

## DEN NATIONALE REKOMMANDATIONSLISTE

# Akutte muskuloskeletale smerter

# Indhold

<b>Indledning</b>	<b>3</b>
<b>Emneafgrænsning</b>	<b>5</b>
<b>Paracetamol</b>	<b>9</b>
<b>NSAID</b>	<b>17</b>
<b>Korttidsvirkende opioider</b>	<b>33</b>
<b>Langtidsvirkende opioider</b>	<b>49</b>
<b>Kombinationspræparat med oxycodon og naloxon</b>	<b>60</b>
<b>Kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten</b>	<b>64</b>
<b>Kombinationspræparat med kodein og paracetamol</b>	<b>66</b>
<b>Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein</b>	<b>71</b>
<b>Kombinationspræparat med paracetamol og caffein</b>	<b>75</b>
<b>Kombinationspræparat med kodein, caffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid</b>	<b>79</b>
<b>Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid</b>	<b>82</b>
<b>Relevante danske behandlingsvejledninger</b>	<b>85</b>
<b>Ændringslog</b>	<b>86</b>
<b>Forfattere</b>	<b>87</b>
<b>Juridiske forhold</b>	<b>88</b>
<b>Referencer</b>	<b>89</b>
<b>Ordliste</b>	<b>96</b>
<b>Bilag 1: Fokuserede spørgsmål</b>	<b>99</b>
<b>Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag</b>	<b>110</b>
<b>Bilag 3. Samlet afgrænsning af NRL smerte</b>	<b>114</b>

## Indledning

### Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et Rådgivende Udvalg. Anbefalingerne fra NRL skal ses i sammenhæng med relevant behandlingsvejledning. Anbefalingerne fra NRL bør understøttes i konkrete behandlingsvejledninger rettet mod almen praksis, ligesom regionernes arbejde med basislister bør tage udgangspunkt i anbefalingerne fra NRL.

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, 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 relevant 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 akutte muskuloskeletale smerter

Dette baggrundsnotat i den Nationale Rekommandationsliste (NRL) vedrører farmakologisk behandling af patienter med akutte muskuloskeletale smerter i almen praksis. Baggrundsnotatet omfatter elleve forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- paracetamol
- NSAID
- opioider, korttidsvirkende
- opioider, langtidsvirkende
- kombinationspræparat med oxycodon og naloxon
- kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten
- kombinationspræparat med kodein og paracetamol (fx Kodipar®)

- kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein (fx Treo®)
- kombinationspræparat med paracetamol og caffein (fx Panodil Extra®)
- kombinationspræparat med kodein, caffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid (fx Kodamid®)
- kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid (fx Kodimagnyl®)

Ved vurderingen af effekten af de pågældende lægemidler er relevant komparator øvrige lægemidler inden for gruppen og hvor der kun er et lægemiddel i gruppen, ingen behandling (fx belyst ved placebo). For kombinationspræparater er relevante komparatorer aktive enkeltkomponenter vurderet i andre lægemiddelgrupper, og hvis disse ikke er vurderet, ingen behandling (fx belyst ved placebo).

NRL vedrørende smertebehandling omfatter et antal forskellige baggrundsnotater: kroniske nociceptive smerter, akutte muskuloskeletale smerter, neuropatiske smerter samt dysmenoré. For specifikation af afgrænsningen af den samlede NRL vedr. smertebehandling henvises til Bilag 3. For specifikation af afgrænsningen af patientpopulationen for dette baggrundsnotat omhandlende akutte muskuloskeletale smerter henvises til afsnittet om emneafgrænsning.

Det er ikke formålet med dette baggrundsnotat at komme med konkret dosisvejledning til bestemte risikogrupper (fx nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion eller børn). Dog omtales overordnede forsigtighedsregler ift. dosering ved nedsat nyrefunktion kort under afsnittet kontraindikationer.

Der findes en ordliste i sidste del af dokumentet, hvor udvalgte ord eller begreber er uddybet.

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

Der findes mange forskellige skalaer til at måle smerte. Da det drejer sig om akutte smerter er der for praktiske formål hvor muligt anvendt en visuel analog skala (10 punkter, forkortet VAS10) eller en 'Numeric Rating Scale' (NRS, 11 punkter). Mht. mindste kliniske relevante forskel i smertereduktion skelnes i mellem forskelle på det individuelle patientniveau og på gruppeniveau, altså fx mellem placebogruppen og den aktive interventionsgruppe i et lodtrækningsforsøg. Dette er to forskellige begreber. Hvor der på patientniveau i litteraturen er konsensus om, 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<sup>1,2</sup>. I [Sundhedsstyrelsens nationale klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter](#) defineres en mindste klinisk relevante forskel på VAS/NRS på 2 point for smerter. Enkelte steder er der anvendt 'total smertereduktion' (et mål for total smertereduktion over tid opgjort som tidsvægtet smertereduktion, forkortet TOTPAR). TOTPAR beskriver smertelindring i et defineret tidsrum efter indtag af den første dosis med løbende smertevurdering eksempelvis på en skala indeholdende 5 kategorier og beskrives ved opgørelse af arealet under kurven.

Hvor relative mål for effekt eller bivirkninger i den originale publikation er anført uden præsentation af tilhørende absolutte mål i den citerede publikation, er de relative mål som led i dette baggrundsnotat omregnet til 'number needed to harm' (NNH) eller 'number needed to treat' (NNT) som beskrevet i Cochrane Handbook<sup>3-5</sup>. Alle NNH og NNT rapporteres i overensstemmelse hermed rundet op til nærmeste hele tal<sup>6</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 fratrukket lægemiddeffekten, hvilket betyder for eksempelvis smertereduktion, at den faktiske smertereduktion af førnævnte årsag kan være større end den rapporterede forskel.

## Emneafgrænsning

### Patientgruppe

Dette baggrundsnotat i NRL omfatter voksne patienter med akutte muskuloskeletale smerter, dvs. smerter som udgår fra bevægeapparatet, hvor den farmakologiske behandling varetages i almen praksis (se Bilag 3 for nærmere definition). Det kan dreje sig om patienter med overbelastninger, traumer, degenerationer, inflammationer (bursitter, tendinoser, artritter) samt infektioner. Årsagerne til den smerteudløsende vævsbeskadigelse/påvirkning skal afklares samtidigt med, at smertebehandlingen påbegyndes. Sværhedsgraden af akutte smerter kan variere. Ikke alle lægemiddelgrupper, som behandles i dette baggrundsnotat er indiceret til alle sværhedsgrader af akutte smerter. Fx er opioider (fraset kodein) godkendt til indikationen moderate/stærke smerter, mens paracetamol er godkendt til svage smerter. Idet formålet med NRL ikke er at prioritere mellem lægemiddelgrupper skal rekommandationerne *ikke* fortolkes således, at lægemidler inden for én lægemiddelgruppe, som rekommanderes i særlige tilfælde (gule), som overordnet princip skal prioriteres i behandlingsrækkefølgen efter lægemidler som rekommanderes (grønne) inden for en anden lægemiddelgruppe. NRL er ikke en behandlingsvejledning og forudsætter, at behandlende læge har taget stilling til, at der er indikation for behandling med pågældende gruppe af lægemidler (fx for opioider, at indikationen er moderate/stærke smerter).

Akut defineres i dette baggrundsnotat som smerter, der har pågået i mindre end seks måneder, jf. også definitioner anvendt i baggrundsnotatet for [NRL vedr. farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter](#), hvor kroniske nociceptive smerter defineres som havende en varighed på mindst seks måneder. Der kan både være tale om anfaldsvise smerter af timer-dages varighed, ligesom "akut" også kan omfatte smerter, som har stået på i uger til måneder (dog max. 6 måneder). Kroniske smerter er fx i de danske Sundheds- og sygelighedsundersøgelser (SUSY) defineret som varende mindst 6 måneder og har internationalt gennem en periode været defineret som varende mindst 3 til 6 måneder. Dog er kroniske smerter i seneste konsensus fra *International Association for the Study of Pain*, defineret som varende mindst 3 måneder og dette bliver definitionen i International Classification of Diseases version 11 (ICD11)<sup>7-9</sup>. Hertil bemærkes, at overgangen fra en akut smertetilstand til en kronisk smertetilstand i praksis vil

være et kontinuum<sup>10</sup> og at det ift. den litteratur, der er identificeret i evidensgennemgangen og de afgivne rekommandationer for dette baggrundsnotat, ikke har haft betydning om der var anvendt 3 måneder som grænse.

Derudover omfattes i dette baggrundsnotat farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter oven i en eksisterende kronisk smertetilstand. Med sidstnævnte omfattes således også tilstande, hvor der kan være indikation for behandling med korttidsvirkende opioider hos en kronisk smertepatient i eksisterende behandling med langtidsvirkende opioider.

NRL vedr. akutte muskuloskeletale smerter omfatter ikke patienter med:

- postoperative smerter, idet denne behandling iværksættes i hospitalsregi/kirurgisk speciallægeregi
- hovedpine
- cancerrelaterede smerter og smerter ved 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, for hvilke der henvises fx til [Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje vedr. generaliserede smerter](#) samt [Dansk Selskab for Almen Medicins kliniske vejledning vedr. funktionelle lidelser](#)
- brug af opioider til smertetilstande hos patienter i substitutionsbehandling, for hvilke der henvises til [Sundhedsstyrelsens Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin](#)
- viscerale (nociceptive) smerter

Idet NRL ikke er en behandlingsvejledning, gives der ikke specifikke anbefalinger ift. fx opfølgning og udformning af behandlingsplan ved behandling med opioider. Hertil henvises til [Smerteguiden](#) (udarbejdet i samarbejde mellem regionernes lægemiddelenheder og IRF i Sundhedsstyrelsen), [Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler](#) samt den [nationale kliniske retningslinje vedr. systematisk opfølgning af patienter i behandling med opioider for non-maligne smerter](#) udarbejdet af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) i samarbejde med repræsentanter fra en række videnskabelige selskaber.

Idet den indledende litteratugennemgang afslørede en overordnet mangel på studier blandt patienter med akutte muskuloskeletale smertetilstande rapporteres derfor også den evidens, der er fremkommet som led i litteratursøgningen i form af studier af akutte postoperative smertetilstande. Jf. afgrænsningen side 5 og 6, er det ikke formålet med nærværende baggrundsnotat at formulere anbefalinger omkring postoperativ smertebehandling. De pågældende studier omtales udelukkende pga. den nociceptive karakter af postoperative smerter og således ud fra en betragtning om, at studier blandt patienter med postoperative smerter – i fravær af identificerede studier blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter – i nogen grad kan bruges til ekstrapolation til patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Hertil bemærkes også, at der i nyere tid, som led i markedsføringsgodkendelse til indikationen akutte smerter fra lægemiddelmyndighedernes side kræves, at der er vist effekt i modeller af både somatisk og visceral smerte eller i modeller af somatisk smerte og blandet somatisk/visceral smerte. Somatisk smerte betegnes i den sammenhæng, som smerte opstået på baggrund af

aktivering af nociceptorer i væv såsom knogler, led, muskler eller hud. Anbefalede modeller til at undersøge somatisk smerte er fx tandudtrækning, operation for storetåknyst, større ortopædkirurgi, større traume på bevægeapparatet eller skift af forbindelse ved brandsår<sup>7</sup>. Således indgår i dette baggrundsnotat, i prioriteret rækkefølge, evidens fra: 1) patienter med akutte muskuloskeletale smerter og 2) patienter med akutte postoperative smerter. Idet evidensgrundlaget er sparsomt er også evidens fra enkelt dosisstudier medtaget. Evidens fra studier af gentagen dosering prioriteres over evidens fra enkelt dosisstudier, da studier af gentagen dosering vurderes af størst klinisk relevans patientpopulationens afgrænsning taget i betragtning.

## Lægemidler

Dette baggrundsnotat i NRL omfatter patienter med akutte muskuloskeletale smerter, jf. ovenstående definition, hvor den farmakologiske behandling varetages i almen praksis. Notatet omfatter følgende lægemiddelgrupper:

- paracetamol
- NSAID
- opioider, korttidsvirkende
- opioider, langtidsvirkende
- kombinationspræparat med oxycodon og naloxon
- kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten
- kombinationspræparat med kodein og paracetamol (fx Kodipar®)
- kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein (fx Treo®)
- kombinationspræparat med paracetamol og caffein (fx Panodil Extra®)
- kombinationspræparat med kodein, caffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid (fx Kodamid®)
- kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid (fx Kodimagnyl®)

Følgende lægemiddelgrupper/lægemidler er ikke omfattet af dette baggrundsnotat:

- medicinsk cannabis (ikke godkendt som lægemidler men indgår i forsøgsordning og er omfattet af særskilt vejledning udstedt af Lægemiddelstyrelsen)
- lægemidler indeholdende THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) godkendt i Danmark (da udskrivning er forbehold speciallæger i neurologi og idet NRL ikke omfatter magistrelt fremstillede lægemidler eller lægemidler, der kræver udleveringstilladelse)
- kombinationspræparat med NSAID og misoprostol
- sekundære analgetika, herunder antidepressiva og antikonvulsiva (det er specialistgruppens samlede vurdering, at der ikke er grundlag for anvendelse til patienter med rene akutte nociceptive muskuloskeletale smertetilstande uden neuropatisk komponent, da det ikke anbefales i internationale smertevejledninger; blandingstilstande med neuropatiske og nociceptive smerter forekommer og for anvendelse af sekundære analgetika i relation til smertetilstande hvori en neuropatisk komponent indgår, henvises til [NRL vedr. farmakologisk behandling af neuropatiske](#)

[smerter](#). For anvendelse af sekundære analgetika ved generaliserede smertetilstande henvises til [Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje vedr. generaliserede smerter](#))

- parenteralt administrerede analgetika
- metadon (specialiseret misbrugsbehandling)
- tapentadol PO/SR og hydromorphon PO/SR, idet førstnævnte har markedsføringstilladelse til svære kroniske smerter og sidstnævnte er kontraindiceret til akutte smerter jf. de respektive produktresuméer<sup>11,12</sup>. Hydromorphon PO/IR vurderes ikke, idet specialistgruppen ikke vurderer, at det har en plads i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter i almen praksis.

## Administrationsformer

Både systemisk og lokal administration tages i betragtning og følgende administrationsformer er, jf. også forbrug i primærsektoren, medtaget i aktuelle baggrundsnotat: oral, rektal og topikal (dermal). Følgende administrationsformer tages ikke i betragtning: intraaurikulær, intraokulær, intranasal, subkutan, intravenøs, intramuskulær, 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 morfinækvivalens<sup>13-16</sup> 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 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

## Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn
paracetamol	PO/IR og PO/SR	3000 mg (max 4000 mg)
Forkortelser: PO oral, IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering)		

## Virkningsmekanisme

Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning<sup>97</sup>.

## Evidensgennemgang

Der er som led i den primære evidensgennemgang identificeret dels et Cochrane Review<sup>17</sup>, som omhandler brug af paracetamol til (akutte eller kroniske) lænderygsmarter, dels en guideline fra det amerikanske 'Agency for Healthcare Research and Technology'<sup>18</sup>. Begge kilder identificerer alene et enkelt studie af høj kvalitet og af relevans for dette fokuserede spørgsmål: en randomiseret kontrolleret undersøgelse (Williams *et al*<sup>19</sup>), som undersøger paracetamol til akutte lænderygsmarter.

Idet der kun er identificeret et enkelt studie af høj kvalitet blandt en patientpopulation af relevans for dette baggrundsnotat, medtages i det følgende også evidens fundet som led i evidensgennemgangen i form af to opsummerende Cochrane Reviews omhandlende enkeltdosisstudier af analgetika til patienter med akutte postoperative smerter<sup>20,21</sup>, hvori der henvises til et Cochrane Review omhandlende paracetamol til akutte postoperative smerter<sup>22</sup> og en metaanalyse af bl.a. studier af tramadol og paracetamol til akutte postoperative smerter<sup>23</sup>, idet disse, om end ikke muskuloskeletale, også er af nociceptiv karakter.

## G hjertesygdom dog max 1200 mg poReduktion i smerte

### Akutte rygsmerter

I et randomiseret kontrolleret studie af Williams *et al*<sup>19</sup> sammenlignedes paracetamol PO/IR (500 mg, 1-2 stk, max 4 gange dagligt med 4 til 6 timers mellemrum), paracetamol PO/SR fast (1330 mg, 3 gange daglig med 6-8 timers mellemrum) og placebo blandt patienter med nyopståede akutte lænderygsmarter med eller uden udstråling (dvs. mulig komponent også af neuropatiske smerter) og med mindst moderat smerteintensitet (målt ved en tilpasning af punkt 7 på Short Form [36] Health Survey). Forsøgsdeltagerne blev instrueret i at tage medicinen i 4 uger eller indtil symptomerne svandt. Smerte blev opgjort på en NRS fra 0 til 10, som ifm. ovenfor nævnte Cochrane review<sup>17</sup> blev konverteret til en skala fra 0 til 100 og forskelle mellem hhv. de to interventionsgrupper og placebogruppen udtrykt som en gennemsnitlig forskel målt efter hhv. 1 uge, 2 uger, 4 uger og 12 uger. Resultaterne er opsummeret i Tabel 1 nedenfor.

**Tabel 1: Smerteintensitet ved paracetamol vs. placebo til patienter med akutte lænderygmerter målt hhv. 1 uge, 2 uger og 4 uger efter påbegyndt behandling<sup>19</sup>**

		Paracetamol			Placebo			Gennemsnitlig forskel i smerte (paracetamol minus placebo, 0-100)
		Smerte <sup>a</sup> gennemsnit (0-100)	SD	N	Smerte <sup>a</sup> gennemsnit (0-100)	SD	N	
1 uge	Paracetamol PO/SR, fast	37	26	517	36	26	252	1.00 (-2.92 til 4.92)
	Paracetamol PO/IR, pn	38	27	499	36	26	252	2.00 (-1.99 til 5.99)
2 uger	Paracetamol PO/SR, fast	26	26	509	25	25	249	1.00 (-2.84 til 4.84)
	Paracetamol PO/IR, pn	26	25	498	25	25	249	1.00 (-2.80 til 4.80)
4 uger	Paracetamol PO/SR, fast	17	23	509	17	23	250	0.00 (-3.48 til 3.48)
	Paracetamol PO/IR, pn	18	24	507	17	23	250	1.00 (-2.53 til 4.53)

#### Forkortelser

IR immediate release (korttidsvirkende formulering), N antal, PO oral, SD standardiseret forskel, SR slow release (langtidsvirkende formulering)

#### Fodnoter

<sup>a</sup> Smerte opgjort på en skala fra 0 (ingen smerte) til 100 (værste smerte).

#### Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med paracetamol PO/SR (1330 mg x3 dagligt) var den gennemsnitlige reduktion i smerte efter 1 uge 37 (målt på en skala fra 0 til 100) sammenlignet med 36 for placebo. Dette svarer til en gennemsnitlig forskel i smerte på 1, forskellen er hverken statistisk signifikant eller klinisk relevant.

### Akutte postoperative smerter

I en metaanalyse<sup>23</sup> af data fra i alt 7 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier af bl.a. paracetamol blandt patienter med moderate til svære postoperative smerter efter enten gynækologisk kirurgi, ortopædkirurgi eller tandudtrækning indgår data for enkeltdosering af paracetamol 975 mg vs. placebo målt over 6 timer (n = 200) og paracetamol 975 mg vs. placebo målt over 8 timer (n = 200). Metaanalysen opgør andelen med mindst 50% smertereduktion (målt på en TOTPAR-skala) efter hhv. 6 og 8 timer og skelner ikke mellem om paracetamol er formuleret som PO/IR eller PO/SR. Resultaterne af metaanalysen er opsummeret i nedenstående Tabel 2.

**Tabel 2: Smerteintensitet ved enkeltdosering af paracetamol 975 mg vs. placebo til patienter med postoperative smerter opgjort efter hhv. 6 og 8 timer<sup>23</sup>**

		Mindst 50 % smertereduktion			
		Paracetamol	Placebo	Relativ gevinst (95 % KI)	NNT (95 % KI)
Studievarighed					
Paracetamol 975 mg	6 timer	45/100	25/100	1.6 (1.2 til 2.7)	5 (3 til 14)
Paracetamol 975 mg	8 timer	40/100	22/100	1.8 (1.2 til 2.8)	6 (4 til 18)

#### Forkortelser

KI konfidensinterval, NNT number needed to treat

#### Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med paracetamol 975 mg som enkeltdosis oplever 60 % flere mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo (i bedste fald 170 % flere og i værste fald 20 % flere), forskellen er statistisk signifikant og svarer til at for hver gang 5 patienter (i bedste fald 3, i værste fald 14) behandles med paracetamol vil 1 mere opleve mindst 50 % smertereduktion.

I et Cochrane Review<sup>22</sup> af i alt 51 enkeltdosisstudier (tandekstraktion, anden kirurgi i form af episiotomi, kejsersnit og mindre gynækologiske/ortopædkirurgiske eller generelle kirurgiske procedurer) af 5762 patienter med postoperative smerter indgik data for i alt 3277 patienter, der fik paracetamol og 2425 patienter, der fik placebo. Resultaterne er opsummeret i nedenstående Tabel 3.

**Tabel 3: Smerteintensitet ved enkeltdosering af tablet paracetamol (varierende doser) vs. placebo til patienter med postoperative smerter opgjort efter 4 til 6 timer<sup>22</sup>**

	Mindst 50 % smertereduktion				I <sup>2</sup>
	Paracetamol (n/N)	Placebo (n/N)	Relativ gevinst (95 % CI)	NNT (95 % KI)	
paracetamol, alle doser (325 mg til 1500 mg)	1507/3277	485/2425	2.4 (2.2 til 2.6)	4 (4 til 6)	71 %
paracetamol 500 mg	176/290	86/271	1.9 (1.6 til 2.3)	4 (3 til 5)	36 %
paracetamol 600 til 650 mg	358/954	145/932	2.4 (2.1 til 2.8)	5 (4 til 6)	78 %
paracetamol 975 til 1000 mg	876/1903	241/1329	2.7 (2.4 til 3.0)	4 (4 til 4) <sup>a</sup>	76 %

**Forkortelser**

KI konfidensinterval, I<sup>2</sup> mål for heterogenitet – groft kan I<sup>2</sup> fortolkes som: 0 – 40 % (muligvis uden betydning), 30 – 60 % (kan repræsentere moderat heterogenitet), 50 – 90 % (kan repræsentere betydelig heterogenitet) og 75 – 100 % (betydelig heterogenitet), n antal patienter der oplever mindst 50 % smertereduktion, N antal patienter behandlet, NNT number needed to treat

**Fodnoter**

<sup>a</sup> Ved yderligere opdeling af estimatet for 975 til 1000 mg efter type af kirurgi, fås følgende NNTer: dental kirurgi 4 (3 til 4) og anden kirurgi 4 (4 til 5).

**Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)**

- for patienter i behandling med paracetamol (opgjort samlet for alle undersøgte doser mellem 325 mg og 1500 mg) som enkeltdosis oplevede 140 % flere mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo (i bedste fald 160 % flere og i værste fald 120 % flere), forskellen er statistisk signifikant og svarer til at for hver gang 4 patienter (i bedste fald 4, i værste fald 6) behandles med paracetamol som enkeltdosis vil 1 mere opleve mindst 50 % smertereduktion. Heterogeniteten for de studier, som estimatet baserede sig på, var betydelig.

## Funktionsevne

### Akutte lænderygsmerter

Funktionsevne er i et randomiseret kontrolleret studie af 1653 patienter med akutte lænderygsmerter (Williams *et al*<sup>19</sup>) opgjort på en Roland Morris Disability Scale, som går fra 0 til 24. Som led i opgørelsen i det ovenfor nævnte Cochrane Review<sup>17</sup> er data omregnet til gennemsnitlige forskelle på en skala fra 0 til 100. Disse rapporteres efter hhv. 1 uge, 2 uger og 4 uger i Tabel 4 nedenfor.

**Tabel 4: Funktionsevne ved paracetamol vs. placebo til patienter med akutte lænderygmerter målt hhv. 1 uge, 2 uger, 4 uger efter påbegyndt behandling<sup>19</sup>**

		Paracetamol			Placebo			Gennemsnitlig forskel i funktionsevne (paracetamol minus placebo, 0-100)
		Funktionsevne <sup>a</sup> gennemsnit (0 til 100)	SD	N	Funktionsevne <sup>a</sup> gennemsnit (0 til 100)	SD	N	
1 uge	Paracetamol PO/SR, fast	7.7	6.5	513	8.3	6.5	250	-0.60 (-1.58 til 0.38)
	Paracetamol PO/IR, pn	8	6.5	498	8.3	6.5	250	-0.30 (-1.29 til 0.69)
2 uger	Paracetamol PO/SR, fast	5.2	6.1	507	5.3	6.1	249	-0.10 (-1.03 til 0.83)
	Paracetamol PO/IR, pn	5.4	5.9	496	5.3	6.1	249	0.10 (-0.82 til 1.02)
4 uger	Paracetamol PO/SR, fast	3.2	5.2	249	3.3	5.1	249	-0.10 (-0.88 til 0.68)
	Paracetamol PO/IR, pn	3.5	5.3	504	3.3	5.1	249	0.20 (-0.58 til 0.98)

**Forkortelse** IR immediate release (korttidsvirkende formulering), N antal, PO oral, SD standardiseret forskel, SR slow release (langtidsvirkende formulering)

<sup>a</sup> Funktionsevne målt på Roland Morris 24-skalaen (0: intet tab af funktionsevne og 24: stort tab af funktionsevne) og transformeret til en skala fra 0 til 100 (0: intet tab af funktionsevne og 100: stort tab af funktionsevne)

#### Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med paracetamol PO/SR var funktionsevnen opgjort på en skala fra 0 til 24 (hvor 0 svarer til intet tab af funktionsevne og 24 svarer til stort tab af funktionsevne) hhv. 7.7 for paracetamol og 8.3 for placebo, svarende til en forskel til fordel for paracetamol på 0.60. Forskellen er statistisk signifikant men vurderes ikke klinisk relevant.

### Akutte postoperative smerter

Dette udfald er ikke opgjort i evidensgrundlaget.

## Alvorlig bivirkning

### Akutte lænderygsmarter

I et randomiseret kontrolleret studie af 1653 patienter med akutte lænderygsmarter (Williams *et al*<sup>19</sup>) forekom alvorlig bivirkning blandt 9 patienter i paracetamolgruppen og blandt 5 patienter i placebogruppen.

### Akutte postoperative smerter

I de to kilder som er anvendt til at belyse dette outcome, er alvorlige bivirkninger ikke opgjort<sup>22,23</sup>.

## Ophør med behandling pga. bivirkninger

### Akutte lænderygsmarter

Dette udfald er ikke opgjort i evidensgrundlaget.

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>22</sup> af i alt 51 enkeltdosisstudier (tandekstraktion, anden kirurgi i form af episiotomi, kejsersnit og mindre gynækologiske/ortopædkirurgiske eller generelle kirurgiske procedurer) af 5762 patienter med postoperative smerter indgik data for i alt 3277 patienter, der fik paracetamol og 2425 patienter, der fik placebo. Bivirkninger er generelt dårligt rapporteret. Samlet set blev 6 patienter rapporteret med ophør med behandling pga. bivirkninger (5 i paracetamol-gruppen og 1 i placebo-gruppen).

## Leverskade

### Akutte lænderygsmarter

I et randomiseret kontrolleret studie af 1653 patienter med akutte lænderygsmarter (Williams *et al*<sup>19</sup>) blev der observeret 1 tilfælde af leversvigt i placebogruppen og ingen i paracetamolgruppen.

