

Den Nationale Rekommandationsliste

Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter [hø-ringsversion]

IRF



2018

Indledning	3
Emneafgrænsning	5
Tricykliske antidepressiva	8
Gabapentinoider	16
Serotonin og noradrenalin genoptagelseshæmmere, SNRI	24
Lidokain, plaster	30
Opioider, korttidsvirkende og langtidsvirkende	34
Ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten	51
Oxycodon (langtidsvirkende) og naloxon	53
Relevante nationale behandlingsvejledninger	56
Ændringslog	57
Forfattere	58
Juridiske forhold	59
Referencer	60
Ordliste	66
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	68
Bilag 2. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	75
Bilag 3. Samlet afgrænsning af NRL smerte	76

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 lægemidlernes effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og inddrager 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 neuropatiske smerter

Dette baggrundsnotat i den Nationale Rekommandationsliste (NRL) vedrører farmakologisk behandling af voksne patienter med perifere neuropatiske smerter i almen praksis. Med voksne menes patienter som er 18 år og ældre, men derudover ses der i denne NRL ikke på specificerede aldersgrupper såsom ældre. Baggrundsnotatet omfatter otte forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- 1) tricykliske antidepressiva
- 2) gabapentinoider
- 3) serotonin og noradrenalin genoptagelseshæmmere
- 4) lidokain, plaster
- 5) opioider, korttidsvirkende
- 6) opioider, langtidsvirkende (per orale depotformuleringer og plastre)
- 7) kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten
- 8) kombinationspræparat med oxycodon, langtidsvirkende, og naloxon

For specifikation af afgrænsningen af den samlede NRL vedr. smertebehandling henvises til bilag 3 og for specifikation af afgrænsningen af patientpopulationen for dette baggrundsnotat henvises til afsnittet om emneafgrænsning.

De lægemiddelgrupper, der er medtaget til vurdering i dette baggrundsnotat, er de, hvor specialistgruppen har vurderet, at de har en plads i behandlingen af perifere neuropatiske smerter i almen praksis, og det derfor er relevant at vurdere evidensen for brug. For nogle af de vurderede lægemidler vil være tale om såkaldt off-label behandling, hvilket vil sige, at der er tale om behandling med lægemidler, som ikke er markedsført og dermed ikke er myndighedsgodkendte til behandling af neuropatiske smerter, men som kan have en plads i behandlingen. Fx har tricykliske antidepressiva gennem mange år haft en fremtrædende plads i behandlingen af neuropatiske smerter¹. Hvor der er tale om off-label behandling er det i denne NRL anført i en fodnote i tabellen over de samlede rekommandationer for de enkelte lægemiddelgrupper. Generelt bemærkes i relation til off-label behandling, at det gælder, at patienten skal informeres særlig grundigt om behandlingen, herunder om hvilken evidens der ligger til grund for denne, om de bivirkninger, der kan opstå, og om at det er en behandling uden for godkendt indikation, som dermed ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal omhyggeligt journalføre indikation, begrundelse for off-label behandlingen og det informerede samtykke, ligesom der er almindelig pligt til at indberette bivirkninger.

Der er i baggrundsnotatet ikke redegjort detaljeret for, hvorledes lægemidlerne doseres til patienter med nedsat nyrefunktion. Eventuelle forskelle inden for de enkelte lægemiddelgrupper i forhold til behandling af patienter med nedsat nyrefunktion har derfor ikke indgået i udarbejdelsen af rekommandationerne.

Der findes en ordliste side 66, hvor udvalgte ord eller begreber er uddybet.

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

For at maksimere muligheden for fortolkning af den kliniske relevans er der i tilfælde, hvor relative mål for effekt eller bivirkninger er anført i den originale publikation uden præsentation af tilhørende absolutte mål, som led i dette baggrundsnotat omregnet til NNH eller NNT som beskrevet i Cochrane Handbook²⁻⁴. Alle NNH og NNT rapporteres i overensstemmelse hermed rundet op til nærmeste hele tal⁵. Generelt er NNH og NNT ikke beregnet for ikke statistisk signifikante relative mål for effekt.

I tråd med den generelle metode for NRL rapporteres såvidt muligt placebokorrigerede effekt- og bivirkningsmål mhp. at isolere effekten af det undersøgte lægemiddel. Det vil sige, at placeboeffekten er fratrullet lægemiddeffekten, hvilket betyder for eksempelvis smertereduktion, at den faktiske smertereduktion kan være større end den rapporterede forskel.

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 begreber. Mens der synes at være konsensus i litteraturen ift., at en reduktion på 1 point (eller 10 – 20 %) på en VAS- eller NRS-skala er mindste relevante forskel på patientniveau samt,

at en reduktion på 2 point eller 30 % er moderat klinisk betydende, så findes der ikke tilsvarende angivelser for klinisk relevante forskelle på gruppeniveau ^{6,7}.

Hvor der er anført 'statistisk signifikant' uden angivelse af niveau, gælder det generelt, at $p < 0,05$ er antaget som værende statistisk signifikant.

Om vurdering af kardielle bivirkninger

For lægemiddelgrupperne tricycliske antidepressiva (TCA) og selektive noradrenalin genoptagelses hæmmere (SNRI) er kardielle bivirkninger defineret som outcome i de fokusede spørgsmål. Der er for begge lægemiddelgrupper ikke identificeret evidens til belysning af dette i evidensgennemgangen, men Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab har i 2011 udgivet en vejledning omkring arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmaka. Denne vejledning er inddraget i besvarelsen af de fokuserede spørgsmål og opdeler forskellige psykofarmaka efter arytmirisiko (se Boks 1)⁸. Anbefalingerne i vejledningen⁸ er ikke baseret på entydig videnskabelig evidens men overvejende på konsensus. I forlængelse heraf fremgår den evidensmæssige baggrund for de enkelte anbefalinger i vejledningen derfor ikke, men den er medtaget i evidensgennemgangen, idet den repræsenterer en aktuel udgivelse fra nationale videnskabelige selskaber af relevans for anbefalingerne i dette baggrundsnotat.

Boks 1: Inddeling i lægemidler efter arytmirisiko⁸

A-præparater	ingen eller minimal arytmirisiko
B-præparater	associerede med en vis risiko for proarytmi
B*-præparater	præparater for hvilke der er tale om mere udtalt QT-forlængelse, veldokumenterede tilfælde af torsade de pointes ventrikulær takykardi eller anden arytmirisiko (AV-blok), som kræver særlig opmærksomhed

Emneafgrænsning

Patientgruppe

Dette baggrundsnotat i NRL omfatter patienter med non-maligne neuropatiske smerter uanset varighed, og hvor den farmakologiske behandling varetages i almen praksis. I almen praksis vil dette typisk være patienter med perifere neuropatiske smerter i forbindelse med diabetisk polyneuropati, postherpetisk neuralgi og følger til perifere nerveskader. Det kan ligeledes være patienter med kroniske smerter fra bevægeapparatet især lænderyg- og nakkesmerter, hvor der hos nogle patienter ud over en nociceptiv smertekomponent også kan ses en neuropatisk komponent i smertemodaliteten. Centrale neuropatiske smerter efter rygmarvsskade eller apopleksi vurderes ikke, idet hovedparten af denne smertebehandling initieres i specialistregi.

NRL vedr. neuropatiske smerter omfatter ikke 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. neuropatiske smerter omfatter ikke smerter ved hovedpine, ej heller brug af opioider til smertetilstande hos patienter i substitutionsbehandling, for hvilke der henvises til Sundhedsstyrelsens [Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin](#).

Lægemidler

Lægemiddelgrupper vedrørende smertebehandling omfattet af dette baggrundsnotat vedrørende neuropatiske smerter er de, hvor specialistgruppen vurderer, at behandling som oftest kan påbegyndes i almen praksis, dvs.:

- 1) tricykliske antidepressiva
- 2) gabapentinoider
- 3) serotonin og noradrenalin genoptagelseshæmmere
- 4) lidokain, plaster
- 5) opioider, korttidsvirkende
- 6) opioider, langtidsvirkende (per orale depotformuleringer og plastre)
- 7) kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten
- 8) kombinationspræparat med oxycodon, langtidsvirkende, og naloxon

Behandling med følgende lægemiddelgrupper er ikke omfattet af dette baggrundsnotat:

- medicinsk cannabis (ikke godkendt som lægemiddel men indgår i forsøgsordning, omfattet af særskilt vejledning udstedt af Lægemiddelstyrelsen)
- lægemidler indeholdende tetrahydrocannabinol (vurderes ikke, idet udskrivning er forbeholdt speciallæger i neurologi, og idet NRL ikke omfatter magistrelt fremstillede lægemidler eller lægemidler, der kræver udleveringstilladelse)
- metadon (påbegyndelse er specialistbehandling)

- paracetamol (specialistgruppen vurderer, at paracetamol ikke har plads i behandlingen af neuropatiske smerter)
- NSAID (specialistgruppen vurderer, at NSAID ikke har plads i behandlingen af neuropatiske smerter)
- capsaicin-plaster (monitorering er tidskrævende og foregår under hospitalisering)
- lamotrigen, valproat, topiramat, carbamazepin og oxcarbazepin (specialistbehandling)
- botulinumtoxin A og B (specialistbehandling)

Administrationsformer

Både systemisk og lokal administration tages i betragtning og følgende administrationsformer er medtaget i aktuelle baggrundsnotat: peroral, sublingual og topikal (dermal). Følgende administrationsformer tages ikke i betragtning: rektal, intramuskulær, intraaurikulær, intraokulær, intranasal, subkutan, intravenøs, epidural og intratekal.

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 opgørelser, der indeholder tabeller over morfinækvivalens⁹⁻¹² samt på basis af specialistgruppens kliniske erfaring. Det primære formål har været at angive en dosis, der kan bruges som udgangspunkt for en prissammenligning. Fastsættelse af ækvianalgetiske opioiddoser er generelt forbundet med en vis usikkerhed. Ved stor usikkerhed eller diskrepans er der angivet et interval.

For de øvrige vurderede lægemidler i denne NRL, 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.

Tricykliske antidepressiva

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrations- form/formulering	Vurderet dosis (mg)
amitriptylin	PO/IR PO/SR	50 (10 – 75)
imipramin	PO/IR	50 (10 – 75)
nortriptylin	PO/IR	50 (10 – 75)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral, SR slow release (langtidsvirkende formulering).		

Virkningsmekanisme

Amitriptylin, nortriptylin og desimipramin (den aktive metabolit af imipramin) hæmmer alle både serotonin og noradrenalinoptagelsen. Dog er den eksakte virkningsmekanisme bag effekten på neuropatiske smerter ukendt og muligvis forskellig fra virkningsmekanismen ved depression, idet analgesi opnås ved lavere doser end den antidepressive virkning¹³⁻¹⁵.

Evidensgennemgang

Amitriptylin til neuropatiske smerter er behandlet i et Cochrane review fra 2015¹³, nortriptylin til neuropatiske smerter i et Cochrane review fra 2015¹⁴ og imipramin til neuropatiske smerter i et Cochrane review fra 2014¹⁵.

I Cochrane reviewet omhandlende amitriptylin¹³ indgik 17 studier (samlet 1342 deltagere), som inkluderede patienter med smertefuld diabetisk neuropati (fem studier, 654 deltagere), postherpetisk neuralgi (fem studier, 227 deltagere), mens de resterende syv studier inkluderede patienter med en bred vifte af forskellige neuropatiske smertetilstande. Der blev udarbejdet metaanalyser for bivirkninger men ikke for effekt. Den mediane studievarighed var 6 uger. Samlet var 687 personer eksponeret for amitriptylin, 387 for placebo og 650 for andre aktive behandlinger, hvoraf ingen af sidstnævnte sammenligninger dog kan anvendes til besvarelse af dette de fokuserede spørgsmål.

I Cochrane reviewet omhandlende nortriptylin¹⁴ indgik seks studier af samlet 310 patienter med forskellige neuropatiske smertetilstande behandlet i 3 til 8 uger. Startdosis af nortriptylin var 20 mg til 25 mg dagligt med optitrering til 100 mg dagligt i de fleste studier. Data egnede sig ikke til at blive slået sammen i en metaanalyse. Komparator var placebo i tre af studierne og amitriptylin i et af studierne.

I Cochrane reviewet omhandlende imipramin¹⁵ indgik fem studier af samlet 168 deltagere med smertefuld diabetisk neuropati eller polyneuropati. Data egnede sig ikke til at blive slået sammen i en metaanalyse. Imipramin blev sammenlignet med placebo i fire studier, med aktiv placebo i et studie og med amitriptylin i et studie (20 patienter).

Evidensen i alle tre førnævnte Cochrane reviews¹³⁻¹⁵ er generelt af lav kvalitet, med høj risiko for bias, baseret på små studier og ikke altid med tilstrækkelig redegørelse for bl.a. frafald. Data for alle outcomes kunne kun ekstraheres for få af studierne.

I NICE-guidelinen¹⁶ omhandlende neuropatiske smerter fra 2013 (opdateret i 2017) præsenteres netværksmetaanalyser for en række lægemidler anvendt ved neuropatiske smerter samt forskellige relative mål for effekt og bivirkninger.

Reduktion i smerter

Amitriptylin

Diabetisk polyneuropati

Et Cochrane review¹³ omtaler to RCT'er, hvor amitriptylin sammenlignes med placebo blandt patienter med smertefuld diabetisk polyneuropati. I det ene studie (Anon *et al*) rapporteres en risk ratio for mindst 50 % smertereduktion ift. baseline (studievarighed 9 uger med titrering over de første 2 uger) for sammenligningen amitriptylin 25 mg 3 gange dagligt (37 forekomster af udfaldet blandt 88 patienter) vs. placebo (24 forekomster af udfaldet blandt 81 patienter): 1,42 (95 % KI 0,94 til 2,15), forskellen var ikke statistisk signifikant. I det andet studie (Max *et al*) rapporteres data for sammenligningen amitriptylin (dosis 12,5 til 150 mg/dag) vs. placebo i 6 uger. Effektmålet var 'Global rating of pain relief' målt på en 6-punktsskala ved slutningen af behandlingsperioden for de deltagere, der gennemførte undersøgelsen. Angivelse af 'fuldstændig' eller 'stor' smertelindring var 18 ud af 38 for amitriptylin vs. 10 ud af 46 for placebo svarende til en risk ratio på 2,18 (95 % KI 1,15 til 4,14) for amitriptylin vs. placebo, forskellen var statistisk signifikant svarende til en NNT på 4 for smertelindring (95 % KI 1 til 31).

Postherpetisk neuralgi

I et RCT omtalt i et Cochrane review¹³ rapporteres data for sammenligningen amitriptylin (dosis 12,5 til 150 mg/dag) vs. placebo. Effektmålet var 'Global rating of pain relief' målt på en 6-punktsskala efter 6 uger. Angivelse af 'fuldstændig' eller 'stor' smertelindring var 10 ud af 34 for amitriptylin og 2 ud af 25 for placebo) svarende til en risk ratio på 3,68 (95 % KI 0,88 til 15,33), forskellen var ikke statistisk signifikant.

Øvrige neuropatiske smertetilstande

I et Cochrane review¹³ omtales følgende enkeltstudier:

- i et studie som inkluderede patienter med blandet neuropatisk smerte var risk ratio for smerte målt på en 5-punktsskala efter endt behandling (angivelse af mindst 50 % smertereduktion: 12 ud af 35 ved amitriptylin og 1 ud af 35 ved placebo) på 12,0 (95 % KI 1,65 til 87,39) svarende til en NNT på 3 (95 % KI 0 til 54).
- i et studie som inkluderede patienter med HIV-relateret neuropatisk smerte¹⁷ var risk ratio for smerte (angivelse af 'fuldstændig' eller 'stor' reduktion i smerte efter 6 uger: 13 ud af 58 ved amitriptylin og 12 ud af 53 ved placebo) på 0,99 (95 % KI 0,50 til 1,97), forskellen var ikke statistisk signifikant.

Nortriptylin

Fire RCT'er omtalt i et Cochrane review¹⁴ omtales nedenfor.

Hammack *et al* har i et dobbeltblindet RCT (overkrydsningsstudie) af 2 gange 4 ugers varighed, sammenlignet nortriptylin (optitreret til max 100 mg dagligt) med placebo blandt 51 patienter med cisplatin-induceret neuropati. Studiet viste ingen statistisk signifikant forskel i hverken gennemsnitlig eller median smerteforekomst i den første behandlingsperiode for nortriptylin vs. placebo, mens resultaterne for den anden behandlingsperiode tydede på en moderat effekt af nortriptylin. Henholdsvis 30 % og 33 % af patienterne, der fik nortriptylin og placebo, rapporterede smertereduktion på mindst 1 (VAS10) i løbet af den første behandlingsperiode, mens de tilsvarende tal for den anden behandlingsperiode (obs. overkrydsningseffekt) var 69 % og 27 %. Resultaterne for den anden behandlingsperiode bør fortolkes varsomt pga. mulig såkaldt carry-over-effect (overkrydsningseffekt) de to behandlingsperioder imellem.

Khoromi *et al* sammenlignede i et dobbeltblindet RCT (overkrydsningsforsøg)¹⁸ blandt patienter med kroniske lumbalrodssmerter nortriptylin med placebo og fandt, at henholdsvis 12 ud af 30 deltagere der fik nortriptylin, og 11 ud af 30 der fik placebo, rapporterede mindst moderat forbedring på en 6-punkts skala (smerten er: værre, uforandret, lidt bedre, moderat forbedret, meget forbedret, helt væk); forskellen var ikke statistisk signifikant. Resultaterne fra dette studie bør tolkes varsomt bl.a. pga. stort frafald (28 ud af 61 patienter gennemførte studiet).

Watson *et al* sammenlignede i et dobbeltblindet, RCT (overkrydsningsforsøg) med 33 deltagere med postherpetisk neuralgi (hvoraf 31 gennemførte studiet) amitriptylin og nortriptylin. Forfatterne rapporterede, at der ikke fandtes signifikant forskel i smerte de to præparater imellem efter fem uger (de faktiske VAS-værdier fremgår ikke af Cochrane reviewet¹⁴ eller af originalartiklen).

