



SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 20-12-2017

IRF irf@sst.dk

Sagsnr. 4-1015-291/2

+45 72 22 74 00

Hørings svar: NRL 2017 – Kroniske nociceptive smerter

1. Dansk Cardiologisk Selskab
2. Danske Patienter
3. Dansk Selskab for Almen Medicin
4. FAKS
5. Grünenthal
6. Lægemiddelstyrelsen
7. Region Hovedstaden
8. Region Midtjylland
9. Region Nordjylland
10. Region Sjælland
11. Region Syddanmark
12. SmerteDanmark



DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB DANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

København 17.12.2017

Til Institut for Rational Farmakoterapi

Vedr. Høringssvar vedr. Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Dansk Cardiologisk Selskab har følgende kommentarer:

Selskabet anerkender at der er en balancegang ml effekt og bivirkninger, men der er flere problematiske formuleringer i NSAID kapitlet:

Taget de mangelfulde design af PRECISION og SCOT studierne i betragtning synes det problematisk at give celecoxib en renæssance igen på det foreliggende evidensgrundlag. Desuden nedtones den relative risikøgning for kardiovaskulære risici blandt patienter uden høj baseline CVD risiko nok lige rigeligt. Den er i et folkesundheds perspektiv ikke uvæsentlig.

Med venlig hilsen

Anne-Marie Schjerning Olsen
Formand for arbejdsgruppe vedr. kardiovaskulær farmakoterapi
Dansk Cardiologisk Selskab

Lene Holmvang
Formand for Dansk Cardiologisk Selskab

Bestyrelse/Board:

Formand/President:

Lene Holmvang
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
lene.holmvang@dadlnet.dk

Lægelig sekretær/ Secretary:

Matias Greve Lindholm
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
matiasgl@dadlnet.dk

Medlemmer/ Members:

Christian Torp-Pedersen
Aalborg Sygehus

Kristian Altern Øvrehus
Odense Universitetshospital

Hanne Søndergaard
Regionshospitalet Viborg

Helle Petri
Bispebjerg Hospital

Henrik Steen Hansen
Odense Universitetshospital

Lia E. Bang
Rigshospitalet

Sam Riahi
Aalborg Sygehus

Susette Krohn Therkelsen
Roskilde Sygehus

Sekretariat/Secretariat:

Vognmagergade 7, 3. sal
1120 København K
Telefon 33 91 79 60
E-mail: DCS@cardio.dk

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
E-mail: irf@sst.dk

Høringsvar vedr. Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Danske Patienter takker for muligheden for at kommentere på det tilsendte materiale. Vi finder det generelt positivt af hensyn til patientsikkerheden, at der udarbejdes denne rekommandationsliste til almen praksis om den farmakologiske behandling af kroniske nociceptive smerter.

Generelt i forhold til emneafgrænsningen

Det fremgår af høringsmaterialet, at der er planlagt fem separate baggrundsnotater omfattende fem forskellige tilstande, herunder neuropatiske smerter. Det kan ud fra en faglig vurdering være fornuftigt, men hos nogle patientgrupper, fx gigtpatienter, ses ofte blandingstilstande. For eksempel kan kroniske regionale nociceptive smertetilstande ved osteoartrose udvikle sig til mere udbredte smerter af neuropatisk karakter. Dette bør beskrives i høringsmaterialet, hvorefter der, som det allerede fremgår, kan henvises til baggrundsnotatet vedr. neuropatiske smerter.

I bilag 3 findes en definition af neuropatiske smerter med reference til IASP. Danske Patienter vil gerne bede Sundhedsstyrelsen om at undersøge korrektheden af denne definition nærmere, idet neuropatiske smerter og kroniske muskuloskeletale smerter ifølge IASP's definitioner¹ har en relation, som ikke indgår i definitionen i bilag 3.

Det fremgår, at patienter med inflammatoriske ledsygdomme ikke er omfattet af denne rekommandationsliste, da behandling foregår hos speciallæger. Intentionen hermed er god nok, men i virkeligheden foregår en hel del smertebehandling af længerevarende inflammatoriske led- og bindevævssygdomme i almen praksis – endda i meget høj grad, når det gælder fx urinsyregigt og polymyalgi.