### Akutte postoperative smerter

Dette udfald er ikke opgjort i evidensgrundlaget.

## Relevante kontraindikationer

Svær leverinsufficiens.

## Relevante interaktioner

INR og blødningsrisikoen kan øges ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol. Ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol bør INR kontrolleres løbende og ved indledning og afslutning af kombinationsbehandlingen<sup>24</sup>. Man bør ligeledes være opmærksom på, om INR-målinger uden for det terapeutiske interval kan skyldes brug af paracetamol p.n.

## Patientpræferencer

For nogle patienter vil det oplevede besvær ved indtagelse af flere tabletter dagligt (op til 8) i tillæg til evt. yderligere medicin vægte tungere end den potentielle gavnlige virkning.

## Sammenfatning og rekommandationer for paracetamol

Paracetamol til patienter med akutte muskuloskeletale smertetilstande er sparsomt belyst i litteraturen, og der er i evidensgrundlaget kun identificeret en enkelt randomiseret kontrolleret undersøgelse (af høj kvalitet) blandt 1653 patienter med akutte lænderygsmærter. Sammenlignet med placebo viste studiet ingen yderligere effekt på hverken smerteintensitet eller funktionsevne men heller ikke øget forekomst af alvorlige bivirkninger. Studiet er velgennemført og med forbehold for, at man ikke direkte kan ekstrapolere fra patientpopulationen i pågældende studie til alle former for akutte muskuloskeletale smertetilstande, udfordrer studiets konklusioner dog paracetamols plads i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter. I enkeltdosis-studier af patienter med akutte postoperative smerter, som også er en nociceptiv smertetilstand, er der fundet acceptable NNTER omkring 5 for opnåelse af mindst 50 % smertereduktion efter en enkeltdosis; dog med betydelig heterogenitet de enkelte studier imellem. Det er specialistgruppens erfaring, at der er nogle patienter med akutte muskuloskeletale smerter, som vil have en klinisk betydende effekt af paracetamol. Ud fra en betragtning om, at paracetamol hos ikke-risikopatienter generelt er et tolerabelt stof med en ikke-alvorlig bivirkningsprofil, og at der er vist klinisk relevant effekt på andre akutte nociceptive smertetilstande såsom tandsmerter, rekommanderes brugen derfor til patienter med akutte muskuloskeletale smerter, idet opmærksomheden henledes på at seponere behandlingen ved manglende effekt. Med risikopatienter menes fx patienter med dårlig ernæringstilstand, skadeligt alkoholforbrug og leverfunktionspåvirkning.

<b>PARACETAMOL</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis per døgn</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
paracetamol PO/IR og PO/SR	3000 mg (max 4000 mg)	Sparsom evidens for effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter, men uden alvorlige bivirkninger blandt patienter, der ikke er risikopatienter. Kan forsøges, men skal seponeres ved manglende effekt efter 2 til 4 dage.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser: IR korttidsvirkende, PO oral, SR slow release (langtidsvirkende formulering), <sup>a</sup> Med risikopatienter menes fx patienter med dårlig ernæringstilstand, skadeligt alkoholforbrug og leverfunktionspåvirkning.		



## NSAID

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn
diclofenac	PO/IR	100 mg (max 200 mg)
	TD/gel <sup>a</sup>	60 mg (max 160 mg)
	TD/PL	280 mg (max 280 mg)
	PO/SR	100 mg (max 200 mg)
	PR/SUPP	100 mg (max 200 mg)
etodolac	PO/IR	400 mg (max 600 mg)
piroxicam	TD/gel <sup>b</sup>	15 mg (max 20 mg)
	PO/IR	20 mg (max 20 mg)
tenoxicam	PO/IR	20 mg (max 40 mg)
meloxicam	PO/IR	7,5 mg (max 15 mg)
ibuprofen	PO/IR	1200 mg (max 1800 mg)
	PO/SR	1200 mg (max 1800 mg)
	TD/gel <sup>c</sup>	450 mg (max 750 mg)
	TD/creme <sup>d</sup>	240 mg (max 800 mg)
naproxen	PO/IR	500 mg (max 1000 mg)
	PR/SUPP	500 mg (max 1000 mg)
tiaprofensyre	PO/IR	300 mg (max 600 mg)
dexibuprofen	PO/IR	600 mg (max 900 mg)
celecoxib	PO/IR	200 mg (max 400 mg)
etoricoxib	PO/IR	90 mg (max 120 mg)
lornoxicam	PO/IR	12 mg (max 24 mg)
nabumeton	PO/IR	1000 mg (max 2000 mg)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PL plaster, PO oral, PR per rectum, SR slow release (langtidsvirkende formulering), SUPP suppositorium, TD transdermal <sup>a</sup> 1 g gel indeholder 10mg diclofenacnatrium <sup>b</sup> 1 g gel sv.t. 5 mg piroxicam <sup>c</sup> 1 g gel indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 % <sup>d</sup> 1 g creme indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %		

### Historisk opsummering

Der er over de seneste 15 år foregået en omfattende videnskabelig debat og publikationsaktivitet omkring NSAID. Det følgende er en kort opsummering, oprindeligt publiceret i NRL vedr. farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter<sup>25</sup>.

De traditionelle NSAID såsom diclofenac, naproxen og ibuprofen, som også omtales som ikke-selektive NSAID eller nsNSAID, har været på markedet i mange år. Idet disse viste sig at have høj forekomst af gastrointestinale (GI) bivirkninger (blødning), udviklede man selektive COX-2-hæmmere i håbet om herved at reducere forekomsten af GI bivirkninger med bevaret analgetisk effekt<sup>26</sup>. De selektive COX-2-hæmmere blev dog associeret med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger, hvilket efterfølgende førte til en række regulatoriske tiltag, ligesom enkelte præparater blev trukket af markedet. Et centralt debatpunkt har været, hvorvidt de selektive COX-2-hæmmere var alene om at være associeret med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger, eller om dette også var gældende for de traditionelle NSAIDs, herunder om der var en forskel i bivirkningsprofilen for de traditionelle NSAIDs. En udfordring har været manglen på randomiserede kontrollerede studier af tilstrækkelig størrelse med

sammenligning af de traditionelle NSAIDs (nsNSAID) med de nyere selektive COX-2-hæmmere (som også omtales som 'coxibs')<sup>25,26</sup>. Evidensen omhandlende denne problemstilling, blev gennemgået i NRL vedr. farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter<sup>25</sup>, hvoraf de væsentligste resultater af sikkerheden er resumeret nedenfor:

En metaanalyse<sup>27</sup> havde til formål at karakterisere GI og vaskulære bivirkninger blandt patienter behandlet med NSAIDs, bl.a. i henhold til baseline risiko for hjertekarsygdom og øvre GI komplikation. Vaskulære og GI bivirkninger ved selektive COX-2-inhibitorer (celecoxib og etoricoxib) blev sammenlignet med de traditionelle NSAIDs diclofenac, naproxen og ibuprofen i en række metaanalyser af data fra 280 RCT'er af et NSAID vs. placebo. I metaanalysen forekom 99 % af de primære udfald i RCT'er involverende en traditionel NSAID i høj dosis (diclofenac 150 mg daglig, ibuprofen 2400 mg daglig eller naproxen 1000 mg daglig) eller en coxib (dosis ej specificeret). Den absolutte risikoforøgelse for en større kardiovaskulær hændelse eller en øvre GI komplikation per år blev beregnet med opdeling efter patienternes prædikterede risiko. Den viste, at der er tale om få ekstra men alvorlige tilfælde per 1000 per år og flest for patienter med høj prædikteret risiko.

Det blev samlet fundet at:

- For diclofenac er forekomsten af større vaskulære hændelser øget ift. placebo (statistisk signifikant) men ikke ift. hhv. celecoxib og etoricoxib, mens forekomsten af øvre GI komplikationer er øget ift. placebo, celecoxib og etoricoxib (statistisk signifikant).
- For ibuprofen er forekomsten af større kardiovaskulære hændelser muligvis øget ift. placebo (ikke statistisk signifikant) men ikke ift. celecoxib. For etoricoxib var der ikke tilstrækkelige data til at producere et estimat, mens forekomsten af øvre GI komplikationer er øget ift. hhv. placebo, celecoxib og etoricoxib (statistisk signifikant).
- For naproxen er forekomsten af større vaskulære hændelser på niveau med placebo og celecoxib men mindsket ift. etoricoxib, men forekomsten af øvre GI komplikationer er øget ift. placebo, celecoxib og etoricoxib (statistisk signifikant).
- For celecoxib er forekomsten af større vaskulære hændelser øget ift. placebo (lige netop statistisk signifikant), mens det for etoricoxib er på niveau med placebo.
- For etoricoxib er forekomsten af øvre GI komplikationer øget ift. placebo (statistisk signifikant men stor usikkerhed på estimatet), mens det for celecoxib er på niveau med placebo.
- For sammenligningerne mellem coxibs og de traditionelle NSAIDs, tyder estimaterne samlet set ikke entydigt på en entydig dosis-respons-sammenhæng ift. de undersøgte bivirkninger.

Se også oversigtstabel (Tabel 8) side 31 for opsummering over dosering iht. kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger.

I PRECISION-studiet<sup>28</sup> (en randomiseret, multicenter, dobbelt-blindet, non-inferiority undersøgelse) blev den kardiovaskulære risiko sammenlignet ved brug af celecoxib vs. naproxen og ibuprofen hos i alt 24.081 patienter med OA eller RA og øget risiko for kardiovaskulær sygdom. I alt 24.081 patienter blev randomiseret til behandling med celecoxib, naproxen eller ibuprofen i gennemsnitligt 20,3 måneder. De undersøgte doser i studiet var celecoxib 200 mg dagligt, ibuprofen 1800 mg dagligt og naproxen 750 mg dagligt. Hos patienter med RA kunne dosis øges til celecoxib 400 mg dagligt, ibuprofen 2400 mg dagligt

eller naproxen 1000 mg dagligt. Det primære endepunkt forekom hos 2,3 %, 2,5 % og 2,7 % af patienterne, der fik hhv. celecoxib, naproxen og ibuprofen. Studiet viste, at i de undersøgte doser var den kardiovaskulære risiko ved brug af celecoxib ikke større end ved hhv. naproxen og ibuprofen. For udfaldet alvorlig GI hændelse fandtes signifikant færre tilfælde for celecoxib vs. naproxen og vs. ibuprofen

I SCOT-studiet<sup>29</sup> (randomiseret, open-label, blindet-endepunkts design med en række pragmatiske elementer, som indebar at egen læge udskrev medicinen og justerede dosis) blev den kardiovaskulære sikkerhed hos patienter i behandling med et traditionelt NSAID (nsNSAID) sammenlignet ved skift til celecoxib vs. fortsat behandling med et nsNSAID. Patienterne var  $\geq 60$  år, med RA eller OA uden kendt hjertekarsygdom. Mht. nsNSAID var 39 % og 32 % af patienterne i behandling med hhv. diclofenac og ibuprofen ved baseline (andel i behandling med naproxen ej anført). I den del af studiet, som foregik i Skotland, hvor komplette data for den udskrevne medicin var tilgængelige, var den gennemsnitlige daglige dosis af de forskellige NSAID i studieperioden: celecoxib 170 mg (81 mg), diclofenac 79 mg, ibuprofen 676 mg og naproxen 581 mg. Dvs. mere sammenlignelige doseringer ift. PRECISION-studiet. Der rapporteres ikke effektmål i studiet. On-treatment-analysen viste ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af det primære endepunkt og lave absolutte eventrater (eventrate: 0,95 per 1000 patientår for celecoxib og 0,86 per 1000 patientår for nsNSAID, HR 1,12; 95 % KI 0,81 til 1,55;  $p = 0.50$ ). Tilsvarende viste ITT-analysen ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af det primære endepunkt. Non-inferiority basere på en non-inferiority margen på 1,4, blev påvist i ITT-analysen men ikke i on-treatment-analysen.

I forhold til fortolkning af begge studier, var en generel begrænsning det store frafald. Desuden blev der ikke anvendt ækvivalente doser i PRECISION-studiet, og i SCOT studiet var anvendte doser ikke repræsentative for dansk klinisk praksis.

I relation til ovenstående bemærkes, at patienter med akutte muskuloskeletale smerter er en heterogen population mht. alder og komorbiditet. Ligeledes kan indikationen for behandling variere, idet akutte muskuloskeletale smerter kan stamme fra forskellige anatomiske lokalisationer og væv, med eller uden tilstedeværelse af degenerative forandringer og/eller inflammation. Behandlingsvarigheden i forbindelse med akutte muskuloskeletale smerter varierer fra enkeltdosering op til flere måneders fast behandling. Forekomsten af kardiovaskulære bivirkninger og GI blødninger i denne population forventes derfor at variere, og det forventes også, at baggrundshyppighederne af førnævnte bivirkninger svinger<sup>27</sup>.

## Virkningsmekanisme

NSAID virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og trombocytaggregationshæmmende. NSAID udøver deres antiinflammatoriske virkning gennem en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som er hastighedsbegrænsende i prostaglandinsyntesen<sup>30</sup>, hvor specifikt COX-1 og COX-2 er centrale i relation til NSAID. COX-2 er nødvendig for at producere prostaglandin E2 (PGE2) i forbindelse med inflammation, og PGE2 medierer smerteoplevelsen, mens bivirkninger er relateret både til hæmning af COX-1 og COX-2<sup>31</sup>.

Det er væsentligt at holde sig for øje, at selektivitet mht. COX-2-hæmning reelt er et kontinuum. Blandt de selektive COX-2-hæmmere markedsført i Danmark er etoricoxib fx mere selektivt COX-2-hæmmende end celecoxib. Ydermere kan de traditionelle nsNSAID's besidde COX-2-hæmmende egenskaber på linje med de selektive COX-2-hæmmere, de kan være ikke-selektive, eller de kan besidde primært COX-1-hæmmende egenskaber<sup>32</sup>.

## Evidensgennemgang

### Oralt administreret NSAID - enkeltdosis

Der blev ikke fundet data på effekten af en enkelt dosis NSAID til akutte muskuloskeletale nociceptive smertetilstande. Dog blev der identificeret en stor mængde data på effekten af en enkelt dosis NSAID til behandling af akutte postoperative smerter. I alt 5 Cochrane reviews omhandlede effekten af enkeltdosis oralt administrerede NSAID til behandling af akutte postoperative smerter blev identificeret i evidensgrundlaget<sup>20,21,33-35</sup>. Heraf var de 4<sup>20,33-35</sup> omfattet af det femte Cochrane review fra 2015, der overordnet omhandler effekten af en enkelt dosis oralt administreret analgetikum til behandling af akutte postoperative smerter<sup>21</sup>. Yderligere 9 reviews<sup>36-44</sup> omhandlende effekten af en enkelt dosis oralt administreret NSAID til behandling af akutte postoperative smerter blev identificeret gennem det sidstnævnte overordnede Cochrane review<sup>21</sup>.

### Reduktion i smerte

I det overordnede Cochrane review fra 2015<sup>21</sup>, omhandlende effekten af en dosis analgetikum til akutte postoperative smerter, blev i alt 39 Cochrane reviews inkluderet. Disse 39 reviews omhandlede 41 forskellige analgetika eller kombinationer af analgetika i forskellige doseringer og formuleringer, administreret som en enkelt oral administration. De 39 Cochrane reviews inkluderede 467 studier med i alt 58.017 patienter. Langt størstedelen af de inkluderede studier var tandudtrækningsstudier (>80 %). Endemålene i de inkluderede studier blev dikotomiseret, således, at klinisk relevant effekt blev anset for opnået ved  $\geq 50$  % reduktion i smerteintensitet over 4-6 timer efter administration i forbindelse med et kirurgisk indgreb.

I alt 6 studier med 589 patienter undersøgte effekten en enkelt dosis 100 mg diclofenac over for placebo. Det puljede estimat resulterede i en risiko ratio på 4,8 (3,6 til 6,5) for at opnå  $\geq 50$  % reduktion i smerter svarende til en NNT på 2 (2 til 3). Således skulle et sted mellem 2 og 3 patienter behandles, for at én ekstra patient opnåede smertelindring på minimum 50%<sup>21</sup> (Tabel 5).

I alt 4 studier med 705 patienter undersøgte effekten af en enkelt dosis celecoxib á 200 mg over for placebo. Det puljede estimat resulterede i en risiko ratio på 3,5 (2,4 til 5,1) for at opnå  $\geq 50$  % reduktion i smerter svarende til en NNT på 5 (4 til 6)<sup>21</sup> (Tabel 5).

I alt 7 studier med 670 patienter undersøgte effekten af en enkelt dosis etodolac á 200 mg over for placebo. Det puljede estimat resulterede i en risiko ratio på 3,3 (2,5 til 4,5) for at opnå  $\geq 50$  % reduktion i smerter svarende til en NNT på 4 (3 til 5)<sup>21</sup> (Tabel 5).

I alt 6 studier med 798 patienter undersøgte effekten af en enkelt dosis etoricoxib á 120 mg over for placebo (90 mg var ikke belyst i reviewet). Det puljede estimat resulterede i en risiko ratio på 5,6 (4,0 til 7,8) for at opnå  $\geq 50\%$  reduktion i smerter svarende til en NNT på 2 (2 til 2)<sup>21</sup> (Tabel 5).

I alt 51 studier med 5604 patienter undersøgte effekten af en enkelt dosis ibuprofen á 400 mg over for placebo. Det puljede estimat resulterede i en risiko ratio på 4,6 (4,0 til 5,1) for at opnå  $\geq 50\%$  reduktion i smerter svarende til en NNT på 3 (3 til 3)<sup>21</sup> (Tabel 5).

I alt 3 studier med 273 patienter undersøgte alle effekten af en enkelt dosis lornoxicam á 8 mg over for placebo. Effekten af det puljede estimat blev angivet med en risiko ratio på 4,7 (2,7 til 8,1) for at opnå  $\geq 50\%$  reduktion i smerter svarende til en NNT på 3 (3 til 4)<sup>21</sup> (Tabel 5).

I alt 9 studier med 784 patienter undersøgte effekten af en enkelt dosis naproxen á 500-550 mg over for placebo. Det puljede estimat resulterede i en risiko ratio på 3,4 (2,6 til 4,4) for at opnå  $\geq 50\%$  reduktion i smerter svarende til en NNT på 3 (3 til 4)<sup>21</sup> (Tabel 5).

I alt 3 studier med 280 patienter undersøgte effekten af en enkelt dosis piroxicam á 20 mg over for placebo. Effekten af det puljede estimat blev angivet med en risiko ratio på 2,5 (1,8 til 3,3) for at opnå  $\geq 50\%$  reduktion i smerter svarende til en NNT på 3 (3 til 4)<sup>21</sup> (Tabel 5).

**Tabel 5: Reduktion i smerteintensitet ved enkeltdosering af NSAID vs. placebo til patienter med postoperative smerter opgjort efter 4 til 6 timer<sup>21</sup>**

NSAID, oral enkeltdosering	Antal studier	Antal inkluderede patienter	Dosis	Puljede effektmål, Risiko Ratio	NNT (95 % KI)
Diclofenac	6	589	100 mg	4,8 (3,6 til 6,5)	2 (2 til 3)
Celecoxib	4	705	200 mg	3,5 (2,4 til 5,1)	5 (4 til 6)
Etodolac	7	670	200 mg	3,3 (2,5 til 4,5)	4 (3 til 5)
Etoricoxib	6	798	120 mg	5,6 (4,0 til 7,8)	2 (2 til 3)
Ibuprofen	51	5604	400 mg	4,6 (4,0 til 5,1)	3 (3 til 3)
Lornoxicam	3	273	8 mg	4,7 (2,7 til 8,1)	3 (3 til 5)
Naproxen	9	784	500-550 mg	3,4 (2,6 til 4,4)	3 (3 til 4)
Piroxicam	3	280	20 mg	2,5 (1,8 til 3,3)	3 (3 til 4)

#### Forkortelser

NSAID non-steroid antiinflammatorisk drug, KI konfidensinterval, NNT number needed to treat

#### Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- For patienter i behandling med piroxicam en enkeltdosis piroxicam på 20 mg oplevede 150 % flere mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo (i bedste fald 230 % flere, i værste fald 80 % flere). Forskellen i reduktion i smerteintensitet er statistisk signifikant og svarer til at for hver gang 3 patienter (i bedste fald 3, i værste fald 4), behandles med piroxicam 20 mg som enkeltdosis vil 1 mere opleve mindst 50 % smertereduktion (NNT).

Yderligere blev en række Cochrane reviews omhandlede effekten af forskellige analgetika administreret som oral enkeltdosering til behandling af postoperative smerter identificeret gennem ovenstående Cochrane paraply review. I de reviews, der omhandlede hhv.

tiaprofensyre<sup>42</sup>, nabumeton<sup>44</sup>, meloxicam<sup>39</sup>, og tenoxicam<sup>41</sup>, opfyldte ingen af de identificerede studier inklusionskriterierne for de pågældende reviews, som var placebo-kontrollerede, dobbeltblindede studier med flere end 10 deltagere. I reviewet omhandlende dexibuprofen blev to relevante studier identificeret, men datasyntese var ikke mulig og reviewet konkluderer, at data samlet set er utilstrækkelige til at drage konklusioner mht. effekt og sikkerhed for dexibuprofen<sup>33</sup>.

Endvidere er der ikke fundet sammenligninger af effekt baseret på puljede estimater for de forskellige NSAIDs.

## Bivirkninger

Et overordnet Cochrane review omhandlende sikkerheden af analgetika givet som enkelt dosering<sup>20</sup> i forbindelse med kirurgiske indgreb inkluderede 39 Cochrane reviews omhandlende 41 forskellige analgetika eller kombinationer af disse. I alt 39 studier med 39.000 patienter var medtaget i det overordnede review. Langt størstedelen af de inkluderede studier var tandudtrækningsstudier (>80 %). Blandt de 39 inkluderede reviews blev der rapporteret alvorlige bivirkninger hos i alt 10 patienter ud af de 39.000: 3 patienter behandlet med ibuprofen, 3 patienter i placeboarme, 2 patienter behandlet med rofecoxib, 1 patient behandlet med etodolac samt én patient behandlet med naproxen. Typen af bivirkninger blev ikke rapporteret<sup>20</sup>. Et Cochrane review omhandlende effekten af en dosis dexibuprofen fandt ingen alvorlige bivirkninger blandt patienter behandlet med dexibuprofen sammenlignet med placebo<sup>33</sup>.

Evidensgrundlaget indeholdt ikke data på sikkerheden af piroxicam, tiaprofensyre, nabumeton eller meloxicam. Endvidere blev der ikke fundet sammenligninger af sikkerheden baseret på puljede estimater for de forskellige NSAIDs.

## Oralt administreret NSAID – gentagen dosering

### Reduktion af smerte

Evidensgrundlaget indeholdt 4 systematiske reviews og metaanalyser med puljede effektmål af effekten af oralt administreret NSAIDs i gentagen dosering til forskellige akutte muskuloskeletale nociceptive smertetilstande, herunder rygsmarter<sup>45-47</sup> og ankelforstuvninger<sup>48</sup>.

En amerikansk behandlingsguideline fra 2017 omhandlende systemisk farmakologisk behandling af lænderygsmarter fra American College of Physicians (ACP) blev identificeret. Denne guideline inkluderede data fra 70 studier, der undersøgte effekten af NSAIDs<sup>45</sup>. Størstedelen af studierne blev identificeret gennem et Cochrane review af Roelofs *et al*<sup>49</sup> fra 2008, som inkluderede i alt 65 studier med i 11.237 patienter. Herudover identificerede forfatterne yderligere 5 studier omhandlende patienter med lænderygsmarter.

Cochrane reviewet af Roelofs *et al*<sup>49</sup> inkluderede 25 studier, der omhandlede akutte lænderygsmarter, defineret som smerter  $\leq 12$  uger. I alt 11 studier sammenlignede effekten af NSAIDs med placebo til behandling af akutte rygsmarter og 6 af disse studier indgik i en metaanalyse. Studierne undersøgte effekten af hhv. meloxicam, tenoxicam, piroxicam, diclofenac og ibuprofen over for placebo ved 2 til 14 dages behandlingsvarighed. Både orale og intramuskulære administrationsformer blev anvendt. Dosering blev ikke oplyst. Den vægtede

gennemsnitlige forskel i smertereduktion var -8,4 (-12,7 til -4,1) på en VAS100 skala ved NSAID-behandling sammenlignet med placebo. Der blev ikke foretaget subgruppeanalyse på administrationsformer<sup>49</sup>.

Et systematisk review fra 2017 undersøgte effekten af NSAIDs til behandling af rygsmerter<sup>46</sup>. I alt 35 studier blev inkluderet med i alt 6065 patienter.

Der blev fundet et stort overlap med ovenstående Cochrane review af Roelofs *et al*<sup>49</sup>, og reviewet inkluderede ligeledes de samme 11 studier omhandlende NSAIDs til behandling af akutte lænderygsmerter. Dog blev 7 studier, der inkluderede patienter med radikulære smerter, og 2 studier, der inkluderede patienter med nakkesmerter, også medtaget.

For patienter med akutte lænderygsmerter behandlet med NSAID  $\leq 2$  uger, var det puljede effektmål -6,4 (-10,2 til -2,5) på en VAS100 skala sammenlignet med placebo. For patienter med radikulære smerter eller nakkesmerter var de puljede effektmål hhv. -6,2 (-8,2 til -4,2) og -16,3 (-20,6 til -4,2). Radikulære smerter, rykkede således ikke ved hovedestimatet. Ved behandlingsvarighed mellem 2 uger og 3 måneder fandt man puljede effektmål på hhv. -1(-5,9 til 3,9) og 3,3 (-15 til 8,1) på en VAS100 skala sammenlignet med placebo for patienter med akutte lænderygsmerter og nakkesmerter. Ved sammenligning af non-selektive NSAIDs med COX-2 hæmmere fandt man større effekt af COX-2 hæmmere (gennemsnitlig forskel i reduktion af smerteintensitet på en VAS100 skala -13,4 (-15,7 til -11,1) for COX-2 hæmmere kontra -7,7 (-9,8 til -5,6) for non-selektive NSAIDs.

Det blev ikke specificeret hvilke lægemidler eller doser, der blev anvendt i de inkluderede studier, dvs. det er ikke muligt at opgøre førnævnte for de individuelle NSAIDs.

En hollandsk guideline undersøgte effekten af NSAIDs til behandling af ankelforstuvninger gennem systematisk review og metaanalyse<sup>48</sup>. I alt 28 studier blev inkluderet. Studiestørrelser og antal af patienter blev ikke oplyst. Ud af de 28 studier, undersøgte de 15 oralt administreret NSAID over for placebo. Smerte blev rapporteret forskelligartet. Således rapporterede ét studie smerteintensitet i hvile, mens resten rapporterede vægtbærende smerteintensitet. Ligeledes blev smerteintensitet rapporteret på forskellige tidspunkter ift. skadens opståen; kort tid siden (<72 timer) og intermediær varighed (72 timer til 2 uger).

Når patienter blev behandlet med et oralt administreret NSAID inden for 72 timer efter skadens opståen, fandt man en reduktion i smerteintensitet på -9,0 (-10,8 til -7,2) på en VAS100 skala sammenlignet med placebo. Type af lægemiddel og dosis blev ikke angivet.

Studierne, der undersøgte gentagen dosering, undersøgte effekten på aggregeret niveau, hvorfor der ikke er fundet puljede effektestimater for de enkelte NSAIDs.

