår paracetamol i en netværksmetaanalyse omhandlende effekten af NSAID og paracetamol til patienter med OA (knæ eller hofte, sygdomsvarighed ikke specificeret). Opfølgningen i alle studierne i metaanalysen var 12 uger i gennemsnit (spændvidde fra 1 til 52 uger, dvs. af kort til intermediær varighed), men igen er langtidseffekten ikke belyst. For paracetamol i en daglig dosering på hhv. 3000 mg og 3900-4000 mg fandtes sammenlignet med placebo en reduktion i smerteintensitet (VAS10, omregnet fra effektstørrelse til absolut reduktion på en VAS10 vha. samme metode som anført i Tabel 6) på -0,41 (95 % KI -1,6 til 0,78) og -0,41 (95 % KI -0,66 til -0,15)⁶⁷. Dvs. i samme størrelsesorden som fundet i de to føromtalt reviews^{94,95}.

Relevante kontraindikationer

Svær leverinsufficiens.

Relevante interaktioner

Ingen relevante.

Patientpræferencer

Ingen relevante.

Sammenfatning og rekommandationer

Evidensen for en klinisk betydende effekt af paracetamol til patienter med kroniske nociceptive smerter er sparsomt belyst i evidensgrundlaget. Evidensen knytter sig til brug i op til 6 uger, mens langtidsbrug ikke er belyst. Bivirkninger er endvidere sparsomt belyst, men det er specialistgruppens vurdering, at paracetamol generelt er et tolerabelt stof med en ikke-alvorlig bivirkningsprofil.

Det er specialistgruppens vurdering, at der trods den sparsomme evidens for effekt hos patienter med kroniske nociceptive smerter på basis af klinisk erfaring alligevel er nogle patienter med kroniske nociceptive smerter, der har gavn af behandlingen og i lyset af den manglende evidens på området særligt for langtidsbrug sammenholdt med bivirkningsprofilen, rekommanderes brugen kun i særlige tilfælde.

Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Sparsom evidens for effekt hos patienter med kroniske smerter af varighed > 6 måneder.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Paracetamol	3 g (max 4 g)	Kan forsøges men seponeres ved manglende effekt.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		

Relevante nationale behandlingsvejledninger

Dansk Cardiologisk Selskab har i 2016 udgivet et holdningspapir:

[NSAID til behandling hos patienter med hjertekarsygdom – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab](#)

høringsversion

Ændringslog

Baggrundsnotatet er publiceret den dd.mm.åååå

--	--	--

høringsversion

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

Daniel Rothenberg, almen praksis: Lægehuset Bondovej (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)

Eva Sædder, Aarhus Universitetshospital (udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Helge Kasch, Regionshospitalet Viborg (udpeget af Dansk Neurologisk Selskab)

Jens Gram-Hansen, almen praksis: Lægerne Møllledamsgade 1 (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)

Jette Højsted, Rigshospitalet (udpeget af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin)

Karen Toftdahl Bjørnholdt, Hospitalsenheden Horsens (udpeget af Dansk Ortopædkirurgisk Selskab)

Lars Juul, Gentofte Hospital (udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab)

Lene Tschemerinsky-Kirkeby, Roskilde Sygehus (udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab)

Michael Kamp-Jensen, Aleris Hamlet (udpeget af Dansk Selskab for Intern Medicin)

Mogens Pfeiffer Jensen, Aarhus Universitetshospital (udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab)

Habilitetserklæringer kan findes på www.sst.dk (IRF's Nationale Rekommandationsliste – Specialistgruppe for smerter).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til den enkelte patients situation.

