

# Den Nationale Rekommandationsliste

**Analgetisk behandling af smerter forårsaget af kronisk  
pankreatitis - Høringsversion**

**IRF**

HØRINGSVERSION

2018

## Indholdsfortegnelse

Indledning	3
Emneafgrænsning	5
Paracetamol	7
Opioider, langtidsvirkende	9
Opioider, korttidsvirkende	15
Kombinationspræparat med oxycodon og naloxon	19
Kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten	21
Kombinationspræparat med kodein og paracetamol	23
Relevante nationale behandlingsvejledninger	26
Ændringslog	26
Forfattere	26
Juridiske forhold	27
Referencer	28
Ordliste	32
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	34
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	40
Bilag 3. Samlet afgrænsning af NRL smerte	44

# Indledning

## Om Den Nationale Rekommandationsliste

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

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

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupper, hvilket betyder, at et rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med et 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 smerter forårsaget af kronisk pankreatitis

Dette baggrundsnotat i NRL vedrører farmakologisk behandling af voksne patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, der varetages 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 seks forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- 1) paracetamol
- 2) opioider, langtidsvirkende (per orale depotformuleringer og plastre)
- 3) opioider, korttidsvirkende
- 4) kombinationspræparat med oxycodon og naloxon
- 5) kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten
- 6) kombinationspræparat med kodein og paracetamol

Der er generelt sparsom evidens for et gunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger for lægemiddelgrupperne omfattet af denne NRL hos patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis. At et lægemiddel rekommanderes i særlige tilfælde skal forstås således, at det er usikkert, om det er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidlet. Behandlende læge bør drøfte forholdet mellem den forventede effekt af behandlingen vs. bivirkninger med patienten inden opstart. Nogle patienter vil på den baggrund ønske behandling, mens andre vil fravælge det.

NRL vedrørende smertebehandling er samlet planlagt til at omfatte flere separate baggrundsnotater omfattende forskellige smertetilstande. For specifikation af afgrænsningen af den samlede NRL vedrørende smertebehandling henvises til Bilag 3, og for specifikation af afgrænsningen af patientpopulationen for dette baggrundsnotat omhandlende smerter ved kronisk pankreatitis henvises til afsnittet om emneafgrænsning.

Der findes en ordliste side 36, 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 præsenteres absolutte mål for effekt eller bivirkninger hvor muligt. I tilfælde, hvor relative mål for effekt eller bivirkninger er anført i den originale publikation uden præsentation af tilhørende absolutte mål, er det (hvor muligt) som led i dette baggrundsnotat omregnet til *Number Needed to Harm* (NNH) eller *Number Needed to Treat* (NNT) som beskrevet i Cochrane Handbook<sup>1-3</sup>. Alle NNH og NNT rapporteres i overensstemmelse hermed rundet op til nærmeste hele tal<sup>4</sup>. Generelt er NNH og NNT ikke beregnet for ikke statistisk signifikante relative mål.

I tråd med den generelle metode for NRL rapporteres så vidt muligt placebokorrigerede effekt- og bivirkningsmål mhp. at isolere effekten af det undersøgte lægemiddel. Det vil sige, at placeboeffekten er fratrullet lægemiddeleffekten, hvilket betyder for eksempelvis smertereduktion, at den faktiske smertereduktion af førmævnte årsag 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 ting. Mens der synes at være konsensus i litteraturen ift., at en reduktion på 1 punkt (eller 10 – 20 %) på en *Visual Analogue Scale* (VAS) eller på en *Numerical Rating Scale* (NRS) er mindste relevante forskel på patientniveau samt, at en reduktion på 2 punkter eller 30 % er moderat klinisk betydende, så findes der ikke tilsvarende angivelser for angivelse af klinisk relevante forskelle på gruppeniveau<sup>5,6</sup>. Resultater rapporteret på en VAS-skala er generelt i dette baggrundsnotat omregnet mhp. rapportering på en skala med 10 punkter/10 cm (VAS10) frem for 100 mm.

Hvor der er anført 'statistisk signifikant' uden angivelse af niveau, gælder det generelt, at  $p < 0,05$  er antaget som værende statistisk signifikant. Tilsvarende rapporteres 95% konfidensintervaller, med mindre andet er angivet.

# Emneafgrænsning

## Patientgruppe

Dette baggrundsnotat i NRL omfatter patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, og hvor den farmakologiske behandling varetages i almen praksis.

NRL vedr. smerter forårsaget af kronisk pankreatitis omfatter således ikke cancerrelaterede smerter og smerter ved øvrige palliative tilstande, idet den kliniske håndtering er væsentligt forskellig fra populationen omfattet af dette baggrundsnotat. Smerter som led i kroniske smertesyndromer, herunder smerter ved funktionelle lidelser, er ikke omfattet af denne NRL; hertil henvises fx til [Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje vedr. generaliserede smerter](#). NRL vedr. smerter forårsaget af kronisk pankreatitis omfatter ikke brug af opioider til smertetilstande hos patienter med stofmisbrug i substitutionsbehandling; hertil henvises til Sundhedsstyrelsens [Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin](#).

## Lægemidler

Lægemiddelgrupper vedrørende smertebehandling omfattet af NRL er dem, hvor specialistgruppen vurderer, at behandling i høj grad kan påbegyndes i almen praksis, dvs.: 1) paracetamol, 2) langtidsvirkende opioider (per orale depotformuleringer og plastre) 3) kortidsvirkende opioider, 4) kombinationspræparat med oxycodon og naloxon, 5) kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten og 6) kombinationspræparat med kodein og paracetamol.

For opioider vurderes således i dette baggrundsnotat både tabletter i korttidsvirkende formuleringer og depotformuleringer samt plastre. Anbefalingerne bygger på en antagelse om, at smertebehandling hos patienter med kronisk pankreatitis bør tage udgangspunkt i en stabil døgndækkende behandling med depotpræparater, men at opblussen af smerter kan behandles med tillæg af korttidsvirkende opioider.

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 forbehold speciallæger i neurologi, og idet NRL ikke omfatter magistrelt fremstillede lægemidler eller lægemidler, der kræver udleveringstilladelse)
- metadon (påbegyndelse er specialistbehandling)
- sekundære analgetika (det er specialistgruppens samlede vurdering, at brug af sekundære analgetika til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis er en specialisopgave)
- NSAID (længerevarende behandling med denne type lægemidler frarådes til patienter med kronisk pankreatitis, idet denne patientgruppe er særligt disponeret for gastrointestinale blødninger)

Følgende administrationsformer tages ikke i betragtning i denne NRL: rektal, intramuskulær, intraaurikulær, intraokulær, intranasal, subkutan, intravenøs, epidural, intratekal og topikal.

## 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 fem eksisterende opgørelser<sup>7-10</sup>. Det primære formål har været at angive en dosis, der efterfølgende kan bruges som udgangspunkt for en prissammenligning af de forskellige lægemidler. Fastsættelse af ækvianalgetiske opioiddoser er generelt forbundet med stor usikkerhed og individuel variation, hvilket også afspejles i de anførte intervaller.

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

# Paracetamol

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (g)
paracetamol	PO/IR og PO/SR	3 (1-4)
Forkortelser: PO per oral, IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering)		

## Virkningsmekanisme

Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning <sup>11</sup>.