## Funktionsevne

I et systematisk review fandt man påvist bedring i funktionsevnen hos patienter behandlet med NSAID sammenlignet med placebo. Funktionsevne var i de oprindelige studier opgjort vha. Roland-Morris Disability Questionnaire (fra 0 til 24) og blev ifm. metaanalyse konverteret til en funktionsevneskala fra 0 (ingen påvirkning af funktionsevne) til 100 (maksimal påvirkning af funktionsevne). En gennemsnitlig reduktion i funktionsnedsættelse på -7,1 (-12,4

til -1,9) på sidstnævnte skala blev fundet ved metaanalyse af 4 studier ( $I^2 = 42\%$  svarende til moderat heterogenitet), der undersøgte effekten af 2 uger til 3 måneders NSAID behandling af patienter med lænderygmerter<sup>46</sup>.

### Alvorlig bivirkning

Risikoen for at opleve en alvorlig bivirkning<sup>46</sup> var potentielt 1,5 gange højere hos patienter behandlet med NSAIDs sammenlignet med placebo med en risiko ratio på 1,5 (0,4 til 5,2). Det blev ikke oplyst, hvilke NSAIDs der blev anvendt i de inkluderede studier, men dette tal bygger på data fra to studier med i alt 635 patienter, men det blev ikke oplyst, hvor mange hændelser estimeret bygger på.

### Ophør med behandling pga. bivirkninger

Ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Gastrointestinale bivirkninger

I et systematisk review omhandlende patienter med rygsmerter var risikoen for at opleve gastrointestinale bivirkninger under NSAID-behandling, øget med 2,5 gange (1,2 til 5,2) sammenlignet med placebo på trods af, at den mediane behandlingsvarighed i de inkluderede studier kun var 7 dage. Analysen blev ikke vist, og det vides således ikke, om det er en odds ratio eller risiko ratio disse tal bygger på. Ligeledes blev det ikke specificeret hvor mange patienter, der oplevede gastrointestinale blødninger<sup>46</sup>. For gastrointestinale blødninger er det dog specialistgruppens erfaring (med støtte fra ældre studier<sup>50</sup>, som ikke er en del af evidensgrundlaget), at begyndende erosioner ses efter 2 uger, og at der går 1 til 3 måneder, før der ses manifest ulcus.

### Kardiovaskulære bivirkninger

Ikke belyst i evidensgrundlaget (specifikt for patienter med akutte muskuloskeletale smerter). Observationelle studier tyder på, at selv kortvarig behandling med NSAID (i nogle studier under en uge) er associeret med øget risiko for død og genindlæggelse efter myokardieinfarkt<sup>51</sup>.

### Renale bivirkninger

Ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Rektalt administreret NSAID

Effekt og sikkerhed af rektalt administreret NSAID, blev ikke belyst i evidensgrundlaget.



## Topikalt administreret NSAID

### Effekt

Et Cochrane review undersøgte effekten af NSAIDs til behandling af lateral epicondylit (tennisalbue)<sup>52</sup>. Ud af i alt 15 studier med 759 patienter, omhandlede 8 studier topikalt administreret NSAID (topikale formuleringer: creme, gel, salve [’ointment’], plaster eller applikation via iontoforese). Blandt disse 8 studier var 5 studier placebokontrollerede. I alt 3 studier med 153 patienter indgik i metaanalyse, hvoraf alle 3 studier undersøgte effekten af diclofenac (formulering: gel eller plaster). Effekt af behandling blev vurderet efter hhv. 10 dage, 3 uger og 4 uger, og alle tre studier vurderede effekten på en VAS10-skala, og den gennemsnitlige forskel i smerteintensitet var -1,6 (-2,4 til -0,9) for diclofenac-behandlede sammenlignet med placebo (effekten blev ikke opgjort særskilt for gel og plaster). Et enkelt studie undersøgte effekten af forskellige topikalt administrerede NSAIDs over for hinanden. Dog indgik der i dette studie ingen sammenligninger af relevans for det danske marked.

Et andet Cochrane review omhandlende topikalt administreret NSAID til behandling af akutte muskuloskeletale smerter, blev identificeret i evidensgrundlaget. I alt 61 studier med 8386 patienter blev inkluderet i dette review<sup>53</sup>. Størstedelen af studierne undersøgte effekten af topikalt administreret NSAID til behandling af forstuvninger, forstrækninger, slag eller overbelastningsskader. Effekten blev angivet som et komposit endemål kaldet ”klinisk succes”, der bestod af domænerne reduktion af smerteintensitet, patienternes overordnede vurdering af behandling, smerte i forbindelse med belastning, hvilesmerter og bedring. Patienterne blev behandlet mellem 5 dage og 3 uger med NSAID formulert i creme, forskellige typer plaster eller forskellige typer gel. Doser blev ikke specificeret. Reduktion i smerteintensitet fra 58 studier, rapporteret tættest på 7 dages behandlingsvarighed, blev inkluderet i en metaanalyse. Outcomes blev rapporteret på VAS10, VAS100 samt forskellige kategoriske skalaer med hhv. 3, 4, og 5 kategorier. Outcomes blev dikotomiseret således, at  $\geq 50$  % forbedring i et af ovenstående domæner, blev betragtet som opnået effekt.

I alt 10 af studierne med 2050 patienter med forstuvninger, forstrækninger, slag eller overbelastningsskader undersøgte effekten af topikalt administreret diclofenac over for placebo.

Behandling med topikalt administreret diclofenac resulterede i en statistisk signifikant højere andel af patienter, der opnåede  $\geq 50$  % forbedring i smerte sammenlignet med placebo (risiko ratio 1,60 [1,49 til 1,72] svarende til en NNT for diclofenac på 4 (4 til 5). Således skulle mellem 4 og 5 patienter behandles, for at én ekstra opnåede smertelindring<sup>53</sup> (Tabel 6). En subgruppeanalyse fandt statistisk signifikant effekt af både gel (risiko ratio = 3,84 [2,68 til 5,5] og plaster (risiko ratio = 1,53 [1,36 til 1,71]). Subgruppeanalysen fandt statistisk signifikant forskel mellem de to formuleringer (indirekte sammenligning) men tiltroen til estimatet er begrænset.

I alt 5 af studierne med 436 patienter undersøgte effekten af topikalt administreret ibuprofen over for placebo.

Behandling med topikalt administreret ibuprofen resulterede i en statistisk signifikant højere andel af patienter, der opnåede  $\geq 50$  % forbedring i smerte sammenlignet med placebo (risiko ratio 1,64 [1,33 til 2,01] svarende til en NNT for ibuprofen på 5 (4 til 8)<sup>53</sup> (Tabel 6). Tre studier undersøgte ibuprofen administreret som creme, mens 2 studier undersøgte ibuprofen administreret som gel. En subgruppeanalyse fandt statistisk signifikant effekt af både gelformuleringen (risiko ratio 2,66 [1,69 til 4,21]) og cremeformuleringen (risiko ratio 1,28

[1,03 til 1,59]), når administrationsformerne blev sammenlignet med placebo. Subgruppeanalysen fandt gelformuleringen statistisk signifikant mere effektiv end cremeformuleringen (indirekte sammenligning), men tiltroen til estimatet er begrænset.

I alt 3 af studierne med 504 patienter undersøgte effekten af topikalt administreret piroxicam over for placebo.

Behandling med topikalt administreret piroxicam resulterede i en højere andel af patienter, der opnåede  $\geq 50$  % forbedring i smerte sammenlignet med placebo (risiko ratio 1,48 [1,27 til 1,73] svarende til en NNT på 5 (4 til 7)<sup>53</sup> (Tabel 6).

En hollandsk guideline fra 2013<sup>48</sup> undersøgte effekten af topikalt administreret NSAID sammenlignet med placebo til behandling af ankelforstuvninger. Dette blev gjort ved et systematisk review inkluderende i alt 12 studier. Det blev ikke specificeret, hvor mange patienter der indgik i de 12 studier, eller hvilke typer NSAIDs, dosis eller behandlingsvarighed studierne undersøgte. Resultaterne fra 4 studier med i alt 710 patienter indgik i en metaanalyse. Tre af de inkluderede studier, var ligeledes inkluderet i ovenstående review af Derry *et al* 2015<sup>53</sup>, og der blev således fundet et stort overlap. To ud af de 4 studier, der indgik i metaanalyse undersøgte effekten af diclofenac, mens de øvrige omhandlede effekten af hhv. flurbiprofen og ketoprofen i 7 til 14 dages behandlingsvarighed over for placebo. Det puljede resultat for smerteintensitet i hvile vurderet mellem 72 timer og 2 uger efter randomisering viste statistisk signifikant reduktion på -6,9 (-10,9 til -3,0) point angivet på en VAS100 skala.

Der blev ikke fundet studier, der direkte sammenlignede effekten af de vurderede topikalt administrerede NSAIDs.

**Tabel 6: Reduktion i smerteintensitet ved topikal administration af NSAID vs. placebo til patienter med akutte muskuloskeletale smerter opgjort tættest på 7 dages behandlingsvarighed<sup>53</sup>**

NSAID, topikale	Antal studier	Antal patienter inkluderet	Puljede effektmål, Risiko Ratio	NNT (95 % KI)
diclofenac	10	2050	1,60 (1,49 til 1,72)	4 (4 til 5)
ibuprofen	5	436	1,64 (1,33 til 2,01)	5 (4 til 8)
piroxicam	3	504	1,48 (1,27 til 1,73)	5 (4 til 7)

#### Forkortelser

NSAID non-steroid antiinflammatorisk drug, KI konfidensinterval, NNT number needed to treat.

#### Vejledning i læsning af tabellen

- For patienter i behandling med topikalt administreret piroxicam gennem 7 dage, oplevede 47 % flere patienter mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo (i bedste fald 73 % flere, i værste fald 27 % flere. Forskellen i reduktion i smerteintensitet er statistisk signifikant og svarer til, at for hver 5 patienter (i bedste fald 4, i værste fald 7) behandles med topikalt administreret piroxicam i 7 dage, vil 1 mere opleve mindst 50 % smertereduktion (NNT).

## Funktionsevne

Et Cochrane review omhandlende topikalt administreret NSAID til behandling af akutte muskuloskeletale smerter<sup>53</sup> undersøgte effekten af topikalt administreret NSAID over for placebo. Funktionsevne blev ikke vurderet selvstændigt, men indgik i et komposit endemål kaldet ”klinisk succes”, der bestod af domænerne reduktion af smerteintensitet, patienternes overordnede vurdering af behandling, smerte i forbindelse med belastning, hvilesmerter og bedring. (For afrapportering af effektmål, se afsnittet omhandlende effekt).

## Alvorlig bivirkning

I de i alt 61 studier med 8386 patienter medtaget i et Cochrane review<sup>53</sup> omhandlende topikalt administreret NSAID til patienter med akutte muskuloskeletale smerter blev der rapporteret alvorlige bivirkninger hos i alt to patienter, som begge var i behandling med diclofenac. Hos den ene patient rumperede et ligament på vristen, mens den anden patient oplevede 3 alvorlige bivirkninger, der ikke blev specificeret nærmere.

## Ophør med behandling pga. bivirkninger

I et Cochrane review omhandlende topikalt administreret NSAID til patienter med lateral epicondylitis, var der ikke frafald grundet bivirkninger<sup>52</sup>. Ved undersøgelse for frafald grundet bivirkninger i et andet Cochrane review omhandlende topikalt administreret NSAID til patienter med akutte muskuloskeletale smerter, var der ligeledes ikke overordnet statistisk signifikant forskel på frafald blandt patienter behandlet med forskellige topikalt administrerede NSAIDs (diclofenac, ibuprofen og piroxicam) sammenlignet med placebo (risiko ratio 1,01 [0,64 til 1,59])<sup>53</sup>.

## Gastrointestinale bivirkninger

Ikke belyst i evidensgrundlaget (specifikt for patienter med akutte muskuloskeletale smerter).

## Kardiovaskulære bivirkninger

Ikke belyst i evidensgrundlaget (specifikt for patienter med akutte muskuloskeletale smerter).

## Renale bivirkninger

Ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Relevante kontraindikationer

GI-ulcus, GI-blødning og GI-perforation. Blødningstendens (fx ved trombocytopeni eller AK-behandling). Udtalt hjerteinsufficiens og/eller iskæmisk hjertesygdom. Nyligt AMI (< 6 måneder). Udtalt lever- eller nyreinsufficiens. Astma provokeret af acetylsalicylsyre/NSAID<sup>54</sup>. Desuden er det indskærpet for diclofenac og celecoxib, at behandling af patienter med

væsentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) kun bør iværksættes efter nøje overvejelse<sup>55,56</sup>.

## Relevante interaktioner

NSAID interagerer med mange andre lægemidler. De fleste interaktioner hænger sammen med NSAIDs virkningsmekanisme (hæmning af cyclooxygenase) herunder trombocythæmning og reduktion af nyrefunktionen gennem hæmning af cyclooxygenasen og dermed prostaglandindannelsen<sup>30</sup>. NSAID hæmmer trombocyttaggregationen, hvilket forlænger blødningstiden. Ved samtidig indtag af warfarin øges risikoen for blødning<sup>57</sup>. Endvidere ses farmakokinetiske interaktioner med lægemidler med renal elimination, fx lithium<sup>57</sup>. Pga. NSAIDs renale effekter reduceres virkningen af mange blodtrykspræparater og diuretika, særligt hos ældre; den kliniske relevans heraf diskuteres<sup>57</sup>. NSAID i kombination med ACE-hæmmere kan resultere i blodtrykstigning samt risiko for reduceret nyrefunktion hos især ældre<sup>57</sup> og samtidig behandling med NSAID, angiotensin II antagonist eller ACE-hæmmere og diuretika ser ud til at øge risikoen for alvorlig nyrepåvirkning betragteligt<sup>57-59</sup>.

Der har været diskuteret og er fortsat uklart, hvorvidt ibuprofen hæmmer den antitrombotiske virkning af lavdosis acetylsalicylsyre. Mekanismen formodes at være, at ibuprofen blokerer acetylsalicylsyres adgang til trombocytterne, hvis lægemidlerne indtages samtidigt. Det er endvidere ikke klart, om dette kun skulle gælde ibuprofen eller NSAIDs generelt<sup>57</sup>. Der ses en øget risiko for GI blødning ved samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre og andre NSAIDs, ligesom samtidig brug af trombocyttaggregationshæmmere såsom clopidogrel kan være forbundet med øget blødningsrisiko<sup>57</sup>. Samtidig behandling med serotonerge genoptagelseshæmmere (SSRIere) eller prednisolon og NSAIDs er endvidere også vist at øge risikoen for gastrointestinal blødning (farmakodynamisk interaktion)<sup>60,61</sup>.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

Patienter med akutte muskuloskeletale smerter er en heterogen gruppe. Topikalt administrerede NSAIDs kan for nogle patienter være en mulig behandlingsform til bevægeapparatsrelaterede gener. Dog er behandling med topikale NSAIDs forbundet med en mere omstændelig administration ifm. påsmøring af gel og creme. Plaster skal skiftes to gange dagligt, og kun et område kan behandles af gangen i maksimalt 7 dage<sup>62</sup>. Plastre kan på den ene side sikre compliance såfremt de bliver siddende. Omvendt kan denne administrationsform også give nedsat compliance eller effekt, i fald plastret falder af, hvilket der især er risiko for, hvis det anvendes over led. Endvidere bør plastret ikke deles og størrelsen gør, at denne behandlingsform ikke er egnet til smerter i eksempelvis hænder.

Nogle patienter vil foretrække oral formulering frem for topikal trods den højere risiko for alvorlige kardiovaskulære og/eller GI bivirkninger. Ved enkeltdosis behandling anses risikoen for kardiovaskulære og/eller GI bivirkninger for minimal.

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

være plaget af kvalme og opkastning i forbindelse med smerter, hvorfor rektal administration i dette tilfælde foretrækkes.

## Sammenfatning og rekommandationer

### Oralt administreret NSAID

Der blev ikke fundet evidens for klinisk relevant smertelindrende effekt eller bedring af funktionsevne ved behandling med oralt administrerede NSAIDs i gentagen dosering. Disse fund bygger på studier med behandlingsvarighed under 3 måneder i populationer med akutte muskuloskeletale smerter. Studierne der undersøgte gentagen dosering, undersøgte effekten på aggregeret niveau og således blev det ikke oplyst, hvilke præparater eller hvilke doseringer effektestimaterne byggede på.

Alle studier omhandlende effekten af en enkelt dosis oralt administreret NSAID identificeret gennem evidensgrundlaget, blev foretaget i en population med akutte postoperative smerter og således ikke direkte i den undersøgte patientpopulation, som dette baggrundsnotat omhandler. Akutte postoperative smerter, hovedsageligt ekstraktion af 3. molar fungerer som regulatorisk anbefalet smertemodell for milde til moderate akutte smertetilstande af somatisk karakter og det forventes at resultaterne kan ekstrapoleres til andre milde til moderate akutte smertetilstande af somatisk karakter, herunder akutte muskuloskeletale smerter. I evidensgrundlaget blev der fundet klinisk relevant reduktion af smerteintensitet af NSAIDs administreret som enkelt dosis sammenlignet med placebo i en population med akutte postoperative smerter.

Overordnet var ibuprofen, diclofenac, naproxen og celecoxib bedst undersøgt, mens data på etodolac, etoricoxib, lornoxicam og piroxicam var mere sparsomme. Der blev ikke fundet evidens for klinisk betydende forskelle i effekt eller bivirkningsprofil de orale NSAIDs imellem (ibuprofen, diclofenac, naproxen og celecoxib, etodolac, etoricoxib, lornoxicam, dexibuprofen og piroxicam). Der blev ikke identificeret puljede estimater for effekt og sikkerhed af tiaprofensyre, nabumeton, meloxicam eller tenoxicam.

Der blev ikke fundet data, der specifikt belyste risikoen for gastrointestinale blødninger og kardielle bivirkninger hos patienter med akutte muskuloskeletale smerter i evidensgrundlaget.

Risikoprofilen mht. GI blødning og kardiovaskulære bivirkninger (defineret som ikke-fatal myokardieinfarkt og ikke-fatal apopleksi) er opgjort i baggrundsnotatet vedr. kroniske nociceptive smerter og er fundet forskellig for de forskellige præparater. Mere specifikt findes at risikoen for kardiovaskulære hændelser og alvorlig blødning er øget hos patienter både med og uden eksisterende risikofaktorer for de to udfald, om end risikoen er størst hos patienter med eksisterende risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom og GI blødning. Hertil bemærkes, at behandling med diclofenac og celecoxib hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulær hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom kun bør iværksættes efter nøje overvejelse, mens alle NSAIDs er kontraindicerede hos patienter med aktuel GI blødning samt nyligt AMI (<6 mdr). Behandlingsvarighed har betydning for risikoen for at opleve bivirkninger, herunder for den absolutte risiko for alvorlige kardiovaskulære og/eller gastrointestinale bivirkninger. For gastrointestinale blødninger er det dog specialistgruppens erfaring, at begyndende erosioner ses efter 2 uger, og at der går 1 til 3 måneder, før der ses manifest ulcus. I forbindelse med kortvarig NSAID-behandling (<30 dage) må risikoen for gastrointestinale blødninger således overordnet betegnes som lav, om end det stadig uklart, hvor lang tids behandling der skal til, før risikoen

øges hos den enkelte patient. Derimod tyder observationelle studier på, at selv kortvarig behandling med NSAID (i nogle studier under en uge) er associeret til øget risiko for død og genindlæggelse efter myokardieinfarkt.

Grundet fravær af klinisk relevant effektstørrelse, samt bivirkningsprofil, er oralt administrerede NSAIDs kun rekommanderede til behandling af akutte muskuloskeletale smerter i særlige tilfælde. Det skal forstås således, at brug af NSAID generelt anbefales i lavest mulige dosis i kortest mulige varighed, evt. med samtidig ordination af relevant forebyggende behandling i forhold til GI bivirkninger.

Da evidensgrundlaget ikke tillader at fremhæve ét præparat frem for et andet, vælger specialistgruppen at fremhæve præparater, der generelt er klinisk erfaring med, men som sikkerhedsmæssigt er bedst undersøgte i populationer med kroniske nociceptive smerter. Således indplaceres ibuprofen, diclofenac, naproxen og celecoxib som værende rekommanderet i særlige tilfælde. Forventet effekt samt mulige bivirkninger bør drøftes med den enkelte patient forud for opstart af behandling.

Specialistgruppen lægger vægt på de maximale rekommanderede doser samt behandlingsvarighed, idet der samlet set er evidens for, at forekomsten af de alvorlige bivirkninger er tids- og dosisafhængig. Ved længerevarende behandlingsvarighed bør dosis således reduceres. På baggrund af begyndende stigning risiko for kardiovaskulære bivirkninger efter en uges NSAID behandling, bør patienter med behandlingskrævende smerteproblematik kun kortvarigt behandles med høje doser NSAID. Det må bero på et klinisk skøn, hvor lang tid patienten kan behandles med høj daglig NSAID dosis, men under alle omstændigheder bør dosis reduceres, når behandlingsvarigheden overstiger 14 dage (se Tabel 8 nedenfor):

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

I rekommandationerne vægter specialistgruppen samlet set de NSAIDs positivt, som er mest velbelyste. Dette gælder både for effekt og sikkerhed af lægemidlerne. Således finder specialistgruppen ikke, at der er grundlag for at rekommandere etodolac PO/IR, etoricoxib PO/IR, piroxicam PO/IR, tenoxicam PO/IR, tiaprofensyre PO/IR, dexibuprofen PO/IR, lornoxicam PO/IR, meloxicam PO/IR eller nabumeton PO/IR.

**Tabel 8: Opsummering af præparatvalg for de orale formuleringer af NSAIDs i henhold til risikofaktorer for GI blødning og hjertekarsygdom**

Patientens risiko <sup>a</sup>		Behandlingsvarighed	
GI risiko	CV risiko	0-14 dage	≥14 dage
Lav	Lav	ibuprofen ≤ 1800 mg per døgn naproxen ≤ 1000 mg per døgn diclofenac ≤ 200 mg per døgn celecoxib ≤ 400 mg per døgn	ibuprofen ≤ 1200 mg per døgn naproxen ≤ 1000 mg per døgn diclofenac ≤ 100 mg per døgn celecoxib ≤ 200 mg per døgn
Høj	Lav	diclofenac ≤ 200 mg per døgn celecoxib ≤ 400 mg per døgn	diclofenac ≤ 100 mg per døgn celecoxib ≤ 200 mg per døgn
Lav	Høj	ibuprofen ≤ 1200 mg per døgn naproxen ≤ 500 mg per døgn	ibuprofen ≤ 1200 mg per døgn naproxen ≤ 500 mg per døgn
Høj	Høj	Undgå orale NSAIDs om muligt  Alternativt: - topikale NSAIDs  - oral NSAID i lavest mulige dosis, kortest mulige varighed og med samtidig ordination af relevant forebyggende behandling i forhold til GI bivirkninger.	

Forkortelser: se ordliste.

<sup>a</sup> Der er ikke som led i denne NRL taget udgangspunkt i en specifik risikostrateringsalgoritme. Risikofaktorer for hjertekarsygdom er eksempelvis arteriel hypertension, hyperlipidæmi, diabetes eller tobaksrygning<sup>51</sup>. Risikofaktorer for ulcuskomplication ved NSAID-behandling er eksempelvis alder (specielt > 60 år), tidligere ulcus, tidligere ulcusblødning/-perforation, dyspepsi, anden systemsygdom (herunder særligt diabetes og hjertekarsygdom) og anden samtidig behandling (SSRI, trombocyttagregationshæmmere, AK-behandling, systemisk glukokortikoid)<sup>63</sup>.

### Rektalt administreret NSAID

Evidensgrundlaget indeholdt ikke data på rektalt administreret NSAID. I Danmark er diclofenac og naproxen markedsført til rektal administration. Disse lægemidler er ligeledes markedsført til oral administration i samme doser. På baggrund af identisk farmakokinetik og farmakodynamik af de aktive substanser, forventes effekt og sikkerhed på niveau med orale formuleringer, hvorfor rektalt administreret NSAID indplaceres på linje med tilsvarende orale formuleringer. Rektalt administreret NSAID indplaceres således som værende rekommanderet i særlige tilfælde, under de forholdsregler der er beskrevet i afsnittet ”oralt administreret NSAID” i sammenfatningen.

## Topikale (dermale) NSAIDs

I evidensgrundlaget blev der fundet belæg for klinisk relevant effektstørrelse af topikalt administreret diclofenac, ibuprofen eller piroxicam sammenlignet med placebo til patienter med lateral epicondylitis eller forstuvninger, forstrækninger, slag eller overbelastningsskader, baseret på NNTs rangerende mellem 4 og 5. Der ikke overbevisende evidens for klinisk betydende forskelle i effekten af topikalt administreret diclofenac, ibuprofen eller piroxicam. Der er ligeledes ikke evidens for klinisk relevant forskel i effekten af ibuprofen administreret som gel eller creme eller af diclofenac administreret som gel eller creme. Alvorlige bivirkninger blev kun rapporteret blandt diclofenac-behandlede, hvilket kan forklares af, at diclofenac er undersøgt i en større population. Generelt er sikkerheden af de forskellige topikalt administrerede NSAIDs høj, og disse præparater kan med fordel anvendes frem for oralt administrerede NSAIDs til behandling af overfladiske ledstrukturer, hvorfor alle præparater rekommanderes.