Referencer

1. da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(9): CD003115.
2. Nuesch E, Trelle S, Reichenbach S, et al. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2009;339:b3244.
3. The Cochrane Collaboration. I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.4.1: Computing NNT from a risk difference (RD). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011)
4. The Cochrane Collaboration. I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.4.2: Computing absolute risk reduction or NNT from a risk ratio (RR). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011)
5. The Cochrane Collaboration. I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.4.3: Computing absolute risk reduction or NNT from an odds ratio (OR). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011)
6. The Cochrane Collaboration. I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.2: More about the Number Needed to Treat (NNT). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011)
7. Jarlbaek L, Andersen M, Hallas J, Engholm G, Kragstrup J. Use of Opioids in a Danish Population-Based Cohort of Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):336-343.
8. Sindrup S. Analgetika. I: Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S, red, *Basal og Klinisk Farmakologi, 5. udgave*. FADLs forlag; 2014: siderne 502-516.
9. Jensen N-H, Sjøgren P. *Praktisk Klinisk Smertebehandling*. 5. udgave. Munksgaard; 2009: siderne 166-168
10. Sundhedsstyrelsen. *Kortlægning Af Opioidforbruget I Danmark*. 2016.
11. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Dolol, Hårde Kapsler (Opdateret 14. juli 2017)*.
12. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Can Med Assoc J*. 2017;189:E659-E666.
13. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Reports*. 2016;65(1):1-49.
14. Santos J, Alarcao J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(5): CD009923.
15. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(8): CD004959.
16. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(3): CD005522
17. Schaefer R, Welsch P, Klose P, Sommer C, Petzke F, Häuser W. [Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration]. *Der Schmerz*. 2015;29(1):47-59.

18. Häuser W, Bernardy K, Maier C. Long-term opioid therapy in chronic noncancer 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(1):96-108.
19. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addiction*. 2013;108(4):688-698.
20. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(4):278-291.
21. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(1):59-71.
22. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2004;26(11):1774-1782.
23. Gordon A, Callaghan D, Spink D, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther*. 2010;32(5):844-860.
24. Richarz U, Waechter S, Sabatowski R, Szczepanski L, Binsfeld H. Sustained Safety and Efficacy of Once-Daily Hydromorphone Extended-Release (OROS[®] hydromorphone ER) Compared with Twice-Daily Oxycodone Controlled-Release Over 52 Weeks in Patients with Moderate to Severe Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract*. 2013;13(1):30-40.
25. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):853-860.
26. Thorne C, Beaulieu AD, Callaghan DJ, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag*. 13(2):93-102.
27. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. The Role of Opioid Prescription in Incident Opioid Abuse and Dependence Among Individuals with Chronic Non-cancer Pain. *Clin J Pain*. 2013;30(7):1.
28. Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA. Opioid use behaviors, mental health and pain—Development of a typology of chronic pain patients. *Drug Alcohol Depend*. 2009;104(1-2):34-42.
29. Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction*. 2010;105(10):1776-1782.
30. Fleming MF, Balousek SL, Klessig CL, Mundt MP, Brown DD. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J Pain*. 2007;8(7):573-582.
31. Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG. Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *J Gen Intern Med*. 2002;17(3):173-179.
32. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG. A survey of chronic noncancer pain

- patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med.* 2003;4(4):340-351.
33. Portenoy RK, Farrar JT, Backonja M-M, et al. Long-term Use of Controlled-release Oxycodone for Noncancer Pain: Results of a 3-year Registry Study. *Clin J Pain.* 2007;23(4):287-299.
 34. Højsted J, Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L, Sjøgren P. Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *Eur J Pain.* 2010;14(10):1014-1020.
 35. Sherman KJ, Cherkin DC, Wellman RD, et al. A Randomized Trial Comparing Yoga, Stretching, and a Self-care Book for Chronic Low Back Pain. *Arch Intern Med.* 2011;171(22):2019.
 36. Cote J, Montgomery L. Sublingual Buprenorphine as an Analgesic in Chronic Pain: A Systematic Review. *Pain Med.* 2014;15(7):1171-1178.
 37. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Malfin, Depottabletter (Opdateret 25. juni 2015).*
 38. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palexia Depot, Depottabletter (Opdateret 4. november 2016).*
 39. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palladon, Hårde Depotkapsler (Opdateret 18. august 2016).*
 40. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Oxycodone Depot "Sandoz", Depottabletter (Opdateret 17. august 2015).*
 41. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Fentanyl "Sandoz" Depotplastre (Opdateret 24. maj 2016).*
 42. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Temgesic, Resoribletter, Sublinguale (Opdateret 6. juni 2016).*
 43. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Norspan, Depotplastre (Opdateret 15. april 2016).*
 44. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Tramadol Retard Nordic Prime, Depotkapsler (Opdateret 7. december 2016).*
 45. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Targin (Opdateret 2. december 2016).*
 46. van Ojik AL, Jansen PAF, Brouwers JRBJ, van Roon EN. Treatment of Chronic Pain in Older People. *Drugs Aging.* 2012;29(8):615-625.
 47. Stockley's Drug Interactions, 11. udg. Preston CL, red. Pharmaceutical Press: siderne 39-40, 145-147, 198-199, 449-450, 1030-1033, 1124, 1398, 1472, 1492-1493.
 48. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(3):165-184.
 49. Dorte Glintborg. Pas på med smerteplastrene. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi nr 5.* 2010.
 50. Styrelsen for Patientsikkerhed. *Vejledning Om Helbreds krav Til Kørekort (Version 1.0, dateret august 2017).*
 51. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release

- oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):1139-1151.
52. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain.* 2008;9(12):1144-1154.
 53. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(4):531-543.
 54. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3503-3512.
 55. IRF præparatanmeldelse Targin (oxycodon + naloxon).
 56. Katz JA. COX-2 inhibition: what we learned--a controversial update on safety data. *Pain Med.* 2013;14 Suppl 1(suppl 1):S29-34.
 57. EMA. European Medicines Agency Concludes Action on COX-2 Inhibitors (Pressemeddelelse udgivet 25. juni 2005).
 58. EMA. PRAC Recommends Updating Advice on Use of High-Dose Ibuprofen (Pressemeddelelse udgivet 13. april 2015).
 59. EMA. European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs (Pressemeddelelse udgivet 19. oktober 2012).
 60. EMA. European Medicines Agency Review Concludes Positive Benefit-Risk Balance for Non-Selective NSAIDs (Pressemeddelelse udgivet 24. oktober 2006).
 61. Macdonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J.* 2017; 38(23):1843-1850
 62. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519-2529.
 63. Schmidt M, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C, Olsen A-MS, Christensen B, Gislason GH. [Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment]. *Ugeskr Laeger.* 2016;178(52).
 64. Deleuran B. Antireumatika. I: Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S, red, *Basal og Klinisk Farmakologi, 5. udgave.* FADLs forlag; 2014: siderne 598-612.
 65. Schmidt M, Lamberts M, Olsen A-MS, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(13):1015-1023.
 66. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;4:CD007400.
 67. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10033):2093-2105.

68. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
69. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-779.
70. Zingler G, Hermann B, Fischer T, Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1479-1492.
71. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098.
72. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(11):1-278.
73. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Comparative Effectiveness Review No. 38. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290 2007 10057 I) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC076-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Oktober 2011. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
74. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1592-1601.
75. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:163-178.
76. Alballa, Suliman R. ; Al-Arfaj, Hussein ; Al-Sugair, Saleh ; Al-Arfaj, Abdurhman ; Al-Shammari SA. Randomized, double-blind, short-term trial of nabumetone versus diclofenac in osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res*. 1992;52(4):581-586.
77. Schnitzer TJ, Ballard IM, Constantine G, McDonald P. Double-blind, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of orally administered etodolac and nabumetone in patients with active osteoarthritis of the knee. *Clin Ther*. 1995;17(4):602-612.
78. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(5-6):203-216.
79. Freitas GG. A double-blind comparison of etodolac and piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1990;12(4):255-262.
80. Røgind H, Bliddal H, Klokke D, Jensen F. Comparison of etodolac and piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a prospective, randomised, double-blind, controlled multicentre study. *Clin Drug Investig*. 1997;13(2):66-75.
81. Gui L, Pellacci F, Ghirardini G. [Use of ibuprofen cream in ambulatory orthopedic patients. Double-blind comparison with placebo]. *Clin Ter*. 1982;101(4):363-369.