## Evidensgennemgang

De fokuserede spørgsmål er belyst vha. evidens fra en international konsensusguideline<sup>12</sup> og 3 systematiske reviews<sup>13-15</sup>.

### *Reduktion i smerter*

Der blev i evidensgrundlaget ikke fundet data for den smertereducerende effekt af paracetamol. I en international konsensusguideline<sup>12</sup> bliver paracetamol anbefalet som første trin i analgetisk behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis med henvisning til principperne bag WHO's smertetrappe<sup>16</sup>.

### *Livskvalitet*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Alvorlig bivirkning*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Ophør med behandling*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Leverskade*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Relevante interaktioner

INR og blødningsrisikoen kan øges ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol. INR bør kontrolleres ud over den løbende kontrol kontrolleres ved indledning og afslutning af kombinationsbehandlingen<sup>17</sup>.

## Relevante patientpræferencer

Ingen relevante.

## Sammenfatning og rekommandationer

I evidensgrundlaget blev der ikke fundet data for paracetamols effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis. Der er international konsensus om anvendelse af paracetamol som første trin i analgetisk behandling ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis med henvisning til principperne i WHO's smertetrappe.

Paracetamol		
Lægemiddel	Vurderet dosis (g)	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Ingen data i evidensgrundlaget, der specifikt omhandler paracetamols effekt og sikkerhed ved anvendelse til patienter med kronisk pankreatitis.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
paracetamol PO/IR og PO/SR	3 (1-4)	Ingen evidens for effekt og sikkerhed hos patienter med kronisk pankreatitis. Kan forsøges men bør seponeres ved manglende effekt.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser for administrationsformer: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral.		



## Opioider, langtidsvirkende

Lægemiddel	Administrationform/ formulering	Vurderet dosis (mg <sup>d</sup> )	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30	60
hydromorfon	PO/SR	4	8
oxycodon	PO/SR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
fentanyl <sup>a</sup>	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorfin <sup>a</sup>	SL/IR <sup>b</sup>	0,4 – 0,6	1,0 (0,8 – 1,2)
	TD/PL <sup>c</sup>	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.

<sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Dosis i mg med mindre andet er anført.

## Virkningsmekanisme

Opioider inddeles i rene agonister (morfin, hydromorfon, oxycodon 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-receptoren. Tramadol og tapentadol befinder sig uden for førnævnte klassifikation. Både tramadol og tapentadol er såkaldte dual-action agonister, som udover opioidagonistisk virkning også besidder monoaminerge egenskaber i form af hæmning af noradrenalingenoptagelsen og tramadol endvidere via hæmning af serotoningenoptagelsen og stimulering af serotoninfrigivelsen<sup>8,18</sup>. 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 er i den sammenhæng et prodrug. CYP2D6 er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have en svagere smertestillende effekt af tramadol ift. mennesker med fungerende CYP2D6<sup>18</sup>. 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.

## Evidensgennemgang

De fokuserede spørgsmål er belyst vha. evidens fra en international konsensusguideline<sup>12</sup> og 3 systematiske reviews<sup>13–15</sup>. Et originalt studie omhandlende brug af langtidsvirkende opioider hos patienter med kronisk pankreatitis blev identificeret gennem førnævnte reviews<sup>19</sup>.

### *Reduktion i smerter*

Dette outcome er belyst vha. data fra et randomiseret overkrydsnings-studie, som inkluderede 18 patienter med kronisk pankreatitis til behandling med fentanyl TD/PL (median dosis 36,1 µg/time, plasterskift hvert 3. døgn) og morfin PO/SR (median dosis 126,7 mg/døgn). Hver behandlingssekvens varede 4 uger, uden udvaskningsperiode. Studiet var ikke blindet og ikke placebo-kontrolleret. Ved studiets afslutning var den mediane fentanyl dosering 55,1 µg/time (plasterskift hver 3. døgn) og den mediane morfin dosis var 128,3 mg/døgn. Ved behandlingssekvensernes afslutning, foretog patienterne en global vurdering af lægemidlernes analgetiske effekt på en 5-trins kategorisk skala ("meget dårlig" til "meget god"), der ikke viste forskel mellem de to behandlinger. Fentanyl TD/PL var dog svært at optitrere<sup>19</sup>.

### *Livskvalitet*

I studiet af Niemann *et al.* blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel i livskvalitet mellem fentanyl TD/PL og morfin PO/SR vurderet på et SF 36 spørgeskema forud for inklusion og igen ved afslutning af hver behandlingssekvens<sup>19</sup>.

### *Alvorlig bivirkning*

I studiet af Niemann *et al.* måtte én patient ud af 18 indlægges med svære seponeringssymptomer efter påbegyndelse af fentanyl-behandlingssekvensen<sup>19</sup>.

### *Ophør med behandling*

I studiet af Niemann *et al.* ophørte én ud af 18 patient med behandling grundet smerter under fentanyl-behandlingssekvensen.<sup>19</sup>

### *Dødsighed*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Obstipation*

I studiet af Niemann *et al.* blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel i hyppigheden af defækation eller afføringens konsistens mellem de to grupper<sup>19</sup>.

### *Afhængighed*

En generel gennemgang af litteraturen omhandlende opioidbehandling og afhængighed er beskrevet i baggrundsnotat for NRL omhandlende kroniske nociceptive smerter<sup>20</sup> og baserer sig primært på evidens fra to guidelines omhandlende brug af opioider til patienter med kroniske non-maligne smerter<sup>21,22</sup>. Førnævnte gennemgang af litteraturen opsummeres i det følgende:

Baseret på aggregerede data, hvor patientpopulationerne er særdeles heterogene mht. fx smerteætiologi, alder, varighed af behandling, har det ikke været muligt at opgøre tid fra påbegyndt behandling med opioid til forekomst af afhængighed<sup>23</sup>. Endvidere har det ikke været muligt at opgøre forekomsten af afhængighed for de enkelte opioider, herunder om der var evidens for forskel i afhængighedspotentialet de enkelte opioider imellem. Data understøtter, at langvarig brug af opioider som klasse, er associeret med øget risiko for opioidmisbrug eller en afhængighedsdiagnose sammenlignet med ingen brug af opioider<sup>21,22</sup>.

Prævalenser for afhængighed rangerer mellem 3 % og 31 % i primærsektoren<sup>24-27</sup> og mellem 2 % og 14 % i smerteklinikker<sup>28,29</sup>.