NSAID, ORALT, REKTALT OG TOPIKALT (DERMALT) ADMINISTREREDE			
Lægemiddel	Vurderet dosis per døgn		Kommentar
<b>Rekommanderet – Topikal administration</b>			
ibuprofen TD/gel <sup>c</sup>	450 mg (max 750 mg)		Dokumentation for effekt af klinisk relevant størrelse blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Præparaterne har få bivirkninger. Kan anvendes til behandling af smerter udgået fra overfladiske led/strukturer såsom fingerled.
ibuprofen TD/creme <sup>d</sup>	240 mg (max 800 mg)		
diclofenac TD/PL	140 mg (max 280 mg)		
diclofenac TD/gel <sup>a</sup>	60 mg (max 160 mg)		
piroxicam TD/gel <sup>b</sup>	15 mg (max 20 mg)		
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde – Oral administration (til patienter med lav GI risiko)</b>			
	<b>&lt;14 dages behandling</b>	<b>≥14 dages behandling</b>	Kan anvendes til patienter med og uden hjertekarsygdom, eller høj risiko herfor. Ved samtidig hjertekarsygdom, eller høj risiko herfor, dog max 1200 mg dagligt uanset behandlingsvarighed.
ibuprofen PO/IR	1200 mg (max 1800 mg)	1200 mg (max 1200 mg)	
ibuprofen PO/SR	1200 mg (max 1800 mg)	1200 mg (max 1200 mg)	
naproxen PO/IR	500 mg (max 1000 mg)	500 mg (max 1000 mg)	
naproxen PR/IR	500 mg (max 1000 mg)	500 mg (max 1000 mg)	
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde – Oral administration (til patienter uagtet GI risiko)</b>			
	<b>&lt;14 dages behandling</b>	<b>≥14 dages behandling</b>	Kan anvendes til patienter uden hjertekarsygdom eller høj risiko herfor
diclofenac PO/IR	100 mg (max 200 mg)	100 mg (max 100 mg)	
diclofenac PO/SR	100 mg (max 200 mg)	100 mg (max 100 mg)	
diclofenac PR/IR	100 mg (max 200 mg)	100 mg (max 100 mg)	
celecoxib PO/IR	200 mg (max 400 mg)	200 mg (max 200 mg)	
<b>Ikke rekommanderet – Oral administration</b>			
dexibuprofen PO/IR	600 mg (max 900 mg)		Manglende evidens eller sparsomt belyst i de vurderede doser, sammenlignet med lægemidler, som er rekommanderet i særlige tilfælde.
etodolac PO/IR	400 mg (max 600 mg)		
etoricoxib PO/IR	90 mg (max 120 mg)		
lornoxicam PO/IR	12 mg (max 24 mg)		
meloxicam PO/IR	7,5 mg (max 15 mg)		
nabumeton PO/IR	1000 mg (max 2000 mg)		
piroxicam PO/IR	20 mg (max 20 mg)		
tenoxicam PO/IR	20 mg (max 40 mg)		
tiaprofensyre PO/IR	300 mg (max 600 mg)		

Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PL plaster, PO oral, PR per rectum, SR slow release (langtidsvirkende formulering), SUPP suppositorium, TD transdermal

<sup>a</sup> 1 g gel indeholder 10mg diclofenacnatrium, <sup>b</sup> 1 g gel sv.t. 5 mg piroxicam, <sup>c</sup> 1 g gel indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %, <sup>d</sup> 1 g creme indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %



## Korttidsvirkende opioider

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgn dosis
morfin	PO/IR	30 mg	60 mg
oxycodon	PO/IR	12,5 mg – 20 mg	32,5 mg (25 mg – 40 mg)
tramadol	PO/IR	100 mg – 150 mg	250 mg (200 mg – 300 mg)
petidin	PO/IR	150 mg – 300 mg	450 mg (300 mg – 600 mg)
kodein	PO/IR	200 mg – 300 mg	500 mg (400 – 600 mg)
tapentadol	PO/IR	90 mg – 100 mg	190 mg (180 mg – 200 mg)

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

### Virkningsmekanisme

Opioider inddeles i rene agonister (morfin, oxycodon, petidin og kodein) og partielle agonister/antagonister (buprenorphin). Den opioidagonistiske effekt udøves på my-, kappa- og delta-receptorerne i varierende grad. Tramadol og tapentadol er såkaldte dual action agonister, som udover opioidagonistisk virkning også besidder monoaminerge egenskaber i form af hæmning af noradrenalinoptagelsen og tramadol endvidere via hæmning af serotoningoptagelsen og stimulering af serotoninfrigivelsen<sup>14,64</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 i den sammenhæng et prodrug. Kodein metaboliseres af CYP2D6 i leveren til norkodein, normorfin og ca. 10 % morfin<sup>65</sup>. CYP2D6 er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have en svagere smertestillende effekt af både tramadol og kodein ift. mennesker med fungerende CYP2D6<sup>14,64,65</sup>. Den maksimale daglige dosering for tramadol er 400 mg<sup>66</sup> og for kodein højst 200 mg dagligt<sup>65</sup> og ved doser ud over det, vil man være nødsaget til at skifte til et andet opioid ved behov for yderligere smertestillende virkning.

### Evidensgennemgang

#### Akutte muskuloskeletale smerter

Der er som led i evidensgennemgangen ikke identificeret relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af opioider til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat. Dette fravær af evidens bekræftes af flere kilder identificeret i evidensgennemgangen omhandlende netop opioider til forskellige akutte smertetilstande:

- 1) en guideline omhandlende ikke-invasive behandlinger til akutte, subakutte og kroniske lænderygsmarter (udgivet af *American College of Physicians* i 2017)<sup>45,67</sup> og som konkluderer, at effekten af opioider til akutte lænderygsmarter er ukendt (ingen relevante studier identificeret),
- 2) et systematisk review og metaanalyse, som omhandler opioider til akutte og kroniske lænderygsmarter og som konkluderer at der ikke er sufficente data til at drage konklusioner omkring opioiders virkning på akutte og subakutte lænderygsmarter<sup>68</sup>,
- 3) en guideline omhandlende opioider til behandling af akutte, subakutte og kroniske smerter samt postoperative smerter (udgivet af *American College of Occupational and Environmental Medicine* i 2014<sup>69</sup>) og
- 4) en amerikansk guideline omhandlende brug af opioider til kroniske non-maligne smerter<sup>70</sup>. Den amerikanske guideline<sup>70</sup> er sammen med en canadisk guideline<sup>71</sup> (ligeledes omhandlende brug af opioider til kroniske non-maligne smerter og som har dannet grundlag for udarbejdelse af [Sundhedsstyrelsens Nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter](#)) brugt som grundlag for besvarelse af det fokuserede spørgsmål vedr. afhængighed.

## Akutte postoperative smerter

I fravær af evidens vedr. akutte muskuloskeletale smerter rapporteres derfor også evidens fremkommet som led i den primære litteratursøgning vedrørende akutte postoperative smerter idet disse, om end ikke nødvendigvis muskuloskeletale, også er af nociceptiv karakter:

- 1) to opsummerende Cochrane Reviews omhandlende enkeltdosisstudier af analgetika til patienter med postoperative smerter<sup>20,21</sup>, hvori der henvises til data fra et Cochrane Review fra 2009 (oxycodon)<sup>72</sup>, et Cochrane Review fra 2010 (kodein)<sup>73</sup> og to metaanalyser af tramadol fra hhv. 1997<sup>74</sup> og 2002<sup>23</sup>. De to metaanalyser for tramadol er udført efter tilsvarende metoder som Cochrane Reviews, og datagrundlaget for de to metaanalyser udgør på nær et enkelt studie upublicerede data fra firmaerne bag markedsføringen af præparatet. Der skelnes i metaanalyserne ikke mellem tramadol PO/IR og PO/SR.
- 2) et narrativt review af oral oxycodon til akutte postoperative smerter fra 2017<sup>75</sup>, hvori der omtales to enkeltstudier fra hhv. 2008<sup>76</sup> og 2009<sup>77</sup> (tapentadol PO/IR og oxycodon PO/IR). Med narrativt review forstås i denne sammenhæng et review, som er blevet til på baggrund af en systematisk litteratursøgning, og som beskriver de inkluderede studier kvalitativt men ikke tillader en kvantitativ sammenligning de inkluderede studier imellem.
- 3) et narrativt review omhandlende tapentadol<sup>78</sup>, som omtaler yderligere et enkeltstudie (tapentadol PO/IR og oxycodon PO/IR)<sup>79</sup>.

## Reduktion i smerte

### Morfin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Oxycodon PO/IR

### Akutte postoperative smerter

Et Cochrane Review<sup>72</sup> fra 2009 finder for:

- oxycodon 5 mg PO/IR som enkeltdosis: tre studier af i alt 317 patienter med akutte postoperative smerter. Andelen af patienter, som oplevede mindst 50 % smertereduktion over 4 til 6 timer ved 5 mg oxycodon PO/IR som enkeltdosis var 25 % (39/157, spændvidde 13 % til 37 %) vs. 20 % ved placebo (32/160, spændvidde 11 % til 29 %) svarende til en relativ risiko for oxycodon 5 mg vs placebo på 1,3 (0,84 til 1,9), forskellen var ikke statistisk signifikant.
- oxycodon 15 mg PO/IR som enkeltdosis: to studier af i alt 228 patienter med akutte postoperative smerter. Andelen af patienter, som oplevede mindst 50% smertereduktion over 4 til 6 timer ved 15 mg oxycodon PO/IR var 54 % (61/113, spændvidde 47 % til 73 %) vs. 32 % ved placebo (37/115, spændvidde 30 % til 33 %), svarende til NNT på 5 (3 til 11).

Reduktion af smerter er endvidere opgjort i tre studier<sup>76,77,79</sup> af oxycodon PO/IR vs. tapentadol PO/IR hos patienter med akutte postoperative smerter, gentagen dosering, se under tapentadol PO/IR for gennemgang af evidensen

## Tramadol PO/IR

### Akutte postoperative smerter

I en metaanalyse af data fra i alt 3453 patienter med moderate eller svære smerter efter enten kirurgi eller tandudtrækning<sup>74</sup> indgår data for enkeltdosering af tramadol 50 mg (n = 409), tramadol 75 mg (n = 281), tramadol 100 mg (n = 468), tramadol 150 mg (n = 279), tramadol 200 mg (n = 50) og placebo (n = 695). Metaanalysen opgør andelen med mindst 50 % smertereduktion efter 6 timer, skelner ikke mellem om tramadol er formuleret som PO/IR eller PO/SR, ligesom resultaterne ej heller opgøres efter patienternes evne til at omsætte lægemidler gennem enzymet CYP2D6. Idet patienter, der ikke besidder en normalt fungerende udgave af det gen, der koder for enzymet CYP2D6, forventes at have ringe eller ingen smertestillende effekt af tramadol, betyder dette, at nedenstående resultater vil påvirkes i retning af større NNT. Resultaterne af metaanalysen er opsummeret i nedenstående Tabel 9.

**Tabel 9: Smertereduktion ved enkeltdosering af tablet tramadol (varierende doser) vs. placebo til patienter med postoperative smerter opgjort efter 6 timer<sup>74</sup>**

		Mindst 50 % smertereduktion			
		Tramadol	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	NNT (95 % KI)
Tandekst reaktion	tramadol 50 mg	41/246	13/225	2,9 (1,6 til 5,2)	10 (7 til 19)
	tramadol 75 mg	16/95	6/95	2,7 (1,1 til 6,5)	10 (5 til 65)
	tramadol 100 mg	89/300	22/278	3,8 (2,4 til 5,8)	5 (4 til 7)
	tramadol 150 mg	29/95	6/95	4,8 (2,1 til 11,1)	5 (3 til 8)
Efter kirurgi	tramadol 50 mg	38/163	13/136	2,4 (1,4 til 4,4)	8 (5 til 18)
	tramadol 75 mg	74/186	31/187	2,4 (1,7 til 3,5)	5 (4 til 7)
	tramadol 100 mg	51/168	13/136	3,2 (1,8 til 5,6)	5 (4 til 9)
	tramadol 150 mg	106/184	31/187	3,5 (2,5 til 4,9)	3 (2 til 4)

**Forkortelser**

KI konfidensinterval, NNT number needed to treat

**Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)**

- for patienter i behandling med tramadol 50 mg som engangsdosis oplevede 190 % flere (i bedste fald 420 % flere, i værste fald 60 % flere) mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med placebo og svarer til at for hver gang 10 patienter (i bedste fald 7, i værste fald 19) behandles vil 1 mere opleve mindst 50 % smertereduktion

**Petidin PO/IR**

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

**Kodein PO/IR****Akutte postoperative smerter**

I et Cochrane Review<sup>73</sup> fra 2010 omhandlende kodein som enkeltdosis til patienter med akutte postoperative smerter (moderat til svær sværhedsgrad, varierende ætiologi), indgik data fra i alt 35 dobbeltblindede, randomiserede kontrollerede studier (n = 1223 for kodein 60 mg, n = 27 for kodein 90 mg og n = 1252 for placebo).

Efter dental eller oral kirurgi var andelen af patienter med mindst 50 % smertelindring efter 4 til 6 timer 14 % (79/573) for kodein 60 mg og 9 % (52/573) for placebo svarende til en relativ fordel ved kodein vs. placebo på 1,5 (1,1 til 2,1), forskellen var statistisk signifikant og svarer til NNT på 21 (12 til 96).

Efter anden kirurgi (herunder episiotomi, kejsersnit, andre gynækologiske procedurer, urogenital kirurgi, appendektomi, cholecystektomi eller herniotomi) var andelen af patienter med mindst 50 % smertelindring over 4 til 6 timer 37 % (232/262) for kodein 60 mg og 25 % (157/639) for placebo svarende til en relativ fordel ved kodein vs. placebo på 1,5 (1,3 til 1,8) og NNT 8 (6 til 13).

Ift. fortolkning af NNT bemærkes, at resultaterne ikke er opgjort efter patienternes evne til at omsætte lægemidler gennem enzymet CYP2D6. Idet patienter, der ikke besidder en normalt fungerende udgave af det gen, der koder for enzymet CYP2D6, ikke kan omsætte kodein til den

aktive metabolit morfin, betyder dette, at ovenstående resultater vil påvirkes i retning af større NNT.

### Tapentadol PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 269 patienter randomiseret til tapentadol PO/IR 50 mg (n = 67), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 68), oxycodon PO/IR 10 mg (n = 67) eller placebo (n = 67) med dosering hver 4. til 6. time fra første postoperative dag og 72 timer frem<sup>76</sup>. Målt på 4. postoperative dag var den gennemsnitlige smerteintensitet over 24 timer målt på en NRS 68,8 for tapentadol PO/IR 50 mg, 65,7 for tapentadol PO/IR 100 mg, 67,5 for oxycodon PO/IR 10 mg og 88,6 for placebo. Forskellen sammenlignet med placebo for alle tre aktive behandlingsarme var statistisk signifikant og klinisk relevant.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 901 patienter randomiseret til placebo (n = 69), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 275), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 278) eller oxycodon PO/IR 10 mg (n = 279) med dosering hver 4. til 6. time fra første postoperative dag og 72 timer frem<sup>77</sup>. Andelen af patienterne som rapporterede mindst 50 % reduktion i smerteintensitet efter 48 timer var som følger: placebo (47,8 %), tapentadol PO/IR 50 mg (64,7 %), tapentadol PO/IR 75 mg (64,4 %) og oxycodon PO/IR 10 mg (64,4 %). Forskellene for de aktive behandlingsarme var statistisk signifikant forskellige fra placebo svarende til NNT'er på 6 for alle tre aktive arme.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 603 patienter randomiseret til placebo (n = 120), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 119), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 120) eller oxycodon PO/IR 15 mg (n = 125) med dosering hver 4. til 6. time fra første postoperative dag og 72 timer frem, hvorefter 428 patienter fortsatte i en open-label fase med tapentadol PO/IR 50 mg eller 100 mg<sup>79</sup>. Andelen af patienter som rapporterede mindst 50 % reduktion i smerteintensitet efter 48 timer var som følger: placebo (30,0 %), tapentadol PO/IR 50 mg (58,0 %), tapentadol PO/IR 75 mg (56,7 %), tapentadol PO/IR (70,3 %) og oxycodon PO/IR 15 mg (72,8 %). Forskellene for de aktive behandlingsarme var statistisk signifikant forskellige fra placebo.

### Funktionsevne

#### Morfin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### Oxycodon PO/IR

##### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>72</sup> fra 2009 omhandlende oxycodon som enkelt dosering til akutte postoperative smerter er dette udfald ikke opgjort systematisk.

#### Tramadol PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Petidin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Kodein PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Tapentadol PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Alvorlig bivirkning

### Morfin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Oxycodon PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>72</sup> fra 2009 omhandlende oxycodon til akutte postoperative smerter var der generelt sparsom rapportering af bivirkninger i de i alt 20 inkluderede studier (2641 deltagere). For alvorlige bivirkninger blev der i et enkelt studie (Gimbel et al, 2004) rapporteret 2 alvorlige bivirkninger blandt i alt 300 patienter som havde fået udført enten total hoftealloplastik eller knæalloplastik, men det blev ikke anført i hvilken behandlingsarm de forekom (5 arme: oxycodon 10 mg PO/IR, oxymorphon 10 mg, oxymorphon 20 mg, oxymorphon 30 mg, placebo). Alvorlig bivirkning er endvidere opgjort i to studier<sup>77,79</sup> af oxycodon PO/IR vs. tapentadol PO/IR hos patienter med akutte postoperative smerter, gentagen dosering, se under tapentadol PO/IR for yderligere detaljer.

### Tramadol PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review fra 2015<sup>21</sup> omhandlende enkeltdosis-studier af orale analgetika til akutte postoperative smerter fremgår, at der ikke er lavet Cochrane Reviews for tramadol men at der findes to metaanalyser udført efter tilsvarende metoder<sup>23,74</sup>, hvori der indgår data for sammenligningen mellem tramadol og placebo. Datagrundlaget for de to metaanalyser er på nær et enkelt studie upublicerede data fra firmaerne. Det fremgår ikke om der er tale om tramadol PO/IR eller PO/SR. Andelen med alvorlige bivirkninger i de to metaanalyser er ikke eksplicit opgjort – dog er der i metaanalysen af Edwards *et al*<sup>23</sup> anført, at blandt patienter med smerter efter tandudtrækning (n = 1376) var stort set alle bivirkninger af mild eller moderat sværhedsgrad, og alle svandt efterfølgende.

### Petidin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Kodein PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>73</sup> fra 2010 omhandlende kodein som enkelt dosis til patienter med akutte postoperative smerter indgik data fra i alt 35 dobbeltblindede, randomiserede kontrollerede studier (n = 1223 for kodein 60 mg, n = 27 for kodein 90 mg og n = 1252 for placebo) blandt patienter med moderate til svære postoperative smerter. Data omkring bivirkninger var generelt enten slet ikke rapporteret (17 studier), rapporteret men på en uanvendelig måde (6 studier) eller utilstrækkeligt rapporteret (12 studier). Ingen studier rapporterede alvorlige bivirkninger om end et enkelt studie (van Steenberghe, 1986) beskrev at hhv. 1 patient som fik kodein 60 mg og 1 patient som fik placebo 'måtte søge akut lægehjælp efter at have taget medicinen'.

### Tapentadol PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret, dobbeltblindet studie, hvor 901 patienter blev randomiseret til enten placebo (n = 69), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 275), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 278) eller oxycodon PO/IR 10 mg (n = 279) med dosering hver 4. til 6. time fra dag 1 efter operationen og 72 timer frem, forekom 1 alvorlig bivirkning for oxycodon PO/IR (dyb venetrombose)<sup>77</sup>.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie, hvor 603 patienter blev randomiseret til placebo (n = 120), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 119), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 120), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 118) eller oxycodon PO/IR 15 mg (n = 125) med dosering hver 4. til 6. time fra første postoperative dag og 72 timer frem og efterfølgende mulighed for at fortsætte i en open-label fase med tapentadol, forekom 4 alvorlige bivirkninger (1 supraventrikulær takykardi i placebo-armen, 1 transitorisk cerebral iskæmi i placebo-armen, 1 abdominalsmerter for tapentadol PO/IR 50 mg, 1 viral myocarditis med kardiell inkompenstation og pneumoni for tapentadol PO/IR 75 mg<sup>79</sup>).

## Ophør med behandling pga. bivirkninger

### Morfin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Oxycodon PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>72</sup> fra 2009 omhandlende oxycodon til akutte postoperative smerter var ophør med behandling pga. bivirkninger generelt sjældent forekommende, hvortil bemærkes, at dette dog også kun var belyst i studier af op til 2 dages varighed. I et enkelt dosisstudie (Singla, 2005), var der 1 tilfælde af ophør med behandling (pga. opkastning) ud af 52 (oxycodon 5 mg PO/IR, enkelt dosis) vs. 0 ud af 60 (placebo). I et andet studie som indeholdt både en fase med

enkeldosis og en fase med gentagen dosering varende op til 48 timer (Gimbel *et al*, 2004) var der 2 tilfælde af ophør med behandling pga. ikke nærmere specificerede bivirkninger ud af 57 (placebo) og 0/60 for oxycodon 10 mg (det fremgår ikke om ophør med behandling pga. bivirkninger forekom under studiets enkeldosis-del eller ved gentagen dosering). Ophør med behandling pga. bivirkninger er endvidere opgjort i tre studier<sup>76,77,79</sup> af oxycodon PO/IR vs. tapentadol PO/IR hos patienter med akutte postoperative smerter, gentagen dosering, se under tapentadol PO/IR for yderligere detaljer.

## Tramadol PO/IR

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review fra 2015<sup>21</sup> omhandlende enkelt-dosis-studier af orale analgetika til akutte postoperative smerter fremgår, at der ikke er lavet Cochrane Reviews for tramadol, men at der findes to metaanalyser udført efter tilsvarende metoder<sup>23,74</sup>, hvori der indgår data for sammenligningen mellem tramadol og placebo. Datagrundlaget for de to metaanalyser er på nær et enkelt studie upublicerede data fra firmaerne. Det fremgår ikke, om der er tale om tramadol PO/IR eller PO/SR. Andelen med ophør med behandling pga. bivirkninger er ikke opgjort i metaanalysen af Moore *et al*<sup>74</sup>. I metaanalysen af Edwards *et al*<sup>23</sup> er anført, at blandt patienter med smerter efter tandudtrækning (n = 1376) hørte ikke mere end 3 patienter op med behandling pga. bivirkninger per behandlingsarm (størrelsen af de enkelte behandlingsarme var mellem 337 og 340).

## Petidin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Kodein PO/IR

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>73</sup> fra 2010 omhandlende kodein som enkelt-dosis til patienter med akutte postoperative smerter indgik data fra i alt 35 dobbeltblindede, randomiserede kontrollerede studier (n = 1223 for kodein 60 mg, n = 27 for kodein 90 mg og n = 1252 for placebo) blandt patienter med moderate til svære postoperative smerter. Data for bivirkninger er generelt sparsomt rapporteret og ophør med behandling pga. bivirkninger er kun rapporteret i et enkelt studie (Sunshine *et al*, 1988) for 2 patienter, der fik placebo.

## Tapentadol PO/IR

### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret, dobbeltblindet studie<sup>76</sup> blev 269 patienter randomiseret til enten tapentadol PO/IR 50 mg (n = 67), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 68), oxycodon PO/IR 10 mg (n = 67) eller placebo (n = 67) hver 4. til 6. time fra dag 1 efter operationen og 72 timer frem. Ophør med behandling pga. bivirkninger forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (n = 0), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 2), oxycodon PO/IR 10 mg (n = 3) og placebo (n = 0).



I et randomiseret, dobbeltblindet studie<sup>77</sup> blev 901 patienter randomiseret til enten placebo (n = 69), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 275), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 278) eller oxycodon PO/IR 10 mg (n = 279) med dosering hver 4. til 6. time fra dag 1 efter operationen og 72 timer frem. Ophør med behandling pga. bivirkninger forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (1,1 %), tapentadol PO/IR 75 mg (2,9 %), oxycodon PO/IR 10 mg (1,8 %) og placebo (1,4 %).

I et randomiseret, dobbeltblindet studie<sup>79</sup> blev 603 patienter randomiseret til placebo (n = 120), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 119), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 120), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 118) eller oxycodon PO/IR 15 mg (n = 125) med dosering hver 4. til 6. time fra første postoperative dag og 72 timer frem og efterfølgende mulighed for at fortsætte i en open-label fase med tapentadol, var der 13 tilfælde af ophør med behandling pga. bivirkninger (1 placebo, 4 tapentadol PO/IR 50 mg, 6 tapentadol PO/IR 75 mg, 2 oxycodon PO/IR 15 mg).

Sammenfattende kan for forekomsten af ophør med behandling pga. bivirkninger opsummeres, at dette generelt er sparsomt eller slet ikke rapporteret og hvor belyst er dette primært på baggrund af enkeltdosisstudier, hvor forekomsten af bivirkninger må forventes at være mindre end ved gentagen dosering. For de lægemidler, hvor der blev identificeret evidens, var der generelt få der ophørte med behandling pga. bivirkninger på såvel opioid som placebo. Overordnet er data for sparsomme til at sige noget meningsfyldt om en eventuel forskel i ophør med behandling pga. bivirkninger ift. både placebo og de enkelte opioider imellem.

## Døsighed

### Morfin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Oxycodon PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>72</sup> fra 2009 omhandlende oxycodon som enkeltdosering til akutte postoperative smerter er dette udfald ikke opgjort systematisk. Det er dog beskrevet, at sværhedsgraden af de beskrevne bivirkninger generelt var mild til moderat og overvejende i form af kvalme, opkast og svimmelhed. Forekomsten af døsighed er endvidere opgjort i tre studier<sup>76,77,79</sup> af oxycodon PO/IR vs. tapentadol PO/IR hos patienter med akutte postoperative smerter, gentagen dosering, se under tapentadol PO/IR for yderligere.

### Tramadol PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review fra 2015<sup>21</sup> omhandlende enkeltdosis-studier af orale analgetika til akutte postoperative smerter fremgår, at der ikke er lavet Cochrane Reviews for tramadol, men at der findes to metaanalyser udført efter tilsvarende metoder<sup>23,74</sup>, hvori der indgår data for sammenligningen mellem tramadol og placebo. Datagrundlaget for de to metaanalyser er på nær et enkelt studie upublicerede data fra firmaerne. Det fremgår ikke, om der er tale om tramadol PO/IR eller PO/SR. I metaanalysen af Edwards *et al*<sup>23</sup> er anført, at blandt patienter med smerter

efter tandudtrækning forekom døsigthed blandt 5/340 for tramadol 75 mg sammenholdt med 0/337 for placebo svarende til en relativ risiko på 10 (0,6 til 82), forskellen var ikke statistisk signifikant.

I metaanalysen af Moore et al<sup>74</sup> forekom døsigthed blandt ca 6 % (placebo), 10 % (tramadol 50 mg), 5 % (tramadol 75 mg), 15 % (tramadol 100 mg), 22 % (tramadol 150 mg) ved smerter efter tandekstraktion og blandt ca 8 % (placebo), 8 % (tramadol 50 mg), 8 % (tramadol 75 mg), 25 % (tramadol 100 mg), 9 % (tramadol 150 mg) ved smerter efter kirurgi (alle tal aflæst manuelt fra graf, nævner eller tæller ej anført).

### Petidin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Kodein PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

Data for bivirkninger er generelt sparsomt rapporteret og døsigthed er ikke analyseret systematisk<sup>73</sup>.

### Tapentadol PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 269 patienter randomiseret til enten tapentadol PO/IR 50 mg (n = 67), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 68), oxycodon PO/IR 10 mg (n = 67) eller placebo (n = 67) hver 4. til 6. time fra dag 1 efter operationen og 72 timer frem<sup>76</sup>. Døsigthed forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (2/67, 3 %), tapentadol PO/IR 100 mg (25/68, 36,8 %), oxycodon PO/IR 10 mg (18/67, 26,9 %) og placebo (5/67, 7,5 %).

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 901 patienter randomiseret til enten placebo (n = 69), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 275), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 278) eller oxycodon PO/IR 10 mg (n = 279) med dosering hver 4. til 6. time fra dag 1 efter operationen og 72 timer frem<sup>77</sup>. Døsigthed forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (20/275, 7 %), tapentadol PO/IR 75 mg (37/278, 13 %), oxycodon PO/IR 10 mg (33/279, 12 %) og placebo (2/69, 3 %).

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 603 patienter randomiseret til placebo (n = 120), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 119), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 120), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 118) eller oxycodon PO/IR 15 mg (n = 125) med dosering hver 4. til 6. time fra første postoperative dag og 72 timer frem og efterfølgende mulighed for at fortsætte i en open-label fase med tapentadol<sup>79</sup>. Døsigthed forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (14/119, 12 %), tapentadol PO/IR 75 mg (16/120, 13 %), tapentadol PO/IR 100 mg (25/118, 21%), oxycodon PO/IR 15 mg (13/125, 10 %) og placebo (1/120, 1 %).

## Obstipation

### Morfin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Oxycodon PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review<sup>72</sup> fra 2009 omhandlende oxycodon som enkelt dosering til akutte postoperative smerter er dette udfald ikke opgjort systematisk. Det er dog beskrevet, at sværhedsgraden af de beskrevne bivirkninger generelt var mild til moderat og overvejende i form af kvalme, opkast og svimmelhed. Forekomsten af obstipation er endvidere opgjort i tre studier<sup>76,77,79</sup> af oxycodon PO/IR vs. tapentadol PO/IR hos patienter med akutte postoperative smerter, gentagen dosering, se under tapentadol PO/IR for yderligere information.

### Tramadol PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Petidin PO/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Kodein PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

Data for bivirkninger er generelt sparsomt rapporteret, og obstipation er ikke opgjort systematisk<sup>73</sup>.