Imipramin

Cochrane reviewet af imipramin¹⁵ omtaler fem små dobbeltblindede RCT'er (overkrydsningsstudier) hos patienter med forskellige neuropatiske smerte tilstande. Samlet set kan det ikke udelukkes, at imipramin har en smertelindrende effekt, men det er vanskeligt at tillægge studierne større evidensmæssig værdi.

Resultater fra netværksmetaanalyser

Smertereduktion er desuden belyst i NICE-guidelinen for neuropatiske smerter¹⁶ i en netværksmetaanalyse.

For effektmålet smertelindring på en normaliseret skala med 10 punkter ved 28 +/- 7 dage findes flg.:

- ingen statistisk signifikant forskel i smertereduktion for imipramin vs. amitriptylin, nortriptylin vs. amitriptylin og nortriptylin vs. imipramin (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser)
- sammenligninger med placebo:
 - amitriptylin vs. placebo, -1,19 (95 % KI -2,13 til -0,25), statistisk signifikant
 - imipramin vs. placebo, -1,29 (95 % KI -3,31 til 0,72), ej statistisk signifikant
 - nortriptylin vs. placebo, -1,17 (95 % KI -3,25 til 0,91), ej statistisk signifikant

For effektmålet smertelindring på en normaliseret skala med 10 punkter ved 56 +/- 7 dage findes flg.:

- ingen statistisk signifikant forskel i smertereduktion for nortriptylin vs. amitriptylin (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser)
- sammenligninger med placebo:
 - amitriptylin vs. placebo, -2,29 (95 % KI -3,62 til 0,96), ej statistisk signifikant
 - nortriptylin vs. placebo, 1,78 (95 % KI -4,25 til 0,79), ej statistisk signifikant

Funktionsevne

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Livskvalitet

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

Amitriptylin

Alvorlige bivirkninger rapporteres i to studier, der indgår i førnævnte Cochrane review¹³ og forekom blandt 8 ud af 122 (6,6 %) for amitriptylin vs. 2 ud af 114 (1,8 %) for placebo.

Nortriptylin

Ingen af studierne i et Cochrane review¹⁴ omfattende 310 patienter (6 studier) rapporterede om forekomst af alvorlige bivirkninger.

Imipramin

Ingen af studierne i et Cochrane review¹⁵ omfattende 168 patienter (5 studier) rapporterede forekomst af alvorlige bivirkninger, men i et af studierne (40 deltagere randomiseret) blev det anført, at én patient forlod studiet pga. hospitalsindlæggelse med en urinvejsinfektion.

Ophør med behandling pga. bivirkninger

Amitriptylin

Ophør med behandling pga. bivirkninger rapporteredes i tre placebokontrollerede studier, der indgår i et Cochrane review¹³. Samlet ophørte 25 ud af 159 (16 %) med behandling pga. bivirkninger ved amitriptylin vs. 10 ud af 144 (7 %) ved placebo svarende til en risk ratio på 2,2 (95 % KI 1,1 til 4,5) og en NNH på 11 (7 til 57).

Nortriptylin

Ophør med behandling pga. bivirkninger er ikke opgjort i et Cochrane review¹⁴ men anføres som 'lille' i alle behandlingsarme.

Imipramin

Ophør med behandling pga. bivirkninger er rapporteret i fire ud af fem studier i et Cochrane review¹⁵. I disse fire studier hørte tilsammen 4 ud af 109 op med behandling pga. bivirkninger ved imipramin vs. 3 ud af 109 ved placebo¹⁹⁻²².

Mundtørhed

Resultater fra netværksmetaanalyser

Mundtørhed er belyst i NICE-guidelinen for neuropatiske smerter¹⁶ i en netværksmetaanalyse.

Der fandtes ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af mundtørhed for imipramin vs. amitriptylin, nortriptylin vs. amitriptylin og nortriptylin vs. imipramin (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser); sammenligninger (OR) med placebo:

- amitriptylin vs. placebo, 3,89 (95 % KI 1,69 til 9,84), statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet
- imipramin vs. placebo, 6,28 (95 % KI 0,83 til 51,86), ej statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet
- nortriptylin vs. placebo, 6,47 (95 % KI 1,90 til 24,42), statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet

Kardielle bivirkninger

Amitriptylin, nortriptylin og imipramin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget. Jf. vejledningen fra Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab omkring arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka er amitriptylin, nortriptylin og imipramin alle klassificeret som 'B-præparater', hvilket indbefatter, at man anbefaler vurdering af den kardielle risikoprofil (nærmere beskrevet i referencen), herunder for EKG, før behandlingsstart⁸. Dansk Neurologisk Selskab anbefaler ligeledes EKG før opstart af behandling med tricykliske antidepressiva²³. I begge referencer^{8,23} fremgår det dog ikke eksplicit på baggrund af hvilken evidens (dvs. på baggrund af hvilke originalstudier), disse anbefalinger gives.

Vægtstigning

Resultater fra netværksmetaanalyser

Vægtstigning belyst i NICE-guidelinen for neuropatiske smerter¹⁶ i en netværksmetaanalyse for amitriptylin og nortriptylin (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser) men ikke for imipramin.

Der var stor usikkerhed på estimatet for sammenligningen nortriptylin vs. amitriptylin, OR 0,07 (95 % KI 0,00 til 0,85), og estimatet kan derfor ikke bruges til entydigt at udtale sig om en eventuel forskel i forekomsten af vægtstigning ved de to lægemidler. Sammenligninger vs. placebo (OR) er som følger:

- amitriptylin vs. placebo, 152,70 (95 % KI 2,27 til ∞), statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet
- nortriptylin vs. placebo, 8,52 (95 % KI 0,44 til ∞), ej statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet

Sløvende effekt

Resultater fra netværksmetaanalyser

Sløvende effekt (somnolens) er belyst i NICE-guidelinen for neuropatiske smerter¹⁶ i en netværksmetaanalyse. Der fandtes ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af sløvende effekt for imipramin vs. amitriptylin, nortriptylin vs. amitriptylin og nortriptylin vs. imipramin (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser). Sammenligninger (OR) vs. placebo er som følger:

- amitriptylin vs. placebo, 3,53 (95 % KI 1,61 til 7,94), statistisk signifikant
- imipramin vs. placebo, 0,91 (95 % KI 0,13 til 5,36), ej statistisk signifikant
- nortriptylin vs. placebo, 4,80 (95 % KI 1,60 til 14,61), statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet

Relevante kontraindikationer

Amitriptylin og nortriptylin: nyligt myokardieinfarkt, enhver grad af hjerteblok, ledningsforstyrrelser i hjerterytmen og hjertheinsufficiens²⁴⁻²⁶. Imipramin: hjertheinsufficiens²⁷.

Amitriptylin, nortriptylin og imipramin: samtidig eller nylig behandling med MAO-hæmmere²⁴⁻²⁷.

Amitriptylin og nortriptylin kan gives i sædvanlig dosis ved nedsat nyrefunktion²⁴⁻²⁶. For imipramin anbefales forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion²⁷.

Relevante interaktioner

Amitriptylin, nortriptylin og imipramin metaboliseres af CYP2D6. Samtidig behandling med potente hæmmere af CYP2D6, såsom fluoxetin, paroxetin og terbinafin, bør undgås²⁴⁻²⁸.

Amitriptylin, nortriptylin og imipramin: samtidig behandling med klonidin bør undgås, idet TCA reducerer den antihypertensive effekt af klonidin i væsentlig grad og hypertensiv krise er beskrevet²⁹.

Patientpræferencer

For patienter der fører motorkøretøj kan retningslinjer for brug af antidepressiva ifm. udstedelse af kørekort spille en rolle for patientens præferencer ved behandling med TCA. Jf. *Vejledning om helbreds krav ved kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, kan sedation og akkommodationsparese ved brug af TCA påvirke føreregnetigheden, og der anbefales i vejledningen udstedelse af et kørselsforbud ved start af behandling og ved dosisøgning³⁰.

Sammenfatning og rekommandationer for tricykliske antidepressiva

Samlet set er der begrænset evidens for anvendelsen af TCA til patienter med perifere neuropatiske smerter. TCA er oprindeligt udviklet til en anden indikation (depression) end smertelindring, og de anvendte doser er lavere, end hvad der anvendes til indikationen depression. Der er imidlertid omfattende klinisk erfaring særligt for amitriptylin, som har været anbefalet som førstevalg i guidelines til behandling af neuropatiske smerter gennem flere år og fortsat anbefales som et muligt førstevalg^{1,14,15}.

Mht. bivirkninger noterer specialistgruppen sig dog, at den om end sparsomme evidens, støtter den kliniske erfaring for, at der kan forekomme ikke-ubetydelige bivirkninger ved behandling med TCA, herunder vægtstigning og mundtørhed, hvoraf sidstnævnte kan lede til dårlig tandstatus. Endvidere har TCA et snævert terapeutisk interval, hvilket vil sige, at der er lille afstand mellem den mindste dosis, der giver henholdsvis terapeutisk effekt og bivirkninger, og dermed det interval, der eksisterer for optimal behandling. Kardiovaskulære bivirkninger ved TCA er ikke belyst i evidensgrundlaget, men EKG før opstart anbefales i andre danske rapporter/behandlingsvejleninger^{8,23}.

Pga. den sparsomme evidens for effekt sammenholdt med det snævre terapeutiske interval og forekomst af ikke ubetydelige bivirkninger såsom vægtstigning, somnolens og mundtørhed, anbefales amitriptylin, nortriptylin og imipramin kun i særlige tilfælde til behandling af neuropatiske smerter. Imipramin og nortriptylin er generelt mere sparsomt belyst end amitriptylin men bekymringen for vægtstigning er mindre ved imipramin og nortriptylin end ved amitriptylin.

Lægemiddel	Vurderet dosis i mg (ækvivalenetisk døgndosis)	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. sparsom evidens for effekt sammenholdt med ikke ubetydelige bivirkninger (vægtstigning, somnolens og mundtørhed som kan lede til dårlig tandstatus).
Rekommanderet i særlige tilfælde		
amitriptylin PO/IR og PO/SR ^a	50 (10 – 75)	Det vurderes usikkert om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter med perifere neuropatiske smerter ved langvarig behandling med amitriptylin.
imipramin PO/IR ^a	50 (10 – 75)	Imipramin og nortriptylin er mere sparsomt belyst end amitriptylin mht. effekt men kan forsøges ved ønske om behandling med TCA og intolérable bivirkninger ved amitriptylin.
nortriptylin PO/IR ^a	50 (10 – 75)	
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral		
^a anvendelse til indikationen neuropatiske smerter er off-label.		

Gabapentinoider

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis (mg)
pregabalin	PO/IR	225 (150 – 300)
gabapentin	PO/IR	2400 (900 – 3600)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral.		

Virkningsmekanisme

Den præcise mekanisme bag pregabalin og gabapentins analgetiske effekt er ikke kendt, men begge virker ved binding til spændingsafhængige calciumkanaler i centralnervesystemet og modulerer neurotransmission medieret af gamma-aminosmørsyre (GABA)³¹⁻³⁴.

Evidensgennemgang

Gabapentin til neuropatiske smerter er behandlet i et Cochrane review fra 2017³³, pregabalin til neuropatiske smerter i et Cochrane review fra 2009³⁴ og begge lægemidler er i en NICE-guideline¹⁶ fra 2013 (opdateret i 2017) omhandlende neuropatiske smerter.

I Cochrane reviewet omhandlende gabapentin³³ indgik samlet 37 studier med 5914 deltagere med neuropatiske smerter. Mindste studievarighed var på 2 uger og størsteparten havde en varighed mellem 4 og 12 uger. Størstedelen af studierne inkluderede patienter med postherpetisk neuralgi eller perifer diabetisk neuropati. De resterende studier inkluderede patienter med rygmæravsskade, fantomsmerter, cancer, smerter som følge af nerveskade, kronisk regionalt smertesyndrom, HIV og radikulære bensmerter. Effektmål og bivirkningsmål blev ikke opgjort efter dosis.

I Cochrane reviewet omhandlende pregabalin³⁴ indgik 12 studier af patienter med neuropatiske smerter, som inkluderede patienter med postherpetisk neuralgi (fem studier) eller smertefuld diabetisk polyneuropati (syv studier). Studierne varede mellem 4 uger og 13 uger og undersøgte pregabalin i varierende faste doserings- eller titreringsstrategier; alle sammenlignet med placebo. Effekt- og bivirkningsmål blev opgjort efter dosis.

I NICE-guidelinen omhandlende neuropatiske smerter er der præsenteret netværksmetaanalyser for en lang række lægemidler anvendt ved neuropatiske smerter samt forskellige relative mål for effekt og bivirkninger, herunder for gabapentin og pregabalin. Bivirkningsmål er opgjort samlet for alle former for neuropatisk smerte uanset type (overordnet indgik central neuropatisk smerte, perifer neuropatisk smerte og trigeminusneuralgi i evidensgrundlaget men ikke fx generaliserede smertetilstande og funktionelle lidelser).

Reduktion i smerte

Gabapentin

Et Cochrane review fra 2017³³ har samlet set vist, at gabapentin i doser mellem 1800 mg og 3600 mg dagligt har god smertelindrende virkning (NNT mellem 6 og 7 for 50 % smertereduk-

tion, statistisk signifikant) for patienter med postherpetisk neuralgi eller smertefuld diabetisk polyneuropati, mens evidensen for andre former for neuropatiske smerter er sparsom. Risk ratio'er (relative risikomål) og NNTer (absolutte risikomål) er opsummeret i nedenstående tabel og der er givet et eksempel på fortolkning i fodnoten.

Tabel 1: Smertereduktion ved gabapentin vs. placebo for patienter med forskellige neuropatiske smertetilstande ³³						
Outcome: smertereduktion	Antal		% med outcome		Effektmål	
	Studier	Deltagere ^a	Gabapentin	Placebo	Risk ratio (95 % KI)	NNT (95 % KI)
Postherpetisk neuralgi^b						
Min. 50 % reduktion	7	2031	33	19	1,7 (1,4 til 2,0)*	7 (6 til 10)
Diabetisk neuropati^c						
Min. 50 % reduktion	6	1277	38	21	1,9 (1,5 til 2,3)*	6 (5 til 9)
Blandede neuropatiske smerter^d						
Min. 50 % reduktion	1	305	21	14	1,5 (0,9 til 2,4)**	Ej beregnet
Smerte ved nerveskade						
Min. 50 % reduktion	1	196	13	9	1,4 (0,7 til 3,2)**	Ej beregnet
Fortolkning Forkortelser: KI konfidensinterval, NNT number needed to treat Statistisk signifikans: * $p < 0,05$ dvs. statistisk signifikant og ** $p \geq 0,05$ dvs. ikke statistisk signifikant Vejledning i læsning af tabellen (eksempel) - for patienter med postherpetisk neuralgi i behandling med gabapentin (uanset dosis) opnår 70 % flere mindst 50 % smertereduktion vs. placebo svarende til at for hver gang 7 personer behandles med gabapentin opnår én person mere mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo. Forskellen er statistisk signifikant og klinisk relevant. Fodnoter ^a Samlet antal deltagere i placebo-armene og gabapentin-armene tilsammen ^b For studierne af postherpetisk neuralgi var studievarigheden mellem 4 og 12 uger og den daglige dosering af gabapentin varierede mellem 1800 mg og 3600 mg og mellem 1200 mg og 3600 mg for gabapentin encarbil (prodrug til gabapentin). ^c For studierne af diabetisk polyneuropati var studievarigheden mellem 4 og 14 uger og daglig dosering af gabapentin varierede mellem 600 mg og 3600 mg hvor doser under 1200 mg blev anvendt i to studier (hvh. 600 mg dagligt og 900 mg dagligt). ^d For det ene studie, der bidrager til estimatet for blandede neuropatiske smerter blev gabapentin titreret til maksimalt 2400 mg dagligt.						

Pregabalin

Et Cochrane review fra 2009³⁴ har samlet set vist, at pregabalin 300 mg dagligt har god effekt (NNT mellem 4 og 11 afhængig af effektmål og studievarighed, alle statistisk signifikante) ved postherpetisk neuralgi og perifer diabetisk neuropati mens 150 mg dagligt generelt er ineffektivt fraset hos patienter med postherpetisk neuralgi (NNT mellem 5 og 7, statistisk signifikant). Nedenfor refereres resultaterne (smertereduktion) af metaanalyser i førnævnte Cochrane review³⁴ for pregabalin i en daglig dosering på 150 mg eller 300 mg.