## Relevante kontraindikationer

Følgende tilstande kræver generelt særlig opmærksomhed/forsigtighed ved anvendelse af opioider som klasse, og for visse af opioiderne kan der være tale om regelret kontraindikation: akut abdomen, stærkt nedsat leverfunktion, alvorlig respirationsdepression, alvorlig svækkelse af centralnervesystemet, samtidig behandling med MAO-hæmmere (eller ophør inden for 14 dage). Der henvises til de respektive produktresuméer for præparatspecifikke kontraindikationer<sup>30-38</sup>. Det er 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 fremgår følgende advarsler og forsigtighedsforanstaltninger hos patienter med nedsat nyrefunktion:

- Morfin PO/SR<sup>32</sup>: En reduktion i dosis kan være tilrådelig ved patienter med nedsat nyrefunktion. Plasmaniveauerne for det aktive morfin-6-glucuronid kan øges markant hos patienter med nedsat nyrefunktion.
- Hydromorphon PO/SR<sup>34</sup>: Depotkapsler er ikke undersøgt i patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, men der kan være behov for en lavere dosis.
- Oxycodon PO/SR<sup>35</sup>: Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.
- Fentanyl TD/PL<sup>36</sup>: 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.
- Buprenorphin TD/PL<sup>37</sup>: Der er ikke behov for speciel dosistilpasning af buprenorphin TD/PL til patienter med nedsat nyrefunktion.
- Buprenorphin SL/IR<sup>31</sup>: Nyrerne varetager en relativt lille del (~ 30 %) af den samlede clearance af buprenorphin. Det er derfor generelt ikke nødvendigt med dosisændringer baseret på nyrefunktion. Metabolitter af buprenorphin akkumuleres hos patienter med nyresvigt, og forsigtighed tilrådes ved dosering af patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min).
- Tramadol PO/SR<sup>38</sup>: 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/SR<sup>33</sup>: 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.

Det er specialistgruppens samlede vurdering, at der til trods for de anførte mindre forskelle i de enkelte opioiders produktresuméer, ikke 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.

## Relevante interaktioner

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

Oxycodon og tramadol metaboliseres primært af både CYP3A4 og CYP2D6, fentanyl og buprenorphin primært af CYP3A4, mens hydromorphon, morfin og tapentadol ikke i væsentligt omfang metaboliseres af CYP-enzymet. Således er der mulighed for interaktion med andre lægemidler, der enten hæmmer eller inducerer de pågældende enzymer. Dette er fx induktorer af CYP3A4 (fx rifampicin, carbamazepin), hæmmere af CYP3A4 (fx erytromycin, claritromycin, HIV-proteasehæmmere) og hæmmere af CYP2D6 (fx fluoxetin, paroxetin og terbinafin). For tapentadol er den vigtigste eliminationsvej konjugering med glucuronsyre via uridin diphosphat transferase (UGT), primært isoformerne UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7. Samtidig behandling med stærke inhibitorer af disse isoenzymer (fx ketoconazol, fluconazol, meclofenaminsyre) kan føre til øget systemisk eksponering for tapentadol<sup>31-39</sup>.

Serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af opioider og lægemidler med hæmmende virkning på serotonin-genoptagelsen fx selektive serotonin genoptagelses hæmmere (SSRI), serotonin og noradrenalin genoptagelses hæmmere (SNRI), monoaminoxidase (MAO) –hæmmere og tricykliske antidepressiva (TCA)<sup>40</sup>. Risikoen er formentlig størst ved brug af tramadol og tapentadol men er også beskrevet ved andre opioider (fx oxycodon, fentanyl og hydromorphon)<sup>40</sup>. 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 risperidon<sup>41</sup>, hvoraf fluoxetin og paroxetin i sig selv hæmmer serotonin-genoptagelsen, og derigennem yderligere øger risikoen for serotonerge bivirkninger.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

For opioider, der er formuleret som plaster, kan buprenorphin doseres hver 4. til 7. dag, mens fentanyl kan doseres hver 2. til 3. dag<sup>36,37</sup>.

Sammenlignet med ikke-plaster formuleringer kan plastre på den ene side sikre compliance, såfremt de bliver siddende men omvendt give nedsat compliance, hvis de falder af, uden at det bemærkes. Der er ved brug af plaster indeholdende opioid risiko for overdosering med sedation til følge. Tilkomne tilstande som febrilia eller dehydrering kan disponere til dette. Der er flere rapporter af utilsigtede hændelser, hvor fx gammelt plaster ikke blev fjernet ved påsætning af et nyt med deraf følgende risiko for overdosering eller interaktion<sup>42</sup>.

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 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 ordineres større doser end hvad der fremgår af Styrelsen for Patientsikkerheds vejledning<sup>43</sup>.

Præparaterne kræver Schengen-attest ved rejser til Schengenlande.

## Sammenfatning og rekommandationer

Et meget lille ikke-blindet, ikke-placebo-kontrolleret studie omhandlende behandling med langtidsvirkende opioider hos patienter med kronisk pankreatitis blev fundet i evidensgrundlaget. Studiet fandt ikke forskel i den analgetiske effekt mellem fentanyl PD/PL og morfin PO/SR ved en global vurdering foretaget på en 5-trins kategorisk skala. Fentanyl TD/PL var dog svært at optitrere og krævede en dosisøgning på mere end 50% i forhold til producentens rekommandationer. Overordnet blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel i livskvalitet vurderet på et SF 36 spørgeskema. Studiets ringe størrelse og design begrænser, hvilke konklusioner der kan drages.

Ifølge en international konsensusguideline, er det formentlig kun 25% af patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, der har effekt af længerevarende behandling med opioider<sup>12</sup>. Guidelinen anbefaler ud fra argumentet om færre gastrointestinale bivirkninger, at begynde opioidbehandling med tramadol<sup>12</sup>. Ved døgnoser overstigende 400 mg tramadol bør patienten skifte til et andet opioid. Der er dog blandt specialistgruppen størst klinisk erfaring for anvendelse af morfin til patienter med kronisk pankreatitis. For patienter med kronisk pankreatitis udgør sygdommens natur, med udsving i smerteintensitet, stor risiko for anvendelse af uhensigtsmæssig høj opioiddoser. Det er derfor specialistgruppens vurdering, at opstart af opioider til patienter med kronisk pankreatitis, som udgangspunkt, bør varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt (evt. i primærsektoren) grundet stort afhængighedspotentiale.

Opioider, langtidsvirkende (per orale depotformuleringer og plastre)		
Lægemiddel	Vurderet dosis (mg) <sup>d</sup>	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. afhængighedspotentiale og evidens for sparsom effekt eller utilstrækkelig evidens for effekt, rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
morfin PO/SR	60	Begrænset evidens for effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis. Opstart af langtidsvirkende opioider til patienter med kronisk pankreatitis bør som udgangspunkt varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt grundet stort afhængighedspotentiale. Der er for opioider størst klinisk erfaring for anvendelse af morfin til disse patienter.
tramadol PO/SR	250 (200 – 300)	Begrænset evidens for effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis. Opstart af langtidsvirkende opioider til patienter med kronisk pankreatitis bør som udgangspunkt varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt grundet stort afhængighedspotentiale. Ved døgnoser overstigende 400 mg tramadol, bør patienten skiftes til et andet opioid.
Ikke rekommanderet		
fentanyl TD/PL <sup>a</sup>	25 µg/time	Begrænset evidens for effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis. Fentanyl plaster er vanskeligere at optitrere i forhold til per oral behandling.
hydromorphon PO/SR	8	Ingen data i evidensgrundlaget for effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.
oxycodon PO/SR	32,5 (25 – 40)	
buprenorfin <sup>a c</sup> SL/IR	1,0 (0,8 – 1,2)	
buprenorfin <sup>a</sup> TD/PL	45 µg/time (30 µg/time – 60 µg/time)	
tapentadol PO/SR	190 (180 – 200)	
Forkortelser: IR immediate release (hurtigtvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral, P plaster, TD transdermal, SL sublingual.		
<sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.		
<sup>b</sup> 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.		
<sup>c</sup> Buprenorfin resoribletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende grundet halveringstiden på 20 til 36 timer og dermed en depotlignende virkning.		
<sup>d</sup> Dosis i mg med mindre andet er anført.		