82. McCleane G. The addition of piroxicam to topically applied glyceryl trinitrate enhances its analgesic effect in musculoskeletal pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clin.* 2000;12(2):113-116.
83. Rose W, Manz G, Lemmel EM. Behandlung der aktivierten gonarthrose mit topisch appliziertem Piroxicam-Gel. *Münch med Wschr.* 1991;133(38):557-570.
84. Goregaonkar A, Mathiazhagan KJ, Shah RR, et al. Comparative assessment of the effectiveness and tolerability of lornoxicam 8 mg BID and diclofenac 50 mg TID in adult indian patients with osteoarthritis of the hip or knee: A 4-week, double-blind, randomized, comparative, multicenter study. *Curr Ther Res.* 2009;70(1):56-68.
85. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001;12(5):570-576.
86. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4675.
87. The Cochrane Collaboration. I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.6.2: Re-expressing SMDs using rules of thumb for effect sizes. Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011)
88. Grosser T. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1389.
89. Felson DT. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2595-2596.
90. Den Regionale Lægemiddelkomité Region Midtjylland. *Vejledning for Farmakologisk Smertebehandling Ved Hospitaler Og Almen Praksis I Region Midtjylland (version dateret marts 2017).*
91. Dansk Cardiologisk Selskab. *DCS Holdningspapir: NSAID Behandling Hos Patienter Med Hjertekarsygdom.*
92. Haastrup PF, Jarbøl DE. Behandling med protonpumpehæmmere - forbrugsmønstre, indikationer og behandlingsvarighed. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi nr 11.* 2015.
93. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Pamol (Opdateret 5. maj 2014).*
94. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1225-h1225.
95. Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, Handberg G, Pottegård A. Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(3):184-189.
96. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(8):923-930.
97. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(8):931-939.
98. The Cochrane Collaboration. I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of*

Interventions. Afsnit 9.5.2: Identifying and measuring heterogeneity. Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011)

99. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-121.
100. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2009;146(3):238-244.
101. IASP Taxonomy - IASP. <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. Tilgået 1. marts 2017.
102. Australian Pain Management Association. Visceral Pain. <https://www.painmanagement.org.au/2014-09-11-13-34-03/2014-09-11-13-35-16/130-visceral-pain.html>. Tilgået 13. marts 2017.

Ordliste

Alvorlig bivirkning	defineres typisk som en bivirkning der medfører hospitalisering, forlængelse af hospitalisering, medfødt misdannelse, livstruende tilstand eller død
Coxib	bruges ved omtale af de nyere udviklede selektivt COX2-hæmmende NSAID
CV	kardiovaskulær
EQ-5D	spørgeskema (helbredsrelateret livskvalitet)
GI	gastrointestinal
HR	hazard ratio
I^2	statistisk mål til kvantificering af heterogenitet de forskellige studier imellem i metaanalyser (fortolkningen afhænger af størrelsen og retningen af effektestimaterne samt sikkerheden på I^2 -estimatet, men meget groft kan I^2 fortolkes som: 0 – 40 % (muligvis uden betydning), 30 – 60 % (kan repræsentere moderat heterogenitet), 50 – 90 % (kan repræsentere betydelig heterogenitet) og 75 – 100 % (betydelig heterogenitet) ⁹⁸ .
IR	immediate release formulering (også benævnt ikke-protraheret formulering eller korttidsvirkende formulering)
ITT	intention to treat
IV	intravenøs
KI	konfidens interval
NNH	number needed to harm (fortolkning: antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere 1 person oplever en bivirkning sammenlignet med kontrolgruppen)
NNT	number needed to treat (fortolkning: antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere 1 person opnår effekt sammenlignet med kontrolgruppen)
NRS	numeric rating scale (smerteskala, 11 punkter)

nsNSAID	non-selektive NSAID (anvendes som forkortelse for de traditionelle NSAIDs i modsætning til de nyere COX2-selektive NSAIDs)
OA	osteoartrose
OR	odds ratio
PL	plaster
PO	per oral (herunder, almindelig tablet eller sugetablet)
RA	reumatoid artrit
RCT	randomiseret kontrolleret undersøgelse (lodtrækningsundersøgelse)
RMDQ	Roland-Morris Disability Questionnaire (funktionsevneskala til rygpatienter). Fortolkning af RMDQ: jo lavere tal jo bedre funktionsevne
SC	subkutan
SD	standard deviation (standardafvigelse)
SF-36	spørgeskema (helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne)
SL	sublingual
SMD	standardiseret gennemsnitlig forskel ('standardized mean difference')
SR	slow release (også benævnt langtidsvirkende formulering, protraheret formulering eller depotformulering)
SUPP	parenteralt suppositorium
VAS10	visuel analog skala (smerteskala, 10 punkter, hvor et højere tal indikerer mere smerte)
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index. WOMAC indbefatter skalaer for funktionsevne og smerte og i denne NRL bruges WOMAC til vurdering af funktionsevne: jo lavere tal, jo bedre mål for helbredsrelateret livskvalitet.
Ækvivalentalgetiske doser	doser som vurderes at give samme (ækvivalent)

smertelindring (analgesi). I dette baggrundsnotat er der for opioiderne udregnet en ækvianalgetisk døgndosis med udgangspunkt i morfin. De anførte doser angiver således specifikke døgndoser, som er vurderet, at have samme smertestillende effekt. Denne sammenhæng gælder kun for de angivne doser, og må ikke forveksles med maksimaleffekt, som kan variere betydeligt mellem præparaterne.