Tabel 2: Smertereduktion ved pregabalin vs. placebo for patienter med forskellige perifere neuropatiske smertetilstande³⁴

		Antal		% med outcome		Effektmål	
Outcome: smertereduktion	Dosis	Studier	Deltagere	Pregabalin	Placebo	Risk ratio (95 % KI)	NNT (95 % KI)
Postherpetisk neuralgi							
Min. 30 % reduktion	150 mg	1	180	39	17	2,3 (1,4 til 3,8)*	5 (3 til 11)
Min. 30 % reduktion	300 mg	2	369	49	24	2,1 (1,5 til 2,7)*	4 (3 til 7)
Min. 30 % reduktion	300 mg (≥ 8 uger)	1	191	41	17	2,4 (1,4 til 3,9)*	5 (3 til 9)
Min. 50 % reduktion	150 mg	3	527	25	11	2,3 (1,6 til 3,4)*	7 (5 til 13)
Min. 50 % reduktion	300 mg	4	713	32	13	2,5 (1,9 til 3,4)*	6 (4 til 8)
Min. 50 % reduktion	300 mg (≥ 8 uger)	3	535	30	11	2,7 (1,9 til 4,0)*	6 (4 til 9)
Diabetisk neuropati							
Min. 30 % reduktion	150 mg	Ingen data					
Min. 30 % reduktion	300 mg	2	482	59	45	1,3 (1,1 til 1,6)*	7 (5 til 17)
Min. 30 % reduktion	300 mg (≥ 8 uger)	1	304	58	52	1,1 (0,9 til 1,4)**	Ej beregnet
Min. 50 % reduktion	150 mg	2	359	27	23	1,1 (0,8 til 1,6)**	Ej beregnet
Min. 50 % reduktion	150 mg (≥ 8 uger)	1	195	34	30	1,1 (0,8 til 1,7)**	Ej beregnet
Min. 50 % reduktion	300 mg	4	823	40	26	1,5 (1,2 til 1,8)*	8 (6 til 14)
Min. 50 % reduktion	300 mg (≥ 8 uger)	3	645	38	29	1,3 (1,1 til 1,6)*	11 (7 til 54)

Fortolkning
 Forkortelser: dgl. daglig, KI konfidensinterval, NNT number needed to treat
 Statistisk signifikans: * p < 0,05 dvs. statistisk signifikant og ** p ≥ 0,05 dvs. ikke statistisk signifikant

Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter med postherpetisk neuralgi i behandling med pregabalin 150 mg dagligt opnår 2,3-fold flere mindst 50 % smertereduktion vs. placebo svarende til at for hver gang 7 personer behandles med pregabalin opnår én person mere mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo. Forskellen er statistisk signifikant og klinisk relevant. For udfaldet 30 % smertereduktion er NNT 5.

Fodnoter
^a Samlet antal deltagere i placebo-armene og gabapentin-armene tilsammen

Resultater fra netværksmetaanalyser

Smertereduktion er belyst i NICE-guidelinen for neuropatiske smerter¹⁶ i en netværksmetaanalyse. Ved 28 +/- 7 dage fandtes ingen statistisk signifikant forskel ved pregabalin vs. gabapentin mht. mindst 30 % smertereduktion (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, et RCT af gabapentin vs. placebo med samlet 240 deltagere og 2 RCTer af pregabalin vs. placebo med samlet 528 deltagere) eller mindst 50 % smertereduktion (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, et RCT af gabapentin vs. placebo med samlet 240 deltagere og 2 RCTer af pregabalin vs. placebo med samlet 528 deltagere).

Funktionsevne

Gapapentin og pregabalin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Livskvalitet

Gapapentin og pregabalin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

Gabapentin

I et Cochrane review fra 2017³³ rapporteredes for 19 studier (3948 deltagere, bivirkninger ej opgjort efter specifik type af neuropatisk smerte) forekomst af alvorlige bivirkninger blandt 3,2 % af deltagerne, der havde fået gabapentin i en daglig dosis på 1200 mg eller mere og blandt 2,8 % af deltagerne, der havde fået placebo svarende til en risk ratio på 1,2 (95 % KI 0,8 til 1,7); forskellen var ikke statistisk signifikant.

Pregabalin

I et Cochrane review fra 2009³⁴ rapporteredes forekomst af mindst én alvorlig bivirkning i samlet:

- tre studier af pregabalin 150 mg dagligt (ikke yderligere opdelt efter smertetilstand) med samlet 542 deltagere. Mindst én alvorlig bivirkning forekom blandt 4,1 % af deltagerne, der havde fået pregabalin og blandt 4,0 % af deltagerne der havde fået placebo svarende til en relativ risiko på 1,0 (95 % KI 0,5 til 2,3); forskellen var ikke statistisk signifikant.
- otte studier af pregabalin 300 mg dagligt (ikke yderligere opdelt smertetilstand) med samlet 1566 deltagere. Mindst én alvorlig bivirkning forekom blandt 3,6 % af deltagerne, der havde fået pregabalin og blandt 2,9 % af deltagerne, der havde fået placebo svarende til en relativ risiko på 1,2 (95 % KI 0,7 til 2,1); forskellen var ikke statistisk signifikant.

Ophør med behandling pga. bivirkninger

Gabapentin

I et Cochrane review fra 2017³³ rapporteredes for 22 studier (4346 deltagere, bivirkninger ej opgjort efter specifik type af neuropatisk smerte) frafald pga. bivirkninger blandt 11 % af deltagere, der havde fået gabapentin i en daglig dosis på 1200 mg eller mere og blandt 8,2 % af deltagere, der havde fået placebo svarende til en risk ratio på 1,4 (95 % KI 1,1 til 1,7). Forskellen var statistisk signifikant svarende til en NNH på 30 (95 % KI 22 til 66). Dette vil sige, at for hver gang 30 personer behandles med gabapentin 1200 mg dagligt vil én person mere falde fra pga. bivirkninger i forhold til, hvis der var behandlet med placebo.

Pregabalin

I et Cochrane review fra 2009³⁴ rapporteredes forekomst af ophør med behandling pga. bivirkninger i samlet:

- tre studier af pregabalin 150 mg dagligt (ikke yderligere opdelt efter smertetilstand) med samlet 527 deltagere. Ophør med behandling pga. bivirkninger forekom blandt 9 % af deltagere, der havde fået pregabalin og blandt 7 % af deltagere der havde fået placebo svarende til en relativ risiko på 1,3 (95 % KI 0,7 til 2,3); forskellen var ikke statistisk signifikant.
- fire studier af pregabalin 300 mg dagligt (ikke yderligere opdelt efter smertetilstand) med samlet 713 deltagere. Ophør med behandling pga. bivirkninger forekom blandt 17 % af deltagere, der havde fået pregabalin og blandt 6 % af deltagere, der havde fået placebo svarende til en relativ risiko på 2,7 (95 % KI 1,7 til 4,3); forskellen var statistisk signifikant svarende til en NNH på 10 (95 % KI 7 til 16). Dette vil sige, at for hver gang 10 personer behandles med pregabalin 300 mg dagligt vil én person mere høre op med behandlingen pga. bivirkninger i forhold til, hvis der var behandlet med placebo.

Resultater fra netværksmetaanalyser

Ophør med behandling grundet bivirkninger er endvidere belyst i en netværksmetaanalyse fra NICE guidelinen¹⁶ og man fandt ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af ophør pga. bivirkninger for pregabalin vs. placebo (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, syv RCTer af gabapentin vs. placebo med samlet 1130 deltagere og 17 RCTer af pregabalin vs. placebo med samlet 4236 deltagere).

Kognitive forstyrrelser

Gapapentin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Pregabalin

Dette udfald er belyst i en netværksmetaanalyse fra NICE guidelinen¹⁶:

- Svimmelhed (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, 2 RCTer af pregabalin vs. placebo med samlet 177 deltagere):

- pregabalin vs. placebo, OR 1,71 (95 % KI 0,15 til 34,68), forskellen er ikke statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet.

Svimmelhed

Gapapentin

I et Cochrane review fra 2017³³ er svimmelhed rapporteret som bivirkning i 21 studier af i alt 4739 patienter og forekom blandt 19 % af patienterne, der fik gabapentin (doser på 1200 mg eller mere) og blandt 6,6 % af patienterne, der fik placebo: risk ratio 2,9 (95 % KI 2,4 til 3,4), NNH 8 (95 % KI 7 til 10); analysen var ikke opgjort efter neuropatisk smertetype. Dette vil sige, at for hver gang otte personer med neuropatiske smerter behandles med gabapentin i doser på 1200 mg eller mere vil én person mere opleve svimmelhed i forhold til, hvis der var behandlet med placebo.

Pregabalin

I et Cochrane review fra 2009³⁴ er svimmelhed rapporteret som bivirkning i:

- tre studier af postherpetisk neuralgi (527 patienter), hvor svimmelhed forekom blandt 13 % af patienterne der fik pregabalin 150 mg dagligt og blandt 10 % af patienterne, der fik placebo: relativ risiko 1,3 (95 % KI 0,8 til 2,1), forskellen er ikke statistisk signifikant.
- fire studier af postherpetisk neuralgi (713 patienter), hvor svimmelhed forekom blandt 30 % af patienter, der fik pregabalin 300 mg dagligt og blandt 9 % af patienterne, der fik placebo: relativ risiko 3,2 (95 % KI 2,3 til 4,6), NNH 5 (95 % KI 4 til 7). Dette vil sige, at for hver gang fem personer med postherpetisk neuralgi behandles med pregabalin 300 mg dagligt vil én person mere opleve svimmelhed i forhold til, hvis der var behandlet med placebo.
- to studier af smertefuld diabetisk polyneuropati (359 patienter), hvor svimmelhed forekom blandt 6 % af patienterne, der fik pregabalin 150 mg dagligt og blandt 2 % af patienterne, der fik placebo: relativ risiko 2,8 (95 % KI 0,9 til 8,7), forskellen er ikke statistisk signifikant.
- fire studier af smertefuld diabetisk polyneuropati (823 patienter), hvor svimmelhed forekom blandt 23 % af patienterne, der fik pregabalin 300 mg dagligt og blandt 5 % af patienterne, der fik placebo: relativ risiko 4,7 (95 % KI 3,0 til 7,5), NNH 6 (95 % KI 5 til 8). Dette vil sige, at for hver gang seks personer med smertefuld diabetisk polyneuropati behandles med pregabalin 300 mg dagligt vil én person mere opleve svimmelhed i forhold til, hvis der var behandlet med placebo.

Resultater fra netværksmetaanalyser

Dette udfald er endvidere belyst i en netværksmetaanalyse fra NICE guidelinen¹⁶ og man fandt ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af svimmelhed for pregabalin vs. gabapentin (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, 14 RCTs af pregabalin vs. placebo med samlet 3333 deltagere og 9 RCTer af gabapentin vs. placebo med samlet 1362 deltagere).

Humørsvingninger

Gabapentin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Pregabalin

Dette udfald er belyst i en netværksmetaanalyse fra NICE guidelinen¹⁶:

- humørsvingninger (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, tre RCT'er af pregabalin vs. placebo med samlet 738 deltagere):
 - pregabalin vs. placebo, OR 3,14 (95 % KI 0,11 til 91,54), forskellen er ikke statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet.

Afhængighed

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget. Specialistgruppen noterer sig dog et antal nylige meddelelser i litteraturen³⁵⁻³⁷ som italesætter et muligt misbrugspotentiale ved både gabapentin og pregabalin, men at dette fortsat er sparsomt belyst.

Relevante kontraindikationer

Gabapentin og pregabalin udskilles begge uomdannet renalt, og dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter i hæmodialysebehandling^{32,38}.

Relevante interaktioner

Samtidig administration af gabapentin og antacida, der indeholder aluminium og magnesium, nedsætter gabapentins biotilgængelighed med op til 24%. Det anbefales, at gabapentin indtages ca. 2 timer efter administration af antacida³². I et studie med raske forsøgspersoner steg det gennemsnitlige areal under plasmakonzentrations-tids-kurven for lægemidlet (AUC) for gabapentin med 44 % ved samtidig behandling med morfin³².

Patientpræferencer

For patienter der fører motorkøretøj kan retningslinjer for brug af antiepileptika ifm. udstedelse af kørekort spille en rolle for patientens præferencer ved behandling med pregabalin og gabapentin. Jf. *Vejledning om helbreds krav ved kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, kan antiepileptika have udtalte sedative og psykomotoriske virkninger og patienten bør vurderes af en speciallæge i neurologi, som skal tage stilling til, om behandlingen påvirker føre-regnetheden. Vejledningen anfører dog samtidig, at det ofte vil være epilepsien (dvs. en anden indikation end neuropatiske smerter) og ikke behandlingen med antiepileptika, som kan påvirke trafiksikkerheden og være den begrænsende faktor³⁰.

Sammenfatning og rekommandationer for gabapentinoider

Til patienter med postherpetisk neuralgi eller smertefuld diabetisk polyneuropati er både gabapentin og pregabalin velbelyste mht. effekt, hvor der er evidens for effekt på smerter, som er statistisk signifikant og klinisk relevant (NNT for mindst 50 % smertereduktion på omkring 6 til 8).

Mht. bivirkninger er der evidens for øget ophør med behandling pga. bivirkninger for både gabapentin og pregabalin vs. placebo men ingen forskel præparaterne imellem. For både gabapentin og pregabalin peger evidensen på en forekomst af alvorlige bivirkninger på niveau med placebo, om end det for pregabalin ikke kan udelukkes, at dette skyldes, at dette bivirkningsudfald kun er opgjort for en begrænset population således, at den statistiske styrke er begrænset. De specifikke bivirkningsudfald er ikke systematisk opgjort på nær for svimmelhed, hvor evidensen peger på en øget forekomst sammenlignet med placebo for både gabapentin og pregabalin men ingen forskel præparaterne imellem.

Det er specialistgruppens samlede vurdering, at gabapentin og pregabalin er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter med perifere neuropatiske smerter i forhold til ingen behandling med gabapentinoider og at der samtidig ikke er betydende evidens til støtte for, at det ene af præparaterne er mere anbefalelsesværdigt end det andet, hvorfor begge rekommanderes.

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)	Kommentarer
Rekommanderet			
pregabalin	PO/IR	225 (150 – 300)	
gabapentin	PO/IR	2400 (900 – 3600)	
Rekommanderet i særlige tilfælde			
Ingen lægemidler i denne gruppe			
Ikke rekommanderet			
Ingen lægemidler i denne gruppe			
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral.			

Serotonin og noradrenalin genoptagelseshæmmere, SNRI

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis (mg)
duloxetin	PO/IR	60 (30 – 120)
venlafaxin	PO/SR	150 (37,5 – 225)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering). SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral.		

Virkningsmekanisme

Duloxetin og venlafaxin er begge antidepressiva af typen SNRI (serotonin og noradrenalin genoptagelseshæmmere), som hæmmer genoptagelsen af serotonin og noradrenalin fra synapsespalten. Den præcise mekanisme bag en analgetisk virkning er ikke kendt, men er ikke nødvendigvis lig den antidepressive virkning, hvilket også støttes af, at den analgetiske virkning indtræder ved lavere doser og tidsmæssigt før (dage) den antidepressive virkning (uger)^{39,40}.

Evidensgennemgang

Duloxetin til smertefuld diabetisk neuropati og centrale neuropatiske smerter er behandlet i et Cochrane review fra 2014³⁹. Venlafaxin til neuropatiske smerter er behandlet i et Cochrane review fra 2015⁴⁰. Begge lægemidler er desuden behandlet i en NICE-guideline fra 2013 (opdateret i 2017)¹⁶ omhandlende neuropatiske smerter.

I Cochrane reviewet omhandlende duloxetin indgik samlet 6407 patienter med en af følgende tilstande: smertefuld neuropati, kronisk neuropatisk smerte (her: centrale smerter fra apopleksi eller rygmarvssygdomme), fibromyalgi eller smertefulde fysiske symptomer (af ukendt årsag) ved depressive tilstande. Blandt de 18 studier indgik otte placebokontrollerede RCT'er af samlet 2728 patienter med smertefuld diabetisk neuropati. Effektmålene er opgjort efter dosis hvor muligt. Bivirkningsmål er rapporteret samlet uanset indikation.

I Cochrane reviewet omhandlende venlafaxin indgik seks studier af samlet 460 patienter. Data egnede sig ikke til metaanalyse. Blandt de seks studier var fire placebokontrollerede, og to var med komparatorer uden relevans for dette fokuserede spørgsmål.

I NICE-guidelinen omhandlende neuropatiske smerter præsenteres netværksmetaanalyser for en lang række lægemidler anvendt ved neuropatiske smerter, herunder duloxetin og venlafaxin. Overordnet indgik studier af central neuropatisk smerte, perifer neuropatisk smerte og trigeminusneuralgi i evidensgrundlaget i NICE-guidelinen men ikke fx generaliserede smertetilstande og funktionelle lidelser; bivirknings- og effektmål er opgjort samlet for alle former for neuropatisk smerte uanset type.

Reduktion i smerter

Duloxetin

Et Cochrane review fra 2017³⁹ omhandler effekten af duloxetin i forskellige doser til patienter med smertefuld diabetisk polyneuropati. Man fandt sammenlignet med placebo en risk ratio for mindst 50 % smertereduktion ved en dosis på 60 mg duloxetin dagligt (opgjort efter maksimalt 12 ugers behandling) på 1,73 (95 % KI 1,44 til 2,08); forskellen er statistisk signifikant svarende til en NNT på 5. Tilsvarende var risk ratio for mindst 30 % smertereduktion 1,53 (95 % KI 1,33 til 1,75); forskellen er statistisk signifikant svarende til en NNT på 5.

Venlafaxin

I et Cochrane review fra 2015⁴⁰ er der identificeret et RCT⁴¹, som sammenligner effekt og bivirkninger ved venlafaxin 75 mg dagligt, venlafaxin 150 mg til 225 mg dagligt og placebo blandt 244 patienter med smertefuld diabetisk neuropati efter 6 ugers behandling. Studiet viste:

- reduktion i smerte: venlafaxin 150 mg – 225 mg dagligt vs. placebo efter 6 uger (33,8 mm vs. 18,7 mm, VAS 100); forskellen var statistisk signifikant. Endvidere oplevede 56 % af patienterne, der fik venlafaxin 150 mg – 225 mg dagligt ≥ 50 % reduktion i smerter siden baseline vs. 34 % af patienterne, der fik placebo svarende til en NNT på 5. Dette svarer til, at for hver gang fem personer behandles, opnår én person mere mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo. Forskellen var statistisk signifikant og klinisk relevant.

Tiltroen til estimerne fra førnævnte studie⁴¹ begrænses af dets størrelse samt bias i form af manglende redegørelse for allokering og frafald (> 10 % frafald i løbet af studiet)⁴⁰.