## Opioider, korttidsvirkende

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	450 (300 – 600)
kodein	PO/IR	200 – 300	500 (400 – 600)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO per oral.			

## Virkningsmekanisme

Virkningsmekanisme er beskrevet under foregående afsnit: Opioider, langtidsvirkende.

## Evidensgennemgang

De fokuserede spørgsmål er belyst vha. evidens fra en international konsensusguideline<sup>12</sup> og 3 systematiske reviews<sup>13–15</sup>. Et originalt studie omhandlende korttidsvirkende opioider blev identificeret gennem førnævnte reviews<sup>44</sup>.

### Reduktion i smerter

I et mindre dobbeltblindet studie af Wilder-Smith *et al.* blev 30 patienter med kronisk pankreatitis randomiseret til behandling med tramadol eller morfin. Studiet løb over fem dage og var ikke placebokontrolleret. Efter randomisering blev ikke-opioid-naive patienters behandling omlagt til tramadol eller morfin ved at tage ækvianalgetisk døgndosis og fratrække 25%. Morfin-naive patienter blev behandlet med tramadol PO/IR 50 mg 4 gange dagligt eller morfin PO/IR 10 mg 4 gange dagligt. Ved gennembrudssmerter med en smerteintensitet  $>2$  cm på en VAS10 skala blev patienterne tilbudt tramadol 50 mg eller morfin 5 mg. Der var ingen maksimal p.n. døgndosis. Den faste dosering af tramadol eller morfin blev på daglig basis optitreret svarende til foregående dags behov for p.n. medicin. På dag 4 var den mediane tramadol døgndosis 840 mg (spændvidde: 80-1940 mg) og den mediane morfin døgndosis 238 mg (spændvidde: 20-1125 mg). Smerteintensitet blev vurderet 4 gange dagligt på en VAS10 skala på samme tidspunkter som medicinadministration. På 5. dagen foretog patienterne en global smertevurdering på en 3-trins kategorisk skala (god-, tilfredsstillende- eller utilfredsstillende effekt). Ud af de 30 randomiserede patienter gennemførte 15 patienter i tramadol-gruppen og 10 patienter i morfin-gruppen. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i smerteintensitet mellem de to grupper. Der blev ikke rapporteret absolutte eller relative forskelle i smerteintensitet vurderet på VAS10 skalaen. Ved global vurdering af smerteintensitet på den kategoriske skala, angav 10 patienter (67%) ”god effekt” i tramadol-gruppen mod 2 (20%) i morfin-gruppen. De resterende 5 patienter (33%) i tramadol-gruppen og 8 (80%) i morfin-gruppen angav ”tilfredsstillende effekt”<sup>44</sup>. På baggrund af disse data har det ikke været muligt at udregne NNT.

### Livskvalitet

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.



### Alvorlig bivirkning

Der blev i studiet af Wilder-Smith *et al.* ikke differentieret mellem bivirkningers alvorlighedsgrad. Én patient ud af de i alt 30 inkluderede patienter fik myoklonier. Denne patient var i behandling med tramadol 900 mg dagligt samt tricykliske antidepressiva (antal, typer og doser ikke angivet)<sup>44</sup>. På baggrund af data i studiet af Wilder-Schmidt *et al.* har det ikke været muligt at udregne NNH.

### Ophør med behandling

I studiet af Wilder-Smith *et al.* blev 5 ud af 30 patienter fra under studieperioden ekskluderet som følge af ikke at have overholdt protokollen. Dette blev ikke nærmere specificeret, og patienternes allokering blev ikke oplyst<sup>44</sup>.

### Døsighed

I studiet af Wilder-Smith *et al.* angav 40% af patienterne i morfin-gruppen døsighed mod 13% i tramadol-gruppen<sup>44</sup>. Det blev ikke specificeret, hvornår og hvordan dette outcome blev kvantificeret.

### Obstipation

I studiet af Wilder-Smith *et al.* udfyldte patienterne hver aften et spørgeskema omhandlende gastrointestinal funktion. Her angav 20% af patienterne i tramadol-gruppen og 40% af patienterne i morfin-gruppen følelsen af obstipation i løbet af studiets follow-up. Der blev endvidere målt colontransittid ved hjælp af en valideret markør (kapsel indeholdende radioaktivt mærkede partikler) på studiedag 2-4. I tramadol-gruppen havde 7% af patienterne en colontransittid over 60 timer, mens dette var gældende for 40% af patienterne i morfin-gruppen.

### Afhængighed

Se resumé af generel gennemgang under foregående afsnit ”Opioider, langtidsvirkende”. For detaljeret gennemgang af data omhandlende opioidafhængighed se baggrundsnotatet *Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter*<sup>20</sup>.

## Relevante kontraindikationer

Relevante kontraindikationer er beskrevet under foregående afsnit: Opioider, langtidsvirkende.

## Relevante interaktioner

Relevante interaktioner er beskrevet under foregående afsnit: Opioider, langtidsvirkende.

## Relevante patientværdier og 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 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 vejledning<sup>43</sup>.

Præparaterne kræver Schengen-attest ved rejser til Schengenlande.



## Sammenfatning og rekommandationer

Et enkelt (meget lille) studie, sammenligner effekt og sikkerhed af korttidsvirkende tramadol og morfin til analgetisk behandling af patienter med kronisk pankreatitis. Studiet har ingen placebo-arm og kan således kun bruges til at belyse den relative effekt mellem de to lægemidler. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i smerteintensitet mellem de to grupper vurderet på VAS skalaen. Ved global vurdering af smerteintensitet på en 3-trins kategorisk skala, angav 67% af patienterne i tramadol-gruppen ”god effekt”, mod 20% i morfin-gruppen. Patienternes faste opioid-dosis blev optitreret på daglig basis, og der var ingen maksimal p.n. døgndosis. Den mediane tramadol døgndosis var 840 mg, og den mediane morfin døgndosis var 238 mg. Færre i tramadol-gruppen angav dødsghed og følelse af obstipation end i morfin-gruppen. Ved måling af colontransittid havde 40% i morfingruppen en colontransittid over 60 timer, mens dette var gældende for 7% i tramadol-gruppen. U hensigtsmæssig optitrering af opioider med anvendelse høje doser tramadol samt meget kort follow-up og lille population begrænser dog ,hvad man kan konkludere fra dette studie.

Ifølge en international konsensusguideline er det formentlig kun 25% af patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, der har effekt af længerevarende behandling med opioider<sup>12</sup>. Tramadol bør, ifølge denne guideline, være det foretrukne opioid til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, grundet færre gastrointestinale bivirkninger med henvisning til studiet af Wilder-Smith *et al.*<sup>44</sup>. Ved døgnoser overstigende 400 mg tramadol, bør patienten skiftes til et andet opioid. Der er dog blandt specialistgruppen størst klinisk erfaring for anvendelse af morfin til patienter med kronisk pankreatitis. For patienter med kronisk pankreatitis udgør sygdommens natur, med udsving i smerteintensitet, stor risiko for anvendelse af uhensigtsmæssig høj opioiddoser. Det er derfor specialistgruppens vurdering, at opstart af opioider til patienter med kronisk pankreatitis, som udgangspunkt, bør varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt (evt. i primærsektoren) grundet stort afhængighedspotentiale.