Opioider

Generelt finder vi det positivt, at det nu er præciseret, at der ikke bør gives opioider til denne gruppe patienter.

Dato:
19. december 2017

Danske Patienter
Kompagnistræde 22, 1. sal
1208 København K

Tlf.: 33 41 47 60

www.danskepatienter.dk

E-mail:
jk@danskepatienter.dk

Cvr-nr: 31812976

Side 1/1

¹ <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/icd.aspx?ItemNumber=5354>

Når det gælder patientpræferencer i forhold til brug af plastre og peroral administrationsform, er det spørgsmål, som lægen bør drøfte og tage stilling til i dialog med den enkelte patient.

Side 2/2

NSAID

Under afsnittet *patientpræferencer* bør det fremhæves mere tydeligt, at der skal være grundig dialog med patienten omkring de risici, der er i forbindelse med oral indtagelse af NSAID, dvs. risiko for gastrointestinale bivirkninger samt alvorlige kardiovaskulære bivirkninger. For eksempel har Gigtforeningen oplyst, at de vurderer, at mange gigtpatienter ikke er bekendt med særligt de kardiovaskulære bivirkninger.

Med venlig hilsen



Morten Freil

Direktør

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
Cc: DSAM[dsam@dsam.dk]
From: Niels Saxtrup
Sent: Tue 19-12-2017 11:46:15
Importance: Normal
Subject: H93 Høring vedr. NRL farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter.
MAIL_RECEIVED: Tue 19-12-2017 11:46:53

Kære IRF,

DSAM takker for mulighed for at blive hørt, ligesom vi takker for invitation til at deltage i arbejdet omkring udarbejdelsen af denne NRL.

DSAM har ikke bemærkninger til høringsudgaven af denne NRL.

Med venlig hilsen



Niels Saxtrup, lægefaglig leder
Dansk Selskab for Almen Medicin

Stockholmsgade 55, 2100 Kbh Ø

T: 7070 7431 - M: 2148 5888

saxtrup@dsam.dk - www.dsam.dk

[Følg os på Facebook](#) og [abonner på vores nyhedsbreve](#)

København 18 Januar 2017

Høringssvar vedrørende Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter.

Foreningen af kroniske smertepatienter, FAKS hilser ethvert tiltag velkommen, der skal støtte den alment praktiserende læge i behandlingen af kroniske smerter. Som patientgruppe er kroniske smertepatienter ofte en stor udfordring for almen praksis. Sygdommens biopsykosociale karakter gør den særlig kompleks, og der mangler viden på området. Det kan derfor ikke på nuværende tidspunkt forventes, og det er ikke vores erfaring, at den alment praktiserende læge er bekendt med nogle meget essentielle aspekter i behandlingen af kroniske smerter, som vi er kede af ikke tages med i denne NRL:

Stor varians i effekten af behandling

Kroniske smertepatienter adskiller sig markant fra andre patientgrupper ved at sygdommen er usynlig, og der er ingen objektive mål for smertens styrke. Endvidere er det et faktum at effekten af et givent præparat varierer utroligt meget fra patient til patient. Dette bakker specialistgruppen også op om for opioidernes vedkommende (s. 16). FAKS' erfaring er, at hvor behandling med fx et opioid kan være effektløst for en patient, direkte skadeligt for en anden men være "redningen" for en tredje. Ingen, hverken læger, forskere eller Sundhedsstyrelsen kan forudse, hvad der virker for den enkelte! Der er kun en vej, og det er at afprøve, og holde effekt og bivirkninger op imod hinanden. Dette kan være særligt udfordrende da der ingen objektive mål er for smerten men kun patientens ord – som man så må tro. For denne patientgruppe giver det således IKKE mening at se på "mean effect" når litteraturen gennemses. Vi ved også, at Sundhedsstyrelsen antager, at der er en klasseeffekt blandt opioiderne (som angivet i NKR for generaliserede smerter i bevægeapparatet), men dette er ikke vores oplevelse i praksis. FAKS fastholder derfor, at vi smertepatienter bør have adgang til at afprøve forskellige måske endda samtlige smertestillende lægemidler på det danske marked, så længe der ikke er opnået effekt ved det pågældende præparat som afprøves.