Ydermere refererer førnævnte Cochrane review⁴⁰ til tre mindre studier af venlafaxin til patienter med forskelle neuropatiske smertetilstande, som det dog grundet den begrænsede størrelse er vanskeligt at tillægge større evidensmæssig værdi:

- et RCT af 30 patienter med atypiske ansigtssmerter viste ingen statistisk signifikant forskel i smerteintensitet for venlafaxin 75 mg dagligt vs. placebo⁴².
- et RCT af 15 patienter med neuropatiske smerter efter brystkræft viste ingen statistisk signifikant forskel for venlafaxin vs. placebo for det primære endepunkt (gennemsnitlig daglig smerteintensitet)⁴³.
- et RCT af 60 patienter med neuropatiske smerter, hvoraf 16 havde diabetisk polyneuropati, viste statistisk signifikant reduktion i smerte (målt på VAS 10) for alle tre behandlingsarme (placebo, venlafaxin 75 mg dagligt, venlafaxin 150 mg dagligt) men ingen forskel grupperne imellem⁴⁴.

Resultater fra netværksmetaanalyser

Smertereduktion er belyst i NICE-guidelinen for neuropatiske smerter¹⁶ i en netværksmetaanalyse. For effektmålet smertelindring på en normaliseret skala med 10 punkter ved 28 +/- 7 dage fandtes ingen statistisk signifikant forskel for venlafaxin vs. duloxetin (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, et RCT af duloxetin vs. placebo med samlet 48 deltagere og 1 RCT af venlafaxin vs. placebo med samlet 64 deltagere).

Funktionsevne

Duloxetin og venlafaxin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Livskvalitet

Duloxetin og venlafaxin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

Duloxetin

I et Cochrane review fra 2014³⁹ opgøres alvorlige bivirkninger i 14 studier (samlet opgørelse for alle studier af smertefuld neuropati, fibromyalgi eller smerter ved depression; ingen særskilt opgørelse for rene neuropatiske smerter). Alvorlige bivirkninger forekom blandt 0,9 % af 2374 deltagere, der havde fået duloxetin 60 mg dagligt og blandt 2,1 % af 2468 deltagere, der havde fået placebo svarende til en risk ratio på 0,89 (95 % KI 0,60 til 1,32); forskellen var ikke statistisk signifikant.

Venlafaxin

I et RCT af 244 patienter med smertefuld diabetisk neuropati behandlet i 6 uger⁴¹ fandt man flg. forekomst af alvorlige bivirkninger: 10 % for placebo, 9 % for venlafaxin 75 mg dagligt og 12 % for venlafaxin 150 mg til 225 mg dagligt; forskellen mellem grupperne var ikke statistisk signifikant.

Ophør med behandling pga. bivirkninger

Duloxetin

I et Cochrane review fra 2014³⁹ opgøres ophør med behandling pga. bivirkninger i 14 studier (samlet for alle studier af smertefuld neuropati, fibromyalgi eller smerter ved depression; ingen særskilt opgørelse for rene neuropatiske smerter). Ophør med behandling pga. bivirkninger forekom blandt 10,8 % af 2372 deltagere, der havde fået duloxetin 60 mg dagligt og blandt 5,6 % af 2465 kontroller, der havde fået placebo svarende til en risk ratio på 1,95 (95 % KI 1,60 til 2,37); opfølgingsperiode for bivirkningsudfald er ikke anført i Cochrane reviewet³⁹. Forskellen var statistisk signifikant svarende til en NNH på 18 (95 % KI 13 til 30).

Venlafaxin

I en RCT som inkluderede 244 patienter med smertefuld diabetisk neuropati behandlet i 6 uger⁴¹ rapporteredes flg. forekomst af ophør med behandling pga. bivirkninger: 3 % for placebo, 7 % for venlafaxin 75 mg dagligt og 10 % for venlafaxin 150 mg – 225 mg dagligt; forskellen mellem grupperne var ikke statistisk signifikant.

Resultater fra netværksmetaanalyser

Ophør med behandling pga. bivirkninger er belyst i NICE-guidelinen for neuropatiske smerter¹⁶ i en netværksmetaanalyse. For ophør med behandling pga. bivirkninger (population: alle former for neuropatisk smerte, alle doser, fem RCT'er af duloxetin vs. placebo med samlet 1692 delta-

gere og fire RCT'er af venlafaxin vs. placebo med samlet 415 deltagere) findes ingen statistisk signifikant forskel for venlafaxin vs. duloxetin. Sammenligninger vs. placebo er som følger:

- duloxetin vs. placebo, HR 2,74 (95 % KI 1,50 til 5,14), statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet.
- venlafaxin vs. placebo, HR 2,56 (95 % KI 0,93 til 7,73), ej statistisk signifikant, stor usikkerhed på estimatet

Vægtstigning

Duloxetin og venlafaxin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Seksuel dysfunktion

Duloxetin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Venlafaxin

I en RCT af 244 patienter med smertefuld diabetisk neuropati behandlet i 6 uger⁴¹ rapporteredes følgende forekomst af impotens blandt de mandlige deltagere: 0 % for placebo, 6 % for venlafaxin 75 mg og 5 % for venlafaxin 150 mg – 225 mg.

Kardielle bivirkninger

Duloxetin og venlafaxin

Dette udfald er hverken opgjort i de to Cochrane reviews^{39,40} eller i NICE-guidelinen¹⁶, som indgår i evidensgrundlaget for dette baggrundsnotat. Jf. vejledningen fra Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab omkring arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka er venlafaxin klassificeret som 'B-præparat', hvilket indbefatter, at man anbefaler vurdering af den kardielle risikoprofil (nærmere beskrevet i referencen), herunder for EKG, før behandlingsstart⁸. Duloxetin er klassificeret som 'A-præparat', hvilket indbefatter, at man ikke anbefaler rutinemæssig EKG-optagelse før behandlingsstart⁸. I vejledningen⁸ fremgår det dog ikke eksplicit på baggrund af hvilken evidens (dvs. på baggrund af hvilke originalstudier) disse anbefalinger gives. Dansk Neurologisk Selskab omtaler ikke EKG før opstart af behandling med duloxetin eller venlafaxin²³.

Relevante kontraindikationer

Venlafaxin og duloxetin: samtidig eller nylig behandling med MAO-hæmmere⁴⁵⁻⁴⁷.

Venlafaxin: forsigtighed ved anvendelse ved mild til moderat nedsat nyrefunktion og dosisreduktion ved svært nedsat nyrefunktion/behov for hæmodialyse⁴⁵. Duloxetin er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion⁴⁶.

Relevante interaktioner

Venlafaxin metaboliseres af CYP2D6 til den aktive metabolit, O-desmethylvenlafaxin⁴⁵. Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad af CYP1A2 og CYP2D6 til inaktive metabolitter⁴⁶.

Serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af opioider og SNRI⁴⁸. Risikoen er formentlig størst ved brug af opioider, der i sig selv hæmmer serotoningenoptagelsen (dual-action præparater: tramadol og tapentadol)⁴⁸ og derudover særligt for tramadol pga. omsætningsforholdene gennem CYP2D6. Samtidig behandling med venlafaxin og fluoxetin (selektiv serotonin genoptagelseshæmmer, som ydermere er potent hæmmer af CYP2D6) bør undgås⁴⁷. Samtidig behandling med duloxetin og fluvoxamin (fluvoxamin: potent hæmmer af både CYP1A2 og CYP2C19; duloxetin: substrat for både CYP1A2 og CYP2C19²⁸) bør undgås⁴⁷.

Patientpræferencer

-

Sammenfatning og rekommandationer for serotonin og noradrenalin genoptagelseshæmmere

Duloxetin er velbelyst til patienter med diabetisk polyneuropati mht. effekt, hvor der er evidens for en klinisk relevant effekt på smerter (mindst 30 % smertereduktion), som er statistisk signifikant (NNT 5). Effekten blandt patienter med andre perifere neuropatiske smertetilstande er ikke belyst i evidensgrundlaget, men på baggrund af fællestræk mht. sygdomsmekanismen ved de to smertetilstande finder specialistgruppen, at der er grundlag for at ekstrapolere til patienter med øvrige perifere neuropatiske smertetilstande. Mht. bivirkninger er der evidens for øget op-hør med behandling pga. bivirkninger ved duloxetin vs. placebo (statistisk signifikant); forekomst af alvorlige bivirkninger var på niveau med placebo (blandt > 4000 eksponerede individer). Vægtstigning, seksuel dysfunktion og kardielle bivirkninger er enten sparsomt eller slet ikke belyst i evidensgrundlaget. Det er specialistgruppens samlede vurdering, at duloxetin er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter med perifere neuropatiske smerter i forhold til ingen farmakologisk behandling, hvorfor brugen rekommanderes.

Venlafaxin er sparsomt belyst sammenlignet med duloxetin, både mht. effekt og bivirkninger og specialistgruppen finder derfor, at venlafaxin til behandling af perifere neuropatiske smerter kan rekommanderes i særlige tilfælde, hvor der er et ønske om at behandle med SNRI og er fundet manglende effekt af duloxetin.

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis (mg)	Kommentarer
Rekommanderet			
duloxetine	PO/IR	60 (30 – 120)	
Rekommanderet i særlige tilfælde			
venlafaxin ^a	PO/SR	150 (37,5 – 225)	Sparsomt belyst sammenlignet med duloxetine. Kan forsøges ved ønske om behandling med SNRI og manglende effekt af duloxetine.
Ikke rekommanderet			
Ingen lægemidler i denne gruppe			
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral. ^a anvendelse til indikationen neuropatiske smerter er off-label.			

Lidokain, plaster

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)	Kommentar
lidokain	TD/PL	700	1 plaster indeholder 700 mg lidokain, skal påsættes 1 gang daglig og fjernes efter 12 timer. Plasteret klippes til svarende til det smertefulde område, der ønskes behandlet.

Forkortelser: PL plaster, TD transdermal.

Virkningsmekanisme

Lidokainplaster virker lokalanalgetisk ved konstant diffusion ind i huden. Lidokain stabiliserer neuronale membraner, som menes at nedregulere natriumkanaler, hvilket fører til smertereduktion⁴⁹.

Evidensgennemgang

Brug af lidokain i forskellige topikale formuleringer til patienter med neuropatiske smerter er behandlet i et Cochrane review⁵⁰ fra 2014, som inkluderede studier af mindst 2 ugers varighed blandt voksne 18 år og opefter. Studierne var generelt af mindre størrelse og blev derfor ikke slået sammen i en metaanalyse på nær for enkelte bivirkningsudfald. Fem studier undersøgte lidokain formuleret som plaster i patientpopulationer relevante for dette baggrundnotat. De fem studier egnede sig ikke til at blive slået sammen i en metaanalyse for effekt mens data fra tre af studierne blev slået sammen i en metaanalyse i Cochrane reviewet (herunder med data fra to studier som inkluderede patienter med inguinale smerter efter hernieoperation⁵¹ og persisterende smerte efter kræftkirurgi⁵²) til belysning af ophør med behandling pga. bivirkninger.

Reduktion i smerter

Binder *et al* inkluderede 263 patienter med postherpetisk neuralgi af mindst 3 måneders varighed i en ublindat behandlingsfase (8 ugers varighed) med lidokain 5 % formuleret som plaster. De 71 patienter som responderede på behandlingen (svarende til 27 %) blev efterfølgende randomiseret til enten fortsat behandling med lidokain plaster 5 % eller placebo. Det primære endepunkt i den randomiserede fase (2 ugers varighed) var tid til frafald, som blev defineret som ≥ 2 punkters reduktion i smerte på en mundtlig smerteskala to dage i træk (6 punkter i alt på smerteskalaen: 1 = forværring, 2 = ingen smertelindring, 3 = let, 4 = moderat, 5 = meget, 6 = fuldstændig smertelindring), dvs. det primære endepunkt tid til frafald skal forstås som tid til, at smerten forværredes ≥ 2 punkter på førnævnte skala blandt personer, som i den ublindede behandlingsfase, havde responderet på behandlingen. Den mediane tid til frafald var i dage (spændvidde) for ITT-populationen/PP-populationen, 13,5 (2 til 14)/14,0 (3 til 14) for lidokain-

plaster og 9,0 (1 til 14)/6,0 (1 til 14) for placebo; forskellen mellem lidokain og placebo var statistisk signifikant i PP-populationen men ikke i ITT-populationen.

Galer *et al* (1999) randomiserede 33 patienter med postherpetisk neuralgi, som tidligere havde responderet på behandling med lidokain plaster 5 % (og havde været behandlet med det i mindst 1 måned), til fortsat behandling med lidokain plaster eller til placebo i et overkrydsningsforsøg af maksimalt 28 dages varighed (ingen udvaskningsperiode). Den mediane tid til frafald (defineret på samme måde som i studiet af Binder *et al* ovenfor) var > 14 dage for lidokain og 3,8 dage for placebo (forskellen var statistisk signifikant) og 'meget' eller 'fuldstændig' smertereduktion blev rapporteret på mindst 5 dage ud af 14 for hhv. 18 ud af 32 deltagere (lidokain) og 6 ud af 32 deltagere (placebo) svarende til en NNT på 3.

Galer *et al* (2002) inkluderede 96 patienter med postherpetisk neuralgi og moderat til svær smerte ved baseline i et placebokontrolleret RCT af 3 ugers varighed. Smerte blev opgjort på en særligsammensat neuropatisk smerteskala med 10 'items' ('Neuropathic Pain Scale', NPS, fra 0 til 100 hvor højere score er ensbetydende med flere gener). Den gennemsnitlige ændring (fald) fra baseline i NPS-score var statistisk signifikant forskelligt lidokain vs. placebo (lidokain 15,3 (SD 17,9) og placebo 7,7 (SD 14,2)).

Rowbotham *et al* sammenlignede i et RCT (overkrydsningsstudie, udvaskningsperiode mellem de to behandlingsperioder på mindst 72 timer) lidokain plaster 5 % vs. placebo blandt 40 randomiserede patienter med postherpetisk neuralgi, hvoraf 35 gennemførte studiet. Smerteintensitet blev vurderet hhv. 30 minutter, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 9 timer og 12 timer efter applikation. Den gennemsnitlige reduktion i smerte (VAS 100) sammenlignet med før behandling var 10,2 mm for lidokain. Smerteintensiteten var statistisk signifikant reduceret for lidokain vs. placebo for tidspunkterne 4 timer, 6 timer, 9 timer og 12 timer (den absolutte forskel i reduktion på en VAS-skala for lidokain vs. placebo er ikke opgjort i artiklen men ved grov aflæsning på graf ses den at være ca. 6 mm, 7 mm, 10 mm og 12 mm for de respektive tidspunkter). Den gennemsnitlige reduktion for lidokainplaster var 10,2 mm (VAS 100) på tværs af alle tidspunkter.

Meier *et al* sammenlignede i et RCT (overkrydsningsstudie med to behandlingsperioder af hver 1 uges varighed og udvaskningsperiode på 1 uge imellem de to perioder) lidokainplaster 5 % vs. placebo blandt 58 patienter (40 gennemførte studiet) med perifer neuropatisk smerte. Smerteintensiteten blev reduceret med ≥ 50 % for 12 ud af 40 (ITT-population: 12 ud af 58) ved behandling med lidokainplaster og for 3 ud af 40 (ITT-population: 3 ud af 58) ved behandling med placebo. Tilsvarende blev smerteintensiteten reduceret med ≥ 30 % for 16 ud af 40 (ITT-population: 16 ud af 58) ved behandling med lidokainplaster og for 3 ud af 40 (ITT-population: 3 ud af 58) ved behandling med placebo, svarende til en NNT på 5 (3 til 11).

Funktionsevne

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Livskvalitet

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

Blandt studier inkluderet i førnævnte Cochrane review⁵⁰ blev alvorlige bivirkninger kun rapporteret for den ublindede fase (dvs. hvor alle deltagere blev behandlet med lidokain PL) i studiet af Binder *et al*, hvori 6 tilfælde (alle bedømt som værende ikke relaterede til interventionen) blev rapporteret blandt 265 patienter.

Ophør med behandling pga. bivirkninger

Blandt studierne inkluderet i førnævnte Cochrane review⁵⁰ blev anvendelige data for ophør med behandling pga. bivirkninger rapporteret i fem studier, som sammenlagt viste (på tværs af indikationer) ophør med behandling pga. bivirkninger blandt 3 ud af 175 (1,7 %) af deltagerne, der fik lidokain plaster, og blandt 2 ud af 174 (1,1 %) af deltagerne der fik placebo, svarende til en risk ratio på 1,24 (95 % KI 0,34 til 4,55), forskellen var ikke statistisk signifikant.

Lokalt udslæt

I førnævnte Cochrane review⁵⁰ anføres, at bivirkninger for de inkluderede studier generelt blev rapporteret inkonsistent, men at de for det meste var forbigående og af mild eller moderat intensitet. For lidokain PL blev de beskrevet som lokale hudreaktioner, erytem, reaktioner på applikationsstedet, udslæt, kløe og rødme af huden.

Relevante kontraindikationer

Plasteret må ikke påsættes betændt eller beskadiget hud såsom aktive herpes zoster-læsioner, atopisk dermatitis eller sår⁴⁹. Forsigtighed ved anvendelse ved svært nedsat nyrefunktion⁴⁹.

Relevante interaktioner

Ingen anført.

Patientpræferencer

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. Plastret kan anvendes til patienter, der ikke tåler systemisk behandling.

Sammenfatning og rekommandationer for lidokain

På baggrund af data fra en række mindre RCT'er, hvoraf størstedelen var overkrydningsforsøg som inkluderede patienter med posttherpetisk neuralgi, synes der nogen evidens for en klinisk

betydende effekt af lidokain til de undersøgte neuropatiske smertetilstande. Lokale bivirkninger kan forekomme, mens der ikke synes overbevisende evidens for forekomst af alvorlige bivirkninger. Langt størstedelen af studierne inkluderede patienter med postherpetisk neuralgi og specialistgruppen finder derfor, at lidokainplaster kan anbefales i særlige tilfælde til patienter med postherpetisk neuralgi. Det bemærkes, at rekommandationen hviler på et spinkelt grundlag grundet den sparsomme evidens.