Evidensgrundlaget indeholdt ikke data for oxycodon, petidin, kodein eller tapentadol.

Opioider, kortidsvirkende		
Lægemiddel	Vurderet dosis (mg)	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. afhængighedspotentiale og utilstrækkelig evidens for effekt, rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
morfin PO/IR	60	Begrænset evidens for effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis. Opstart af kortidsvirkende opioider til patienter med kronisk pankreatitis bør som udgangspunkt varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt grundet stort afhængighedspotentiale. Der er for opioider størst klinisk erfaring for anvendelse af morfin til disse patienter.
tramadol PO/IR	250 (200 – 300)	Begrænset evidens for effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis. Opstart af kortidsvirkende opioider til patienter med kronisk pankreatitis bør som udgangspunkt varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt grundet stort afhængighedspotentiale. Ved døgnoser overstigende 400 mg tramadol, bør patienten skiftes til et andet opioid.
Ikke rekommanderet		
oxycodon PO/IR	250 (200 – 300)	Ingen data i evidensgrundlaget for effekt og sikkerhed ved behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.
petidin PO/IR	450 (300 – 600)	
kodein PO/IR	500 (400 – 600)	
tapentadol PO/IR	190 (180 – 200)	
Forkortelser: PO per oral, IR immediate release (kortidsvirkende formulering)		

## Kombinationspræparat med oxycodon og naloxon

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (mg) <sup>a</sup>
kombinationspræparat med oxycodon og naloxon	PO/SR	32,5 (25 – 40)
Forkortelser for administrationsformer: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon.		

### Virkningsmekanisme

Oxycodon er en opioidreceptoragonist med affinitet for både my- delta- og kappa-receptorerne perifært og centralt. Oxycodon medierer via disse receptorer analgetisk effekt. Naloxon er en opioidreceptor antagonist ligeledes med affinitet for alle 3 typer opioidreceptorer: Naloxon hæmmer oxycodons effekt i mave-tarm kanalen og har ingen central effekt, hvorved naloxon ikke påvirker den analgetiske effekt medieret af oxycodon<sup>30</sup>.

### Evidensgennemgang

De fokuserede spørgsmål er belyst vha. evidens fra en international konsensusguideline<sup>12</sup> og 3 systematiske reviews<sup>13–15</sup>. Der blev ikke fundet data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med oxycodon og naloxon til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.

#### *Reduktion i smerter*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Livskvalitet*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Alvorlig bivirkning*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Ophør med behandling*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Døsighed*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Obstipation*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Afhængighed*

Se resumé af generel gennemgang under ”Opioider, langtidsvirkende”. For detaljeret gennemgang af data omhandlende opioidafhængighed se baggrundsnotatet *Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter*<sup>20</sup>.

## Relevante kontraindikationer

Se tilsvarende afsnit for lægemiddelgruppen 'Opioider, langtidsvirkende'.

## Relevante interaktioner

For alle opioider kan additiv CNS-deprimerende virkning forekomme ved samtidig indtag af andre stoffer med CNS-deprimerende virkning såsom benzodiazepiner, antipsykotika, antiepileptika eller alkohol <sup>30</sup>.

Oxycodon metaboliseres primært af både CYP3A4 og 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, carbamazepin), hæmmere af CYP3A4 (fx erytromycin, claritromycin, HIV-proteasehæmmere) og hæmmere af CYP2D6 (fx fluoxetin, paroxetin og terbinafin).

## Relevante 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 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 vejledning <sup>43</sup>.

Præparatet kræver Schengen-attest ved rejser til Schengenlande.

## Sammenfatning og rekommandationer

I evidensgrundlaget blev der ikke fundet data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med oxycodon og naloxon til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis,

Ifølge en international konsensusguideline er det formentlig kun 25% af patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, der har effekt af længerevarende behandling med opioider<sup>12</sup>, og for patienter med kronisk pankreatitis udgør sygdommens natur, med udsving i smerteintensitet, stor risiko for anvendelse af uhensigtsmæssig høj opioddosering. Det er derfor specialistgruppens vurdering, at opstart af opioider til patienter med kronisk pankreatitis, som udgangspunkt, bør varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt (evt. i primærsektoren) grundet stort afhængighedspotentiale.

Kombinationspræparat med oxycodon og naloxon		
Lægemiddel	Vurderet dosis (mg) <sup>a</sup>	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. afhængighedspotentiale og fravær af evidens for effekt, rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Ikke rekommanderet)		
oxycodon og naloxon PO/SR	32,5 (25 – 40)	Ingen evidens for effekt og sikkerhed til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.
Forkortelser for administrationsformer: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon.		

## Kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

Lægemiddel	Administrationsform/ 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 svag my-opioidreceptor agonist samt en svag non-kompetitiv glutamatreceptor antagonist af undertypen NMDA. Dimethylaminodiphenylbuten er et spasmolytikum, der kan potentiere den analgetiske effekt<sup>45</sup>.

## Evidensgennemgang

De fokuserede spørgsmål er belyst vha. evidens fra en international konsensusguideline<sup>12</sup> og 3 systematiske reviews<sup>13-15</sup>. Der blev ikke fundet data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.

### Reduktion i smerter

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Livskvalitet

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Alvorlig bivirkning*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Ophør med behandling*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Døsighed*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Obstipation*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### *Afhængighed*

Se resumé af generel gennemgang under ”Opioider, langtidsvirkende”. For detaljeret gennemgang af data omhandlende opioidafhængighed se baggrundsnotatet *Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter*<sup>20</sup>.

### Relevante kontraindikationer

Kombinationen af ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten er ifølge produktresuméet kontraindiceret ved sekretstagnation og respirationsdepression<sup>45</sup>, 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, langtidsvirkende”.

### Relevante 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 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 vejledning<sup>43</sup>.

Præparatet kræver Schengen-attest ved rejser til Schengenlande.

### Sammenfatning og rekommandationer

I evidensgrundlaget blev der ikke fundet data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.

Ifølge en international konsensusguideline er det formentlig kun 25% af patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, der har effekt af længerevarende behandling med opioider<sup>12</sup>, og for patienter med kronisk pankreatitis udgør sygdommens natur, med udsving i smerteintensitet stor risiko for anvendelse af uhensigtsmæssig høj opioddosering. Det er derfor specialistgruppens vurdering, at opstart af korttidsvirkende opioider til patienter med kronisk pankreatitis bør varetages i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt (evt. i primærsektoren) grundet stort afhængighedspotentiale.

Kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten		
Lægemiddel	Vurderet dosis (mg) <sup>a</sup>	Kommentarer
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. afhængighedspotentiale og fravær af evidens for effekt, rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Ikke rekommanderet</b>		
ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten PO/IR	45 (30 – 60)	Ingen evidens for effekt og sikkerhed til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.
Forkortelser for administrationsformer: IR Immediate release (hurtigtvirkende formulering), PO per oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i ketobemidon.		