### Tapentadol PO/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 269 patienter randomiseret til enten tapentadol PO/IR 50 mg (n = 67), tapentadol PO/IR 100 mg (n = 68), oxycodon PO/IR 10 mg (n = 67) eller placebo (n = 67) hver 4. til 6. time fra dag 1 efter operationen og 72 timer frem<sup>76</sup>. Obstipation forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (4/67, 6,0 %), tapentadol PO/IR 100 mg (5/68, 7,4 %), oxycodon PO/IR 10 mg (12/67, 17,9 %) og placebo (1/67, 1,5 %).

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 901 patienter randomiseret til enten placebo (n = 69), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 275), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 278) eller oxycodon PO/IR 10 mg (n = 279) med dosering hver 4. til 6. time fra dag 1 efter operationen og 72 timer frem<sup>77</sup>. Obstipation forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (22/275, 8 %), tapentadol PO/IR 75 mg (15/278, 5 %), oxycodon PO/IR 10 mg (31/279, 11 %) og placebo (1/69, 1 %).

I et randomiseret, dobbeltblindet studie blev 603 patienter randomiseret til placebo (n = 120), tapentadol PO/IR 50 mg (n = 119), tapentadol PO/IR 75 mg (n = 120) eller oxycodon

PO/IR 15 mg (n = 125) med dosering hver 4. til 6. time fra første postoperative dag og 72 timer frem og efterfølgende mulighed for at fortsætte i en open-label fase med tapentadol<sup>79</sup>.

Obstipation forekom som følger: tapentadol PO/IR 50 mg (8/119, 7 %), tapentadol PO/IR 75 mg (1/120, 1 %), tapentadol PO/IR 100 mg (12/118, 10 %), oxycodon PO/IR 15 mg (19/125, 15 %) og placebo (1/120, 1 %).

## Afhængighed

Afhængighed er ikke adresseret i den evidens, der er identificeret som led i evidensgennemgangen for dette baggrundsnotat. Evidensen for afhængighed ved brug af opioider er gennemgået som led i et tidligere publiceret baggrundsnotat ved den Nationale Rekommandationsliste ([kroniske nociceptive smerter](#)). Som led heri indgår to guidelines for behandling med opioider fra henholdsvis Canada<sup>71</sup> og USA<sup>70</sup>, hvori afhængighed ved kroniske ikke-maligne smertetilstande belyses. 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 guideline<sup>71</sup> 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 guideline<sup>70</sup> omtales et kohortestudie<sup>80</sup>, 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 sandsynligheder for afhængighed opgjort efter gennemsnitlig daglig dosering (lav, mellem eller høj dosering defineret som henholdsvis 1 mg til 36 mg morfinækvivalenter, 36 mg til 120 mg morfinækvivalenter og > 120 mg morfinækvivalenter) og varighed (akut eller kronisk defineret som henholdsvis 1 til 90 dage og  $\geq 91$  dage):
  - o lav dosis/akut: 3 gange øget (OR 3,03, 95 % KI 2,32 til 3,95)
  - o lav dosis/kronisk: 15 gange øget (OR 14,92, 95 % KI 10,38 til 21,46)
  - o medium dosis/akut: 3 gange øget (OR 2,80, 95 % KI 2,12 til 3,71)
  - o medium dosis/kronisk: 29 gange øget (OR 28,69, 95 % KI 20,02 til 41,13)
  - o høj dosis/akut: 3 gange øget (OR 3,10, 95 % KI 1,67 til 5,77)
  - o høj dosis/kronisk: 123 gange øget (OR 122,45, 95 % KI 72,79 til 205,99<sup>80</sup>)
- Desuden refereres studier af 'fair quality', som rapporterer prævalenser for afhængighed mellem 3 % og 31 % i primærsektoren<sup>81-84</sup> og mellem 2 % og 14 % i smerteklinikker<sup>85,86</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 (med mindre der iværksættes akut diagnostik og klinisk opfølgning), stærkt nedsat leverfunktion, alvorlig respirationsinsufficiens, 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*)<sup>65</sup>. Der henvises til de respektive produktresuméer for præparatspecifikke kontraindikationer<sup>65,66,87-90</sup>. 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. Af de respektive produktresuméer for de korttidsvirkende opioider fremgår følgende advarsler og forsigtighedsforanstaltninger hos patienter med nedsat nyrefunktion:

- morfin PO/IR<sup>87</sup>: bør anvendes med største forsigtighed i reducerede doser til patienter med nedsat nyrefunktion. Ved udtalt nyresvigt vil der ved gentagen tilførsel ske en akkumulering af den aktive metabolit morphin-6-glucoronid, som har lang halveringstid.
- oxycodon PO/IR<sup>88</sup>: der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.
- tramadol PO/IR<sup>66</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/IR<sup>90</sup>: dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er ikke udført kontrollerede effektundersøgelser med tapentadol PO/IR hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, og præparatet bør derfor ikke anvendes til denne population.
- petidin PO/IR<sup>89</sup>: Dosisreduktion er nødvendig ved moderat og svært nedsat nyrefunktion. På grund af akkumulering af metabolitten norpethidin bør gentagne doser undgås til patienter med nedsat nyrefunktion.
- kodein PO/IR<sup>65</sup>: dosisjustering er nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

Det er specialistgruppens samlede vurdering, at der til trods for de anførte mindre forskelle i de enkelte opioiders produktresuméer, ikke på det foreliggende 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, herunder at det er vigtigt at huske på behovet for dosisjustering ved progredierende nyreinsufficiens. For konkrete doseringsanvisninger ved nedsat nyrefunktion henvises til Smerteguiden udarbejdet i samarbejdet mellem regionernes lægemiddelenheder og IRF i Sundhedsstyrelsen<sup>54</sup>.

## 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. Der bør ligeledes udvises forsigtighed ved samtidig behandling med medicinsk cannabis<sup>91</sup>.

### Farmakokinetiske interaktioner og serotonergt syndrom

Oxycodon og tramadol metaboliseres primært af både CYP3A4 og CYP2D6 (for tramadol gælder dog, at den aktive metabolit omsættes via CYP2D6) og kodein primært af CYP2D6. Således er der mulighed for interaktion med andre lægemidler, der enten hæmmer eller inducerer de pågældende enzymer. Dog bemærkes, at interaktionspotentialet for oxycodon ved samtidig indgift af ensidige hæmmere af hhv. CYP3A4 eller CYP2D6 ikke forventes klinisk betydende, idet den modsatte omsætningsvej til dels vil overtage omsætningen<sup>92</sup>. Stærke induktorer af CYP3A4 er fx rifampicin og carbamazepin, stærke hæmmere af CYP3A4 er fx erythromycin, clarithromycin og HIV-proteasehæmmere og stærke hæmmere af CYP2D6 er 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. Petidin, morfin og tapentadol metaboliseres ikke i væsentligt omfang af CYP-enzymet<sup>25</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 noradrenalin genoptagelses hæmmere (SNRI), monoaminoxidase (MAO)-hæmmere og tricykliske antidepressiva (TCA)<sup>57</sup>. Risikoen er formentlig størst ved brug af opioider, der i sig selv hæmmer serotoningenoptagelsen (dual action agonister: tramadol og tapentadol), men er også beskrevet ved andre opioider (fx oxycodon og fentanyl)<sup>57</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 og kodein (CYP2D6 poor metabolizers)<sup>14</sup>, og visse lægemidler hæmmer CYP2D6, herunder en del psykofarmaka, fx chlorpromazin, clomipramin, fluoxetin, haloperidol, levomepromazin, paroxetin og risperidon<sup>93</sup>, hvoraf fluoxetin og paroxetin i sig selv hæmmer serotoningenoptagelse, og derigennem yderligere øger risikoen for serotonerge bivirkninger. Patienter som er såkaldte CYP2D6 poor metabolizers vil således forventes at have svagere smertestillende effekt af både kodein og tramadol. 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 morfin<sup>65</sup>.

## 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 vtil 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>94</sup>.

## Sammenfatning og rekommandationer for korttidsvirkende opioider

Der er i evidensgrundlaget ikke identificeret studier, hvor brug af korttidsvirkende opioider til patienter med akutte muskuloskeletale smertetilstande undersøges. I fravær af dette er rekommandationerne formuleret på baggrund af dels evidens fra postoperative smerter, som også er en nociceptiv smertetilstand, dels på baggrund af specialistgruppens kliniske erfaring.

Det er specialistgruppens erfaring, at opioider særligt finder anvendelse i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter af moderat til svær karakter med en formodet degenerativ komponent herunder, at der er størst klinisk erfaring med anvendelse af morfin, oxycodon og tramadol, mens den kliniske erfaring er sparsom for tapentadol til indikationen akutte muskuloskeletale smerter.

Ca 10 % af normalbefolkningen besidder en genetisk variant af det lægemiddelomsættende enzym CYP2D6, som gør, at de forventes at have meget ringe eller ingen smertestillende effekt af kodein eller tramadol.

Bivirkninger er generelt sparsomt opgjort i evidensgrundlaget, men der er blandt de identificerede studier ikke fundet evidens for, at bivirkningsprofilen er forskellig de enkelte opioider imellem i en grad, som giver anledning til i denne sammenhæng at fremhæve et opioid frem for et andet.

Alle opioider har potentiale for afhængighed og patienter i behandling med opioider bør følges tæt og systematisk. For anbefalinger herom henvises til [Smerteguiden](#) (udarbejdet i samarbejdet mellem regionernes lægemiddelenheder og IRF i Sundhedsstyrelsen), [Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler](#) samt den [nationale kliniske retningslinje vedr. systematisk opfølgning af patienter i behandling med opioider for non-maligne smerter](#) udarbejdet af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) i samarbejde med repræsentanter fra en række videnskabelige selskaber.

Behandling med opioider bør suppleres med laksantia for at modvirke obstipation.

For patienter med akutte muskuloskeletale smerter finder specialistgruppen således, at der er grundlag for at rekommandere morfin, oxycodon og tramadol. For sidstnævnte bemærkes, at nogle patienter vil have ringe smertestillende effekt af behandlingen pga. manglende evne til at omsætte tramadol, at der er risiko for serotonerge bivirkninger, samt at der ved behov for smertestillende virkning udover hvad der kan opnås ved 400 mg tramadol dagligt vil være

behov for skift til et andet opioid. Petidin er ikke belyst i evidensgrundlaget og specialistgruppen finder ikke, at det har plads i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter pga. risiko for neurotoksiske bivirkninger. Kodein rekommanderes ikke, idet der er sparsom dokumentation for en klinisk relevant effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter.

Overordnet finder specialistgruppen, at brug af korttidsvirkende opioider til patienter med akutte muskuloskeletale smerter ikke har en plads udover få dages behandling. Hvis behovet for smertestillende behandling med opioider varer ud over en uge, bør man omlægge til langtidsvirkende opioider og forventes det ved opstart af behandling med opioider, at behandlingen vil vare ud over 1 uge, anbefales at opstarte behandlingen med langtidsvirkende opioider.

<b>KORTTIDSVIRKENDE OPIOIDER</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
morfin PO/IR	60 mg	Start med langtidsvirkende opioider, hvis behandlingen forventes at vare over en uge. Start kun med korttidsvirkende opioider, hvis behandlingen forventes at vare få dage; ved fortsat behandlingsbehov omlæg til langtidsvirkende opioider inden for en uge.
oxycodon PO/IR	32,5 mg (25 mg – 40 mg)	
tramadol PO/IR	250 mg (200 mg – 300 mg)	Start med langtidsvirkende opioider, hvis behandlingen forventes at vare over en uge. Start kun med korttidsvirkende opioider, hvis behandlingen forventes at vare få dage; ved fortsat behandlingsbehov omlæg til langtidsvirkende opioider inden for en uge. Skift til andet rekommanderet opioid ved behov for daglige doser over 400 mg. Risiko for serotonerge bivirkninger. Ca 10 % af befolkningen kan ikke omsætte tramadol og forventes derfor at have ringe smertestillende effekt heraf.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
tapentadol PO/IR	190 mg (180 mg – 200 mg)	Evidens for effekt ved akutte postoperative smerter, men sparsom klinisk erfaring for anvendelse ved akutte muskuloskeletale smerter. Kan anvendes i særlige tilfælde, hvor rekommanderede opioider ikke har effekt eller har resulteret i intolerable bivirkninger.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
petidin PO/IR	450 mg (300 mg – 600 mg)	Pga. risiko for neurotoxicitet
kodein PO/IR	500 mg (400 mg – 600 mg)	Sparsom dokumentation for klinisk relevant effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Ca 10 % af befolkningen kan ikke omsætte kodein og forventes derfor at have ringe smertestillende effekt heraf.
Forkortelser: IR korttidsvirkende, PO oral.		
<sup>a</sup> Der er ikke tale om konkret dosisvejledning til behandling. For opioider anføres ækvianalgetiske døgndoser, som er fastsat med udgangspunkt i fire eksisterende opgørelser, der indeholder tabeller over morfinækvivalens <sup>13-16</sup> 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.		



## Langtidsvirkende opioider

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administration sform/formuleri ng	Vurderet dosis	
		Ækvivalgetisk dosis	Ækvivalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30 mg	60 mg
oxycodon	PO/SR	12,5 mg – 20 mg	32,5 mg (25 mg – 40 mg)
fentanyl <sup>a</sup>	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorphin <sup>a</sup>	SL/IR <sup>b</sup>	0,4 mg – 0,6 mg	1,0 mg (0,8 mg – 1,2 mg)
	TD/PL	15 µg/time – 30 µg/time	45 µg/time (30 µg/time – 60 µg/time <sup>c</sup> )
tramadol	PO/SR	100 – 150 mg	250 mg (200 mg – 300 mg)

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

<sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens. <sup>b</sup> Buprenorphin resorbler 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 buprenorphinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

### Virkningsmekanisme

Opioider inddeles i rene agonister (morfin, hydromorfon, oxycodon, fentanyl) og partielle agonister/antagonister (buprenorphin). Den opioidagonistiske effekt udøves på my-, kappa- og delta-receptorerne i varierende grad. For den partielle agonist buprenorphin udøves den agonistiske effekt via my-receptoren og den antagonistiske effekt via kappa-receptoren<sup>95</sup>.

Tramadol er en såkaldt dual action agonist, som udover opioidagonistisk virkning også besidder monoaminerge egenskaber i form af hæmning af noradrenalingenoptagelsen, hæmning af serotoningenoptagelsen og stimulering af serotoninfrigivelsen<sup>14,64</sup>. 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. 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>64,65</sup>. Den maksimale daglige dosering for tramadol er 400 mg og ved doser ud over det, vil man være nødsaget til at skifte til et andet opioid ved behov for yderligere smertestillende virkning.

### Evidensgennemgang

#### Akutte muskuloskeletale smerter

Der er som led i evidensgennemgangen ikke identificeret relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af opioider til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat. Dette fravær af evidens bekræftes af flere kilder identificeret i evidensgennemgangen og som omhandler netop opioider til forskellige akutte smertetilstande<sup>45,67-69</sup>.

## Akutte postoperative smerter

I fravær af evidens vedr. akutte muskuloskeletale smerter rapporteres derfor også evidens fremkommet som led i den primære litteratursøgning vedrørende akutte postoperative smerter idet disse, om end ikke nødvendigvis muskuloskeletale, også er af nociceptiv karakter. Der henvises til det tilsvarende afsnit 'Evidensgennemgang' for lægemiddelgruppen 'Korttidsvirkende opioider' i dette baggrundsnotat for en oversigt den identificerede evidens vedrørende opioider. I tillæg dertil er der ydermere af relevans for langtidsvirkende opioider identificeret et systematisk review og metaanalyse af buprenorphin til akut smertebehandling fra 2018<sup>96</sup>, hvori et enkeltstudie fra 1984<sup>97</sup> er relevant for besvarelse af det fokuserede spørgsmål vedrørende langtidsvirkende opioider. Endvidere er der i en guideline fra det australske selskab for smertemedicin omhandlende akutte smerter<sup>98</sup> omtalt yderligere et narrativt review<sup>99</sup> fra 2013, som omtaler yderligere et review<sup>100</sup> fra 2009, som igen omtaler et originalstudie fra 1999<sup>101</sup> omhandlende enkeltdosering af oxycodon PO/SR og morfin PO/SR til patienter med akutte postoperative smerter.

## Reduktion i smerte

### Morfin PO/SR

#### Akutte postoperative smerter

I et studie af Derbyshire *et al*<sup>97</sup> (n = 69) sammenlignede man i en dobbeltblindet, double-dummy randomiseret kontrolleret undersøgelse den smertestillende virkning af buprenorphin 0,4 mg SL og morfin PO/SR 20 mg administreret hver 6. time i hhv. 48 timer (herniotomi og hysterektomi) eller 72 timer (kolecystektomi). Reduktion i smerte blev opgjort på en lineær analog skala uden nærmere specifikation, og man fandt på hhv. dag 1 og dag 2 en lineær analog smertescore på 3,2 og 1,8 for buprenorphin SL og 2,5 og 1,2 for morfin PO/SR. Forskellen mellem buprenorphin SL og morfin PO/SR var statistisk signifikant forskellig på dag 2, men artiklen indeholder ikke tilstrækkelig information om den anvendte smerteskala til at tillade en vurdering af om denne forskel i givet fald er klinisk relevant, hvilket i tillæg til studiets ringe størrelse og manglende placebo-arm begrænser konklusiviteten.

### Oxycodon PO/SR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review fra 2009 omhandlende enkeltdosis-studier af oral oxycodon til akutte postoperative smerter hos voksne<sup>72</sup> indgik i alt to studier af oxycodon PO/SR. Begge studier indeholdt placebo-arme, og derudover blev oxycodon 10 mg PO/SR anvendt i én behandlingsarm (n = 30), oxycodon 20 mg PO/SR i 2 behandlingsarme (n = 85) og 30 mg PO/SR i én behandlingsarm (n = 30). Data var ikke tilstrækkelige til at udføre en metaanalyse. Estimerne for de enkelte behandlingsarme med oxycodon PO/SR vs placebo var for udfaldet andel med mindst 50 % smertereduktion over 4 til 6 timer, som følger:

- 16/30 oxycodon 10 mg PO/SR vs. 9/30 placebo svarende til risiko ratio 1,78 (0,94 til 3,37), ej statistisk signifikant forskel
- oxycodon 20 mg PO/SR 18/55 vs. 0/30 placebo svarende til risiko ratio 20,48 (1,28 til 328,35), statistisk signifikant forskel, stor usikkerhed på estimatet

- oxycodon 20 mg PO/SR 22/30 vs. 9/30 placebo svarende til risiko ratio 2,44 (1,36 til 4,40), statistisk signifikant forskel og
- oxycodon 30 mg PO/SR 24/30 vs. 9/30 svarende til risiko ratio 2,67 (1,50 til 4,74), statistisk signifikant forskel

#### Fentanyl TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### Buprenorphin SL/IR

Se beskrivelse under morfin PO/SR.

#### Buprenorphin TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### Tramadol PO/SR

Se tilsvarende afsnit for tramadol PO/IR.

### Funktionsevne

#### Morfin PO/SR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### Oxycodon PO/SR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### Fentanyl TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### Buprenorphin SL/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

#### Buprenorphin TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Tramadol PO/SR

Se tilsvarende afsnit for tramadol PO/IR under afsnittet 'Korttidsvirkende opioider'.

## Alvorlig bivirkning

### Morfin PO/SR

Akutte postoperative smerter

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Oxycodon PO/SR

Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review fra 2009 omhandlende enkeltdosis-studier af oral oxycodon til akutte postoperative smerter hos voksne<sup>72</sup> indgik i alt to studier af oxycodon PO/SR (Gammaitoni *et al*, 2003 og Sunshine *et al*, 1996). Oxycodon 30 mg PO/SR blev anvendt i én behandlingsarm (n = 30), 20 mg PO/SR blev anvendt i 2 behandlingsarme (n = 85) og 30 mg PO/SR i én behandlingsarm (n = 30). Der forekom ingen alvorlige bivirkninger i hverken oxycodon- eller placebo-armene. Data var ikke tilstrækkelige til at udføre en formel metaanalyse.

### Fentanyl TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Buprenorphin SL/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Buprenorphin TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Tramadol PO/SR

Se tilsvarende afsnit for tramadol PO/IR under afsnittet 'Korttidsvirkende opioider'.

## Ophør med behandling pga. bivirkninger

### Morfin PO/SR

Akutte postoperative smerter

I et studie af Derbyshire *et al*<sup>97</sup> (n = 69) sammenlignede man i en dobbeltblindet, double-dummy randomiseret kontrolleret undersøgelse den smertestillende virkning af buprenorphin 0,4 mg SL og morfin PO/SR 20 mg administreret hver 6. time i hhv. 48 timer (herniotomi og hysterektomi)

eller 72 timer (kolecystektomi). For morfin PO/SR hørte 2/30 patienter op med behandling pga. hhv. kvalme og utilstrækkelig smertestillende effekt.

### Oxycodon PO/SR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review fra 2009 omhandlende enkeltdosis-studier af oral oxycodon til akutte postoperative smerter hos voksne<sup>72</sup> indgik i alt 2 studier af oxycodon PO/SR (Gammaitoni *et al*, 2003 og Sunshine *et al*, 1996). Data var ikke tilstrækkelige til at udføre en formel metaanalyse. For oxycodon 20 mg PO/SR hørte 5/61 op med behandling pga. opkast sammenlignet med 0/30 for placebo (Gammaitoni *et al*, 2003). I studiet af oxycodon 10 mg/20mg/30mg PO/SR med 30 personer i hver behandlingsarm blev der rapporteret opkastning hos 1 person efter 1 time men ikke i hvilken arm, det forekom (Sunshine *et al*, 1996).

### Fentanyl TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Buprenorphin SL/IR

#### Akutte postoperative smerter

I et studie af Derbyshire *et al*<sup>97</sup> (n = 69) sammenlignede man i en dobbeltblindet, double-dummy randomiseret kontrolleret undersøgelse den smertestillende virkning af buprenorphin 0,4 mg SL og morfin PO/SR 20 mg administreret hver 6. time i hhv. 48 timer (herniotomi og hysterektomi) eller 72 timer (kolecystektomi). For buprenorphin SL/IR hørte 2/30 patienter op med behandling pga. kvalme.

### Buprenorphin TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Tramadol PO/SR

Se tilsvarende afsnit for tramadol PO/IR under afsnittet 'Korttidsvirkende opioider'.

## Døsighed

### Morfin PO/SR

#### Akutte postoperative smerter

I et studie af Derbyshire *et al*<sup>97</sup> (n = 69) sammenlignede man i en dobbeltblindet, double-dummy randomiseret kontrolleret undersøgelse den smertestillende virkning af buprenorphin 0,4 mg SL og morfin PO/SR 20 mg administreret hver 6. time i hhv. 48 timer (herniotomi og hysterektomi) eller 72 timer (kolecystektomi). Forekomsten af døsighed blev opgjort på en lineær analog skala, som ikke blev nærmere specificeret i artiklen, hvor forekomsten på dag 1 og dag 2 var 2,7

og 2,1 for buprenorphin og 2,3 og 1,2 for morfin PO/SR, forskellen var ikke statistisk signifikant.

Curtis *et al*<sup>101</sup> finder blandt 169 patienter med moderate til svære smerter efter abdominal hysterektomi, at i ækvipotente doser (20 mg oxycodon PO/SR vs. 45 mg morfin PO/SR og 40 mg oxycodon PO/SR vs. 90 mg morfin PO/SR) var der sammenlignelig forekomst af bivirkninger – dog blev forekomsten ikke opgjort særskilt for de enkelte behandlingsarme. Somnolens blev rapporteret blandt 37 % af samlet 169 forsøgspersoner.

### Oxycodon PO/SR

#### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane Review fra 2009 omhandlende enkeltdosis-studier af oral oxycodon til akutte postoperative smerter hos voksne<sup>72</sup> indgik i alt 2 studier af oxycodon PO/SR (Gammaitoni *et al*, 2003 og Sunshine *et al*, 1996). Begge studier rapporterede data for patienter med mindst 1 bivirkning. Data tillader ikke formel metaanalyse. I studiet af oxycodon 10 mg/20mg/30mg PO/SR med 30 personer i hver behandlingsarm blev der rapporteret dødsighed hos hhv. 7/30, 7/30 og 10/30 i de 3 behandlingsarme (Sunshine *et al*, 1996).

Se endvidere under tilsvarende afsnit for morfin PO/SR.

### Fentanyl TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Buprenorphin SL/IR

Se under tilsvarende afsnit for morfin PO/SR.

### Buprenorphin TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Tramadol PO/SR

Se tilsvarende afsnit for tramadol PO/IR under afsnittet 'Korttidsvirkende opioider'.

## Obstipation

### Morfin PO/SR

#### Akutte postoperative smerter

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Oxycodon PO/SR

I et Cochrane Review fra 2009 omhandlende enkeltdosis-studier af oral oxycodon til akutte postoperative smerter hos voksne<sup>72</sup> indgik i alt 2 studier af oxycodon PO/SR (Gammaitoni *et al*, 2003 og Sunshine *et al*, 1996). Begge studier rapporterede data for patienter med mindst 1 bivirkning. Data tillader ikke formel metaanalyse, og ingen af studierne rapporterede tal for obstipation.

### Fentanyl TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Buprenorphin SL/IR

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Buprenorphin TD/PL

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

### Tramadol PO/SR

Se tilsvarende afsnit for tramadol PO/IR.

### Afhængighed

Se tilsvarende afsnit under afsnittet 'Korttidsvirkende opioider'.

## 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 (med mindre der iværksættes akut diagnostik og klinisk opfølgning), stærkt nedsat leverfunktion, alvorlig respirationsinsufficiens, 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>95,102–106</sup>. Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle i kontraindikationerne de enkelte opioider imellem af betydning for rekommandationerne i dette baggrundsnotat.

Valg af opioid ved nedsat nyrefunktion er omdiskuteret. Af de respektive produktresuméer for de korttidsvirkende opioider fremgår følgende advarsler og forsigtighedsforanstaltninger hos patienter med nedsat nyrefunktion:

- morfin PO/SR<sup>102</sup>: 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.
- oxycodon PO/SR<sup>103</sup>: der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.
- fentanyl TD/PL<sup>104</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>105</sup>: der er ikke behov for speciel dosistilpasning af buprenorphin TD/PL til patienter med nedsat nyrefunktion.
- buprenorphin SL/IR<sup>95</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>106</sup>: hos patienter med nyreinsufficiens er eliminationen af tramadol forlænget. Hos disse patienter skal forlængelse af doseringsintervallet nøje overvejes i forhold til patientens behov.

Det er specialistgruppens samlede vurdering, at der til trods for de anførte mindre forskelle i de enkelte opioiders produktresuméer, ikke på det foreliggende 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, herunder at det er vigtigt at huske på behovet for dosisjustering ved progredierende nyreinsufficiens. For konkrete doseringsanvisninger ved nedsat nyrefunktion henvises til Smerteguiden udarbejdet i samarbejdet mellem regionernes lægemiddelenheder og IRF i Sundhedsstyrelsen<sup>54</sup>.

## 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. Der bør ligeledes udvises forsigtighed ved samtidig behandling med medicinsk cannabis<sup>91</sup>.