Vi er stærkt bekymrede for, at den angivne "sammenfatning og rekommandationer" vedr. opioiderne vil blive overfortolket og brugt som en legitimering af at "der ikke er nogen behandlingsforslag for opioiderne", således at de alment praktiserende læger vil holde sig helt fra denne gruppe af medikamenter uden at se på den enkelte patient. Herved frarøves en undergruppe af patienter muligheden for at forsøge at finde den rette behandling jf. Ovenstående. Når det gælder opioiderne mener vi derfor stadig, at der mangler en reel hjælp til den alment praktiserende læge: der ER kroniske smertepatienter med behov for opioidbehandling, og vi ser ikke at denne NRL hjælper hverken dem eller deres læge med deres behandling. Vi ser desværre en begyndende opioid-forskrækkelse; noget der bekymrer vores medlemmer meget. Flere er bekymrede for om de kan få lov at fortsætte deres nuværende behandling, mens andre er bekymrede for ikke at kunne komme i opioid



behandling hvis det bliver nødvendigt. Vi har allerede tilfælde, hvor alment praktiserende læge har nægtet at fortsætte en opioid-behandling på trods af at den var igangsat af smertespecialister på et tværfagligt smertecenter. Vi må appellere kraftigt til at forfattergruppen ser bio-psykosocialt på de konsekvenser, smertepatienter betaler hver eneste dag: konstante smerter er ekstremt anstrengende og påvirker søvn, arbejdsevne samt kapaciteten til dagligdags gøremål og samvær med familie. Livskvaliteten for smertepatienter er lavere end for nogen andre kroniske patientgrupper, der både angst og depression er kendte ko-morbiditeter. Jo ringere smertedækning som fx mangel på optimal farmakologisk behandling skaber, vil klart forværre alle disse parametre.

Vi vil gerne understrege, at ingen af vores medlemmer ønsker at tage medicin. Men for nogen er alternativet et liv fyldt med så meget smerte, at det er utåleligt. Medicin kan i bedste tilfælde tage ca. 30% af dine smerter. Det kan være en stor hjælp blot at tage toppen af smerterne, således at der er blot en smule overskud til copingstrategier, mindfulness eller anden non-farmakologisk smertebehandling.

Tidlig, specialiseret, individuel og tværfaglig intervention

I FAKS er vi samtidig bekendt med, at nogle patienter ender i en u hensigtsmæssig medicinsk behandling. Det er vores erfaring, at dette ofte sker i primær sektoren og ikke i den specialiserede, tværfaglige smertebehandling. I høringsversionen angives, at farmakologisk behandling aldrig bør stå alene, men at non-farmakologiske tiltag bør være en del af behandlingen. Dette er vi helt enige i. Vi sætter dog spørgsmålstegn ved, hvordan det kan praktiseres som systemet er i dag: NRL er rettet mod almen praksis. De kan ikke henvise smertepatienter til psykolog, og de psykologer, der er specialiserede i smertebehandling, findes kun på de tværfaglige smertecentre. Det samme gør sig gældende for fysioterapeuter. Desuden oplever vi i dag ikke et velfungerende samarbejde mellem social- og sundhedssektoren. Dette gør, at kroniske smertepatienter ofte kun får hjælp af socialrådgivere på de tværfaglige klinikker. Denne hjælp er ofte afgørende for at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet, og uafklarede sociale problemstillinger kan forværre smerterne. Vi mener derfor at kronisk smertebehandling bør foretages af specialister på de tværfaglige centre; det er for kompleks en patient population til at almen praksis har den fornødne tid og viden p.t. - i hvert fald så længe som smertevidenskab ikke er et eksamensfag på lægeuddannelsen.