## Kombinationspræparat med kodein og paracetamol

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis <sup>a</sup>
kombinationspræparat med kodein og paracetamol	PO/IR	183,6 mg kodein + 3 g paracetamol (244,8 mg + 4 g)
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol. 183,6 g kodein er nogenlunde ækvianalgetisk med 18 til 28 mg morfin.		

## Virningsmekanisme

Kodein er en opioidagonist med lav affinitet til på my-opioidreceptorerne i CNS. Den analgetiske effekt skyldes omdannelse af kodein til morfin. Kodein metaboliseres af leverenzymet cytochrom P450 CYP2D6 i leveren til norkodein, normorfin og ca. 10 % morfin<sup>46</sup>. CYP2D6 er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes ikke at have smertestillende effekt af kodein<sup>46</sup>. Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning<sup>11</sup>.

## Evidensgennemgang

De fokuserede spørgsmål er belyst vha. evidens fra en international konsensusguideline<sup>12</sup> og 3 systematiske reviews<sup>13-15</sup>. Der blev ikke fundet data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med kodein og paracetamol til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.

### *Reduktion i smerter*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Livskvalitet*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Alvorlig bivirkning*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Ophør med behandling*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Leverskade*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Døsighed*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Obstipation*

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### *Afhængighed*

Se resumé af generel gennemgang under ”Opioider, langtidsvirkende”. For detaljeret gennemgang af data omhandlende opioidafhængighed se baggrundsnotatet *Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter*<sup>20</sup>.

## Relevante kontraindikationer

Svær leverinsufficiens.

## Relevante interaktioner

For alle opioider kan additiv CNS-deprimerende virkning forekomme ved samtidig indtag af andre stoffer med CNS-deprimerende virkning såsom benzodiazepiner, antipsykotika, antiepileptika eller alkohol<sup>47</sup>.

INR og blødningsrisikoen kan øges ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol. INR bør kontrolleres ved indledning og afslutning af kombinationsbehandlingen<sup>17</sup>.

Ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere mindskes den analgetiske effekt af kodein<sup>8</sup>.



## Relevante 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 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 vejledning. I vejledningen anbefales udstedelse af et kørselsforbud ved brug af kodeinholdige præparater indeholdende mere end 10 mg kodein<sup>43</sup>.

Præparatet kræver Schengen-attest ved rejser til Schengenlande.

## Sammenfatning og rekommandationer

I evidensgrundlaget blev der ikke fundet data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med kodein og paracetamol til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.

Ifølge en international konsensusguideline er det formentlig kun 25% af patienter med smerter forårsaget af kronisk pankreatitis, der har effekt af længerevarende behandling med opioider<sup>12</sup>, og for patienter med kronisk pankreatitis udgør sygdommens natur med udsving i smerteintensitet stor risiko for anvendelse af uhensigtsmæssig høj opioiddosering. Det er derfor specialistgruppens vurdering, at opstart af korttidsvirkende opioider til patienter med kronisk pankreatitis bør opstartes i specialistregi og efterfølgende monitoreres tæt (evt. i primærsektoren) grundet stort afhængighedspotentiale.

Kombinationspræparat med kodein og paracetamol		
Lægemiddel	Vurderet dosis <sup>a</sup>	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Pga. afhængighedspotentiale og fravær af evidens for effekt, rekommanderes ingen lægemidler i denne gruppe.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Ikke rekommanderet		
kodein og paracetamol PO/IR	183,6 mg kodein + 3 g paracetamol (244,8 mg + 4 g)	Ingen evidens for effekt og sikkerhed til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis.
Forkortelser for administrationsformer: IR Immediate release (hurtigtvirkende formulering), PO per oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol.		

## Relevante nationale behandlingsvejledninger

Diagnostik og behandling af kronisk pankreatit. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi.  
Revideret 2018. [https://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/Kronisk\\_Pankreatit\\_2015.pdf](https://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/Kronisk_Pankreatit_2015.pdf)

## Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
08.08.2018	Høringsversion	3 ugers offentlig høring

## 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, Tværfaglig Smertecenter, Holbæk Sygehus og Smerteklinikken Amager (udpeget af Dansk Selskab for Intern Medicin)

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

Gitte Krogh-Madsen, almen praksis: Roskilde Lægehus (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin).  
Udpeget til specialistgruppen 9. april 2018.

Habilitetserklæringer kan findes på [www.sst.dk](http://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 i specifikke kliniske situationer. 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 patientens situation.

HØRINGSVERSION

## Referencer

1. The Cochrane Collaboration. Afsnit 12.5.4.1: Computing NNT from a risk difference (RD). In: Green JPH and S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.
2. The Cochrane Collaboration. Afsnit 12.5.4.2: Computing absolute risk reduction or NNT from a risk ratio (RR). In: Green JPH and S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.
3. The Cochrane Collaboration. Afsnit 12.5.4.3: Computing absolute risk reduction or NNT from an odds ratio (OR). In: Green JPH and S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.
4. Handbook C. 12.5.2 *More about the Number Needed to Treat (NNT)*.
5. 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
6. 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. doi:10.1016/j.pain.2009.08.019
7. Jarlbaek L, Andersen M, Hallas J, Engholm G, Kragstrup J. Use of Opioids in a Danish Population-Based Cohort of Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):336-343. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.07.010
8. Sindrup S. Analgetika. In: Brøsen Kim, Simonsen Ulf, Kampmann Jens Peter TS, ed. *Basal Og Klinisk Farmakologi*. FADLs forlag; 2014:502-516.
9. Jensen Niels-Henrik SP. *Praktisk Klinisk Smertebehandling*. 5. udgave,. Munksgaard; 2009.
10. Sundhedsstyrelsen. *Kortlægning Af Opioidforbruget i Danmark*.; 2016.
11. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Pamol (Opdateret 5. Maj 2014)*.
12. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2017;17(5):720-731. doi:10.1016/j.pan.2017.07.006
13. Kocher HM, Kadaba R. Chronic pancreatitis. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011.
14. Paisley P, Kinsella J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. *Scott Med J*. 2014;59(1):71-79. doi:10.1177/0036933013517982
15. Wang D. Opioid Medications in the Management of Chronic Abdominal Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(9):40. doi:10.1007/s11916-017-0640-x
16. Kumar N. WHO Normative Guidelines on Pain Management. www.who.int. Tilgået 8. Maj 2018.
17. Lægemiddelstyrelsen. “paracetamol” og “warfarin.” www.interaktionsdatabasen.dk. Tilgået 5. Maj 2018.

18. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Dolol, Hårde Kapsler (Opdateret 14. Juli 2017)*.
19. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. 2000;27(3):235-240.
20. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Den nationale rekommandationsliste - Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi>. Tilgået 9. maj 2018.
21. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2017;189(18):E659-E666. doi:10.1503/cmaj.170363
22. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2016;65(1):1-49. doi:10.15585/mmwr.rr6501e1
23. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addict Abingdon Engl*. 2013;108(4):688-698. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x
24. 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.03.021
25. 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. *Addict Abingdon Engl*. 2010;105(10):1776-1782. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x
26. Fleming MF, Balousek SL, Klessig CL, Mundt MP, Brown DD. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2007;8(7):573-582. doi:10.1016/j.jpain.2007.02.432
27. 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.
28. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med Malden Mass*. 2003;4(4):340-351.
29. Højsted J, Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L, Sjøgren P. Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *Eur J Pain Lond Engl*. 2010;14(10):1014-1020. doi:10.1016/j.ejpain.2010.04.006
30. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Targin (Opdateret 2. december 2016)*.
31. Lægemiddelstyrelsen. *Produkteresumé Temgesic, Resoritabletter, Sublinguale (Opdateret 6. Juni 2016)*.
32. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Malfin, Depottabletter (Opdateret 25. Juni 2015)*.
33. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palexia Depot, Depottabletter (Opdateret 4. November 2016)*.
34. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palladon, Hårde Depotkapsler (Opdateret 18. August 2016)*.

35. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Oxycodone Depot "Sandoz", Depottabletter (Opdateret 17. August 2015).*
36. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Fentanyl "Sandoz" Depotplastre (Opdateret 24. Maj 2016).*
37. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Norspan, Depotplastre (Opdateret 15. April 2016).*
38. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Tramadol Retard Nordic Prime, Depotkapsler (Opdateret 7. December 2016).*
39. van Ojik AL, Jansen PAF, Brouwers JRB, van Roon EN. Treatment of chronic pain in older people: evidence-based choice of strong-acting opioids. *Drugs Aging.* 2012;29(8):615-625. doi:10.2165/11632620-000000000-00000
40. Preston CL, ed. Stockley's Drug Interactions. In: 11 th. Pharmaceutical Press; :39-40, 43, 145-147, 198-199, 449-450, 788, 1030-10.
41. 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. doi:10.1007/s40291-013-0028-5
42. IRF. Pas på med smerteplastrene. *Månedssbladet Ration Farmakoter nr 5.* 2010.
43. Styrelsen for Patientsikkerhed. *Vejledning Om Helbreds krav Til Kørekort (Version 1.0, dateret august 2017).*
44. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1999;44(6):1107-1116.
45. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Ketogan (Opdateret 2. Oktober 2017).*
46. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Kodein "DAK" (Opdateret 19. Oktober 2016).*
47. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Kodipar (Opdateret 23. Juli 2018).*
48. Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2015. doi:10.1002/14651858.CD006027.pub2
49. Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1370-1378. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05115.x
50. Fraquelli M, Casazza G, Conte D, Colli A. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD006390. doi:10.1002/14651858.CD006390.pub2
51. García-Perdomo HA, Echeverría-García F, López H, Fernández N, Manzano-Nunez R. Pharmacologic interventions to treat renal colic pain in acute stone episodes: Systematic review and meta-analysis. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* 2017;27(12):654-665. doi:10.1016/j.purol.2017.05.011
52. Masudi T, Capitelli-McMahon H, Anwar S. Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(10):713-718. doi:10.4240/wjgs.v8.i10.713

53. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol*. November 2017. doi:10.1016/j.eururo.2017.11.001
54. Tseng TY, Preminger GM. Kidney stones. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011.
55. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001751. doi:10.1002/14651858.CD001751.pub3
56. Zahradnik H-P, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*. 2010;81(3):185-196. doi:10.1016/j.contraception.2009.09.014
57. Latthe PM, Champaneria R. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275141/>. Accessed March 6, 2018.
58. IASP Taxonomy - IASP. <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. Tilgået 29. December 2017.
59. 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. March 2017.

## Ordliste

Alvorlig bivirkning	defineres typisk som en bivirkning der medfører hospitalisering, forlængelse af hospitalisering, medfødt misdannelse, livstruende tilstand eller død
EQ-5D	spørgeskema (helbredsrelateret livskvalitet)
HR	hazard ratio
IR	immediate release formulering (også benævnt ikke-protraheret formulering eller korttidsvirkende formulering)
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
PO	per oral (herunder, almindelig tablet eller sugetablet)
RCT	randomiseret kontrolleret undersøgelse (lodtrækningsundersøgelse)
SD	standard deviation (standardafvigelse)
SR	slow release (også benævnt langtidsvirkende formulering, protraheret formulering eller depotformulering)
SUPP	parenteralt suppositorium
VAS10	visuel analog skala (smerteskala, 10 punkter/cm, hvor et højere tal indikerer mere smerte)



## Ækvianalgetiske doser

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 potens, som dækker over hvor stor en dosis, der skal til for at frembringe en given virkning – jo mere potent jo mindre dosis er nødvendig.

## Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

### Hvad er et fokuseret spørgsmål?

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

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

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

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på [irf.dk](http://irf.dk).

### Paracetamol

- 1) Er paracetamol rekommanderet til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis (g)
paracetamol	PO/IR og PO/SR	3 (1-4)
Forkortelser: PO per oral, IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering)		

#### Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	3 mdr	- 1-2 punkter/cm på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up	

Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Lever-skade (biokemisk påvist eller anden relevant paraklinisk undersøgelse)	Længste follow-up	

## Opioider, korttidsvirkende

2) Er korttidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis?

### Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis (mg)	
		Ækvivalentalgetisk dosis	Ækvivalentalgetisk døgndosis
morfin	PO/IR	30	60
oxycodon	PO/IR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
tramadol	PO/IR	100 – 150	250 (200 – 300)
petidin	PO/IR	150 – 300	450 (300 – 600)
kodein	PO/IR	200 – 300	500 (400 – 600)
tapentadol	PO/IR	90 – 100	190 (180 – 200)
Forkortelser: PO per oral, IR immediate release (korttidsvirkende formulering)			

### Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-2 punkter på VAS10</li> <li>- mindst 30 % smertereduktion</li> </ul>
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

3) Er langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige i behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis?

### Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis <sup>d</sup>	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30	60
hydromorphon	PO/SR	40	8
oxycodon	PO/SR	12,5 – 20	32,5 (25 – 40)
fentanyl <sup>a</sup>	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorphin <sup>a</sup>	PO/SL <sup>b</sup>	0,4 – 0,6	1,0 (0,8– 1,2)
	TD/PL <sup>c</sup>	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.

<sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.

<sup>b</sup> Buprenorphin resorbletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende grundet halveringstiden på 20 til 36 timer og dermed en depotlignende virkning.

<sup>c</sup> Specialistgruppens vurdering: for buprenorphin TD/PL i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

<sup>d</sup> Dosis i mg med mindre andet er anført.

### Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	3 mdr	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up	
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 og naloxon

4) Er kombinationspræparat med oxycodon og naloxon rekommanderet til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis?

## Interventioner

Lægemiddel	Administration sform	Vurderet dosis (mg) <sup>a</sup>	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
oxycodon og naloxon	PO/SR	12,5– 20	32,5 (25 – 40)
Forkortelser for administrationsformer: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO per oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon.			

## Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	3 mdr	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up	
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	

## Kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

5) Er kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten rekommanderet til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis?

## Interventioner

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

## Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	3 mdr	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-2 punkter på VAS10</li> <li>- mindst 30 % smertereduktion</li> </ul>
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Dødsrigdom	Længste follow-up under behandling	
Obstipation	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

## Kombinationspræparat med kodein og paracetamol

6) Er kombinationspræparat med kodein og paracetamol rekommanderet til behandling af smerter forårsaget af kronisk pankreatitis?

### Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform /formulering	Vurderet dosis <sup>a</sup>
kodein og paracetamol	PO/IR	183,6 mg kodein + 3 g paracetamol (244,8 mg + 4 g)
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol. 183,6 g kodein er nogenlunde ækvivalent med 18 til 28 mg morfin.		

## Outcomes

Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	3 mdr	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-2 punkter på VAS10</li> <li>- mindst 30 % smertereduktion</li> </ul>
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	

Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Leverskade (biokemisk påvist eller anden relevant paraklinisk undersøgelse)	Længste follow-up under behandling	
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 to guidelines af relevans for dette baggrundsnotat <sup>21,22</sup>. Ingen af de omtalte guidelines kan i sig selv bruges til at besvare de fokuserede spørgsmål men indgår i belysning af det fokuserede spørgsmål vedr. afhængighed:

- 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

Samlet søgning for baggrundsnotater omhandlende viscerale smerter blev foretaget den 6/2/2018 i Ovid MEDLINE og EMBASE.

#### Søgeprotokol:

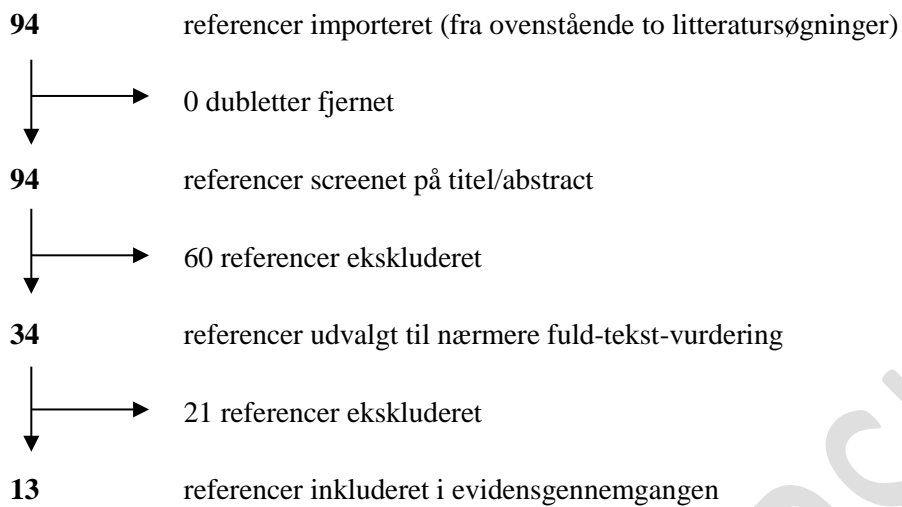
#	Searches	Results
1	opioid*.mp.	100708
2	morphine/ or morphine*.mp.	54419
3	hydromorphone/ or fentanyl/ or hydromorphon*.mp. or oxycodone/	15965
4	Oxycodone/ or oxycodon*.mp.	3149
5	fentanyl/ or fenatyl*.mp.	12596
6	tramadol/ or tramadol*.mp.	4531
7	buprenorphine/ or buprenorphin*.mp.	6275
8	pethidine/ or pethidin*.mp.	6541
9	petidin*.mp.	46
10	tapentadol/ or tapentadol*.mp.	388
11	codeine/ or codein*.mp.	6493
12	ketobemidone/ or ketobemidon*.mp.	183
13	ketobemidon*.mp.	183
14	dimethylamin*.mp. or dimethylamine/	20786
15	Acetaminophen/ or acetaminophen*.mp.	21378
16	paracetamol/ or paracetamol*.mp.	20519
17	aspirin*.mp.	62473
18	acetylsalicyl*.mp.	9660



19	magnesium oxide/ or magnesium oxide*.mp.	1968
20	magnesiumoxide*.mp.	0
21	nonsteroid antiinflammatory agent/ or NSAID*.mp.	22501
22	diclofenac*.mp. or diclofenac/	11547
23	diclophenac*.mp.	64
24	ibuprofen*.mp. or ibuprofen/	13080
25	etodolac/ or etodolac*.mp.	642
26	piroxicam/ or piroxicam*.mp.	3741
27	tenoxicam/ or tenoxicam*.mp.	592
28	meloxicam/ or meloxicam*.mp.	1861
29	lornoxicam/ or lornoxicam*.mp.	370
30	naproxen*.mp. or naproxen/	6267
31	tiaprofenic acid/ or tiaprofenic acid*.mp.	356
32	dexibuprofen/ or dexibuprofen*.mp.	73
33	celecoxib/ or celecoxib*.mp.	6054
34	etoricoxib/ or etoricoxib*.mp.	664
35	nabumetone/ or nabumeton*.mp.	471
36	ketorolac*.mp. or ketorolac/	2773
37	paracoxib*.mp. or parecoxib/	3
38	staghorn stone/ or stone formation/ or bladder stone/ or calculus*.mp. or ureter stone/	12306
39	nephrolithiasis/ or calculi*.mp.	45331
40	renal stone*.mp.	4127
41	calcium stone/ or kidney stone*.mp.	4239
42	renal calcul*.mp.	3194
43	Kidney Calculi/ or kidney calcul*.mp.	17560
44	nephrolithiasis/ or nephrolith*.mp.	9113
45	kidney colic/ or kidney colic*.mp.	23
46	renal colic*.mp.	2015
47	ureteral colic*.mp.	195
48	colic, ureteral.mp.	6
49	ureter stone/ or urolithiasis/ or colics, ureteral*.mp.	1938
50	gallstone*.mp. or gallstone/	21885
51	gall stone*.mp.	1198

52	common bile duct stone/ or common bile duct calculi*.mp.	439
53	cholelithiasis/ or cholelithiasis*.mp.	27576
54	calculi, biliary.mp.	7
55	biliary calculi*.mp.	605
56	dysmenorrhea/ or dysmenorrhea*.mp.	5653
57	menstrual pain*.mp.	521
58	menstruation* pain*.mp.	17
59	menstruation pain*.mp.	16
60	chronic pancreatitis.mp. or chronic pancreatitis/	14291
61	pancreatitis, chronic*.mp.	4047
62	acute pancreatitis/ or chronic pancreatitis/ or pancreatitis chronic*.mp.	4047
63	or/1-37	298032
64	or/38-62	115197
65	(pubmed or medline or embase or Cochrane or CENTRAL or search* or systematic review or systematic overview or meta analy* or meta-analy* or comparative effectiveness or indirect comparison or mixed treatment comparison or guideline*).ti,ab.	1365770
66	63 and 64 and 65	166
67	limit 66 to yr="2013 - 2018"	52
68	limit 66 to yr="2008 - 2018"	94

## Flowdiagram



Ud af de 13 referencer identificeret gennem ovenstående litteratursøgninger, handlede syv referencer om analgetisk behandling af nyre- og galdesten<sup>48-54</sup>, tre referencer handlede om analgetisk behandling af dysmenoré<sup>55-57</sup>, og tre referencer handlede om kronisk pankreatitis<sup>13-15</sup>. Kun referencerne for kronisk pankreatitis indgår i dette baggrundsnotat, mens de øvrige referencer indgår i de to øvrige baggrundsnotater om hhv. dysmenoré og nyre- og galdesten.

## 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 følgende<sup>58</sup>:

#### 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 som<sup>59</sup>:

#### 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 irritabel 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.

HØRINGSVERSION