### Farmakokinetiske interaktioner og serotonergt syndrom

Oxycodon og tramadol metaboliseres primært af både CYP3A4 og CYP2D6 (for tramadol gælder dog, at den aktive metabolit omsættes via CYP2D6) Fentanyl og buprenorphin omsættes primært af CYP3A4. Således er der mulighed for interaktion med andre lægemidler, der enten hæmmer eller inducerer de pågældende enzymer. Dog bemærkes, at interaktionspotentialet for oxycodon ved samtidig indgift af ensidige hæmmere af hhv. CYP3A4 eller CYP2D6 ikke



forventes klinisk betydende, idet den modsatte omsætningsvej til dels vil overtage omsætningen<sup>92</sup>. Stærke induktorer af CYP3A4 er fx rifampicin og carbamazepin, stærke hæmmere af CYP3A4 er fx erythromycin, clarithromycin og HIV-proteasehæmmere og stærke hæmmere af CYP2D6 er 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. Morfin og tapentadol metaboliseres ikke i væsentligt omfang af CYP-enzymet<sup>25</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 noradrenalin genoptagelses hæmmere (SNRI), monoaminoxidase (MAO)-hæmmere og tricykliske antidepressiva (TCA)<sup>57</sup>. Risikoen er formentlig størst ved brug af opioider, der i sig selv hæmmer serotoningenoptagelsen (dual action agonister: tramadol og tapentadol), men er også beskrevet ved andre opioider (fx oxycodon og fentanyl)<sup>57</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>93</sup>, hvoraf fluoxetin og paroxetin i sig selv hæmmer serotoningenoptagelse, og derigennem yderligere øger risikoen for serotonerge bivirkninger.

## 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.

Sammenlignet med ikke-plaster formuleringer kan plastre på den ene side sikre compliance såfremt de bliver siddende men omvendt også give nedsat compliance, i fald de falder af, uden at det bemærkes. Der er ved brug af plaster indeholdende opioid risiko for overdosering 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>107</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 til 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>94</sup>.

## Sammenfatning og rekommandationer for langtidsvirkende opioider

Der er i evidensgrundlaget ikke identificeret studier, der undersøger langtidsvirkende opioider til patienter med akutte muskuloskeletale smertetilstande. I fravær af dette er rekommandationerne formuleret på baggrund af dels evidens fra postoperative smerter, dels specialistgruppens kliniske erfaring. Der er identificeret evidens fra enkelt-dosisstudier blandt patienter med akutte postoperative smerter for hhv. oxycodon PO/SR, tramadol (ingen skelnen mellem om det er PO/IR eller PO/SR), morfin PO/SR og buprenorphin SL/IR, hvoraf sidstnævnte vurderes under de langtidsvirkende opioider grundet halveringstiden. Alle studierne er små, hvilket begrænser konklusiviteten.

Bivirkninger er generelt sparsomt opgjort i evidensgrundlaget, men der er blandt de identificerede studier ikke fundet evidens for, at bivirkningsprofilen er forskellig de enkelte opioider imellem i en grad, som giver anledning til i denne sammenhæng at fremhæve et opioid frem for et andet.

Alle opioider har potentiale for afhængighed, og patienter i behandling med opioider bør følges tæt og systematisk. For anbefalinger herom henvises til [Smerteguiden](#) (udarbejdet i samarbejdet mellem regionernes lægemiddelenheder og IRF i Sundhedsstyrelsen), [Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler](#) samt den [nationale kliniske retningslinje vedr. systematisk opfølgning af patienter i behandling med opioider for non-maligne smerter](#) udarbejdet af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) i samarbejde med repræsentanter fra en række videnskabelige selskaber.

Behandling med opioider bør suppleres med laksantia for at modvirke obstipation.

For patienter med akutte muskuloskeletale smerter finder specialistgruppen således, at der på baggrund af en samlet vurdering er grundlag for at rekommandere morfin, oxycodon og tramadol. For sidstnævnte bemærkes, at nogle patienter vil have ringe smertestillende effekt af behandlingen pga. manglende evne til at omsætte tramadol, at der er risiko for serotonerge bivirkninger samt at der ved behov for smertestillende virkning udover hvad der kan opnås ved 400 mg tramadol dagligt vil være behov for skift til et andet opioid.

Fentanyl TD/PL og buprenorphin TD/PL rekommanderes i særlige tilfælde til patienter, som ikke tolererer oral behandling. Buprenorphin SL/IR rekommanderes i særlige tilfælde til patienter, som ikke kan indtage tabletter, idet det er specialistgruppens erfaring, at der kan opnås klinisk relevant effekt hos patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Dog er mindste tilgængelige dosis buprenorphin SL/IR 0,2 mg, hvilket i ækvi-potente doser svarer til ca 10 til 15 mg morfin, hvilket vil sige, at der for praktiske formål er mindre fleksibilitet ift. at dosere i mindre doser.

<b>LANGTIDSVIRKENDE OPIOIDER</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis<sup>d</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
morfin PO/SR	60 mg	
oxycodon PO/SR	32,5 mg (25 mg – 40 mg)	
tramadol PO/SR	250 mg (200 mg – 300 mg)	Kan anvendes ved behov for smertestillende virkning op til 400 mg per døgn, hvorefter der vil være behov for skift til andet opioid. Risiko for serotonerge bivirkninger. Ca 10% af befolkningen kan ikke omsætte tramadol og vil derfor have ringe smertestillende effekt heraf.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
fentanyl TD/PL <sup>a</sup>	25 µg/time	Til patienter som ikke kan indtage tabletter
buprenorphin TD/PL <sup>a</sup>	45 µg/time (30 µg/time – 60 µg/time) <sup>b</sup>	Til patienter som ikke kan indtage tabletter
buprenorphin SL/IR <sup>a, c</sup>	1,0 mg (0,8 mg – 1,2 mg)	Til patienter som ikke kan indtage tabletter. Dog en begrænsning, at mindste tilgængelige dosis er 0,2 mg, dvs. manglende mulighed for at behandle med lavere ækvipotente doser sammenlignet med de rekommanderede opioider.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
<b>Ingen lægemidler i denne gruppe</b>		
<p>Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO oral, SL sublingual, PL plaster</p> <p><sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens.</p> <p><sup>b</sup> 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.</p> <p><sup>c</sup> Buprenorphin resoribletter til sublingual administration er kategoriseret som langtidsvirkende grundet halveringstiden på 20 til 36 timer og har dermed en depotlignende virkning.</p> <p><sup>d</sup> Der er ikke tale om konkret dosisvejledning til behandling. For opioider anføres ækvianalgetiske døgndoser, som er fastsat med udgangspunkt i fire eksisterende opgørelser, der indeholder tabeller over morfinækvivalens<sup>13-16</sup> 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.</p>		

# Kombinationspræparat med oxycodon og naloxon

## Skema over lægemidler

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

## Virkningsmekanisme

Oxycodon udøver agonistisk virkning på kappa-, my- og delta-opioidreceptorer i hjerne, rygmarg og perifere organer (f.eks. tarme) og naloxon udøver antagonistisk virkning på alle typer af opioidreceptorer. Naloxon udøver primært dens virkning i tarmen (biotilgængelighed efter oral administration er < 3 %) gennem kompetitiv antagonisme til oxycodon<sup>108</sup>.

## Evidensgennemgang

### Akutte nociceptive muskuloskeletale smerter

Der er som led i evidensgennemgangen identificeret ingen relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af kombinationspræparat med oxycodon og naloxon til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat. Hertil bemærkes, at den relevante komparator i denne sammenhæng er oxycodon PO/SR. Dette fravær af evidens bekræftes af flere kilder identificeret i evidensgennemgangen, og som omhandler netop opioider til forskellige akutte smertetilstande<sup>45,67-69</sup>.

### Akutte postoperative smerter

I fravær af evidens vedr. akutte muskuloskeletale smerter rapporteres derfor evidens fremkommet som led i den primære litteratursøgning vedrørende akutte postoperative smerter idet disse, om ikke nødvendigvis muskuloskeletale, også er af nociceptiv karakter. Der er som led i den primære litteratursøgning identificeret en guideline omhandlende opioider til behandling af akutte, subakutte og kroniske smerter samt postoperative smerter (udgivet af *American College of Occupational and Environmental Medicine* i 2014)<sup>69</sup>. Guidelinen baserer sig bl.a. på 2 artikler<sup>109,110</sup> omhandlende studier af akutte postoperative smerter.

## Reduktion i smerte

### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret, dobbeltblindet, prospektivt studie af 85 kvinder med akutte postoperative smerter efter laparoskopisk hysterektomi blev deltagerne randomiseret til enten 10 mg oxycodon PO/SR eller (10 mg + 5 mg) af kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og

naloxon, 2 gange dagligt i 3 dage<sup>109</sup>. I perioden 24 timer til 72 timer efter operationen var der hhv. 16 % i oxycodon-gruppen vs. 23 % i (oxycodon og naloxon) - gruppen der havde NRS > 3, forskellen var ikke statistisk signifikant.

I et randomiseret dobbeltblindet, dobbelt-dummy, parallel-gruppe, multicenter, fase 4-studie af 138 patienter med postoperative smerter efter unilateral primær knæalloplastik blev 70 randomiseret til kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon og 67 til oxycodon PO/SR<sup>110</sup>. Studieperioden var fra 48 timer postoperativt til 108 timer postoperativt, hvori 5 doser blev administreret (2 gange daglig), og den første dosis blev administreret 1 time før afslutningen på den postoperative epidurale analgesi. Smerteintensitet blev opgjort på en NRS med 11 punkter (gennemsnitlig smerteintensitet over 24 timer) over studieperioden på 60 timer og er rapporteret udelukkende grafisk i artiklen, hvoraf det fremgår, at smerteintensiteten i begge grupper ligger omkring 2 til 3 i hele perioden. Der er ikke beregnet p-værdi for forskel grupperne imellem, men ved aflæsning af grafen ses de to linjer for hhv. oxycodon PO/SR og kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon at ligge stort set oven i hinanden – således vurderes der ikke at være klinisk relevante forskelle grupperne imellem.

## Funktionsevne

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Alvorlig bivirkning

### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret dobbeltblindet, dobbelt-dummy, parallel-gruppe, multicenter, fase 4-studie af 138 patienter med postoperative smerter efter unilateral primær knæalloplastik blev 70 randomiseret til kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon og 67 til oxycodon PO/SR<sup>110</sup>. Studieperioden var fra 48 timer postoperativt til 108 timer postoperativt, hvori 5 doser blev administreret (2 gange daglig), og den første dosis blev administreret 1 time før afslutningen på den postoperative epidurale analgesi. Der forekom ingen alvorlige bivirkninger i studieperioden.

## Ophør med behandling pga. bivirkninger

### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret dobbeltblindet, dobbelt-dummy, parallel-gruppe, multicenter, fase 4-studie af 138 patienter med postoperative smerter efter unilateral primær knæalloplastik blev 70 randomiseret til kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon og 67 til oxycodon PO/SR<sup>110</sup>. Studieperioden var fra 48 timer postoperativt til 108 timer postoperativt, hvori 5 doser blev administreret (2 gange daglig) og den første dosis blev administreret 1 time før afslutningen på den postoperative epidurale analgesi. Ophør med behandling pga. bivirkninger forekom blandt 1 for oxycodon PO/SR (pga. træthed) og blandt 2 for kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon (svimmelhed og opkast).

## Døsighed

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Obstipation

### Akutte postoperative smerter

I et randomiseret, dobbeltblindet, prospektivt studie af 85 kvinder med akutte postoperative smerter efter laparoskopisk hysterektomi blev deltagerne randomiseret til enten 10 mg oxycodon PO/SR eller (10 mg + 5 mg) af kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon, 2 gange dagligt i 3 dage<sup>109</sup>. Forekomsten af defækation inden for hhv. 1. postoperative døgn, > 1. til 3. postoperative døgn og > 3. til 7. postoperative døgn var ens for hhv. oxycodon-gruppen (n = 40) og (oxycodon og naloxon) - gruppen (n = 45): 0 % vs. 7 %, 75 % vs. 80 % og 82 % vs. 76 %, ingen af forskellene var statistisk signifikante.

I et randomiseret dobbeltblindet, dobbelt-dummy, parallel-gruppe, multicenter, fase 4-studie af 138 patienter med postoperative smerter efter unilateral primær knæalloplastik blev 70 patienter randomiseret til kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon og 67 til oxycodon PO/SR alene<sup>110</sup>. Studieperioden var fra 48 timer postoperativt til 108 timer postoperativt, hvori 5 doser blev administreret (2 gange daglig), og den første dosis blev administreret 1 time før afslutningen på den postoperative epidurale analgesi. Der bliver ikke rapporteret specifikke tal for obstipation i de to behandlingsgrupper, men overordnet rapporteres i artiklen, at der ikke var forskel i forekomsten eller sværhedsgraden af bivirkningerne i de to grupper, samt at obstipation var blandt de hyppigste bivirkninger i begge grupper.

## Afhængighed

Se tilsvarende afsnit under evidensgennemgangen for 'Korttidsvirkende 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 til 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 vejledning<sup>94</sup>.

## Sammenfatning og rekommandationer for kombinationspræparat med oxycodon og naloxon

Der er i evidensgrundlaget ikke identificeret studier, der undersøger kombinationspræparat med langtidsvirkende oxycodon og naloxon til patienter med akutte muskuloskeletale smertetilstande. I fravær af dette er rekommandationerne formuleret på baggrund af dels evidens fra postoperative smerter, dels specialistgruppens kliniske erfaring. Der er identificeret to studier blandt patienter med akutte postoperative smerter, som ikke viser forskel i smerteintensitet for kombinationspræparat med oxycodon PO/SR og naloxon sammenlignet med oxycodon PO/SR.

Studiernes resultater tyder ikke på, at der er mindre forekomst af obstipation ved anvendelse af kombinationspræparatet med oxycodon PO/SR og naloxon vs. oxycodon PO/SR. Det er dog specialistgruppens kliniske erfaring, at der til udvalgte patienter i behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad afhjælper obstipationen, kan være effekt af at anvende kombinationen af oxycodon PO/SR og naloxon, hvorfor brugen rekommanderes i særlige tilfælde.

<b>OXYCODON OG NALOXON</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Ingen evidens for, at der blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter er færre bivirkninger eller større effekt af oxycodon og naloxon vs. oxycodon. Endvidere er der potentiale for afhængighed.
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
oxycodon PO/SR og naloxon	32,5 mg (25 mg – 40 mg)	Kan anvendes til patienter med akutte muskuloskeletale smerter i behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad afhjælper obstipationen
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO oral. <sup>a</sup> vurderet dosis tager udgangspunkt i oxycodon. Der er ikke tale om konkret dosisvejledning til behandling. For opioider anføres ækvianalgetiske døgn doser, som er fastsat med udgangspunkt i fire eksisterende opgørelser, der indeholder tabeller over morfinækvivalens <sup>13-16</sup> 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.		

## Kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

### Skema over lægemidler

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

### Virkningsmekanisme

Ketobemidon er en ren opioidagonist med virkning på  $\mu$ -receptoren samt en svag non-kompetitiv glutamatreceptor antagonist af undertypen NMDA<sup>11</sup>. Tilsætningen af spasmolytikum (dimethylaminodiphenylbuten) er med henblik på at modvirke opioidets kontraherende virkning på den glatte muskulatur<sup>14</sup>.

### Evidensgennemgang

Kombinationen af ketobemidon og spasmolytikum til akutte muskuloskeletale smerter eller akutte postoperative smerter er 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 respirationsdepression<sup>11</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 korttidsvirkende 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 til kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, er kombinationen af ketobemidon og spasmolytikum ikke foreneligt med bilkørsel<sup>94</sup>.

## Sammenfatning og rekommandationer for kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

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

KETOBE MIDON OG DIMETHYLAMINODIPHENYL BUTEN		
Lægemiddel	Vurderet dosis <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Ikke rekommanderet</b>		
ketobemidon PO/IR og dimethylaminodiphenylbuten	45 mg (30 mg – 60 mg)	Ingen evidens for effekt og sikkerhed til behandling af akutte muskuloskeletale smerter. Ved behov for opioid, vælg blandt rekommanderede lægemidler i gruppen korttidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed op til en uge og blandt rekommanderede lægemidler i gruppen langtidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed over en uge.
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i ketobemidon.		

## Kombinationspræparat med kodein og paracetamol

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform /formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
kodein og paracetamol	PO/IR	183,6 mg kodein + 3000 mg paracetamol (max [244,8 mg+ 4000 mg])
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol. 183,6 mg kodein er nogenlunde ækvivalentalgetisk med 18 til 28 mg morfin.		

### Virkningsmekanisme

Kodein er en opioidagonist med lav affinitet til  $\mu$ -opioidreceptorerne i CNS. Den analgetiske effekt antages at skyldes omdannelse af kodein til morfin, idet kodein i sig selv formentlig er uden analgetisk effekt<sup>14</sup>. Leverenzymet cytochrom P450 CYP2D6 omdanner kodein til morfin<sup>65</sup>. Enzymet er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have ingen smertestillende effekt af kodein sammenlignet med mennesker med fungerende CYP2D6<sup>65</sup>. Paracetamol er et anilinderivat med analgetisk og antipyretisk virkning<sup>112</sup>.

### Evidensgennemgang

#### Akutte muskuloskeletale smerter

Der er som led i evidensgennemgangen identificeret ingen relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af kombinationspræparat med kodein og paracetamol til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat. Hertil bemærkes, at den relevante komparator i denne sammenhæng er enkeltkomponenterne paracetamol PO/IR og kodein PO/IR. Dette fravær af evidens bekræftes af flere kilder identificeret i evidensgennemgangen, som omhandler netop opioider til forskellige akutte smertetilstande<sup>45,67-69</sup>.

#### Akutte postoperative smerter

I fravær af evidens vedr. akutte muskuloskeletale smerter rapporteres derfor også evidens fremkommet som led i den primære litteratursøgning vedrørende akutte postoperative smerter idet disse, om ikke nødvendigvis muskuloskeletale, også er af nociceptiv karakter. I et Cochrane review omhandlende enkelt dosering af analgetika til akutte postoperative smerter<sup>21</sup> indgår et Cochrane review fra 2009<sup>113</sup>, som undersøger kombinationen af kodein og paracetamol sammenlignet med paracetamol alene. Reviewet indeholder ingen data for sammenligningen vs. kodein alene.

## Reduktion i smerte

### Akutte postoperative smerter

Et Cochrane review omhandlende enkeltdosering af kombinationen af kodein og paracetamol sammenlignet med paracetamol alene til patienter med akutte postoperative smerter er identificeret<sup>113</sup>. Reviewet indeholder ingen data for sammenligningen vs. kodein alene. I reviewet indgik i alt 14 studier med 926 deltagere (3 studier: 1000 mg paracetamol/60 mg kodein vs. 1000 mg paracetamol, 1 studie: 800 mg paracetamol/60 mg kodein vs. 1000 mg paracetamol og 10 studier: paracetamol 600 mg til 650 mg paracetamol/60 mg kodein vs. 600 mg til 650 mg paracetamol). Den relative gevinst (mindst 40 % smertereduktion) ved behandling med paracetamol og kodein vs. paracetamol alene var opgjort som følger: 800-1000 mg paracetamol/kodein 60 mg vs. 1000 mg paracetamol risiko ratio 1,31 (95 % KI 1,06 til 1,62, forskellen var statistisk signifikant; 600 til 650 mg paracetamol/kodein 60 mg vs. 600 til 650 mg paracetamol, risiko ratio 1,30 (95 % KI 1,11 til 1,52). Nedenstående Tabel 10 opsummerer de ledsagende NNTer, hvor NNT er beregnet særskilt for de 3 studier der sammenlignede 1000 mg paracetamol/60 mg kodein med 1000 mg paracetamol og inkl. det ene studie, der sammenlignede 800 mg paracetamol/60 mg kodein med 1000 mg paracetamol. Ift. fortolkning af NNT bemærkes, at resultaterne ikke er opgjort efter patienternes evne til at omsætte lægemidler gennem enzymet CYP2D6. Idet patienter, der ikke besidder en normalt fungerende udgave af det gen, der koder for enzymet CYP2D6, ikke kan omsætte kodein til den aktive metabolit morfin, betyder dette, at ovenstående resultater vil påvirkes i retning af større NNT.

**Tabel 10: Smerteintensitet ved enkeltdosering af tablet kodein og paracetamol (varierende doser) vs. vs. samme dosis paracetamol til patienter med akutte postoperative smerter opgjort efter 4 til 6 timer<sup>113</sup>**

Dosis: paracetamol/kodein	Antal studier/ samlet antal deltagere	Andel (%) med mindst 50 % smertereduktion		NNT (95 % KI)  Paracetamol og kodein vs. paracetamol
		Paracetamol og kodein	Paracetamol	
800 til 1000 mg/60 mg	4/304	59	42	7 (4 til 19)
1000 mg/60 mg	3/217	68	48	6 (4 til 15)
600 mg til 650 mg/60 mg	10/622	53	41	9 (5 til 23)

#### Forkortelser

KI konfidensinterval, NNT number needed to treat

#### Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med kombinationspræparat med 1000 mg paracetamol og 60 mg kodein som engangsdosis oplevede 59 % mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med 42 % blandt paracetamol-gruppen, hvilket svarer til at for hver gang 6 patienter (i bedste fald 4, i værste fald 15) behandles med kombinationspræparat med kodein og paracetamol vs. paracetamol alene, vil 1 mere opleve mindst 50 % smertereduktion. Hertil bemærkes, at NNT for dette fokuserede spørgsmål siger noget om sammenligningen vs. paracetamol alene og således ikke kan sammenlignes direkte med fx NNT for kodein vs. placebo og paracetamol vs. placebo.

## Funktionsevne

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Alvorlig bivirkning

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane review<sup>113</sup>, som undersøger enkeltdosering med kombinationen af kodein og paracetamol sammenlignet med paracetamol alene til patienter med akutte postoperative smerter, indgik i alt 14 studier med i alt 926 deltagere. Tidsintervallet for rapportering af bivirkninger er ikke konsistent opgjort. Der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger.

## Ophør med behandling pga. bivirkninger

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane review<sup>113</sup>, som undersøger enkeltdosering med kombinationen af kodein og paracetamol sammenlignet med paracetamol alene til patienter med akutte postoperative smerter, indgik i alt 14 studier med i alt 926 deltagere. Årsag til frafald fra studierne er generelt sparsomt opgjort, men ingen studier rapporterede specifikt om ophør med behandling pga. bivirkninger.

## Leverskade

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane review<sup>113</sup>, som undersøger enkeltdosering med kombinationen af kodein og paracetamol sammenlignet med paracetamol alene til patienter med akutte postoperative smerter, indgik i alt 14 studier med i alt 926 deltagere. De fleste bivirkninger var generelt milde og forbigående af karakter. Leverskade er ikke opgjort som særskilt endepunkt i metaanalysen.

## Døsighed

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane review<sup>113</sup>, som undersøger enkeltdosering med kombinationen af kodein og paracetamol sammenlignet med paracetamol alene til patienter med akutte postoperative smerter, indgik i alt 14 studier med i alt 926 deltagere. De fleste bivirkninger var generelt milde og forbigående af karakter. Døsighed er ikke opgjort som særskilt endepunkt i metaanalysen.

## Obstipation

### Akutte postoperative smerter

I et Cochrane review<sup>113</sup>, som undersøger enkeltdosering med kombinationen af kodein og paracetamol sammenlignet med paracetamol alene til patienter med akutte postoperative

smertes, indgik i alt 14 studier med i alt 926 deltagere. De fleste bivirkninger var generelt milde og forbigående af karakter. Obstipation er ikke opgjort som særskilt endepunkt i metaanalysen.

## Afhængighed

Se tilsvarende afsnit under evidensgennemgangen for lægemiddelgruppen 'Korttidsvirkende opioider'.

## Relevante kontraindikationer

Paracetamol er kontraindiceret ved svær leverinsufficiens.

Kodeinholdige lægemidler er endvidere kontraindiceret til patienter, som vides at have betydelig øget CYP2D6-aktivitet (*ultrarapid metabolizers*)<sup>65</sup>. Dosisjustering af kodein er nødvendig ved nedsat nyrefunktion<sup>65</sup>.

## Relevante interaktioner

Kodein kan forstærke effekten af andre sløvende lægemidler. Ved samtidig behandling med stærke hæmmere af CYP2D6 såsom fluoxetin, paroxetin og terbinafin mindskes den analgetiske effekt af kodein<sup>14</sup>. Ca 10 % af befolkningen har manglende fungerende CYP2D6 og forventes således at have meget ringe eller ingen smertestillende effekt af kodein<sup>14</sup>.

INR og blødningsrisikoen kan øges ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol. Ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol bør INR kontrolleres ved indledning og afslutning af kombinationsbehandlingen<sup>24</sup>.

## Patientpræferencer

For patienter, der fører motorkøretøj, kan retningslinjer for brug af kodein i forbindelse med udstedelse af kørselsforbud spille en rolle for patientens præferencer ved behandling. Jf. *Vejledning om helbredskrav til kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, bør der udstedes kørselsforbud ved større doser opioidholdige analgetika. I vejledningen anbefales udstedelse af et kørselsforbud ved brug af kodeinholdige præparater indeholdende mere end 10 mg kodein<sup>94</sup>.

## Sammenfatning og rekommandationer for kombinationspræparat med kodein og paracetamol

Der er i evidensgrundlaget ikke identificeret studier af kombinationspræparat med kodein og paracetamol blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Blandt patienter med akutte postoperative smerter er der for en enkeltdosis af kodein og paracetamol vist en klinisk relevant

effekt sammenlignet med paracetamol alene og med bivirkninger, som generelt var milde og forbigående. Der er i evidensgrundlaget ikke identificeret studier, der sammenligner kodein og paracetamol med kodein alene blandt patienter med akutte postoperative smerter.

Ca 10 % af normalbefolkningen besidder en genetisk variant af det lægemiddelomsættende enzym CYP2D6, som gør, at de forventes at have meget ringe eller ingen smertestillende effekt af kodein.

Kodein besidder potentiale for bivirkninger på linje med øvrige opioider.

Kodein alene er ikke rekommanderet til patienter med akutte muskuloskeletale smerter (se afsnit om Korttidsvirkende opioider) pga. sparsom dokumentation for klinisk relevant effekt og ud fra en betragtning om, at 10 % af befolkningen ikke kan omsætte kodein. Ud fra lignende betragtninger, og i fraværet af lokaliseret evidens for en klinisk relevant effekt af kombinationspræparat med kodein og paracetamol til patienter med akutte muskuloskeletale smerter, rekommanderes kombinationspræparatet ikke.

<b>KODEIN OG PARACETAMOL</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis per døgn<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Ikke rekommanderet</b>		
kodein PO/IR og paracetamol PO/IR	183,6 mg kodein + 3000 mg paracetamol (max. [244,8 mg + 4000 mg])	Sparsom dokumentation for klinisk relevant effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Ca 10 % af befolkningen kan ikke omsætte kodein. Ved behov for opioid, vælg blandt rekommanderede lægemidler i gruppen korttidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed op til en uge og blandt rekommanderede lægemidler i gruppen langtidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed over en uge.
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol. 183,6 mg kodein er nogenlunde ækvivalnet med 18 til 28 mg morfin.		

## Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
Acetylsalicylsyre og caffein	PO/IR	2000 mg acetylsalicylsyre/100 mg caffein (max [4000 mg/200 mg])
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre.		

### Virkningsmekanisme

Acetylsalicylsyre tilhører gruppen af NSAID's, som virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og trombocyttaggregationshæmmende. NSAID udøver deres antiinflammatoriske virkning gennem en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som er hastighedsbegrænsende i prostaglandinsyntesen<sup>30</sup>, hvor specifikt COX-1 og COX-2 er centrale i relation til NSAID. COX-2 er nødvendig for at producere prostaglandin E2 (PGE2) ifm. inflammation, og PGE2 medierer smerteoplevelsen, mens bivirkninger er relateret både til hæmning af COX-1 og COX-2<sup>31</sup>.

Caffein virker stimulerende på CNS og almindeligvis perifert vasodilaterende, men menes at give cerebral vasokonstriktion og nedsat cerebral blodgennemstrømning<sup>115</sup>.