Med venlig hilsen,



Sidse Holten-Rossing

Næstformand, FAKS



Grünenthal Denmark ApS, Arne Jacobsens Allé 7, 2300 København S, Danmark

Indsætter for Rationel Farmakoterapi
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

Dato
19. december 2017
Kontakt
Karin Hygge Blakeman
Telefon
+46 72-226 00 32
Mobil
+46 72-226 00 32
E-mail
karin.hyggeblakeman
@grunenthal.com

Grünenthal's bemærkninger til Baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Vi har med interesse læst baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter og fremsender hermed vores bemærkninger hertil. Ved valg af smertebehandling, er det vigtigt, at der tages højde for, hvilken slags smerte, der er tale om. Hos patienter med langvarig smerte foreligger ofte en kombination af flere forskellige smertemekanismer, hvorfor det kan give mening at vælge et behandlingsalternativ, der adresserer både den nociceptive og den neuropatiske smerte-komponent. Vi bifalder derfor udvidelsen af antallet af rekommandationslister for behandling af smerter, som fremover vil være fokuseret på den underliggende type af smerte, fremfor som tidligere på lægemiddelgruppe, hvilket vil bidrage til individualiseret smertebehandling.

Vi har følgende bemærkninger til baggrundsnotatet, primært omhandlende langtidsvirkende opioider, som vi vil redegøre for i dette brev, og som vi anbefaler, at I inkluderer i baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter:

- Inklusion af cannabinoider til medicinsk brug
- Ækvianalgetiske doser vs. morfinækvivalente doser
- Tapentadol og inhibition af serotonin-genoptagelsen
- Data om langtidseffekt ved brug af tapentadol

Inklusion af cannabinoider til medicinsk brug

Under emneafgrænsningen i baggrundsnotatet lister I lægemiddelgrupper, der ikke inkluderes i den nærværende rekommandationsliste. Herunder listes blandt andet medicinsk cannabis, som vi mener bør vurderes af IRF til trods for, at der er blevet udgivet en særskilt vejledning til behandling og at det ikke er godkendt af Lægemiddelstyrelsen. Grunden hertil er blandt andet, at der allerede er et betydeligt antal patienter, der får ordineret medicinsk cannabis, og dermed er medicinsk cannabis allerede et produkt, der benyttes i eksisterende behandlingspraksis. Dette sker til trods for, at den kommende forsøgsordning endnu ikke er trådt i kraft. Desuden er der et øget antal af godkendte enkelttilskudsansøgninger på medicinsk cannabis, der er kraftigt stigende fra 2016 til det første halvår af 2017 (se tabel herunder) og man må formode, at Medicintilskudsnævnet også har godkendt ansøgninger i an-

Managing Director: Peter Rybäck

Member of the Board of Directors: Peter Rybäck

Registered office: Grünenthal Denmark ApS, Arne Jacobsens Allé 7, 2300 Copenhagen S, Denmark

Bank details: Svenska Handelsbanken Denmark, Account no. 089 01057207, IBAN: DK20 089 0000 1057207, SWIFT code: HANDDKKK

VAT/CVR no: 30906276

det halvår af 2017. Umiddelbart må man forvente en yderligere stigning for 2018, når forsøgsordningen begynder og dermed er der grund til at lave en grundig vurdering af medicinsk cannabis og inkludere dette i rekommandationslisten for kroniske nociceptive smerter.

	2016			Første halvår af 2017		
	Afslag	Godkendt	I alt	Afslag	Godkendt	I alt
Tetrahydrocannabinol (THC), kapsler og olie	54	149	203	83	336	419
Cannabidiol (CBD), olie	13	2	15	53	37	90
Tetrahydrocannabinol-cannabidiol (THC+CBD)	4	3	7	0	1	1

Yderligere er vi blevet oplyst, at den nuværende praksis for bevilling af tilskud baseres på baggrund af Dansk Neurologisk Selskabs behandlingsvejledning for neuropatiske smerter (Dansk Neurologisk Selskab 2015), da IRF's rekommandationslister ikke inddrager medicinsk cannabis. Set i lyset af dette, mener vi det er vigtigt, at cannabis til medicinsk brug bliver vurderet til kroniske nociceptive smerter, da forsøgsordningen sigter mod brug til alle typer kroniske smerter.