høringsversion

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Hvad er et fokuseret spørgsmål?

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe.

De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx "Er langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?" Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikerne såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientværdier..

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Opioider, langtidsvirkende

1) Er langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30 mg	60 mg
hydromorphon	PO/SR	4 mg	8 mg
oxycodon	PO/SR	15 mg – 20 mg	35 mg (30 mg – 40 mg)
fentanyl ^a	PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorphin ^a	SL	0,4 mg – 0,6 mg	1,0 mg (0,8 mg – 1,2 mg)
	PL	20 µg/time – 30 µg/time	40 µg/time – 60 µg/time ^b
tramadol	PO/SR	150 mg	300 mg
tapentadol	PO/SR	100 mg	200 mg

Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral, SL sublingual, PL plaster.
^a Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.
^b For buprenorphinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter	3 mdr	Respons (gennemsnit eller ka-

		tegorisk) på en skala, som er valideret (ex VAS, NRS eller tilsvarende) og hvor cut-offs er klart specificeret i originalpublikationen.
Funktionsevne	3 mdr.	Målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala
Livskvalitet	3 mdr.	Målt på en valideret skala (fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende) og hvor cut-offs er specificeret i originalpublikationen
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up	Andel patienter der forlader studiet pga. bivirkninger
Døsighed	3 mdr.	
Obstipation	3 mdr.	
Afhængighed	3 mdr.	

Oxycodon og naloxon

2) Er kombinationspræparat med oxycodon + naloxon rekommanderet ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis ^a	
		Ækvivalnetisk dosis	Ækvivalnetisk døgndosis
oxycodon og naloxon	PO/SR	15 mg – 20 mg	35 mg (30 mg – 40 mg)

^a vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter	3 mdr	Respons (gennemsnit eller kategorisk) på en skala, som er valideret (ex VAS, NRS eller tilsvarende) og hvor cut-offs er klart specificeret i originalpublikationen.
Funktionsevne	3 mdr.	Målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala
Livskvalitet	3 mdr.	Målt på en valideret skala (fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende) og hvor cut-offs er specificeret i originalpublikationen
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up	Andel patienter der forlader studiet pga. bivirkninger
Døsighed	3 mdr.	
Obstipation	3 mdr.	
Afhængighed	3 mdr.	

NSAID

3) Er NSAID rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
diclofenac	PO/IR	100 mg (max 100 mg)
	gel ^a	6 g (max 16 g)
	PO/SR	100 mg (max 100 mg)
etodolac	PO/IR	400 mg (max 600 mg)
piroxicam	gel ^b	3 g (max 4 g)
	PO/IR	10 mg (max 20 mg)
tenoxicam	PO/IR	20 mg (max 20 mg)
meloxicam	PO/IR	7.5 mg (max 7.5 mg)
ibuprofen	PO/IR	1200 mg (max 1200 mg)
	PO/SR	1200 mg (max 1200 mg)
	gel ^c	9 g (max 15 g)
	creme ^d	4,8 g (max 16 g)
naproxen	PO/IR	500 mg (max 1000 mg)
tiaprofensyre	PO/IR	300 mg (max 600 mg)
dexibuprofen	PO/IR	600 mg (max 900 mg)
celecoxib	PO/IR	200 mg (max 200 mg)
etoricoxib	PO/IR	30 mg (max 60 mg)
lornoxicam	PO/IR	12 mg (max 12 mg)
nabumeton	PO/IR	1 g (max 1,5 g)

^a Indhold i gel: diclofenacnatrium 10 mg/g
^b 1 g gel sv.t. 5 mg piroxicam
^c 1 g gel indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %
^d 1 g creme indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter	3 mdr	Respons (gennemsnit eller kategorisk) på en skala, som er valideret (ex VAS, NRS eller tilsvarende) og hvor cut-offs er klart specificeret i originalpublikationen
Funktionsevne	3 mdr.	Målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala
Livskvalitet		Målt på en valideret skala (fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende) og hvor cut-offs er specificeret i originalpublikationen
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up	Andel patienter der forlader studiet pga. bivirkninger
Gastrointestinal blødning	3 mdr.	
Kardiovaskulære bivirkninger	3 mdr.	