### Evidensgennemgang

#### Akutte muskuloskeletale smerter

Der er som led i evidensgennemgangen identificeret ingen relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat. Hertil bemærkes, at den relevante komparator i denne sammenhæng er placebo, idet hverken kaffein eller acetylsalicylsyre findes markedsført i Danmark som enkeltkomponenter i de relevante doser.

#### Akutte smerter

I fravær af evidens vedr. akutte muskuloskeletale smerter rapporteres derfor evidens fremkommet som led i den primære litteratursøgning vedrørende akutte (primært postoperative) smerter idet postoperative smerter, om ikke nødvendigvis muskuloskeletale, også er af

nociceptiv karakter. Dette i form af et Cochrane Review<sup>116</sup> omhandlende caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne, hvori der er rapporteret resultater fra et enkelt studie<sup>117</sup> vedrørende kombinationen af acetylsalicylsyre og caffein til patienter med akutte postoperative smerter og mere bredt blandt patienter med en bred vifte af smertetilstande (postpartum smerter, smerter efter tandkirurgi, hovedpine, dysmenoré og ondt i halsen) og for andre analgetika i kombination med caffein (paracetamol, ibuprofen, diclofenac formuleret som gel og tolfenaminyre).

## Reduktion i smerte

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane Review<sup>116</sup>, der ser på caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne. I førnævnte review indgår der et enkelt randomiseret placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallel-gruppe-studie<sup>117</sup> af en enkeltdosis acetylsalicylsyre 650 mg/caffein 65 mg (n = 78) vs. placebo (n = 86) blandt patienter med akutte postoperative smerter efter tandkirurgi. I studiet indgik også behandlingsgrupper med enkelstofbehandling med acetylsalicylsyre og caffein. Effekten er kun opgjort for en delmængde af den samlede population og for patienter der fik acetylsalicylsyre 650 mg/caffein 65 mg oplevede 16/66 (25 %) mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med 3/75 (4 %) blandt patienter, der fik placebo (forskellen var statistisk signifikant) svarende til en NNT på 5. I Cochrane Reviewet af Derry *et al*<sup>116</sup> indgik også data fra en bred vifte af smertetilstande (postpartum smerter, smerter efter tandkirurgi, hovedpine, dysmenoré og ondt i halsen) og for andre analgetika i kombination med caffein (paracetamol, ibuprofen, diclofenac formuleret som gel og tolfenaminyre). For alle smertetilstande og alle kombinationer af analgetika med caffein (25 studier med i alt 4262 deltagere) var risiko ratio for mindst 50 % smertereduktion efter analgetikum/caffein over 4 til 6 timer sammenlignet med analgetikum alene 1,2 (95 % KI 1,1 til 1,3) svarende til en NNT på 14 (95 % KI 10 til 24).

## Funktionsevne

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Alvorlig bivirkning

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review, der undersøger caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne<sup>116</sup>. I et studie af en enkeltdosis acetylsalicylsyre 650 mg/caffein 65 mg vs. acetylsalicylsyre 650 mg blandt 134 patienter med akutte postoperative smerter efter tandkirurgi blev der ikke rapporteret alvorlige bivirkninger.



## Ophør med behandling pga. bivirkninger

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review, der undersøger caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne<sup>116</sup>. Ophør med behandling pga. bivirkninger er ikke opgjort systematisk.

## Gastrointestinal blødning

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review, der undersøger caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne<sup>116</sup>. Gastrointestinal blødning er ikke opgjort systematisk.

## Kardiovaskulære bivirkninger

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review, der undersøger caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne<sup>116</sup>. Kardiovaskulære bivirkninger er ikke opgjort systematisk.

## Renale bivirkninger

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review, der undersøger caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne<sup>116</sup>. Renale bivirkninger er ikke opgjort systematisk.

## Relevante kontraindikationer

For kontraindikationer for acetylsalicylsyrekomponenten henvises til tilsvarende afsnit under lægemiddelgruppen NSAID. Jf. produktresuméet er der derudover ingen specifikke, kliniske relevante kontraindikationer, der relaterer sig specifikt til caffeinkomponenten<sup>115</sup>.

## Relevante interaktioner

For interaktioner relaterende sig til NSAID generelt (acetylsalicylsyre), se under det tilsvarende afsnit for lægemiddelgruppen NSAID. Samtidig behandling med acetylsalicylsyre og valproat kan øge clearance af valproat. Samtidig behandling med acetylsalicylsyre og methotrexat kan medføre en stigning i den samlede eksponering for methotrexat på 20-40 %. Samtidig behandling med acetylsalicylsyre og ACE-hæmmere kan medføre nedsat effekt af ACE-hæmmere<sup>57</sup>.

## Patientpræferencer

Ingen relevante.

## Sammenfatning og rekommandationer for kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein

Der er i evidensgennemgangen ikke identificeret evidens vedrørende kombinationen af acetylsalicylsyre og caffein sammenlignet med placebo blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter. NNT for virkningen af analgetikum og caffein sammenlignet med analgetikum alene ift. opnåelse af mindst 50 % smertereduktion over 4 til 6 timer er opgjort til 14 på baggrund af data for en række forskellige analgetika og en bred vifte af smertetilstande, dvs. der er sparsom evidens for en klinisk relevant effekt af at tillægge caffein til acetylsalicylsyre sammenlignet med acetylsalicylsyre alene. Acetylsalicylsyre alene er ikke vurderet som lægemiddel i dette baggrundsnotat under lægemiddelgruppen NSAID, idet det ikke er markedsført i Danmark i de doser man ville anvende til akutte muskuloskeletale smerter, og specialistgruppen finder heller ikke, at acetylsalicylsyre har en plads i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter i almen praksis i dag (ved behov for NSAID henvises til et af de rekommanderede lægemidler under afsnittet NSAID). Således rekommanderes kombinationen af acetylsalicylsyre og caffein ikke til patienter med akutte muskuloskeletale smerter.

<b>ACETYLSALICYLSYRE OG CAFFEIN</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis per døgn<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Ikke rekommanderet</b>		
acetylsalicylsyre PO/IR og caffein	2000 mg acetylsalicylsyre/100 mg caffein (max 4000 mg/200 mg)	Sparsom evidens for effekt. Ved behov for NSAID, vælg blandt rekommanderede lægemidler i lægemiddelgruppen NSAID, alternativt NSAID rekommanderet i særlige tilfælde.
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre.		

# Kombinationspræparat med paracetamol og caffein

## Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
paracetamol og caffein	PO/IR	3000 mg paracetamol/390 mg caffein (max [3000 mg/390 mg])
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol.		

## Virkningsmekanisme

Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning<sup>118</sup>.

Caffein virker stimulerende på CNS og almindeligvis perifert vasodilaterende men menes at give cerebral vasokonstriktion og nedsat cerebral blodgennemstrømning<sup>115</sup>.

## Evidensgennemgang

### Akutte muskuloskeletale smerter

Der er som led i evidensgennemgangen identificeret ingen relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af kombinationspræparat med paracetamol og caffein til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat. Hertil bemærkes, at den relevante komparator i denne sammenhæng er enkeltkomponenten paracetamol PO/IR.

### Akutte smerter

I fravær af evidens vedr. akutte muskuloskeletale smerter rapporteres evidens identificeret som led i den primære litteratursøgning fra et Cochrane review<sup>116</sup> omhandlende caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne, hvori der er rapporteret resultater fra i alt 11 studier der undersøger en enkelt dosering af kombinationen af paracetamol og caffein vs. paracetamol alene blandt i alt patienter med forskellige akutte smertetilstande (postpartum smerte, fjernelse af tredje molar, oral kirurgi, hovedpine, dysmenoré), hvoraf de postoperative smertetilstande også er af nociceptiv karakter.

## Reduktion i smerter

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review<sup>116</sup>, der ser på caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne. I dette review indgår i alt 11 studier der undersøger en enkelt dosering af kombinationen af paracetamol (500 mg til 2000 mg) og caffein (65 mg til 260 mg) vs. paracetamol alene (500 mg til 2000 mg) blandt i alt patienter med forskellige akutte

smertetilstande (postpartum smerte, fjernelse af tredje molar, oral kirurgi, hovedpine, dysmenoré). Resultaterne for de forskellige sammenligninger er opsummeret i nedenstående Tabel 11.

**Tabel 11: Smerteintensitet ved enkeltdosering af tablet paracetamol og caffein (varierende doser) vs. samme dosis paracetamol til patienter med postoperative smerter<sup>116</sup>**

	Antal studiearme/ antal deltagere	Andel med mindst 50 % smertereduktion		Risiko ratio (95 % KI)
		Paracetamol og caffein	Paracetamol	Paracetamol og caffein vs. paracetamol
Alle doser, alle smertetilstande <sup>a</sup>	14/2186	667/1084	598/1102	1.14 (1.06 til 1.22) <sup>b</sup>
1000g mg paracetamol + 130 mg caffein vs. 130 mg caffein, postpartum smerte eller oral kirurgi (5 studier)	Laska et al, 1983, studie 1	42/57	28/50	1.32 (0.98 til 1.76)
	Laska et al, 1983, studie 2	39/62	42/68	1.02 (0.78 til 1.33)
	Laska et al, 1983, studie 3	50/78	52/81	1.00 (0.79 til 1.26)
	Laska et al, 1983, studie 4	42/45	37/46	1.16 (0.99 til 1.37)
	Winter et al, 1983	19/40	20/41	0.97 (0.62 til 1.53)

**Forkortelser:** KI konfidensinterval, NNT number needed to treat

#### Vejledning i læsning af tabellen (eksempel)

- for patienter i behandling med en enkeltdosis paracetamol og caffein (varierende doser og indikationer) oplevede 62 % mindst 50 % smertereduktion sammenlignet med 54 % i for patienter i behandling med paracetamol alene svarende til at 14 % flere opnår mindst 50 % smertereduktion ved tillæg af caffein til paracetamol – i værste fald 6 % flere, i bedste fald 22 % flere. Dette svarer til at for hver gang 14 patienter (i bedste fald 9, i værste fald 32) behandles med paracetamol og caffein i stedet for paracetamol alene, vil 1 mere opnå mindst 50 % smertereduktion, usikkerheden på estimatet er stor.

#### Fodnoter

<sup>a</sup> paracetamol (500 mg til 2000 mg) og caffein (65 mg til 260 mg) vs. paracetamol alene (500 mg til 2000 mg) blandt i alt patienter med forskellige akutte smertetilstande (postpartum smerte, fjernelse af tredje molar, oral kirurgi, hovedpine, dysmenoré).

<sup>b</sup> svarende til NNT 14 (9 til 32)

## Funktionsevne

Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.

## Alvorlig bivirkning

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review<sup>116</sup>, der ser på en enkelt dosis caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne. I de fem studier rapporteret i ovenstående Tabel 11 blev der ikke rapporteret alvorlige bivirkninger.

## Ophør med behandling pga. bivirkninger

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review<sup>116</sup>, der ser på en enkelt dosis caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne. Ophør med behandling pga. bivirkninger er ikke opgjort i pågældende Cochrane review.

## Leverskade

### Akutte smerter

Der er i evidensgrundlaget lokaliseret et Cochrane review<sup>116</sup>, der ser på en enkelt dosis caffein som analgetisk adjuvans ved akut smerte blandt voksne. Leverskade pga. bivirkninger er ikke opgjort i pågældende Cochrane review.

## Relevante kontraindikationer

Paracetamol er kontraindiceret ved svær leverinsufficiens. Samtidig brug af clozapin og koffeinholdige lægemidler øger eksponeringen for clozapin (formentlig pga. hæmning af omsætningen af clozapin gennem CYP1A2)<sup>119</sup> – dog er dette næppe klinisk betydende hos størsteparten af patienterne, hvis clozapin-koncentrationen i øvrigt serummonitoreres, og koffein-indtaget er forholdsvist stabilt og moderat<sup>57</sup>. Derudover er der ingen specifikke klinisk relevante kontraindikationer, der relaterer sig specifikt til koffeinkomponenten<sup>118</sup>.

## Relevante interaktioner

INR og blødningsrisikoen kan øges ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol. Ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol bør INR kontrolleres løbende og ved indledning og afslutning af kombinationsbehandlingen<sup>24</sup>.

## Patientpræferencer

Ingen relevante.

## Sammenfatning og rekommandationer for kombinationspræparat med paracetamol og caffein

Der er i evidensgennemgangen ikke fundet evidens vedrørende kombinationen af paracetamol og caffein sammenlignet med paracetamol alene blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter.

NNT for den additive virkning af caffein ift. opnåelse af mindst 50 % smertereduktion over 4 til 6 timer er dog opgjort samlet for en række forskellige analgetika (paracetamol, ibuprofen,

diclofenac formuleret som gel og tolfenaminsyre) og en bred vifte af akutte smertetilstande (postpartum smerter, smerter efter tandkirurgi, hovedpine, dysmenoré og ondt i halsen) til 14. Det er dog usikkert i hvilken grad denne evidens er overførbart til patienter med akutte muskuloskeletale smerter, og det er derfor specialistgruppens vurdering, at det er usikkert om tillæg af koffein til paracetamol har en klinisk relevant effekt for de fleste patienter frem for paracetamol alene. Idet bivirkningsprofilen ved paracetamol dog generelt er godartet, finder specialistgruppen, at kombinationen af paracetamol og koffein kan forsøges til patienter med akutte muskuloskeletale smerter i særlige tilfælde, hvor der er manglende effekt af paracetamol alene.

<b>PARACETAMOL OG KAFFEIN</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis per døgn<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Paracetamol PO/IR og koffein	3000 mg paracetamol/390 mg koffein (max [3000 mg/390 mg])	Den additive effekt af at tillægge koffein er meget usikker. Kan forsøges, men skal seponeres ved manglende effekt efter 2 til 4 dage.
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol.		

## Kombinationspræparat med kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid

### Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid	PO/IR	38,4 mg kodein, 200 mg koffein, 600 mg propyphenazon, 1000 mg salicylamid og 320 mg magnesiumoxid (max [57,6 mg/300 mg/900 mg/1500 mg/480 mg])
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i en dosering på 1 tablet 3 gange daglig (max 2 tabletter 3 gange daglig). 38,4 mg kodein svarer i ækvivalenstdosis til ca. 5 mg morfin.		

### Virkningsmekanisme

Kodein er en opioidagonist med lav affinitet til my-opioidreceptorerne i CNS. Den analgetiske effekt antages at skyldes omdannelse af kodein til morfin, idet kodein i sig selv formentlig er uden analgetisk effekt<sup>14</sup>. Leverenzymet cytochrom P450 CYP2D6 omdanner kodein til morfin<sup>65</sup>. Enzymet er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have ingen smertestillende effekt af kodein sammenlignet med mennesker med fungerende CYP2D6<sup>65</sup>. Propyphenazon er et pyrazolon-NSAID, der hæmmer prostaglandinsyntesen. Den analgetiske virkning af propyphenazon kan være både central og perifer<sup>120</sup>. Salicylamid er et krystallinsk amid af salicylsyre og bruges til analgetisk, antipyretisk og antirheumatoid behandling<sup>120</sup>. Koffein virker stimulerende på CNS og almindeligvis perifert vasodilaterende, men menes at give cerebral vasokonstriktion og nedsat cerebral blodgennemstrømning<sup>115</sup>.

### Evidensgennemgang

Der er som led i evidensgennemgangen identificeret ingen relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af kombinationspræparat med kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid; hverken til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat eller til patienter med akutte postoperative smerter.

### Relevante kontraindikationer

Kombinationspræparat med kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid er kontraindiceret ved akut intermitterende porfyri (pga. propyphenazon), glucose-6-phosphat dehydrogenase-mangel (pga. propyphenazon), amning (pga. propyphenazon og kodein), svært

nedsat nyrefunktion (pga. propyphenazon), akut gastrointestinal blødning (pga. propyphenazon), rhinitis, nældefeber/angioødem, astma eller andre allergiske reaktioner fremkaldt af acetylsalicylsyre eller andre anti-inflammatoriske midler (pga. propyphenazon og salicylamid) og ved samtidig behandling med ketorolac<sup>120</sup>. Kodeinholdige lægemidler er endvidere kontraindiceret til patienter som vides at have betydelig øget CYP2D6-aktivitet (*ultrarapid metabolizers*)<sup>65</sup>.

## Relevante interaktioner

Kodein kan forstærke effekten af andre sløvende lægemidler. Ved samtidig behandling med stærke hæmmere af CYP2D6 såsom fluoxetin, paroxetin og terbinafin mindskes den analgetiske effekt af kodein<sup>114</sup>. Ca 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6<sup>14</sup> og forventes således at have meget ringe eller ingen smertestillende effekt af kodein<sup>14</sup>. Samtidig brug af clozapin og koffeinholdige lægemidler øger eksponeringen for clozapin (formentlig pga. hæmning af omsætningen af clozapin gennem CYP1A2)<sup>119</sup> – dog er dette næppe klinisk betydende hos størsteparten af patienterne, hvis clozapin-koncentrationen i øvrigt serummonitoreres, og koffein-indtaget er forholdsvist stabilt og moderat<sup>57</sup>. Magnesium kompleksbinder en række lægemidler i tarmen og forhindrer dermed absorption af disse<sup>120</sup>. For interaktioner relaterende sig til NSAID-komponenterne (propyphenazon og salicylamid), se under det tilsvarende afsnit for lægemiddelgruppen NSAID.

## Patientpræferencer

For patienter, der fører motorkøretøj, kan retningslinjer for brug af kodein i forbindelse med udstedelse af kørselsforbud spille en rolle for patientens præferencer ved behandling. Jf. *Vejledning om helbredskrav til kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, bør der udstedes kørselsforbud ved større doser opioidholdige analgetika. I vejledningen anbefales udstedelse af et kørselsforbud ved brug af kodeinholdige præparater indeholdende mere end 10 mg kodein<sup>94</sup>.

## Sammenfatning og rekommandationer for kombinationspræparat med kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid

Der er som led i evidensgennemgangen ikke identificeret relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af kombinationspræparat med kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid; hverken til patienter med akutte muskuloskeletale smerter eller til patienter med akutte postoperative smerter. I fraværet af evidens og jf. også, at kodein ikke er rekommanderet til patienter med akutte nociceptive muskuloskeletale smerter, finder specialistgruppen ikke, at kombinationspræparat med kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid har en plads i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter og rekommanderes derfor ikke.



<b>KODEIN, CAFFEIN, MAGNESIUM, PROPYPHENAZON OG SALICYLAMID</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis per døgn<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Ikke rekommanderet</b>		
kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid	38,4 mg kodein, 200 mg koffein, 600 mg propyphenazon, 1000 mg salicylamid og 320 mg magnesiumoxid (max [57,6 mg/300 mg/900 mg/1500 mg/480 mg])	Kodein rekommanderes ikke til patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Ved behov for NSAID, vælg blandt rekommanderede lægemidler i lægemiddelgruppen NSAID, alternativt NSAID rekommanderet i særlige tilfælde. Ved behov for opioid, vælg blandt rekommanderede lægemidler i gruppen korttidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed op til en uge og blandt rekommanderede lægemidler i gruppen langtidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed over en uge.
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i en dosering på 1 tablet 3 gange daglig (max 2 tabletter 3 gange daglig). 38,4 mg kodein svarer i ækvivaleret dosis til ca. 5 mg morfin.		

# Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid

## Skema over lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid	PO/IR	3000 mg acetylsalicylsyre/57,6 mg kodein/900 mg magnesiumoxid (max [4000 mg/76,8 mg/1200 mg])
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre. 57,6 mg kodein vurderes ækvivalnetisk med 6 til 9 mg morfin.		

## Virkningsmekanisme

Acetylsalicylsyre tilhører gruppen af NSAID's, som virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og trombocyttaggregationshæmmende. NSAID udøver deres antiinflammatoriske virkning gennem en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som er hastighedsbegrænsende i prostaglandinsyntesen<sup>30</sup>, hvor specifikt COX-1 og COX-2 er centrale i relation til NSAID. COX-2 er nødvendig for at producere prostaglandin E2 (PGE2) ifm. inflammation, og PGE2 medierer smerteoplevelsen, mens bivirkninger er relateret både til hæmning af COX-1 og COX-2<sup>31</sup>. Kodein er en opioidagonist med lav affinitet til my-opioidreceptorerne i CNS. Den analgetiske effekt antages at skyldes omdannelse af kodein til morfin, idet kodein i sig selv formentlig er uden analgetisk effekt<sup>14</sup>. Leverenzymet cytochrom P450 CYP2D6 omdanner kodein til morfin<sup>65</sup>. Enzymet er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have ingen smertestillende effekt af kodein sammenlignet med mennesker med fungerende CYP2D6<sup>65</sup>.

## Evidensgennemgang

Der er som led i evidensgennemgangen ikke identificeret relevante studier vedr. effekt og bivirkninger ved brug af kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid; hverken til patienter med akutte muskuloskeletale smerter jf. definitionen side 5 i dette baggrundsnotat eller til patienter med akutte postoperative smerter.

## Relevante kontraindikationer

For kontraindikationer relaterende sig til acetylsalicylsyrekomponenten henvises til tilsvarende afsnit under lægemiddelgruppen NSAIDs.

Kodeinholdige lægemidler er endvidere kontraindiceret til patienter, som vides at have betydelig øget CYP2D6-aktivitet (*ultrarapid metabolizers*)<sup>65</sup>.

## Relevante interaktioner

For interaktioner relaterende sig til NSAID generelt (acetylsalicylsyre), se under det tilsvarende afsnit for lægemiddelgruppen NSAID. Samtidig behandling med acetylsalicylsyre og valproat kan øge clearance af valproat. Samtidig behandling med acetylsalicylsyre og methotrexat kan medføre en stigning i den samlede eksponering for methotrexat på 20 til 40 %. Samtidig behandling med acetylsalicylsyre og ACE-hæmmere kan medføre nedsat effekt af ACE-hæmmere<sup>57</sup>.

Kodein kan forstærke effekten af andre sløvende lægemidler. Ved samtidig behandling med stærke hæmmere af CYP2D6 såsom fluoxetin, paroxetin og terbinafin mindskes den analgetiske effekt af kodein<sup>14</sup>. Ca 10 % af befolkningen har manglende fungerende CYP2D6 og forventes således at have meget ringe eller ingen smertestillende effekt af kodein<sup>14</sup>.

## Relevante patientværdier og patientpræferencer

For patienter, der fører motorkøretøj, kan retningslinjer for brug af kodein i forbindelse med udstedelse af kørselsforbud spille en rolle for patientens præferencer ved behandling. Jf. *Vejledning om helbredskrav til kørekort*, udgivet af Styrelsen for Patientsikkerhed, bør der udstedes kørselsforbud ved større doser af opioidholdige analgetika. I vejledningen anbefales udstedelse af et kørselsforbud ved brug af kodeinholdige præparater indeholdende mere end 10 mg kodein<sup>94</sup>.

## Sammenfatning og rekommandationer for kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid

Der er som led i evidensgennemgangen ikke identificeret relevante studier, som belyser kombinationen af acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid sammenlignet med enten acetylsalicylsyre alene eller med kodein alene hverken blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter eller blandt patienter med postoperative smerter. Acetylsalicylsyre alene er ikke vurderet som lægemiddel under lægemiddelgruppen NSAID i dette baggrundsnotat, idet det ikke er markedsført i Danmark i de doser man ville anvende til akutte muskuloskeletale smerter og specialistgruppen finder heller ikke, at acetylsalicylsyre har en plads i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter i almen praksis i dag (ved behov for NSAID henvises til et af de rekommanderede NSAIDs). Kodein alene er ikke rekommanderet. Således finder specialistgruppen ikke, at kombinationen af acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid har en plads i behandling af patienter med akutte muskuloskeletale smerter i almen praksis, og kombinationen rekommanderes ikke.

<b>ACETYLSALICYLSYRE, KODEIN OG MAGNESIUMOXID</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Vurderet dosis per døgn<sup>a</sup></b>	<b>Kommentar</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
<b>Ikke rekommanderet</b>		
Acetylsalicylsyre PO/IR, kodein PO/IR og magnesiumoxid	3000 mg acetylsalicylsyre/57,6 mg kodein/900 mg magnesiumoxid (max [4000 mg/76,8 mg/1200 mg])	Kodein rekommanderes ikke til patienter med akutte muskuloskeletale smerter. Ved behov for NSAID, vælg blandt rekommanderede lægemidler i lægemiddelgruppen NSAID, alternativt NSAID rekommanderet i særlige tilfælde. Ved behov for opioid, vælg blandt rekommanderede lægemidler i gruppen korttidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed op til en uge og blandt rekommanderede lægemidler i gruppen langtidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed over en uge.
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre. 57,6 mg kodein vurderes ækvivalnetisk med 6 til 9 mg morfin.		

## Relevante danske behandlingsvejledninger

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

[Smerteguiden](#) (udarbejdet i samarbejdet mellem regionernes lægemiddelenheder og IRF i Sundhedsstyrelsen)

## Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
11/11/2019	Høringsversion	Offentlig høring til og med 29/11/2019
23/03/2020	Version 1	

## 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, pensioneret overlæge, tidl. Rigshospitalet (udpeget af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin)

Karen Toftdahl Bjørnholdt, Farsø Sygehus (udpeget af Dansk Ortopædisk Selskab)

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

Lene Tschemerinsky-Kirkeby, SUH Køge (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, Rigshospitalet (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.

Asbjørn Mohr-Drewes, Aalborg Universitetshospital (udpeget af Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi). Udpeget til specialistgruppen 6. september 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. 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 patientssituation.