Lægemiddel	Vurderet dosis (mg)	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Lidokain TD/PL	700	Til: lokaliserede perifere neuropatiske smertetilstande med allodyn timer såsom postherpetisk neuralgi.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser: PL plaster, TD transdermal.		

Opioider, korttidsvirkende og langtidsvirkende

Evidensgennemgangen for de to lægemiddelgrupper korttidsvirkende opioider og langtidsvirkende opioider (nærmere bestemt per orale formuleringer med depot(lignende) virkning eller plastre) præsenteres samlet, idet evidensen på området er for sparsom til at en opdelt præsentation vil være meningsfyldt. Således præsenteres to særskilte tabeller over samlede rekommandationer i slutningen af dette afsnit, en for hver lægemiddelgruppe.

Skema over lægemidler, korttidsvirkende opioider

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/IR	30	60
hydromorphon	PO/IR	4	8
oxycodon	PO/IR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
tramadol	PO/IR	100 – 150	250 (200 – 300)
tapentadol	PO/IR	90 – 100	190 (180 – 200)
petidin	PO/IR	150 – 300	225 (300 – 600)
kodein	PO/IR	200 – 300	500 (400 – 600)

Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral.

Skema over lægemidler, langtidsvirkende opioider

Lægemiddel	Administration-form/formulering	Vurderet dosis (mg ^d)	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30	60
hydromorphon	PO/SR	4	8
oxycodon	PO/SR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
fentanyl ^a	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorfin ^a	SL/IR ^b	0,4 – 0,6	1,0 (0,8 – 1,2)
	TD/PL ^c	15 µg/time – 30 µg/time	45 µg/time (30 µg/time – 60 µg/time)
tramadol	PO/SR	100 – 150	250 (200 – 300)
tapentadol	PO/SR	90 – 100	190 (180 – 200)

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

^a Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.

^b Buprenorfin resoribletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende grundet halveringstiden på 20 til 36 timer og dermed en depotlignende virkning.

^c Specialistgruppens vurdering: for buprenorfinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

^d Dosis i mg med mindre andet er anført.

Virkningsmekanisme

Opioider inddeles i rene agonister (morfin, hydromorfon, oxycodon, petidin, kodein og fentanyl) og partielle agonister/antagonister (buprenorfin). Den opioidagonistiske effekt udøves på my-, kappa- og delta-receptorerne i varierende grad. For den partielle agonist buprenorfin udøves den agonistiske effekt via my-receptoren og den antagonistiske effekt via kappa-receptoren⁵³.

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 noradrenalingenoptagelsen og tramadol endvidere via hæmning af serotoningenoptagelsen og stimulering af serotoninfrigivelsen^{10,31}. 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 således den farmakologisk aktive metabolit og tramadol i den sammenhæng et prodrug. Kodein metaboliseres af CYP2D6 i leveren til norkodein, normorfin og ca. 10 % morfin⁵⁴. CYP2D6 er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have en svagere smertestillende effekt af tramadol og ingen smertestillende effekt af kodein ift. mennesker med fungerende CYP2D6^{31,54}. 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

Evidensen for effekt og bivirkninger ved brug af opioider til neuropatiske smerter er generelt sparsomt belyst. Indledningsvist opsummeres de studier, der er anvendt til at besvare de fokuserede spørgsmål.

Morfin

Et Cochrane review fra 2017⁵⁵ finder, at der er meget begrænset viden om morfin ved behandling af patienter med neuropatiske smerter. Reviewet inkluderede fem placebokontrollerede RCT'er (overkrydsningsforsøg) med samlet 236 patienter med forskellige neuropatiske smertetilstande (diabetisk neuropati, kemoterapiinduceret neuropati, postherpetisk neuralgi, fantomsmerter, postamputationssmerter og lumbal radikulopati).

Oxycodon

Et Cochrane review fra 2016⁵⁶ finder, at der er meget begrænset viden om oxycodon ved behandling af patienter med neuropatiske smerter. Reviewet inkluderede et RCT (parallelt design) af oxycodon SR vs. placebo, som inkluderede 159 patienter med diabetisk polyneuropati (behandlet i 42 dage), et andet RCT af oxycodon PO/SR vs. placebo (overkrydsningsstudie med to behandlingsperioder af 4 ugers varighed, ingen udvaskningsperiode mellem de to behandlingsperioder), som inkluderede 45 patienter med diabetisk polyneuropati og et tredje RCT af oxycodon PO/SR vs. placebo (overkrydsningsstudie med to behandlingsperioder af 4 ugers varighed, ingen udvaskningsperiode mellem de to behandlingsperioder), som inkluderede 50 patienter med postherpetisk neuralgi. I analyserne af de specifikke bivirkningsudfald indgår endvidere yderligere et RCT, som inkluderede 338 patienter med diabetisk polyneuropati (behandling i 12 uger som add-on til stabil behandling med gabapentin).

Tramadol

Et Cochrane review fra 2017⁵⁷ finder, at der er begrænset viden om tramadol ved behandling af patienter med forskellige neuropatiske smertetilstande (neuropati relateret til cancer eller behandling herfor, postherpetisk neuralgi, perifer diabetisk neuropati, rygmarvsskade eller polyneuropati). Reviewet inkluderede seks placebokontrollerede randomiserede studier⁵⁸⁻⁶³ med samlet 438 patienter, herunder to overkrydsningsforsøg med samlet 109 patienter. Behandlings-

varigheden i studierne var mellem 4 og 6 uger med en udvaskningsperiode på mindst 1 uge mellem behandlingerne i overkrydsningsforsøgene.

Tapentadol

En guideline udgivet i 2015¹ fandt, at det daværende vidensgrundlag for tapentadol var begrænset. Man havde i pågældende guideline¹ identificeret to studier, som inkluderede patienter med diabetisk neuropati (samlet 713 patienter)^{64,65}, og et studie som inkluderede patienter med enten diabetisk neuropati eller postherpetisk neuralgi (91 patienter)⁶⁶. Baseret på en systematisk søgning efter randomiserede studier publiceret siden da (se bilag 2), blev der identificeret yderligere to relevante studier af relevans for dette baggrundsnotat: et studie med samlet 24 deltagere med diabetisk polyneuropati⁶⁷ og et andet studie med samlet 252 patienter med kroniske lænderygsmerter af enten ikke-neuropatisk/nociceptiv karakter eller af neuropatisk karakter⁶⁸, hvoraf en subgruppe af 88 patienter var painDETECT-positiv. PainDETECT-positiv henfører til patienter, hvor en neuropatisk smertekomponent var sandsynliggjort vha. et spørgeskema. Samlet er der således evidens fra tre placebokontrollerede RCT'er og to RCT'er med beriget design med en varighed fra 4 til 12 uger. Der blev endvidere ifm. litteratursøgningen (bilag 2) identificeret et enkelt randomiseret open-label studie^{69,70} af tapentadol vs. oxycodon og naloxon, som inkluderede patienter med neuropatiske smerter men pga. open-label designet og anvendelsen af en komparator uden for lægemiddelgruppen, vurderedes studiet ikke relevant at medtage som en del af evidensgrundlaget for dette baggrundsnotat.

Petidin

Petidin er ikke belyst i evidensgrundlaget: et Cochrane review fra 2013⁷¹ af rene opioid agonister til behandling af patienter med neuropatiske smerter inkluderer petidin i søgestrategien, men ingen studier af petidin til neuropatiske smerter er inkluderet i Cochrane reviewet.

Kodein

Et Cochrane review fra 2013⁷¹ af rene opioid agonister til behandling af patienter med neuropatiske smerter finder, at der stort set ikke er viden om behandling med kodein til denne patientgruppe fra randomiserede studier. Reviewet henviser til et randomiseret overkrydsningsstudie (kodein vs. placebo) fra 1988⁷², som inkluderede 46 patienter med postherpetisk neuralgi.

Hydromorphon

For hydromorphon er der lokaliseret et Cochrane review fra 2016⁷³, som finder, at der er meget begrænset viden om hydromorphon ved behandling af patienter med neuropatiske smerter. Reviewet beskriver et enkelt randomiseret studie med beriget design⁷⁴, hvor 167 patienter med neuropatiske smerter fik behandling med hydromorphon i 2 til 4 uger, hvorefter de 94 patienter, som responderede på behandlingen blev randomiseret til fortsat behandling med hydromorphon PO/SR eller placebo. Respons på behandling blev i dette studie nærmere defineret som patienter der: havde indtaget mellem 12 og 64 mg hydromorphon SR dagligt i stabile doser i mindst 7 dage, havde en gennemsnitlig smerteintensitet på 4 ud af 10 eller mindre, havde brug for to eller færre doser 'rescue medication' per dag, havde ingen intolerable bivirkninger og selv var af den opfattelse, at de havde gavn af det undersøgte lægemiddel⁷³.

Fentanyl

Et Cochrane review fra 2016⁷⁵ finder, at der er meget begrænset viden om fentanyl til behandling af neuropatiske smerter. Reviewet henviser til et enkelt RCT⁷⁶ som inkluderede patienter med postherpetisk neuralgi, komplekst regionalt smertesyndrom eller kroniske postoperative smerter. Evidensen fra det enkelte studie er graderet som meget lav grundet lille studiestørrelse

og manglende angivelse af, hvorledes data for de patienter, som ophørte med behandlingen i studiet blev analyseret.

Buprenorphin

Buprenorphin til patienter med neuropatiske smerter er adresseret i et Cochrane review fra 2015⁷⁷, hvori ingen studier som opfylder inklusionskriterierne er identificeret.

Afhængighed

Til besvarelse af det fokuserede spørgsmål omkring afhængighed er der inddraget evidens fra to guidelines omhandlende brug af opioider til kroniske non-maligne smerter^{78,79}.

Reduktion i smerter

Morfin

I en metaanalyse⁵⁵, som inkluderer 5 RCTer med samlet 236 patienter, fandt man, at en statistisk signifikant større andel af patienter med neuropatiske smerter opnåede en forbedring svarende til mindst 30 % smertereduktion ved morfin PO/SR vs. placebo: risikoforskel 0,27 (0,16 til 0,38) svarende til en NNT på 4 (3 til 6). Tiltroen til estimatet blev anført som værende meget lav grundet det brede spektrum af neuropatiske smertetilstande, som blev slået sammen i analysen, studierne størrelse, store forskelle i de individuelle studiers resultater ($I^2 = 69\%$), samt bekymringer om hvorledes patienterne, som ophørte behandlingen, blev håndteret i analyserne. I forhold til udfaldet smerteforbedring svarende til mindst 50 % smertereduktion, hvor tre studier indgik (177 patienter) i metaanalysen, blev dette opnået hos en ikke-statistisk signifikant større andel: 15 ud af 100 patienter (fra 2 færre til 32 flere). Tiltroen til estimatet blev anført som værende meget lav grundet det brede spektrum af neuropatiske smertetilstande, som blev slået sammen i analysen, studierne størrelse, at forskellen ikke var statistisk signifikant, samt bekymringer om hvorledes patienterne, som ophørte behandlingen, blev håndteret i analyserne.

Oxycodon

En metaanalyse⁵⁶, som inkluderer 2 RCTer med samlet 209 patienter med enten diabetisk polyneuropati eller postherpetisk neuralgi har vist, at en statistisk signifikant større andel opnåede mindst 30 % smertereduktion ved behandling med oxycodon PO/SR vs. placebo: risk ratio (95 % KI) 2,1 (1,4 til 3,1) svarende til en NNT på 5 (3 til 9). Tiltroen til estimatet blev anført som værende meget lav grundet studierne størrelse, forskelle i de individuelle studiers design (overkrydsning/parallelt), samt bekymringer om hvorledes patienterne som ophørte behandlingen blev håndteret i analyserne.

Tramadol

Et Cochrane review fra 2017⁵⁷ har inkluderet seks RCTer⁵⁸⁻⁶³ med samlet 438 patienter. Metaanalysen som afrapporterede udfaldet mindst 50 % smertereduktion for tramadol vs placebo viste en risk ratio 2,16 (1,02 til 4,58), forskellen var statistisk signifikant og svarende til en NNT på 5 (3 til 9). Tiltroen til estimatet blev anført som værende lav grundet studierne størrelse, begrænsede varighed, store forskelle i de individuelle studiers resultater ($I^2 = 69\%$), det brede spektrum af neuropatiske smertetilstande som blev slået sammen i analysen, samt bekymringer om hvorledes patienterne, som ophørte behandlingen, blev håndteret i analyserne.

Tapentadol

Tapentadol er sammenlignet med placebo i tre RCTer med et parallelt studiedesign⁶⁶⁻⁶⁸.

- I en undergruppe af patienter (n = 87) med kroniske lænderygsmærter, som var painDETECT positive (dvs. de patienter, hvor en neuropatisk smertekomponent var sandsynliggjort vha. et spørgeskema), fandt man en sammenlignelig gennemsnitlig smertereduktion på en skala fra 0 til 10 efter 12 ugers behandling med tapentadol 200 mg 2 gange dagligt (-2,75 [-3,45 til -2,05]) og placebo (-2,03 [-2,70 til -1,36]).
- I det andet RCT blev der i en undergruppe af patienter med diabetiske neuropatiske smerter eller postherpetisk neuralgi (n = 91) fundet en ikke-statistisk signifikant større effekt på smerte på en skala fra 0-10 (NRS) efter 12 ugers behandling med tapentadol PO/SR (median daglig vedligeholdelsesdosis 200 mg): -0,1 (-1,10 til 0,99)⁶⁶.
- I det tredje RCT, hvor 24 patienter med diabetisk neuropati blev randomiseret til tapentadol (gennemsnitlig 433 mg dagligt) eller placebo i 4 uger, fandt man en statistisk signifikant større effekt på smerte: forskellen i reduktion fra baseline til 4 uger mellem tapentadol og placebo var -0,9 på en skala fra 0-10 (NRS)⁶⁷.

Tapentadol er endvidere undersøgt i to RCT'er med beriget design^{64,65}, som efterfølgende er samlet i én analyse⁸⁰:

- I to studier^{64,65} som samlet inkluderede 1040 patienter med diabetisk neuropati, blev de patienter som gennemførte 3 ugers behandling (titreringsfasen) med tapentadol PO/SR samt havde en smertereduktion på mindst 1 point på en skala fra 0-10 (NRS) (n = 703) randomiseret til fortsat behandling med tapentadol SR eller placebo (vedligeholdelsesfasen). Studiet viste en statistisk signifikant forskel i smerte (-1,14 [-1,44 til -0,84]) efter 12 ugers behandling til fordel for tapentadol PO/SR⁸⁰.

Kodein

Kodein er undersøgt i et randomiseret overkrydsningsstudie fra 1988⁷² som inkluderede 46 patienter med postherpetisk neuralgi (40 gennemførte studiet), hvor en engangsdosis af 120 mg kodein peroralt blev sammenlignet med placebo. Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel i effekt for kodein vs. placebo inden for 6 timer.

Hydromorphon

Hydromorphon PO/SR er undersøgt i et randomiseret studie⁷⁴, hvor 167 patienter med kroniske lænderygsmærter, hvor en neuropatisk komponent var sandsynliggjort vha. 'Quebec Task Force Classification of Spinal Disorders'⁸¹, og som modtog behandling med hydromorphon PO/SR i 2 til 4 uger (titreringsfasen). Herefter blev de patienter som responderede på behandlingen (94 ud af 167 sv.t. 56 %) randomiseret til fortsat behandling (hydromorphon PO/SR fra 12 mg til 64 mg dagligt) eller nedtrapning til placebo i 12 uger (randomiserede fase). Efter den placebokontrollerede periode på 12 uger steg smerten i hydromorphongruppen 0,6 point på en skala fra 0 til 10 og i placebogruppen 1,4 point, forskellen var statistisk signifikant.

Fentanyl

Fentanyl TD/PL er undersøgt i et studie⁷⁶, som inkluderede 258 patienter med enten postherpetisk neuralgi, komplekst regionalt smertesyndrom eller kroniske postoperative smerter, som fik behandling med fentanyl TD/PL optitreret over 10 til 29 dage med henblik på etablering af den maksimalt tolererede dosis (12,5 µg/time til 50 µg/time). Herefter blev de 163 patienter (63 %) som responderede på behandlingen randomiseret til fortsat behandling med fentanyl eller skift til placebo i et dobbeltblindet design (12 ugers varighed) med tid til frafald pga. utilstrækkelig

smertelindring som det primære endepunkt. Forskellen i smerteintensiteten, VAS10 (standard deviation [SD]) mellem de sidste tre dage i den ublindede periode og den dobbeltblindede periode var 0,03 (2,13) for fentanyl TD/PL og -0,96 (2,05) for placebo. Henholdsvis 47 ud af 84 (56 %) patienter der fik fentanyl og 28 ud af 79 (35 %), der fik placebo, gennemførte studiet, hvilket betyder, at disse patienter ikke oplevede en stigning i smerteintensitet på mere end 1,5 ud af 10 på VAS10. Idet kun 63 % responderede tilstrækkeligt på den initiale behandling, indbefatter dette, at blandt patienterne, som blev inkluderet i studiet oprindeligt, ville maksimalt henholdsvis 35 % og 22 % af have haft tilstrækkelig smertelindring og have tolereret henholdsvis fentanyl og placebo⁷⁵.

Buprenorphin og petidin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Funktionsevne

Morfin, oxycodon, tramadol, tapentadol, petidin, kodein, hydromorphon, fentanyl, buprenorphin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Livskvalitet

Morfin, oxycodon, tramadol, tapentadol, petidin, kodein, hydromorphon, fentanyl, buprenorphin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

Morfin

I et Cochrane review fra 2017⁵⁵, som inkluderede i alt fem RCTer med samlet 236 patienter, anføres, at bivirkninger generelt blev rapporteret meget inkonsistent i de inkluderede studier. Et tilfælde af alvorlig bivirkning ud af 47 patienter blev rapporteret for morfin alene (pneumoni) og to studier anførte, at ingen patienter oplevede alvorlige bivirkninger.