Paracetamol

4) Er paracetamol rekommanderet ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
paracetamol	PO/IR og PO/SR	3 g (max 4 g)

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter	3 mdr	Respons (gennemsnit eller kategorisk) på en skala, som er valideret (ex VAS, NRS eller tilsvarende) og hvor cut-offs er klart specificeret i originalpublikationen
Funktionsevne	3 mdr.	Målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala
Livskvalitet	3 mdr.	Målt på en valideret skala (fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende) og hvor cut-offs er specificeret i originalpublikationen
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up	Andel patienter der forlader studiet pga. bivirkninger
Leverskade	3 mdr.	Biokemisk påvist eller anden relevant paraklinisk undersøgelse

Mht. mindste kliniske relevante forskel i smertereduktion opererer man i forskningen med klinisk relevante forskelle på det individuelle patientniveau og på gruppeniveau (altså fx mellem placebogruppen og den aktive interventionsgruppe i et lodtrækningsforsøg). Dette er to forskellige ting. Mens der synes konsensus i litteraturen ift., at på patientniveau er en reduktion på 1 point (eller 10 – 20 %) på en VAS- eller NRS-skala mindste relevante forskel samt, at en reduktion på 2 point eller 30 % er moderat klinisk betydende, så findes der ikke tilsvarende angivelser for angivelse af klinisk relevante forskelle på gruppeniveau^{99,100}.

Bilag 2. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

Canadisk guideline:

Busse, J. W. *et al.* Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Can. Med. Assoc. J.* **189**, E659–E666 (2017).

Amerikansk guideline:

Dowell, D., Haegerich, T. M. & Chou, R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR. Recomm. Reports* **65**, 1–49 (2016).

Eftersom de to guidelines ikke kunne besvare alle fokuserede spørgsmål tilstrækkeligt, blev der søgt efter første Cochrane Reviews 5 år tilbage. Da samtlige fokuserede spørgsmål fortsat ikke kunne besvares tilstrækkeligt, blev der efterfølgende søgt efter systematiske reviews 5 år tilbage.

Litteratursøgning

Søgning efter Cochrane Reviews udført 28. april 2017:

(opioid*[Title] OR morphin*[Title] OR hydromorphon*[Title] OR oxycodon*[Title] OR fentanyl[Title] OR buprenorphin*[Title] OR tramadol[Title] OR tapentadol[Title] OR NSAIDs[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory agents[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory agents[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory agents[Title] OR non-steroidal anti-inflammatory agents[Title] OR non steroidal anti inflammatory agents[Title] OR non-steroidal anti-inflammatory agents[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs[Title] OR non-steroidal anti-inflammatory drugs[Title] OR non steroidal anti inflammatory drugs[Title] OR non-steroidal anti-inflammatory drugs[Title] OR diclofenac[Title] OR diclophenac[Title] OR etodolac[Title] OR piroxicam[Title] OR tenoxicam[Title] OR meloxicam[Title] OR ibuprofen[Title] OR naproxen[Title] OR tiaprofenic acid[Title] OR dexibuprofen[Title] OR dexketoprofen[Title] OR celecoxib[Title] OR etoricoxib[Title] OR nabumeton*[Title] OR aspirin[Title] OR acetylsalicylic*[Title] OR acetaminophen*[Title] OR paracetamol*[Title])

AND "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

AND ("2012/04/15"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

Søgning efter systematiske reviews (frasat Cochrane Reviews) udført 8. juni 2017:

(opioid*[Title/Abstract] OR morphin*[Title/Abstract] OR hydromorphon*[Title/Abstract] OR oxycodon*[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR buprenorphin*[Title/Abstract] OR tramadol[Title/Abstract] OR tapentadol[Title/Abstract] OR NSAIDs[Title/Abstract] OR non-steroidal anti-inflammatory agents[Title/Abstract] OR nonsteroidal anti-inflammatory

agents[Title/Abstract] OR nonsteroidal anti Inflammatory agents[Title/Abstract] OR non-steroidal anti-Inflammatory agents[Title/Abstract] OR non steroidal anti inflammatory agents[Title/Abstract] OR non-steroidal anti-inflammatory agents[Title/Abstract] OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs[Title/Abstract] OR nonsteroidal anti-Inflammatory drugs[Title/Abstract] OR non-steroidal anti-Inflammatory drugs[Title/Abstract] OR non steroidal anti inflammatory drugs[Title/Abstract] OR non-steroidal anti-inflammatory drugs[Title/Abstract] OR diclofenac[Title/Abstract] OR diclophenac[Title/Abstract] OR etodolac[Title/Abstract] OR piroxicam[Title/Abstract] OR tenoxicam[Title/Abstract] OR meloxicam[Title/Abstract] OR ibuprofen[Title/Abstract] OR naproxen[Title/Abstract] OR tiaprofenic acid[Title/Abstract] OR dexibuprofen[Title/Abstract] OR dexketoprofen[Title/Abstract] OR celecoxib[Title/Abstract] OR etoricoxib[Title/Abstract] OR nabumeton*[Title/Abstract] OR aspirin[Title/Abstract] OR acetylsalicylic*[Title/Abstract] OR acetaminophen*[Title/Abstract] OR paracetamol*[Title/Abstract])

AND ("2012"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

AND osteoart*[Title/Abstract] OR chronic pain[Title/Abstract]

AND "Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]"

NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Lornoxicam blev ikke inkluderet i søgningen den 28. april 2017 eller den 8. juni 2017. Følgende søgning efter Cochrane Reviews den 17. oktober 2017 gav identisk resultat med søgningen den 28. april 2017:

(opioid*[Title] OR morphin*[Title] OR hydromorphon*[Title] OR oxycodon*[Title] OR fentanyl[Title] OR buprenorphin*[Title] OR tramadol[Title] OR tapentadol[Title] OR NSAIDs[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory agents[Title] OR nonsteroidal anti-Inflammatory agents[Title] OR nonsteroidal anti Inflammatory agents[Title] OR non-steroidal anti-Inflammatory agents[Title] OR non steroidal anti inflammatory agents[Title] OR non-steroidal anti-inflammatory agents[Title] OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs[Title] OR nonsteroidal anti-Inflammatory drugs[Title] OR nonsteroidal anti Inflammatory drugs[Title] OR non-steroidal anti-Inflammatory drugs[Title] OR non steroidal anti inflammatory drugs[Title] OR non-steroidal anti-inflammatory drugs[Title] OR diclofenac[Title] OR diclophenac[Title] OR etodolac[Title] OR piroxicam[Title] OR tenoxicam[Title] OR meloxicam[Title] OR ibuprofen[Title] OR naproxen[Title] OR tiaprofenic acid[Title] OR dexibuprofen[Title] OR dexketoprofen[Title] OR celecoxib[Title] OR etoricoxib[Title] OR nabumeton*[Title] OR lornoxicam[Title] OR aspirin[Title] OR acetylsalicylic*[Title] OR acetaminophen*[Title] OR paracetamol*[Title])

AND "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

AND ("2012/04/15"[Date - Publication] : "2017/04/28"[Date - Publication])

Følgende søgning efter systematiske reviews (frasat Cochrane Reviews) den 17. oktober 2017 gav et hit, som i forvejen var inkluderet i søgningen den 8. juni 2017:

(lornoxicam) [Title/Abstract]

AND ("2012"[Date - Publication] : "2017/06/08"[Date - Publication])

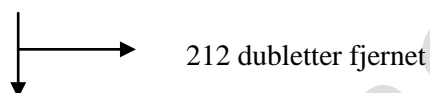
AND osteoart*[Title/Abstract] OR chronic pain[Title/Abstract]

AND (Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract])

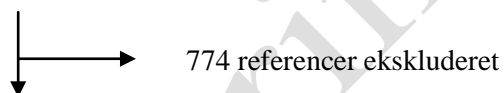
NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Flowdiagram