## Referencer

1. Dworkin, R. H. *et al.* Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *J. Pain* **9**, 105–121 (2008).
2. Dworkin, R. H. *et al.* Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* **146**, 238–244 (2009).
3. The Cochrane Collaboration, I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.4.1: Computing NNT from a risk difference (RD). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011).
4. The Cochrane Collaboration, I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.4.2: Computing absolute risk reduction or NNT from a risk ratio (RR). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011).
5. The Cochrane Collaboration, I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.4.3: Computing absolute risk reduction or NNT from an odds ratio (OR). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011).
6. The Cochrane Collaboration, I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Afsnit 12.5.2: More about the number needed to treat (NNT). Higgins PT, Green S, red. Version 5.1.0 (opdateret marts 2011).
7. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain EMA/CHMP/970057/2011* (2016).
8. Treede, R.-D. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* **156**, 1 (2015).
9. Treede, R.-D. *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease. *Pain* **160**, 19–27 (2019).
10. IASP Taxonomy Working Group. *Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised). Introduction*. (2011). <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/Introduction.pdf>
11. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palexia Retard (version opdateret 11/03/2019)*.
12. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé depottabletter Journista (version opdateret 14. september 2015)*.
13. 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.* **29**, 336–343 (2005).
14. Sindrup, S. Analgetika. I: Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S. *Basal og Klinisk Farmakologi, 5. udgave*. FADLs forlag; 2014: siderne 502-516.
15. Jensen N-H, Sjøgren P. *Praktisk Klinisk Smertebehandling, 5. udgave*. Munksgaard; 2009: siderne 166-168.
16. Sundhedsstyrelsen. *Kortlægning af opioidforbruget i Danmark*. (2016).
17. Saragiotto, B. T. *et al.* Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. CD012230 (2016).
18. Chou, R. *et al.* *Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Noninvasive Treatments for*

- Low Back Pain* (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2016).
19. Williams, C. M. *et al.* Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **384**, 1586–96 (2014).
  20. Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D. & Wiffen, P. J. Adverse events associated with single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* CD011407 (2015).
  21. Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D. & Wiffen, P. J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* CD008659 (2015).
  22. Toms, L., McQuay, H. J., Derry, S. & Moore, R. A. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* CD004602 (2008).
  23. Edwards, J. E., McQuay, H. J. & Moore, R. A. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* **23**, 121–30 (2002).
  24. Lægemedelstyrelsen. [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) ('paracetamol' og 'warfarin').
  25. Sundhedsstyrelsen, Indsatser for Rationel Farmakoterapi. *Nationale rekommandationsliste, Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter.* (2018).
  26. Katz, J. A. COX-2 inhibition: what we learned--a controversial update on safety data. *Pain Med.* **14 Suppl 1**, S29-34 (2013).
  27. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* **382**, 769–779 (2013).
  28. Nissen, S. E. *et al.* Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2519–2529 (2016).
  29. Macdonald, T. M. *et al.* Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J.* **38**, 1843-1850 (2017).
  30. Schmidt, M. *et al.* [Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment]. *Ugeskr. Laeger* **178**, (2016).
  31. Deleuran, B. Antireumatika. I: Brøsen K, Simonsen U, Kampmann JP, Thirstrup S. *Basal og Klinisk Farmakologi, 5. udgave.* FADLs forlag; 2014: siderne 598–612.
  32. Schmidt, M. *et al.* Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* **37**, 1015–1023 (2016).
  33. Derry, S., Best, J. & Moore, R. A. Single dose oral dexibuprofen [S(+)-ibuprofen] for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007550 (2013).
  34. Derry, S. & Moore, R. A. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004233 (2013).
  35. Derry, S., Wiffen, P. J. & Moore, R. A. Single dose oral diclofenac for acute

- postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004768 (2015).
36. Tirunagari, S. K., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007357 (2009).
  37. Derry, C., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001548 (2009).
  38. Hall, P. E., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007441 (2009).
  39. Moore, R. A., Derry, S. & McQuay, H. J. Single dose oral meloxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007552 (2009).
  40. Derry, C., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004234 (2009).
  41. Moore, O. A., McIntyre, M., Moore, R. A., Derry, S. & McQuay, H. J. Single dose oral tenoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007591 (2009).
  42. Moore, R. A., Derry, S., Moore, M. & McQuay, H. J. Single dose oral tiaprofenic acid for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007542 (2009).
  43. Edwards, J. E., Loke, Y. K., Moore, R. A., McQuay, H. J. & McQuay, H. J. Single dose piroxicam for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002762 (2000).
  44. Moore, R. A., Derry, S., Moore, M. & McQuay, H. J. Single dose oral nabumetone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007548 (2009).
  45. Chou, R. *et al.* Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann. Intern. Med.* **166**, 480 (2017).
  46. Machado, G. C. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1269–1278 (2017).
  47. Rasmussen-Barr, E. *et al.* Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Sciatica: An Updated Cochrane Review. *Spine.* **42**, 586–594 (2017).
  48. van den Bekerom, M. P. J. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **23**, 2390–2399 (2015).
  49. Roelofs, P. D. D. M., Deyo, R. A., Koes, B. W., Scholten, R. J. P. M. & van Tulder, M. W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000396 (2008).
  50. McCarthy, D. M. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology* **96**, 662–74 (1989).
  51. Dansk Cardiologisk Selskab. *DCS Holdningspapir: NSAID behandling hos patienter med hjertekarsygdom.*
  52. Pattanittum, P., Turner, T., Green, S. & Buchbinder, R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003686 (2013).

53. Derry, S., Moore, R. A., Gaskell, H., McIntyre, M. & Wiffen, P. J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007402 (2015).
54. Region Midtjylland, Region Hovedstaden, Region Nordjylland, Region Sjælland, Region Syddanmark, Indsatser for Rationel Farmakoterapi (Sundhedsstyrelsen). *Smerteguiden*. (2019).
55. Lægemedelstyrelsen. *Produktresumé Celecoxib 'Pfizer' (version opdateret 4. september 2019)*.
56. Lægemedelstyrelsen. *Produktresumé Diclofenac 'Bluefish' (version opdateret 3. juli 2017)*.
57. Stockley's Drug Interactions, 11. udg. Preston, C. L., red. Pharmaceutical Press.
58. Lapi, F., Azoulay, L., Yin, H., Nessim, S. J. & Suissa, S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* **346**, e8525–e8525 (2013).
59. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* Available at: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/australian-adverse-drug-reactions-bulletin-vol-22-no-4#a2>. (Tilgået: 29. december 2017)
60. Oka, Y., Okamoto, K., Kawashita, N., Shirakuni, Y. & Takagi, T. Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol. Pharm. Bull.* **37**, 947–53 (2014).
61. Hernández-Díaz, S. & García Rodríguez, L. A. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am. J. Epidemiol.* **153**, 1089–1093 (2001).
62. Lægemedelstyrelsen. *Produktresumé Voltarol, medicinsk plaster (opdateret 18. marts 2019)*.
63. Haastrup P.F., Jarbøl D.E. Behandling med protonpump hæmmere - forbrugsmønstre, indikationer og behandlingsvarighed. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi nr 11* (2015).
64. Lægemedelstyrelsen. *Produktresumé Dolol, hårde kapsler (version opdateret 14. juli 2017)*.
65. Lægemedelstyrelsen. *Produktresumé Kodein 'SAD' (version opdateret 19. oktober 2016)*.
66. Lægemedelstyrelsen. *Produktresumé Tradolan (version opdateret 30. august 2017)*.
67. Qaseem, A., Wilt, T. J., McLean, R. M., Forcica, M. A. & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* **166**, 514 (2017).
68. Abdel Shaheed, C., Maher, C. G., Williams, K. A., Day, R. & McLachlan, A. J. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* **176**, 958–68 (2016).
69. Hegmann, K. T. *et al.* ACOEM Practice Guidelines. *J. Occup. Environ. Med.* **56**, e143–e159 (2014).

70. Dowell, D., Haegerich, T. M. & Chou, R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR. Recomm. Reports* **65**, 1–49 (2016).
71. Busse, J. W. *et al.* Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Can. Med. Assoc. J.* **189**, E659–E666 (2017).
72. Gaskell, H., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002763 (2009).
73. Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008099 (2010).
74. Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* **69**, 287–94 (1997).
75. Cheung, C. W., Ching Wong, S. S., Qiu, Q. & Wang, X. Oral Oxycodone for Acute Postoperative Pain: A Review of Clinical Trials. *Pain Physician* **20**, SE33–SE52 (2017).
76. Stegmann, J.-U. *et al.* The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr. Med. Res. Opin.* **24**, 3185–3196 (2008).
77. Daniels, S. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr. Med. Res. Opin.* **25**, 1551–61 (2009).
78. Vadivelu, N. *et al.* Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug. Healthc. Patient Saf.* **5**, 151–9 (2013).
79. Daniels, S. E., Upmalis, D., Okamoto, A., Lange, C. & Häcussler, J. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr. Med. Res. Opin.* **25**, 765–776 (2009).
80. Edlund, M. J. *et al.* The Role of Opioid Prescription in Incident Opioid Abuse and Dependence Among Individuals with Chronic Non-cancer Pain. *Clin. J. Pain* **30**, 1 (2013).
81. Banta-Green, C. J., Merrill, J. O., Doyle, S. R., Boudreau, D. M. & Calsyn, D. A. Opioid use behaviors, mental health and pain—Development of a typology of chronic pain patients. *Drug Alcohol Depend.* **104**, 34–42 (2009).
82. Boscarino, J. A. *et al.* Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction* **105**, 1776–1782 (2010).
83. Fleming, M. F., Balousek, S. L., Klessig, C. L., Mundt, M. P. & Brown, D. D. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J. Pain* **8**, 573–82 (2007).
84. Reid, M. C. *et al.* Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *J. Gen. Intern. Med.* **17**, 173–9 (2002).
85. Cowan, D. T., Wilson-Barnett, J., Griffiths, P. & Allan, L. G. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med.* **4**, 340–51 (2003).
86. Højsted, J., Nielsen, P. R., Guldstrand, S. K., Frich, L. & Sjøgren, P. Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. *Eur. J. Pain* **14**, 1014–1020

- (2010).
87. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Morfin SAD (version opdateret 10. juni 2015)*.
  88. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Oxycodonhydrochlorid 'G.L.', filmovertrukne tabletter (version opdateret 29. april 2015)*.
  89. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Petidin 'DAK' (version opdateret 17. marts 2015)*.
  90. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Palexia, filmovertrukne tabletter (version opdateret 12. august 2015)*.
  91. Lægemiddelstyrelsen. *Vejledning om lægers behandling af patienter med medicinsk cannabis omfattet af forsøgsordningen VEJ nr 9000 af 21/12/2017*.
  92. Grönlund, J. *et al.* Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 pathways, but not by inhibition of CYP2D6 alone. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **70**, 78–87 (2010).
  93. Samer, C. F., Lorenzini, K. I., Rollason, V., Daali, Y. & Desmeules, J. A. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol. Diagn. Ther.* **17**, 165–184 (2013).
  94. Styrelsen for Patientsikkerhed. *Vejledning om helbredskrav til kørekort (version 1.0)*.
  95. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Temgesic, resoribletter, sublinguale (version opdateret 6. juni 2016)*.
  96. White, L. D. *et al.* Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Anaesth.* **120**, 668–678 (2018).
  97. Derbyshire, D. R. *et al.* Non-parenteral postoperative analgesia. A comparison of sublingual buprenorphine and morphine sulphate (slow release) tablets. *Anaesthesia* **39**, 324–8 (1984).
  98. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
  99. Olkkola, K. T., Kontinen, V. K., Saari, T. I. & Kalso, E. A. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol. Sci.* **34**, 206–14 (2013).
  100. Lemberg, K. K., Heiskanen, T. E., Kontinen, V. K. & Kalso, E. A. Pharmacology of oxycodone: does it explain why oxycodone has become a bestselling strong opioid? *Scand. J. Pain* **1**, S18–S23 (2009).
  101. Curtis, G. B. *et al.* Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **55**, 425–9 (1999).
  102. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Malfin, depottabletter (version opdateret 25. juni 2015)*.
  103. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Oxycodone Depot 'Sandoz', depottabletter (version opdateret 17. august 2015)*.
  104. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Fentanyl "Sandoz" depotplastre (version*

opdateret 24. maj 2016).

105. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Norspan, depotplastre (version opdateret 15. april 2016)*.
106. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Tramadol Retard Nordic Prime, depotkapsler (version opdateret 7. december 2016)*.
107. Glintborg D., Pas på med smerteplastrene. *Månedssbladet Rationel Farmakoterapi nr 5 (2010)*.
108. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Targin (version opdateret 2. december 2016)*.
109. Comelon, M. *et al.* A comparison of oxycodone prolonged-release vs. oxycodone + naloxone prolonged-release after laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **57**, 509–17 (2013).
110. Kuusniemi, K. *et al.* Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice. *J. Int. Med. Res.* **40**, 1775–93 (2012).
111. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Ketogan (version opdateret 13. juli 2012)*.
112. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Pamol (version opdateret 5. maj 2014)*.
113. Toms, L., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001547 (2009).
114. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Kodipar (version opdateret 24. juni 2019)*.
115. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Treo (version opdateret 8. december 2015)*.
116. Derry, C. J., Derry, S. & Moore, R. A. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD009281 (2014).
117. Forbes, J. A. *et al.* Evaluation of aspirin, caffeine, and their combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy*.
118. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Arax Extra (version opdateret 1. december 2015)*.
119. Lægemiddelstyrelsen. Interaktionsdatabasen (opslag: clozapin og kaffein). Available at: <http://interaktionsdatabasen.dk/ShowAllDetails.aspx?pids=4d73edf9-dd72-47d5-8c13-a953f5062997,28100725776&ID=c60ec122-2715-43b8-9fd1-6497e3c76cef>. (Tilgået: 3. august 2019)
120. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé Kodamid 'DAK' (version opdateret 30. marts 2015)*.
121. IASP Taxonomy - IASP. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. (Tilgået: 29. december 2017)
122. Australian Pain Management Association. Visceral Pain. Available at: <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
Coxib	bruges ved omtale af de nyere udviklede selektivt COX2-hæmmende NSAID
CV	kardiovaskulær
Double-dummy	en teknik, der opretholder blindingen i kliniske forsøg i de tilfælde, hvor to behandlinger ikke kan fremstilles således, at de visuelt fremstår ens. Patienterne vil således modtage aktiv behandling og placebo på samme tid.
GI	gastrointestinal
HR	hazard ratio
Iontoforese	terapeutisk introduktion af ioner af opløselige salte ind i væv ved hjælp af elektrisk strøm. I den medicinske litteratur bruges iontoforese ofte til at indikere processen hvormed man øger penetrationen af lægemidler ind i overfladiske væv ved tilsætning af elektrisk strøm.
$I^2$	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) <sup>106</sup> .
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)
nsNSAID	non-selektive NSAID (anvendes som forkortelse for de traditionelle NSAID's modsætning til de nyere COX2-selektive NSAID's)
OR	odds ratio
PL	plaster
PO	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')
SPID	<i>summed pain intensity difference</i> , kan beregnes for VAS, NRS og kategoriske smerteskalaer og udtrykker forskellen i smerteintensitet og kan opgøres til forskellige tidpunkter fx SPID-4 er forskellen i smerteintensitet opgjort over de første 4 timer.
SR	slow release (protraheret-/depot-formulering)
SUPP	parenteralt suppositorium

TD	transdermal
TOTPAR	smertelindring i et defineret tidsrum efter indtag af den første dosis, med løbende smertevurdering på en skala indeholdende 5 kategorier. Smertereduktion over tid beskrives ved arealet under kurven (AUC).
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 korttidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med akutte muskuloskeletale 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 akutte muskuloskeletale smerter?

#### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis per døgn
paracetamol	PO/IR og PO/SR	3000 mg (max 4000 mg)
Forkortelser: PO oral, IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering)		

#### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10

		- mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
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	

## NSAID

- Er oralt, rektalt og topikalt (dermalt) administrerede NSAID anbefalede og ligeværdige til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis per døgn
diclofenac	PO/IR	100 mg (max 200 mg)
	TD/gel <sup>a</sup>	60 mg (max 160 mg)
	TD/PL	280 mg (max 280 mg)
	PO/SR	100 mg (max 200 mg)
	PR/SUPP	100 mg (max 200 mg)
etodolac	PO/IR	400 mg (max 600 mg)
piroxicam	TD/gel <sup>b</sup>	15 mg (max 20 mg)
	PO/IR	20 mg (max 20 mg)
tenoxicam	PO/IR	20 mg (max 40 mg)
meloxicam	PO/IR	7,5 mg (max 15 mg)
ibuprofen	PO/IR	1200 mg (max 1800 mg)
	PO/SR	1200 mg (max 1800 mg)
	TD/gel <sup>c</sup>	450 mg (max 750 mg)
	TD/creme <sup>d</sup>	240 mg (max 800 mg)
naproxen	PO/IR	500 mg (max 1000 mg)
	PR/SUPP	500 mg (max 1000 mg)
tiaprofensyre	PO/IR	300 mg (max 600 mg)
dexibuprofen	PO/IR	600 mg (max 900 mg)
celecoxib	PO/IR	200 mg (max 400 mg)
etoricoxib	PO/IR	90 mg (max 120 mg)
lornoxicam	PO/IR	12 mg (max 24 mg)
nabumeton	PO/IR	1000 mg (max 2000 mg)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PL plaster, PO oral, PR per rectum, SR slow release (langtidsvirkende formulering), SUPP suppositorium, TD transdermal, <sup>a</sup> 1 g gel indeholder 10mg diclofenacnatrium <sup>b</sup> 1 g gel sv.t. 5 mg piroxicam <sup>c</sup> 1 g gel indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 % <sup>d</sup> 1 g creme indeholder 50 mg ibuprofen svarende til 5 %		

## Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up under behandling	
Kardiovaskulære bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Renale bivirkninger	Længste follow-up under behandling	

## Opioider, korttidsvirkende

3. Er korttidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

## Interventioner:

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

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

## Outcomes:

	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge	- 1-2 punkter på VAS10  - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Dødsighed	Længste follow-up under behandling	
Obstipation	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

## Opioider, langtidsvirkende (orale og depotformuleringer)

4. Er langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

## Interventioner:

Lægemiddel	Administration sform/formuleri ng	Vurderet dosis	
		Ækvianalgetisk dosis	Ækvianalgetisk døgndosis
morfin	PO/SR	30 mg	60 mg
oxycodon	PO/SR	12,5 mg – 20 mg	32,5 mg (25 mg – 40 mg)
fentanyl <sup>a</sup>	TD/PL	12,5 µg/time	25 µg/time
buprenorphin <sup>a</sup>	SL/IR <sup>b</sup>	0,4 mg – 0,6 mg	1,0 mg (0,8 mg – 1,2 mg)
	TD/PL	15 µg/time – 30 µg/time	45 µg/time (30 µg/time – 60 µg/time) <sup>c</sup>
tramadol	PO/SR	100 – 150 mg	250 mg (200 mg – 300 mg)

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

<sup>a</sup> Meget usikre omregningsforhold mht. morfinækvivalens. <sup>b</sup> Buprenorphin resorbler 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 buprenorphinplaster i lav dosering svarer 5 µg/t ca. til 5 mg morfin/døgn, men ved højere plasterdosering er omregningsforholdene meget usikre.

## Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10  - mindst 30 % smertereduktion

Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
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 oxycodon og naloxon

5. Er kombinationspræparat med oxycodon og naloxon rekommanderet til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

### Interventioner:

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

### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (gennemsnit eller kategorisk)	1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10  - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
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

6. Er kombinationspræparat med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten rekommanderet til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

### Interventioner:

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

### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategori eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	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

7. Er kombinationspræparat med kodein og paracetamol rekommanderet til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform /formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
kodein og paracetamol	PO/IR	183,6 mg kodein + 3000 mg paracetamol (max. [244,8 mg+ 4000 mg])
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol. 183,6 mg kodein er nogenlunde ækvianalgetisk med 18 til		



28 mg morfin.
---------------

### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
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	
Døsighed	Længste follow-up under behandling	
Obstipation	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

## Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein

8. Er kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein rekommanderet til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
Acetylsalicylsyre og caffein	PO/IR	2000 mg acetylsalicylsyre/100 mg caffein (max [4000 mg/200 mg])

Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre.		

### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up under behandling	
Kardiovaskulære bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Renale bivirkninger	Længste follow-up under behandling	

## Kombinationspræparat med paracetamol og caffein

9. Er kombinationspræparat med paracetamol og caffein rekommanderet til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
paracetamol og caffein	PO/IR	3000 mg paracetamol/390 mg caffein (max [3000 mg/390 mg])
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol.		

## Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-2 punkter på VAS10</li> <li>- mindst 30 % smertereduktion</li> </ul>
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
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	

### Kombinationspræparat med kodein, caffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid

10. Er kombinationspræparat med kodein, caffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid rekommanderet til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

## Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid	PO/IR	38,4 mg kodein, 200 mg koffein, 600 mg propyphenazon, 1000 mg salicylamid og 320 mg magnesiumoxid (max [57,6 mg/300 mg/900 mg/1500 mg/480 mg])
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. <sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i en dosering på 1 tablet 3 gange daglig (max 2 tabletter 3 gange daglig). 38,4 mg kodein svarer i ækvivalenstetisk dosis til ca. 5 mg morfin.		

## Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up under behandling	
Kardiovaskulære bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Renale bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

## Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid

11. Er kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid rekommanderet til behandling af akutte muskuloskeletale smerter?

### Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform/ formulering	Vurderet dosis per døgn <sup>a</sup>
acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid	PO/IR	3000 mg acetylsalicylsyre/57,6 mg kodein/900 mg magnesiumoxid (max [4000 mg/76,8 mg/1200 mg])
<sup>a</sup> Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre. 57,6 mg kodein vurderes ækvivalnetisk med 6 til 9 mg morfin.		

### Outcomes:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-3 måneder	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Funktionsevne (målt på en ikke nærmere specificeret valideret skala)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up under behandling	
Afhængighed	Længste follow-up	

## Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

### Guidelines

- 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
- Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, Acute Pain Management: Scientific Evidence, Fourth Edition 2015, <http://fpm.anzca.edu.au/documents/fpm-apmse4-final-20160426-v1-0.pdf>

### Litteratursøgning

Søgedato: 10. oktober 2018

#### Medline

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily** 1946 to October 09, 2018

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	opiod*.mp.	105524
2	MORPHINE/ or morphine*.mp.	55540
3	HYDROMORPHONE/ or hydromorphone*.mp.	1946
4	Oxycodone/ or oxycodon*.mp.	3396
5	FENTANYL/ or fentanyl*.mp.	21026
6	Buprenorphine/ or buprenorphin*.mp.	6620
7	TRAMADOL/ or tramadol*.mp.	4794
8	pethidin*.mp.	2367
9	petidin*.mp.	47
10	tapentadol*.mp.	427
11	Codeine/ or codein*.mp.	6651
12	Meperidine/ or ketobemidon*.mp.	5685
13	dimethylaminodiphenylbuten*.mp.	1

14	Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ or NSAID*.mp.	72319
15	nonsteroidal anti inflammatory agent*.mp.	1137
16	nonsteroidal antiinflammatory agent*.mp.	416
17	nonsteroidal antiinflammatory drug*.mp.	3775
18	DICLOFENAC/ or diclofenac*.mp.	12023
19	diclophenac*.mp.	65
20	ETODOLAC/ or etodolac*.mp.	662
21	PIROXICAM/ or piroxicam*.mp.	3816
22	tenoxicam*.mp.	605
23	meloxicam*.mp.	1975
24	lornoxicam*.mp.	380
25	IBUPROFEN/ or ibuprofen*.mp.	13626
26	NAPROXEN/ or naproxen*.mp.	6466
27	tiaprofenic acid*.mp.	357
28	dexibuprofen*.mp.	78
29	CELECOXIB/ or celecoxib*.mp.	6338
30	etoricoxib*.mp.	687
31	nabumeton*.mp.	479
32	KETOROLAC/ or ketorolac*.mp.	2885
33	parecoxib*.mp.	522
34	ASPIRIN/ or aspirin*.mp.	63992
35	acetylsalicylic*.mp.	9347
36	paracetamol*.mp.	10589
37	ACETAMINOPHEN/ or acetaminophen*.mp.	22175
38	BACK/ or back.mp.	191661
39	NECK/ or neck*.mp.	235342
40	shoulder*.mp. or SHOULDER/	73894
41	elbow*.mp. or ELBOW/	35191
42	HIP/ or hip*.mp.	366095
43	(Knee* or ankle*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	200768
44	Muscle, Skeletal/ or muscle strain*.mp.	130782
45	arthritis*.mp. or ARTHRITIS/	205394

46	bursitis.mp. or BURSITIS/	4393
47	chondritis*.mp.	449
48	enthesopathy.mp. or ENTHESOPATHY/	619
49	Tennis Elbow/ or epicondytilis.mp.	1534
50	ligament strain*.mp.	224
51	MYALGIA/ or myalgia*.mp.	8791
52	osteoarthritis*.mp. or OSTEOARTHRITIS/	77903
53	polyarthrosis*.mp.	51
54	repetitive motion*.mp.	316
55	soft tissue injury.mp. or Soft Tissue Injuries/	6386
56	"SPRAINS AND STRAINS"/ or sprain*.mp.	8193
57	SYNOVITIS/ or synovitis.mp.	13195
58	Tendinopathy/ or tendinitis*.mp.	6395
59	tendonitis*.mp.	932
60	tendon strain*.mp.	197
61	Cochrane.ti,ab. or Cochrane.jw. or CENTRAL.ti,ab. or MEDLINE.ti,ab. or EMBASE.ti,ab. or pubmed.ti,ab. or search*.ti,ab. or systematic review.ti,ab. or systematic overview.ti,ab. or meta-analy*.ti,ab. or metaanaly*.ti,ab. or Comparative effectiveness.ti,ab. or Indirect comparison*.ti,ab. or mixed treatment comparison*.ti,ab. or guideline*.ti,ab.	1440637
62	pain*.mp. or PAIN/	705949
63	nociceptive*.mp. or NOCICEPTIVE PAIN/	22008
64	acute pain*.mp. or Acute Pain/	8652
65	62 or 63 or 64	711362
66	or/1-37	324112
67	or/38-60	1338544
68	61 and 65 and 66 and 67	1748
69	limit 68 to yr="2008 - 2012"	420
70	limit 68 to yr="2013 - 2018"	730
71	<b>62 or 63</b>	<b>711362</b>
72	<b>67 and 71</b>	<b>181621</b>
73	<b>64 or 72</b>	<b>188852</b>
74	<b>61 and 66 and 73</b>	<b>2308</b>
75	<b>limit 74 to yr="2008 - 2012"</b>	<b>533</b>
76	<b>limit 74 to yr="2013 - 2018"</b>	<b>1007</b>



<b>77</b>	<b>75 not 69</b>	<b>113</b>
<b>78</b>	<b>76 not 70</b>	<b>277</b>
<b>79</b>	<b>77 or 78</b>	<b>390</b>

For ovenstående søgning blev evidensgrundlaget for 2013 til 2018 anvendt til at besvare de fokuserede spørgsmål.

## Flowdiagram

996 referencer importeret

➔ 15 dubletter fjernet

981 screenet på titel og abstract

➔ 885 studier ekskluderet

38 studier vurderet (fulde tekst)

➔ 17 studier ekskluderet

21 studier inkluderet (heraf 1 guideline<sup>70</sup>)

Der blev yderligere identificeret 23 relevante artikler ved referencelistsøgning i de ovenstående 23 studier (redegjort detaljeret for i de respektive afsnit i baggrundsnotatet) ligesom der ved referencelistsøgning i den Australske smerteguideline<sup>98</sup> blev identificeret yderligere et studie af relevans (yderligere redegjort for i afsnittet om langtidsvirkende opioider).

## Bilag 3. Samlet afgrænsning af NRL smerte

<b>Alder</b>	voksne (18 år og opefter)
<b>Sygdomsgrupper</b>	<p><i>NRL vedr. smerte omfatter:</i></p> <p>farmakologisk smertebehandling af relevans for almen praksis, som yderligere kan opdeles efter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- varighed: akutte og kroniske smerter</li> <li>- ætiologi: nociceptive, neuropatiske og viscerale smerter</li> </ul>
<b>Lægemidler</b>	De lægemidler der omfattes hhv. ikke omfattes af de enkelte baggrundsnotater beskrives separat for hvert enkelt baggrundsnotat.
<b>Definitioner</b>	I henhold til IASP (International Association for the Study of Pain) defineres følgende <sup>121</sup> :
Smerte	En ubehagelig sensorisk og følelsesmæssig oplevelse associeret med faktisk eller mulig vævsskade eller beskrevet i relation til sådan skade.
Neuropatisk smerte	<p>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.</p> <p>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.</p>
Nociceptiv smerte	<p>Smerte der oprinder fra aktuel eller truende skade på ikke-nervevæv og som skyldes aktivering af nociceptorer.</p> <p>Eksempler på nociceptive smertetilstande set i almen praksis er OA eller muskuloskeletale smertetilstande såsom kroniske lænderygsmerter.</p>

Idet IASP ikke har en formel definition af visceral smerte defineres dette iht. Australian Pain Management Association som<sup>122</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 irriteret tyktarm).

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

### **Omfang af den Nationale Rekommandationsliste vedrørende smerte**

NRL vedrørende smertebehandling er planlagt at omfatte flere forskellige baggrundsnotater omhandlende lægemiddelbehandling af relevans for almen praksis for patienter med nociceptive, neuropatiske eller viscerale smerter.