Ækvianalgetiske doser vs. morfinækvivalente doser

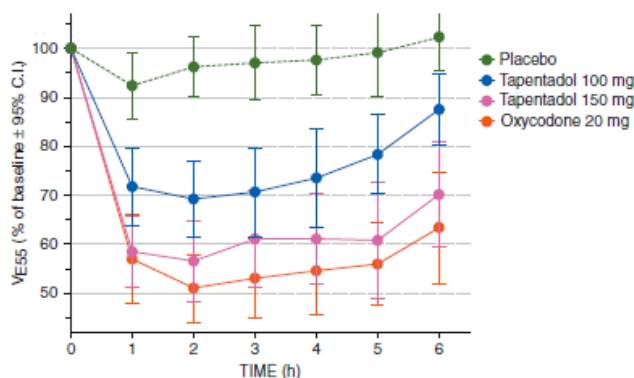
Vi har bemærket, at der ikke skelnes mellem ækvianalgetiske døgndoser og morfin-ækvivalens i baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. På grund af tapentadol's virkningsmekanisme er denne forskel vigtig.

Tapentadol har sin smertelindrende effekt gennem både agonisme på μ -opioid receptoren og inhibition af noradrenalin reuptake transporteren (MOR-NRI). Generelt inducerer opioider respiratorisk depression via aktivering af μ -opioid receptorer i pons (Boon et al. 2012). Ved at sammenligne smertelindrende doser med doser, der inducerer respiratorisk depression, kan man udregne μ -opioid-indflydelsen på smertelindring i mennesker.

I en nylig artikel af van der Schrier et al. (2017), blev ækvianalgetiske doser af tapentadol og oxycodone undersøgt. Baseret på tidligere litteratur blev 100 mg tapentadol vurderet at være ækvianalgetisk til 20 mg oxycodone. Figuren herunder viser effekten på isohyperkapnisk ventilation over tid for 20 mg oxycodone sammenlignet med 100 mg og 150 mg tapentadol.

Forfatterne konkluderer følgende:

"In this exploratory study we observed that both tapentadol and oxycodone produce respiratory depression. Tapentadol 100mg but not 150mg had a modest respiratory advantage over oxycodone 20 mg. Further studies are needed to explore how these results translate to the clinical setting."



Derfor vil vi gerne gøre det klart, at det må være ækvianalgetiske effekter – og ikke morfinækvivalens – I mener på side 6 i baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter angives der vurderede doser. I skriver: ”For opioider anføres **ækvianalgetiske døgndoser**, som er fastsat med udgangspunkt i fire eksisterende tabeller over **morfinækvivalens**⁷⁻¹⁰ samt på basis af specialistgruppens kliniske erfaring. Det primære formål har været at angive en dosis, der efterfølgende kan bruges som udgangspunkt for en prissammenligning af de forskellige lægemidler. Fast-sættelse af ækvianalgetiske opioiddoser er generelt forbundet med en vis usikkerhed. Ved stor usikkerhed eller diskrepans er der angivet et interval.¹⁴”

Vi vil også gerne gøre opmærksom på, at de ækvianalgetiske doser, der er udspecificeret i tabellen i baggrundsnotatet ikke er i overensstemmelse med de ækvianalgetiske doser, der er blevet publiceret for tapentadol i øvrigt (Afilalo et al. 2010, Buynak et al. 2010, Galvéz et al. 2013, Lange et al. 2010, Mercadante et al. 2013, Sánchez del Águila et al. 2015, Steigerwald et al. 2013, Pota et al. 2014, Wild et al. 2010).