Oxycodon

I en metaanalyse i et Cochrane review fra 2016⁵⁶ blev der i forhold til alvorlige bivirkninger (~ serious adverse events) fundet en ikke-statistisk signifikant lavere risiko (risk ratio: 0,48 [0,18 til 1,23]). Tiltroen til estimatet var meget lav.

Tramadol

Et Cochrane review fra 2017⁵⁷ inkluderede seks RCTer med samlet 438 patienter. Fire af de seks studier rapporterede ingen alvorlige bivirkninger (serious adverse events). Et studie rapporterede alvorlige bivirkninger blandt 3 ud af 125 patienter (63 tramadol, 62 placebo), hvor det ikke fremgår tydeligt om det var blandt tramadolgruppen eller blandt placebogruppen, men det er sandsynligt, at det er blandt tramadolgruppen, idet ingen patienter i placebogruppen faldt fra pga. bivirkninger. I det sidste studie blev der rapporteret 1 alvorlig bivirkning blandt tramadolgruppen og ingen blandt placebogruppen.

Tapentadol

Tapentadol er sammenlignet med placebo i tre RCT'er med et parallelt studiedesign⁶⁶⁻⁶⁸, hvoraf to rapporterede alvorlige bivirkninger:

- I en undergruppe af patienter (n = 87) med kroniske lænderygsmærter og som var pain-DETECT positive (dvs. de patienter, hvor en neuropatisk smertekomponent var sandsynliggjort vha. et spørgeskema), blev der rapporteret 3 alvorlige bivirkninger ved behandling med tapentadol og 2 ved behandling med placebo for den samlede studiepopulation (n = 637, ej opgjort særskilt for undergruppen af painDETECT-positive patienter)⁶⁸.
- I et studie, hvor 24 patienter med diabetisk neuropati blev randomiseret til tapentadol (gennemsnitlig 433 mg dagligt) eller placebo i 4 uger, ophørte ingen patienter i studiet med behandling grundet bivirkninger⁶⁷.

Tapentadol er endvidere undersøgt i to RCT'er med beriget design^{64,65}, som efterfølgende er samlet i en poollet analyse⁸⁰:

- I to studier^{64,65} som samlet inkluderede 1040 patienter med diabetisk neuropati, blev de patienter som gennemførte 3 ugers behandling (titreringsfasen) med tapentadol PO/SR samt havde en smertereduktion på mindst 1 point på en skala fra 0-10 (NRS) (n = 703) randomiseret til fortsat behandling med tapentadol PO/SR eller placebo (vedligeholdelsesfasen). Alvorlige bivirkninger forekom blandt 20 ud af 1040 patienter (1,9 %) i titreringsfasen (tapentadol PO/SR) og i den randomiserede fase blandt 12 ud af 343 (3,5 %) i placebogruppen og blandt 18 ud af 360 (5,0 %) i tapentadolgruppen⁸⁰.

Kodein

I et RCT (overkrydsningsstudie) fra 1988⁷², som inkluderede 46 patienter med postherpetisk neuralgi (40 patienter gennemførte studiet), blev en engangsdosis af 120 mg kodein peroralt sammenlignet med placebo. I studiet forekom alvorlige bivirkninger blandt 2 ud af 39 placebo-gruppen og blandt 2 ud af 39 i kodeingruppen (manglende data for én deltager).

Hydromorphon

Hydromorphon PO/SR er undersøgt i et studie⁷⁴, hvor 167 patienter med kroniske lænderygsmærter, hvor en neuropatisk komponent var sandsynliggjort vha. 'Quebec Task Force Classification of Spinal Disorders'⁸¹, og som modtog behandling med hydromorphon PO/SR i 2 til 4 uger (titreringsfasen). Herefter blev de patienter som responderede på behandlingen (94 ud af 167 sv.t. 56 %) randomiseret til fortsat behandling (hydromorphon PO/SR fra 12 mg til 64 mg dagligt) eller nedtrapning til placebo i 12 uger (vedligeholdelsesfasen). Alvorlige bivirkninger forekom blandt 14 ud af 167 (8 %) i titreringsfasen og blandt henholdsvis 5 % og 8 % (hydromorphon PO/SR og placebo) af patienterne i den randomiserede fase.

Fentanyl

Fentanyl TD/PL er undersøgt blandt patienter med postherpetisk neuralgi, komplekst regionalt smertesyndrom eller kroniske postoperative smerter i et studie⁷⁶, hvor 258 patienter fik behandling med fentanyl TD/PL (1 plaster per dag) optitreret over 10 til 29 dage med henblik på etablering af den maksimalt tolererede dosis (12,5 µg/time til 50 µg/time). Herefter blev de 163 patienter (63 %), som responderede på behandlingen, randomiseret til fortsat behandling med

fentanyl eller skift til placebo i et dobbeltblindet design (12 ugers varighed). I titreringsfasen oplevede 13 ud af 258 (5 %) en alvorlig bivirkning og i den dobbeltblindede fase 8 ud af 84 (10 %) og 4 ud af 79 (5 %) for henholdsvis fentanyl og placebo.

Petidin og buprenorphin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Ophør med behandling pga. bivirkninger

Morfin

I et Cochrane review fra 2017⁵⁵ blev bivirkninger generelt rapporteret meget inkonsistent i de inkluderede studier, og der fandtes ikke tilstrækkelige data til en samlet opgørelse af frafald pga. bivirkninger.

Oxycodon

I en metaanalyse i et Cochrane review fra 2016⁵⁶ blev der i forhold til ophør med behandlingen grundet bivirkninger (~ adverse events) fundet en ikke-statistisk signifikant øget risiko (risk ratio: 1,69 [0,63 til 3,42]). Tiltroen til estimatet var meget lav.

Tramadol

I et Cochrane review fra 2017⁵⁷ blev der i forhold til ophør med behandlingen grundet bivirkninger (~ adverse events) fundet en statistisk signifikant øget risiko: risk ratio 4,1 (2,0 til 8,4) svarende til en NNH på 9 (6 til 14). Tiltroen til estimatet var lav pga. den lille størrelse af studierne.

Tapentadol

Tapentadol er sammenlignet med placebo i tre RCT'er med et parallelt studiedesign⁶⁶⁻⁶⁸:

- I en undergruppe af patienter (n = 87) med kroniske lænderygsmærter og som var pain-DETECT positive (dvs. de patienter, hvor en neuropatisk smertekomponent var sandsynliggjort vha. et spørgeskema), hørte 33 ud af 120 (26,2 %) op med behandling grundet bivirkninger i den samlede tapentadolgruppe (dvs. uagtet om patienterne var pain-DETECT positive eller ej) i løbet af studiets 14 ugers varighed (2 ugers titrering og 12 ugers vedligeholdelse). Til sammenligning ophørte 4 ud af 126 patienter (3,2 %) i placebogruppen svarende til en NNH på 4 (3 til 7)⁶⁸.
- I det andet RCT blev der i en undergruppe af patienter (n = 91) med diabetiske neuropatiske smerter eller postherpetisk neuralgi hørte 6 ud af 60 patienter (10,0 %) op med behandling grundet bivirkninger i tapentadolgruppen i løbet af studiets 12 ugers varighed. Til sammenligning hørte 2 ud af 31 (6,5 %) patienter op med behandling i placebogruppen⁶⁶.
- I det tredje RCT, hvor 24 patienter med diabetisk neuropati blev randomiseret til tapentadol (gennemsnitlig 433 mg dagligt) eller placebo i 4 uger, hørte ingen patienter i studiet op med behandling grundet bivirkninger⁶⁷.

To RCT'er^{64,65} med beriget design er samlet i en poolet analyse⁸⁰, som inkluderede samlet 1040 patienter med diabetisk neuropati, hvor de patienter som gennemførte en 3 ugers behandling (titreringsfasen) med tapentadol PO/SR samt havde en smertereduktion på mindst 1 point på en

skala fra 0-10 (NRS) (n = 703) blev randomiseret til fortsat behandling med tapentadol PO/SR eller placebo (vedligeholdelsesfasen). Henholdsvis 169 ud af 1040 (16,3 %) hørte op med behandling pga. bivirkninger i titreringsfasen og i den randomiserede fase hhv. 28 ud af 343 (8,2 %) og 51 ud af 360 (14,2 %) i placebogruppen og tapentadolgruppen.

Hydromorphon

Hydromorphon PO/SR er undersøgt i et randomiseret studie⁷⁴, hvor 167 patienter med kroniske lænderygsmærter, hvor en neuropatisk komponent var sandsynliggjort vha. 'Quebec Task Force Classification of Spinal Disorders'⁸¹, og som fik behandling med hydromorphon PO/SR i 2 til 4 uger (titreringsfasen). Herefter blev patienterne med tilfredsstillende effekt af behandlingen (n = 94 sv.t. 56 %) randomiseret til fortsat behandling (hydromorphon PO/SR i en daglig dosis fra 12 mg til 64 mg) eller nedtrapning til placebo i 12 uger (placebokontrollerede fase). I den placebo-kontrollerede fase hørte 3 ud af 43 patienter i hydromorphongruppen og 0 ud af 51 i placebo-gruppen op med behandlingen grundet bivirkninger (~ adverse events).

Fentanyl

Ophør med behandling af fentanyl er undersøgt hos patienter med postherpetisk neuralgi, komplekst regionalt smertesyndrom eller kroniske postoperative smerter i et studie⁷⁶, hvor 258 patienter fik behandling med fentanyl TD/PL optitreret over 10 til 29 dage med henblik på etablering af den maksimalt tolererede dosis (12,5 µg/time til 50 µg/time). Herefter blev de 163 patienter (63 %) som responderede på behandlingen randomiseret til fortsat behandling med fentanyl eller skift til placebo i et dobbeltblindet design (12 ugers varighed). I titreringsfasen hørte 39 ud af 258 (15 %) op med behandling pga. bivirkninger og i den dobbeltblindede fase 14 ud af 84 (17 %) og 4 ud af 79 (5 %) for henholdsvis fentanyl og placebo.

Petidin, kodein og buprenorfin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Døsigthed

Morfin

I et Cochrane review fra 2017⁵⁵ er bivirkninger generelt rapporteret meget inkonsistent. Forekomsten af døsigthed blev opgjort ved morfin i fire studier (mellem 18 og 25 %) og i tre studier ved placebo (mellem 4 og 14 %).

Oxycodon

I en metaanalyse i et Cochrane review fra 2016⁵⁶ blev der i forhold til døsigthed fundet en statistisk signifikant øget risiko ved oxycodon PO/SR vs. placebo (risk ratio: 3,70 [2,33 til 5,86]) svarende til en NNH på 6 (4 til 8). Tiltroen til estimatet var meget lav.

Tramadol

I et Cochrane review fra 2017⁵⁷ blev der i forhold til døsigthed i en metaanalyse af fire studier⁶⁰⁻⁶³ fundet en statistisk signifikant øget risiko ved tramadol vs. placebo: risk ratio 3,22 (1,92 til 5,36) svarende til en NNH på 5 (4 til 7). Der var konsistens studierne imellem, men tiltroen til estimatet var lav pga. et lavt antal events.

Tapentadol

Tapentadol er sammenlignet med placebo i tre RCT'er med et parallelt studiedesign⁶⁶⁻⁶⁸, hvor specifikke bivirkninger blev rapporteret i to af studierne:

- I det ene studie forekom døsigthed for patienter med diabetiske neuropatiske smerter eller postherpetisk neuralgi (n = 91) blandt 3 ud af 31 (9,7 %) i placebogruppen og blandt 17 ud af 60 (28,3 %) i tapentadolgruppen⁶⁶.
- I et andet studie, hvor 24 patienter med diabetisk neuropati blev randomiseret til tapentadol (gennemsnitlig 433 mg dagligt) eller placebo i 4 uger, forekom døsigthed blandt 2 ud af 12 (16,7 %) i placebogruppen og blandt 6 ud af 12 (50 %) i tapentadolgruppen⁶⁷.

To RCT'er^{64,65} med beriget design er samlet i en poollet analyse⁸⁰, som inkluderede samlet 1040 patienter med diabetisk neuropati, hvor de patienter som gennemførte en 3 ugers behandling (titreringsfasen) med tapentadol PO/SR samt havde en smertereduktion på mindst 1 point på en skala fra 0-10 (NRS) (n = 703) blev randomiseret til fortsat behandling med tapentadol PO/SR eller placebo (vedligeholdelsesfasen). Den poollede analyse viste, at døsigthed forekom blandt 137 ud af 1040 (13,2 %) i titreringsfasen og i den dobbeltblindede vedligeholdelsesfase blandt 1 ud af 343 (0,3 %) i placebogruppen og 17 ud af 360 (4,7 %) i tapentadolgruppen.

Kodein

I et randomiseret overkrydsningsstudie fra 1988⁷², som inkluderede 46 patienter med postherpetisk neuralgi (40 gennemførte studiet), hvor en engangsdosis af 120 mg kodein peroralt sammenlignes med placebo, rapporteredes forekomst af døsigthed blandt 3 ud af 29 (10 %), der fik placebo og blandt 17 ud af 39 (44 %), der fik kodein.

Hydromorphon

Hydromorphon er undersøgt i et randomiseret studie⁷⁴, hvor 167 patienter med kroniske lænderygsmerter, hvor en neuropatisk komponent var sandsynliggjort vha. 'Quebec Task Force Classification of Spinal Disorders'⁸¹, og som fik behandling med hydromorphon PO/SR i 2 til 4 uger (titreringsfasen). Herefter blev patienterne med tilfredsstillende effekt af behandlingen (n = 94 sv.t. 56 %) randomiseret til fortsat behandling (hydromorphon PO/SR i en daglig dosis fra 12 mg til 64 mg) eller nedtrapning til placebo i 12 uger (randomiserede fase). Døsigthed forekom blandt 9 ud af 167 (5,4 %) i titreringsfasen og blandt ingen af de 94 patienter i den randomiserede fase.

Fentanyl

Fentanyl TD/PL er undersøgt i patienter med postherpetisk neuralgi, komplekst regionalt smertesyndrom eller kroniske postoperative smerter i et studie⁷⁶, hvor 258 patienter fik behandling med fentanyl TD/PL optitreret over 10 til 29 dage med henblik på etablering af den maksimale tolererede dosis (12,5 µg/time til 50 µg/time). Herefter blev de 163 patienter (63 %) som responderede på behandlingen randomiseret til fortsat behandling med fentanyl eller skift til placebo i et dobbeltblindet design (12 ugers varighed). I titreringsfasen rapporterede 118 ud af 258 (46 %) døsigthed og i den randomiserede fase 12 ud af 84 (14 %) og 5 ud af 79 (6 %) for henholdsvis fentanyl og placebo.

Petidin og buprenorfin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Obstipation

Morfin

Et Cochrane review fra 2017⁵⁵ finder, at bivirkninger i de inkluderede studier generelt blev rapporteret meget inkonsistent. Forekomsten af obstipation ved behandling med morfin blev opgjort i tre studier (mellem 14 og 46 %) og ved behandling med placebo i to studier (5 % i begge studier).

Oxycodon

I en metaanalyse i et Cochrane review fra 2016⁵⁶ blev der i forhold til obstipation fundet en statistisk signifikant øget risiko ved oxycodon PO/SR vs. placebo (risk ratio: 3,62 [2,41 til 5,43]) svarende til en NNH på 5 (4 til 6). Tiltroen til estimatet var meget lav.

Tramadol

I en metaanalyse i et Cochrane review fra 2017⁵⁷ blev der i forhold til obstipation fundet en statistisk signifikant øget risiko ved tramadol vs. placebo: risk ratio 4,11 (2,36 til 7,16) svarende til en NNH på 5 (4 til 7). Der var konsistens studierne imellem, men tiltroen til estimatet var lav pga. et lavt antal events.

Tapentadol

I tre RCT'er er tapentadol sammenlignet med placebo i et parallelt studiedesign⁶⁶⁻⁶⁸, hvor specifikke bivirkninger blev rapporteret i to af studierne:

- I det ene RCT forekom obstipation i en undergruppe af patienter (n = 91) med diabetiske neuropatiske smerter eller postherpetisk neuralgi blandt 0 ud af 31 (0 %) i placebo-gruppen og blandt 16 ud af 60 (26,7 %) i tapentadolgruppen⁶⁶.
- I det andet RCT, hvor 24 patienter med diabetisk neuropati blev randomiseret til tapentadol (gennemsnitlig 433 mg dagligt) eller placebo i 4 uger, blev ingen tilfælde af obstipation rapporteret⁶⁷.

To RCT'er^{64,65} med beriget design er samlet i en poollet analyse⁸⁰, som inkluderede samlet 1040 patienter med diabetisk neuropati, hvor de patienter som gennemførte en 3 ugers behandling (titreringsfasen) med tapentadol PO/SR samt havde en smertereduktion på mindst 1 point på en skala fra 0-10 (NRS) (n = 703) blev randomiseret til fortsat behandling med tapentadol PO/SR eller placebo (vedligeholdelsesfasen). Obstipation forekom blandt 116 ud af 1040 (11,2 %) i titreringsfasen og i den randomiserede fase blandt 2 ud af 343 (0,6 %) i placebo-gruppen og 21 ud af 360 (5,8 %) i tapentadolgruppen.

Hydromorphon

Hydromorphon er undersøgt i et randomiseret studie⁷⁴, hvor 167 patienter med kroniske lænderygsmerter af neuropatisk karakter fik behandling med hydromorphon PO/SR i 2 til 4 uger (titreringsfasen). Herefter blev patienterne med tilfredsstillende effekt af behandlingen (n = 94 sv.t. 56 %) randomiseret til fortsat behandling (hydromorphon PO/SR i en daglig dosis fra 12 mg til 64 mg) eller nedtrapning til placebo i 12 uger (randomiserede fase). Obstipation forekom blandt 22 ud af 167 (13,2 %) i titreringsfasen og blandt 5 ud af 43 i hydromorphongruppen og ingen blandt de 51 i placebo-gruppen i den randomiserede fase.