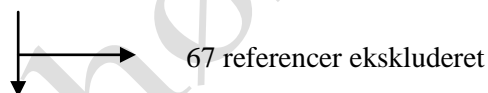
1068 referencer importeret (fra ovenstående to litteratursøgninger)



856 referencer screenet på titel/abstract



82 referencer udvalgt til nærmere fuld-tekst-vurdering



15 referencer inkluderet i evidensgennemgangen

Udover de 2 guidelines^{12,13} samt de 15 referencer^{1,14,15,17-19,46,51,56,66,67,70,75,94,95} identificeret gennem den systematiske litteratursøgning, blev yderligere 29 referencer^{16,20-34,52-54,68,69,72,73,81-84,96,97} inkluderet som resultat af konkrete referencer iblandt førnævnte 17 (15 + 2) referencer og yderligere 8 referencer^{71,74,76-80,85}, som resultat af konkrete referencer iblandt førnævnte 29 referencer. Derudover blev to nyligt publicerede RCT'er^{61,62} af relevans for de fokuserede spørgsmål inkluderet i evidensgrundlaget.

Bilag 3: Samlet afgrænsning af NRL vedrørende smertebehandling

Alder voksne (18 år og opefter)

Sygdomsgrupper *NRL vedr. smerte omfatter:*

farmakologisk smertebehandling af relevans for almen praksis, som yderligere kan opdeles efter

- varighed: akutte og kroniske smerter
- ætiologi: nociceptive, neuropatiske og viscerale smerter

NRL vedr. smerte omfatter ikke:

Migræne

Tandsmerter

Cancerrelaterede smerter (både akutte og kroniske) og smerter ved øvrige palliative tilstande

Postoperative smerter

For viscerale smerter: hjertesmerter

Smerter som led i kroniske smertesyndromer, herunder ved funktionelle lidelser

Lægemidler De lægemidler der omfattes hhv. ikke omfattes af de enkelte baggrundsnotater beskrives separat for hvert enkelt baggrundsnotat.

Definitioner

I henhold til IASP (International Association for the Study of Pain) defineres følgende¹⁰¹:

Smerte En ubehagelig sensorisk og følelsesmæssig oplevelse associeret med faktisk eller mulig vævsskade eller beskrevet i relation til sådan skade.

Neuropatisk smerte Smerte forårsaget af læsion eller sygdom i det somatosensoriske system. Neuropatisk smerte kræver tilstedeværelse af en synlig læsion eller neurologisk sygdom. Dvs. symptomer på neuropatisk smerte alene (ex berøringsudløst smerte) er ikke nok til at opfylde kriterierne for definition af neuropatisk smerte.

Eksempler på neuropatiske smertetilstande set i almen praksis er postherpetisk neuralgi, smerter efter rygmærskade eller diabetiske hhv. non-diabetiske polyneuropatier.

Nociceptiv smerte Smerte der oprinder fra aktuel eller truende skade på ikke-nervevæv og som skyldes aktivering af nociceptorer.

Eksempler på nociceptive smertetilstande set i almen praksis er OA eller muskuloskeletale smertetilstande såsom kroniske lænderygsmerter.

Idet IASP ikke har en formel definition af visceral smerte defineres dette iht. Australian Pain Management Association som¹⁰²:

Visceral smerte Smerter i trunkus forårsaget af inflammation, iskæmi, stræk af mesenteriet eller dilatation eller spasme af hulorganer. Visceral smerte er diffus og svær at lokalisere og kan skyldes strukturelle læsioner, biokemiske abnormiteter eller funktionelle tilstande (fx funktionel dyspepsi eller irriteret tyktarm).

Eksempler fra almen praksis på viscerale smertetilstande er smerter i relation til nyresten, galdesten, kronisk pancreatitis eller primær dysmenoré.

Omfang af den Nationale Rekommandationsliste vedrørende smerte

NRL vedrørende smertebehandling er planlagt at omfatte fem separate baggrundsnotater omhandlende lægemiddelbehandling af relevans for almen praksis for patienter med følgende fem tilstande:

Kroniske nociceptive smerter

Akutte nociceptive smerter

Neuropatiske smerter

Vedvarende viscerale smerter

Anfaldsvise viscerale smerter

Dvs. der produceres 5 baggrundsnotater i alt, 1 per underterapiområde.