Fentanyl

Fentanyl er undersøgt i patienter med postherpetisk neuralgi, komplekst regionalt smertesyndrom eller kroniske postoperative smerter i et studie⁷⁶, hvor 258 patienter fik behandling med fentanyl TD/PL (1 plaster per dag) optitreret over 10 til 29 dage med henblik på etablering af den maksimalt tolererede dosis (12,5 µg/time til 50 µg/time). Herefter blev de 163 patienter (63 %) som responderede på behandlingen randomiseret til fortsat behandling med fentanyl eller skift til placebo i et dobbeltblindet design (12 ugers varighed). I titreringsfasen rapporterede 124 ud af 258 obstipation og i den dobbeltblindede fase 12 ud af 84 og 10 ud af 79 for henholdsvis fentanyl og placebo.

Petidin, kodein og buprenorfin

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Afhængighed

Afhængighed er ikke adresseret i de Cochrane Reviews, der er inkluderet i evidensgennemgangen^{55,57,71,73,75,77}. I to nyligt publicerede guidelines for behandling med opioider fra henholdsvis Canada⁷⁸ og USA⁷⁹ belyses afhængighed ved kroniske ikke-maligne smertetilstande. 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 guideline⁷⁸ rapporteres, baseret på data fra 22 278 patienter i 9 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 guideline⁷⁹ omtales et kohortestudie⁸², 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 ORer 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 ≥ 91 dage):
 - o lav dosis/akut OR 3,03, 95 % KI 2,32 til 3,95
 - o lav dosis/kronisk OR 14,92, 95 % KI 10,38 til 21,46
 - o medium dosis/akut OR 2,80, 95 % KI 2,12 til 3,71
 - o medium dosis/kronisk OR 28,69, 95 % KI 20,02 til 41,13
 - o høj dosis/akut OR 3,10, 95 % KI 1,67 til 5,77
 - o høj dosis/kronisk OR 122,45, 95 % KI 72,79 til 205,99⁸²
- Desuden refereres studier af 'fair quality', som rapporterer prævalenser for afhængighed mellem 3 % og 31 % i primærsektoren⁸³⁻⁸⁶ og mellem 2 % og 14 % i smerteklinikker^{87,88}.

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). Kodein er endvidere kontraindiceret til patienter som vides at have betydelig øget CYP2D6-aktivitet (ultrarapid metabolizers)⁵⁴. Der henvises til de respektive produktresuméer for præparatspecifikke kontraindikationer^{53,54,89-101}. Fraset kodein er det specialistgruppens vurdering, at der ikke er klinisk betydende forskelle i kontraindikationerne de enkelte opioider imellem af betydning for rekommandationerne i dette baggrundsnotat.

Valg af opioid ved nedsat nyrefunktion er omdiskuteret, men har ikke været belyst som outcome i denne NRL. De respektive produktresuméer for de langtidsvirkende opioider fremgår følgende advarsler og forsigtighedsforanstaltninger hos patienter med nedsat nyrefunktion:

- Morfin PO/SR⁸⁹: En reduktion i dosis kan være tilrådelig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Plasmaniveauerne for det aktive morfin-6-glucuronid kan øges markant hos patienter med nedsat nyrefunktion.
- Hydromorphon PO/SR⁹¹: Depotkapsler er ikke undersøgt i patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, men der kan være behov for en lavere dosis.
- Oxycodon PO/SR⁹²: der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.
- Fentanyl TD/PL⁹³: Mindre end 10 % af fentanyl udskilles uomdannet via nyrerne, og til forskel fra morfin elimineres der ingen kendte aktive metabolitter via nyrerne. Patienter med nedsat nyrefunktion skal dog observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og dosis skal reduceres, hvis det er nødvendigt.
- Buprenorfin TD/PL⁹⁴: Der er ikke behov for speciel dosistilpasning af buprenorfin TD/PL til patienter med nedsat nyrefunktion.
- Buprenorfin SL/IR⁵³: Nyrerne varetager en relativt lille del (~ 30%) af den samlede clearance af buprenorfin. Det er derfor generelt ikke nødvendigt med dosisændringer baseret på nyrefunktion. Metabolitter af buprenorfin akkumuleres hos patienter med nyresvigt, og forsigtighed tilrådes ved dosering af patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min).
- Tramadol PO/SR⁹⁵: Hos patienter med nyreinsufficiens er eliminationen af tramadol forlænget. Hos disse patienter skal forlængelse af doseringsintervallet nøje overvejes i forhold til patientens behov.
- Tapentadol PO/SR⁹⁰: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er ikke udført kontrollerede effektundersøgelser med tapentadol PO/SR hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, og præparatet bør derfor ikke anvendes til denne population.

Baseret på ovenstående er det specialistgruppens samlede vurdering, at der ikke på det forelæggende er grundlag for at fremhæve et opioid frem for et andet til anvendelse ved nedsat nyrefunktion men, at forsigtighed bør udvises ved alle opioider og nedsat nyrefunktion til trods for de anførte forskelle i de enkelte opioiders produktresuméer.

Relevante interaktioner

CNS-depression

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.

Farmakokinetiske interaktioner og serotonergt syndrom

Oxycodon og tramadol metaboliseres primært af både CYP3A4 og CYP2D6, fentanyl og buprenorphin primært af CYP3A4 og kodein primært af CYP2D6. 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 og carbamazepin), hæmmere af CYP3A4 (fx erytromycin, claritromycin og 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 og meclofenaminsyre) kan føre til øget systemisk eksponering for tapentadol^{53,89-95,102}. Hydromorphon, petidin, morfin og tapentadol metaboliseres ikke i væsentligt omfang af CYP-enzymmer.

Serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af opioider og lægemidler med hæmmende virkning på serotonin-genoptagelsen fx selektive serotonin genoptagelses hæmmere (SSRI), serotonin noradrenalin genoptagelses hæmmere (SNRI), monoaminoxidase (MAO)-hæmmere og tricykliske antidepressiva (TCA)⁴⁸. 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 hydromorphon)⁴⁸. 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 er langsomme omsættere af tramadol (CYP2D6 poor metabolizers), og visse lægemidler hæmmer CYP2D6, herunder en del psykofarmaka, fx chlorpromazin, clomipramin, fluoxetin, haloperidol, levomepromazin, paroxetin og risperidon²⁸, hvoraf fluoxetin og paroxetin i sig selv hæmmer serotonin-genoptagelse, og derigennem yderligere øger risikoen for serotonerge bivirkninger. Patienter som besidder en genetisk variant, der gør, at de er særligt hurtige omdannere af CYP2D6 (ultrarapid metabolizers), har øget risiko for opioidtoksicitet ved brug af kodein, idet disse patienter hurtigt omdanner kodein til den aktive metabolit morfin⁵⁴.

Patientpræferencer

For opioider, der er formuleret som plaster, kan buprenorfin 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 endvidere 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. Ydermere er der risiko for overdosering, hvis gamle plastre ikke fjernes, når nye påsættes.

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 helbreds krav ved kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, er korttidsvirkende opioider som udgangspunkt ikke forenelige med bilkørsel, mens langtidsvirkende opioider som udgangspunkt er 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 vejledning³⁰.

Sammenfatning og rekommandationer for opioider

Generelt er evidensgrundlaget for anvendelse af opioider til patienter med perifere neuropatiske smerter sparsomt.

Samlet er evidensen for effekt blandt de orale formuleringer bedst belyst for morfin, oxycodon, tapentadol og tramadol. For morfin, oxycodon og tramadol har NNT kunnet beregnes til omkring 4 til 5 dvs. evidens for effekt på smerter, som er statistisk signifikant og klinisk relevant.

Bivirkningsudfald er overordnet set sparsomt belyst. Alle opioider er forbundet med en øget risiko for afhængighed, mens evidensgrundlaget ikke tillader konklusioner omkring, hvorvidt der er forskelligt afhængighedspotentiale de enkelte opioider imellem.

Samlet er tiltroen til evidensen lav (få og forskelligartede studier), og specialistgruppen vurderer samlet set, at det er usikkert om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter ved behandling med morfin, oxycodon, tapentadol og tramadol. Det er samtidig specialistgruppens kliniske erfaring, at der hos nogle patienter med neuropatiske smerter kan være indikation for behandling med et opioid i depotformulering og, at der hos nogle patienter ses stor effekt af behandlingen. Disse patienter vil typisk kunne identificeres ved, at de hurtigt responderer på behandling med opioider og vil typisk kunne identificeres inden for de første 1 til 2 behandlingsmåneder, idet opioiddosis i denne periode gradvist optitreres og justeres. Hvis der ikke opnås klinisk respons inden for denne tidsramme, forventes dette ikke at ændre sig, og behandlingen bør seponeres. Det er samtidig specialistgruppens vurdering, at der overordnet på populationsniveau ikke er evidens for betydende forskelle mht. effekt og bivirkninger morfin, oxycodon, tapentadol og tramadol imellem, hvorfor de alle i depotformulering (PO/SR) på baggrund af førnævnte forhold kun rekommanderes til anvendelse i særlige tilfælde. Grundet klinisk erfaring for, at effekten af opioider ved neuropatiske smerter først indtræder efter en vis tid,

finder specialistgruppen derfor ikke, at korttidsvirkende opioider har en plads i behandlingen, hvorfor ingen af disse rekommanderes.

Det er specialistgruppens vurdering af videns- og erfaringsgrundlaget for petidin, hydromorphon, buprenorfin og kodein (i alle de adresserede formuleringer) ved behandling af patienter med neuropatiske smerter er særdeles begrænset. Specialistgruppen vurderer, at behandling med petidin, hydromorphon, buprenorfin og kodein (i alle de adresserede formuleringer) ikke er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter med neuropatiske smerter i forhold til ingen opioid-behandling samt i forhold til de opioider, som er 'rekommanderede i særlige tilfælde', hvorfor behandling af neuropatiske smerter med disse lægemidler ikke rekommanderes.

Fentanyl TD/PL ved behandling af patienter med neuropatiske smerter er særdeles sparsomt belyst i evidensgrundlaget med sparsom evidens for effekt sammenholdt med forekomst af bivirkninger. Ved behov for transdermal behandling af patienter med neuropatiske smerter, er det dog specialistgruppens vurdering, at fentanyl TD/PL vil være at foretrække frem for buprenorfin TD/PL (som slet ikke er belyst i evidensgrundlaget), hvorfor fentanyl TD/PL rekommanderes i særlige tilfælde, hvor der er indikation for behandling af neuropatiske smerter med opioidplaster, mens buprenorfin ikke rekommanderes til behandling af neuropatiske smerter.

OPIOIDER, KORTTIDSVIRKENDE		
Lægemiddel	Vurderet dosis i mg (ækvianalgetisk døgndosis)	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Ikke rekommanderet		
morfin PO/IR	60	Idet der er klinisk erfaring for, at effekten af opioider først indtræder efter en vis tid hos patienter med neuropatiske smerter, finder specialistgruppen ikke, at korttidsvirkende opioider har en plads i behandlingen.
hydromorphon PO/IR	4	
oxycodon PO/IR	32,5 (25 – 40)	
tramadol PO/IR	250 (200 – 300)	
tapentadol PO/IR	190 (180 – 200)	
petidin PO/IR	225 (300 – 600)	
kodein PO/IR	500 (400 – 600)	
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral.		

OPIOIDER, LANGTIDSVIRKENDE		
Lægemiddel	Vurderet dosis ^a (ækvivalgetisk døgndosis)	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. afhængighedspotentiale og sparsom evidens for effekt rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
morfin PO/SR	60	Det vurderes usikkert, om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter med perifer neuropatiske smerter i forhold til ingen opioidbehandling. De patienter, som har gavn af behandlingen vil typisk kunne identificeres ved, at de hurtigt responderer på behandling med opioider og vil typisk kunne identificeres inden for de første 1 til 2 behandlingsmåneder, idet opioiddosis i denne periode gradvist optitreres og justeres. Hvis der ikke opnås klinisk respons inden for denne tidsramme, forventes dette ikke at ændre sig, og behandlingen bør seponeres.
oxycodon PO/SR	32,5 (25 – 40)	
tramadol PO/SR	250 (200 – 300)	
tapentadol PO/IR	190 (180 – 200)	
fentanyl TD/PL ^a	25 µg/time	
Ikke rekommanderet		
hydromorphon PO/SR	8	Ikke eller yderst sparsomt belyst i evidensgrundlaget.
buprenorphin TD/PL ^a	45 µg/time (30 µg/time – 60 µg/time) ^b	
buprenorphin SL/IR ^{a,c}	1,0 (0,8 – 1,2)	
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral, SL sublingual, PL plaster.		
^a Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.		
^b Specialistgruppens vurdering: for buprenorphinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.		
^c Buprenorphin resoribletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende grundet halveringstiden på 20 til 36 timer og dermed en depotlignende virkning.		
^d Dosis i mg med mindre andet er anført.		

Ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administra- tionsform/ formulering	Vurderet dosis (mg)	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten	PO/IR	15 – 30	45 (30 – 60)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral Vurderet dosis tager udgangspunkt i ketobemidon. 15 til 30 mg ketobemidon vurderes ækvianalgetisk med 30 mg morfin.			

Virkningsmekanisme

Ketobemidon er en ren opioidagonist med virkning på μ -receptoren samt en svag non-kompetitiv glutamatreceptor antagonist af undertypen NMDA¹⁰³. Tilsætningen af spasmolytikum (dimethylaminodiphenylbuten) er med henblik på at modvirke opioidets kontraherende virkning på den glatte muskulatur¹⁰.

Evidensgennemgang

I et Cochrane review fra 2013⁷¹ af rene opioid agonister til behandling af patienter med neuropatiske smerter er ketobemidon inkluderet i søgestrategien, men ingen studier af ketobemidon til neuropatiske smerter er fundet til inklusion i reviewet. Kombinationen af ketobemidon og spasmolytikum til neuropatiske smerter er således ikke belyst i evidensgrundlaget fraset for udfaldet afhængighed, som er belyst på klasseniveau for alle opioider (der henvises til afsnittet under opioider).

Relevante kontraindikationer

Kombinationen af ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten er ifølge produktresuméet kontraindiceret ved sekretstagnation og respirationsdepression¹⁰³, men det er specialistgruppens vurdering, at de generelle kontraindikationer ved opioider også gælder for kombinationen af ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten (se kontraindikationer under afsnittet om opioider).

Relevante interaktioner

Se under det tilsvarende afsnit 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 kombinationen af ketotobemidon og spasmolytikum ikke foreneligt med bilkørsel³⁰.

Sammenfatning og rekommandationer for ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

Kombinationen af ketobemidon og spasmolytikum til perifere neuropatiske smerter er ikke belyst i evidensgrundlaget. Det er heller ikke specialistgruppens opfattelse, at anvendelse til patienter med neuropatiske smerter er velindiceret og finder derfor ikke, at der er grundlag for at rekommandere anvendelsen.

KETOBEMIDON OG DIMETHYLAMINODIPHENYLBUTEN		
Lægemiddel	Vurderet dosis i mg (ækvianalgetisk døgn-dosis)	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Ikke rekommanderet		
ketobemidon PO/IR og dimethylaminodiphenylbuten	45 (30 – 60)	Idet der er klinisk erfaring for, at effekten af opioider først indtræder efter en vis tid hos patienter med perifere neuropatiske smerter, finder specialistgruppen ikke, at korttidsvirkende opioider har en plads i behandlingen af disse.
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral. Vurderet dosis tager udgangspunkt i ketobemidon.		

Oxycodon (langtidsvirkende) og naloxon

Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administra- tionsform/ formulering	Vurderet dosis (mg) ^a	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
oxycodon og naloxon	PO/SR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)

Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral.
^a vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon. 15 mg – 20 mg oxycodon vurderes ækvianalgetisk med 30 mg morfin.

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 oxycodon⁹⁶.

Evidensgennemgang

Den relevante sammenligning for dette fokuserede spørgsmål er oxycodon og naloxon vs. oxycodon. I et Cochrane review fra 2016⁵⁶ af oxycodon til neuropatiske smerter indgår et RCT¹⁰⁴ af oxycodon PO/SR og naloxon vs. placebo (12 ugers behandling), som inkluderede 98 patienter med diabetisk polyneuropati i stabil behandling med pregabalin. Studiet¹⁰⁴ er afsluttet i 2010 og upubliceret og resultaterne fra studiet stammer derfor fra www.clinicaltrials.gov. Dosis af oxycodon og naloxon er ikke specificeret. Ingen øvrige studier af oxycodon og naloxon er identificeret som led i evidensgennemgangen.

Reduktion i smerter

Der er i et RCT¹⁰⁴ af oxycodon PO/SR og naloxon vs. placebo fundet en sammenlignelig gennemsnitlig værdi på en 'Short Form McGill Pain Score' på 48 (SD 30) ud af 150 for oxycodon PO/SR og naloxon vs. 50 (SD 30) ud af 150 for placebo (højere værdi svarer til mere smerte).

Funktionsevne

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Livskvalitet

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Ophør med behandling pga. bivirkninger

Ovenstående RCT¹⁰⁴ af oxycodon PO/SR og naloxon vs. placebo rapporterede ophør med behandling pga. bivirkninger blandt 3 ud af 48 patienter ved oxycodon PO/SR og naloxon og blandt 0 ud af 50 patienter ved placebo.

Dødsighed

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Obstipation

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Afhængighed

Se tilsvarende afsnit for opioider.

Relevante kontraindikationer

Se tilsvarende afsnit for opioider.

Relevante interaktioner

Se tilsvarende afsnit 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 vejledning³⁰.

Sammenfatning og rekommandationer for oxycodon (langtidsvirkende) og naloxon

Evidensgrundlaget for oxycodon PO/SR og naloxon til perifere neuropatiske smerter er særdeles sparsomt. Der er kun lokaliseret et enkelt (upubliceret studie), der undersøger effekten blandt patienter med diabetisk polyneuropati i stabil behandling med pregabalin. Dette studie tyder ikke på, at der er effekt af at tillægge oxycodon PO/SR og naloxon.

Kombinationen af oxycodon og naloxon rekommanderes kun i særlige tilfælde, idet det er specialistgruppens kliniske erfaring, at der kan være effekt af at anvende kombinationen af oxycodon PO/SR og naloxon til patienter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad afhjælper obstipationen.

OXYCODON (LANGTIDSVIRKENDE) OG NALOXON		
Lægemiddel	Vurderet dosis i mg (ækvianalgetisk døgn-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 afhængighedspotentiale og sparsom evidens for effekt.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
oxycodon PO/SR og naloxon	32,5 (25 – 40)	Kan anvendes til patienter med perifer neuropatiske smerter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad afhjælper obstipationen.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral ^a vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon		

Relevante nationale behandlingsvejledninger

Neurologisk National Behandlingsvejledning (nNBV) om [diagnostik](#) af neuropatiske smerter, udarbejdet under Dansk Neurologisk selskab, senest revideret d. 26.01.2015

Neurologisk National Behandlingsvejledning (nNBV) om [behandling](#) af neuropatiske smerter, udarbejdet under Dansk Neurologisk selskab, senest revideret d. 12.03.2015

[Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka](#), Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab vejledning 2011 Nr. 1

Ændringslog

Baggrundsnotatet er publiceret den xx.xx.2018

--	--	--

høringsversion

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

Daniel Rothenberg, almen praksis: Lægehuset Bondovej (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin). Trådt ud af specialistgruppen 4. marts 2018.

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 Mølledamsgade 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. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.005.
7. 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.
8. Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab. *Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka 2011 Nr. 1* (udgivet februar 2011, med ændring december 2011).
9. 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.
10. 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.
11. Jensen N-H, Sjøgren P. *Praktisk Klinisk Smertebehandling*. 5. udgave. Munksgaard; 2009: siderne 166-168.
12. Sundhedsstyrelsen. *Kortlægning Af Opioidforbruget I Danmark*. 2016.
13. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD008242.
14. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD011209.
15. Hearn L, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD010769.
16. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). *Neuropathic Pain in Adults: Pharmacological Management in Non-Specialist Settings*. Version udgivet november 2013, opdateret februar 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
17. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Beirn

- Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA*. 1998;280(18):1590-1595.
18. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain*. 2007;130(1-2):66-75.
 19. Kvinesdal B, Molin J, Frøland A, Gram LF. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA*. 1984;251(13):1727-1730.
 20. Sindrup SH, Gram LF, Brøsen K, Eshøj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*. 1990;42(2):135-144.
 21. Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, et al. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43(3):251-255.
 22. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8):1284-1289.
 23. Dansk Neurologisk Selskab. Neurologisk National Behandlingsvejledning (nNBV) om behandling af neuropatiske smerter (revideret d. 12.03.2015).
 24. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Saroten Retard* (opdateret 12. Februar 2016).
 25. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Saroten* (opdateret 12. Februar 2016).
 26. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Noritren* (opdateret 13. Marts 2017).
 27. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Imipramin "DAK"* (opdateret 17. Marts 2015).
 28. 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.
 29. Lægemiddelstyrelsen. www.interaktionsdatabasen.dk ("amitriptylin", "nortriptylin", "imipramin"). Tilgængeligt 24.10.2017.
 30. Styrelsen for Patientsikkerhed. *Vejledning Om Helbredskrav Til Kørekort (Version 1.0, dateret august 2017)*.
 31. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Dolol, Hårde Kapsler* (opdateret 14. Juli 2017).
 32. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Gabapentin "Teva"* (opdateret 23. Februar 2016).
 33. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017:CD007938.
 34. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD007076.
 35. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*. 2017;77(4):403-426.
 36. Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and Pregabalin for Pain — Is Increased Prescribing a Cause for Concern? *N Engl J Med*. 2017;377(5):411-414.
 37. Iacobucci G. UK government to reclassify pregabalin and gabapentin after rise in deaths. *BMJ*. 2017;358:j4441.
 38. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Pregabalin "Teva"* (opdateret 8. August 2016).

39. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. In: Lunn MP, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD007115.
40. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Gallagher HC, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD011091.
41. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2004;110(3):697-706.
42. Forssell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain*. 2004;18(2):131-137.
43. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain*. 2002;6(1):17-24.
44. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain*. 2005;9(4):407-416.
45. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Venlafaxin "2care4"* (opdateret 3. Maj 2017).
46. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Duloxetin "Stada Arzneimittel AG"* (opdateret 25. Januar 2016).
47. Lægemiddelstyrelsen. www.interaktionsdatabasen.dk ("venlafaxin", "duloxetin"). Tilgængeligt 24.10.2017.
48. Stockley's Drug Interactions, 11. udg. Preston CL, red. Pharmaceutical Press: siderne: 198-199, 1398, 1472, 1492-1493.
49. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Versatis, Medicinsk Plaster* (opdateret 15. September 2016).
50. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD010958.
51. Bischoff JM, Petersen M, Uçeyler N, Sommer C, Kehlet H, Werner MU. Lidocaine patch (5%) in treatment of persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1444-1452.
52. Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, et al. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Support Care Cancer*. 2009;17(4):451-460.
53. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Temgesic, Resoribletter, Sublinguale* (opdateret 6. Juni 2016).
54. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Kodein "DAK"* (opdateret 19. Oktober 2016).
55. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017:CD011669.
56. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. In: Gaskell H, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD010692.
57. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for

- neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017:CD003726.
58. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig*. 2007;27(1):75-83.
 59. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104(1-2):323-331.
 60. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-1846.
 61. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. *Clin J Pain*. 2009;25(3):177-184.
 62. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*. 1999;83(1):85-90.
 63. Sindrup SH, Konder R, Lehmann R, et al. Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy. *Eur J Pain*. 2012;16(6):849-859.
 64. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):151-162.
 65. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A Randomized Withdrawal, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Tapentadol Extended Release in Patients With Chronic Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2302-2309.
 66. Tominaga Y, Koga H, Uchida N, et al. Methodological Issues in Conducting Pilot Trials in Chronic Pain as Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Studies. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(7):363-370.
 67. Niesters M, Proto PL, Aarts L, Sarton EY, Drewes AM, Dahan A. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth*. 2014;113(1):148-156.
 68. Christoph A, Eerdekens M-H, Kok M, Volkers G, Freynhagen R. Cebranopadol, a novel first-in-class analgesic drug candidate. *Pain*. 2017;158(9):1813-1824.
 69. Baron R, Jansen J-P, Binder A, et al. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract*. 2016;16(5):600-619.
 70. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract*. 2016;16(5):580-599.
 71. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD006146.
 72. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Dubner R, Gracely RH. Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;43(4):363-371.

73. Stannard C, Gaskell H, Derry S, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. Aldington D, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD011604.
74. Nalamachu S, Hale M, Khan A. Hydromorphone extended release for neuropathic and non-neuropathic/nociceptive chronic low back pain: a post hoc analysis of data from a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Opioid Manag*. 2014;10(5):311-322.
75. Derry S, Stannard C, Cole P, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD011605.
76. Arai T, Kashimoto Y, Ukyo Y, Tominaga Y, Imanaka K. Two placebo-controlled, randomized withdrawal studies to evaluate the fentanyl 1 day patch in opioid-naïve patients with chronic pain. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2207-2218.
77. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD011603.
78. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Can Med Assoc J*. 2017;189(18):E659-E666.
79. 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.
80. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig*. 2015;35(2):95-108.
81. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. A monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987;12(7 Suppl):S1-59.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Malfin, Depottabletter (opdateret 25. Juni 2015)*.

90. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palexia Depot, Depottabletter (opdateret 4. November 2016).*
91. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palladon, Hårde Depotkapsler (opdateret 18. August 2016).*
92. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Oxycodone Depot "Sandoz", Depottabletter (opdateret 17. August 2015).*
93. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Fentanyl "Sandoz" Depotplastre (opdateret 24. Maj 2016).*
94. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Norspan, Depotplastre (opdateret 15. April 2016).*
95. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Tramadol Retard Nordic Prime, Depotkapsler (opdateret 7. December 2016).*
96. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Targin (opdateret 2. december 2016).*
97. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Morfin SAD (opdateret 10. Juni 2015).*
98. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Oxycodonhydrochlorid "G.L.", Filmovertrukne Tabletter (opdateret 29. April 2015).*
99. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Tradolan (opdateret 30. August 2017).*
100. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Petidin "DAK" (opdateret 17. Marts 2015).*
101. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palexia, Filmovertrukne Tabletter (opdateret 12. August 2015).*
102. van Ojik AL, Jansen PAF, Brouwers JRBJ, van Roon EN. Treatment of Chronic Pain in Older People. *Drugs Aging*. 2012;29(8):615-625.
103. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Ketogan (opdateret 13. Juli 2012).*
104. www.clinicaltrials.gov. NCT00944697 (Mundipharma Research GmbH & Co KG).
105. 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)
106. IASP Taxonomy - IASP. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576> Tilgået 29. december 2017.
107. 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
AUC	areal under plasmakoncentrations-tids-kurven
Beriget design	Henviser til et studiedesign, hvor man først inkluderer en række patienter og i inklusionsperioden behandler med det aktive lægemiddel. Efter inklusionsperioden randomiserer man de der har responderet på behandlingen til fortsat behandling eller placebo (randomiserede fase). Derefter opgøres det, om der er en forskel i effekt og bivirkninger de to grupper imellem (fortsat behandling med aktivt stof vs. placebo). Omtales også på engelsk som 'withdrawal studies' eller 'enriched enrollment'.
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) ¹⁰⁵ .
IR	immediate release formulering (ikke-protraheret), korttidsvirkende formulering
ITT	intention to treat (ITT-population bruges som udtryk for den fulde studiepopulation og bruges som grundlag for de statistiske beregninger hvor muligt)
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)
OR	odds ratio
PL	plaster
PO	per oral (herunder, almindelig tablet eller sugetablet)
RCT	randomiseret kontrolleret undersøgelse (lodtrækningsundersøgelse)
SC	subkutan
SD	Standard deviation (standardafvigelse)
SL	sublingual
SMD	standardiseret gennemsnitlig forskel ('standardized mean difference')
SR	slow release (protraheret-/depot-formulering)
VAS10	visuel analog skala (smerteskala, 10 punkter, hvor et højere tal indikerer mere smerte)
Ækvianalgetiske doser	<p>Med ækvianalgetiske doser menes 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. Ift. klinisk anvendelse vil de anførte ækvianalgetiske doser være behæftet med en vis usikkerhed, herunder særligt ved langtidsbrug. Ækvianalgesi er ikke det samme som potent, som dækker over hvor stor en dosis, der skal til for at frembringe en given virkning – jo mere potent jo mindre dosis er nødvendig.</p>

Bilag 1: Fokuserede 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 neuropatiske 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 patientpræferencer..

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

Tricykliske antidepressiva (TCA)

1) Er tricykliske antidepressiva rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)
amitriptylin	PO/IR PO/SR	50 (10 – 75)
imipramin	PO/IR	50 (10 – 75)
nortriptylin	PO/IR	50 (10 – 75)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral, SR slow release (langtidsvirkende formulering).		

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	1 – 6 mdr	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 punkter på VAS10 mindst 30 % smerte-reduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	1 – 6 mdr	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	1 – 6 mdr	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Mundtørhed	Længste follow-up under behandling	
Kardielle bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Vægtstigning	Længste follow-up under behandling	
Sløvende effekt	Længste follow-up under behandling	

Gabapentinoider

2) Er pregabalin og gabapentin rekommanderede og ligeværdige ved behandling af neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)
pregabalin	PO/IR	225 (150 – 300)
gabapentin	PO/IR	2400 (900 – 3600)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral.		

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	1 – 6 mdr	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 punkter på VAS10 mindst 30 % smerte-reduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	1 – 6 mdr	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	1 – 6 mdr	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Kognitive forstyrrelser	Længste follow-up under behandling	
Svimmelhed	Længste follow-up under behandling	
Humørsvingninger	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

Serotonin og noradrenalin genoptagelseshæmmere (SNRI)

3) Er serotonin og noradrenalin genoptagshæmmere rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)
duloxetin	PO/IR	60 (30 – 120)
venlafaxin	PO/SR	150 (37,5 – 225)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering). SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral.		

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	1 – 6 mdr	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 punkter på VAS10 mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	1 – 6 mdr	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	1 – 6 mdr	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Vægtstigning	1 – 6 mdr	
Seksuel dysfunktion	1 – 6 mdr	
Kardielle bivirkninger	1 – 6 mdr	

Lidokain, plaster

4) Er lidokain-plaster rekommanderet ved behandling af neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)	Kommentar
lidokain	TD/PL	700	1 plaster indeholder 700 mg lidokain, skal påsættes 1 gang daglig og fjernes efter 12 timer. Plasteret klippes til.
Forkortelser: PL plaster, TD transdermal.			

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	< 1 uge, 1 – 6 mdr	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 punkter på VAS10 mindst 30 % smerte-reduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	< 1 uge, 1 – 6 mdr	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	< 1 uge, 1 – 6 mdr	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Lokalt udslæt	Længste follow-up under behandling	

Opioider, korttidsvirkende

5) Er korttidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/IR	30	60
hydromorphon	PO/IR	4	8
oxycodon	PO/IR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
tramadol	PO/IR	100 – 150	250 (200 – 300)
tapentadol	PO/IR	90 – 100	190 (180 – 200)
petidin	PO/IR	150 – 300	225 (300 – 600)
kodein	PO/IR	200 – 300	500 (400 – 600)

Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral.

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	< 1 uge	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 punkter på VAS10 mindst 30 % smerte-reduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	< 1 uge	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	< 1 uge	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Døsighed	Længste follow-up under behandling	
Obstipation	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

Opioider, langtidsvirkende

6) Er opioider formuleret som plaster eller depottablet rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administration-form/ formulering	Vurderet dosis (mg ^d)	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30	60
hydromorphon	PO/SR	4	8
oxycodon	PO/SR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
fentanyl ^a	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorphin ^a	SL/IR ^b	0,4 – 0,6	1,0 (0,8 – 1,2)
	TD/PL ^c	15 µg/time – 30 µg/time	45 µg/time (30 µg/time – 60 µg/time)
tramadol	PO/SR	100 – 150	250 (200 – 300)
tapentadol	PO/SR	90 – 100	190 (180 – 200)

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

^a Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.

^b Buprenorphin resoribletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende grundet halveringstiden på 20 til 36 timer og dermed en depotlignende virkning.

^c Specialistgruppens vurdering: for buprenorphinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

^d Dosis i mg med mindre andet er anført.

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	1 – 6 mdr	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 punkter på VAS10 mindst 30 % smerte-reduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	1 – 6 mdr	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	1 – 6 mdr	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Døsighed	Længste follow-up under behandling	
Obstipation	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

Ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

7) Er kombinationen af ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten rekommanderet ved behandling af patienter med neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administra- tionsform/ formulering	Vurderet dosis (mg)	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten	PO/IR	15 – 30	45 (30 – 60)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral Vurderet dosis tager udgangspunkt i ketobemidon. 15 til 30 mg ketobemidon vurderes ækvianalgetisk med 30 mg morfin.			

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	< 1 uge	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 punkter på VAS10 mindst 30 % smerte- reduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	< 1 uge	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	< 1 uge	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Døsighed	Længste follow-up under behandling	
Obstipation	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

Oxycodon (langtidsvirkende) og naloxon

8) Er kombinationen af oxycodon og naloxon rekommanderet ved behandling af patienter med neuropatiske smerter?

Interventioner

Lægemiddel	Administra- tionsform/ formulering	Vurderet dosis (mg) ^a	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
oxycodon og naloxon	PO/SR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral. ^a vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon. 15 mg – 20 mg oxycodon vurderes ækvianalgetisk med 30 mg morfin.			

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	1 – 6 mdr	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 punkter på VAS10 • mindst 30 % smerte-reduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	1 – 6 mdr	
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	1 – 6 mdr	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up under behandling	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up	
Dødsighed	Længste follow-up under behandling	
Obstipation	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

Bilag 2. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

Der er identificeret tre guidelines af relevans for dette baggrundsnotat^{1,78,79}. Ingen af de omtalte guidelines kan i sig selv bruges til at besvare de fokuserede spørgsmål men resultater fra systematiske reviews eller metaanalyser i de pågældende guidelines inddrages hvor relevant:

- Finnerup et al, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, Lancet 2015;14:162-73
- Dowell et al, CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, MMWR 2016 Mar 18;65:1-49
- Busse et al, Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ 2017 8;189:E659-E666

Litteratursøgning

Søgning på "neuropathic" i "Title, Abstract, Keywords" den 17. juli 2017 med restriktionen ("reviews") resulterede i 63 hits. Efter screening på titel og abstract blev 19 individuelle reviews udvalgt til full-text-screening og 14 blev inkluderet i evidensgennemgangen.

Idet produktresuméet for tapentadol depottabletter⁹⁰ nyligt er opdateret for at specificere effekten på neuropatiske smerter grundet nytilkommen evidens efter markedsføring, er der udført en supplerende litteratursøgning (søgedato: 28. juli 2017, ingen kalendertidsbegrænsning på søgningen pga. få hits) efter studier publiceret efter søgningen udført i ovenstående guideline¹:

((("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR controlled[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR "Clinical Trial"[Ptyp] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh])) AND neuropath*) AND tapentadol

Søgningen resulterede i 39 hits og yderligere to studier blev fundet relevante for evidensgrundlaget.

Bilag 3. Samlet afgrænsning af NRL smerte

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

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 følgende¹⁰⁶:

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 eller diabetiske hhv. non-diabetiske polyneuropatier ligesom der ved kroniske lænderygsmerter kan være en neuropatisk komponent.

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 som¹⁰⁷:

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 irriterabel 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 flere forskellige baggrundsnotater omhandlende lægemiddelbehandling af relevans for almen praksis for patienter med nociceptive, neuropatiske eller viscerale smerter.