Herunder ses en tabel, der sammenligner den vurderede dosis angivet i baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter og en svensk konverteringstabel (Mucchiano et al. 2016), der er baseret på publiceret materiale (Afilalo et al. 2010, Buynak et al. 2010, Galvéz et al. 2013, Lange et al. 2010, Mercadante et al. 2013, Sánchez del Águila et al. 2015, Steigerwald et al. 2013, Pota et al. 2014, Wild et al. 2010) og klinisk ekspertise fra Smärtenheten Höglanssjukhuset i Sverige. Dette er baseret udelukkende på ækvianalgetiske doser og ikke på morfinækvivalens. Som det fremgår af tabellen, mener vi, at den vurderede dosis for tapentadol er overestimeret i baggrundsnotatet, hvilket vil sige, at udgangspunktet for prissammenligning mellem de forskellige lægemidler vil favorisere de andre listede opioider over tapentadol.

¹ Baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter, høringsversion 2017

Lægemiddel	Vurderet dosis ²	Ækvivalgetiske doser jf. svensk konverteringsguide ³
Morfin	60 mg	80-100 mg
Tramadol	300 mg	400 mg
Oxycodon	35 mg (30-40 mg)	40-50 mg
Fentanyl (plaster)	25 ug/time	25-37 ug/time
Buprenorfin (plaster)	30 ug/time	40 ug/time
Tapentadol	200 mg	200 mg

Tapentadol og inhibition af serotonin-genoptagelsen

På side 15 i høringsversionen står der, at tapentadol hæmmer serotonin-genoptagelsen. Vi ønsker, at der tilføjes, at tapentadol hæmmer serotonin-genoptagelsen, men ikke i ligeså høj grad som tramadol. I productresuméet for tapentadol (Produktresumé 2016) står der følgende i kapitel 4.5 *Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktioner*:

"Isolerede tilfælde af serotonergt syndrom er rapporteret, tidsmæssigt sammenfaldende med terapeutisk brug af tapentadol kombineret med serotonerg medicin såsom selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI). Tegn på serotonergt syndrom kan for eksempel være forvirring, agitation, feber, svedudbrud, ataksi, hyperrefleksi, myokloni og diarré. Seponering af den serotonerge medicin giver normalt en hurtig forbedring. Behandling vil afhænge af art og sværhedsgrad af symptomerne." (Produktresumé 2016).

Mekanismen hvormed tapentadol lindrer smerte er gennem agonisme på μ -opioid receptoren og inhibition af noradrenalin reuptake transporteren (MOR-NRI), hvorfor tapentadol ikke har nogen relevant aktivitet på serotonin reuptake transporteren (Tzschentke et al. 2007, Tzschentke et al. 2009). Denne manglende aktivitet på serotonin reuptake transporteren er blevet bekræftet af følgende K_i -værdier in rotter (μ M) (Schröder et al. 2010). I rotte-synaptosomale monoamin uptake assays blev følgende K_i -værdier set for tapentadol: $2,37 \mu\text{M} \pm \text{SEM } 0,54 \mu\text{M}$, citalopram: $0,0013 \pm \text{SEM } 0,0002 \mu\text{M}$, venlafaxine $0,062 \pm \text{SEM } 0,013 \mu\text{M}$.

Yderligere er serotonin-aktiviteten markant reduceret, når tapentadol bliver direkte sammenlignet med tramadol (Tzschentke et al. 2012, Bloms-Funke et al. 2011). In vivo data supporterer altså de prækliniske fund for tapentadol; at tapentadol ikke har nogen relevant aktivitet på serotonin transporteren. Dette er også i overensstemmelse med tapentadol's produktresumé (Produktresumé 2016), hvor de farmakodynamiske egenskaber beskrives således: *"Tapentadol er et stærkt analgetikum med μ -agonistisk opioide egenskaber og hæmmer samtidig genoptagelsen af noradrenalin"*, samt kommentaren i baggrundsnotatet på side 7: *"Både tramadol og tapentadol har udover opioide agonistisk virkning også monoaminerge egenskaber i form af hæmning af noradrenalin-genoptagelsen og tramadol end-*

² Vurderet dosis angivet i Baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

³ http://plus.rjl.se/info_files/infosida39805/Konverteringsguide_opioider_2016.pdf

videre via hæmning af serotoningenoptagelsen og stimulering af serotoninfrigivelsen^{8,11}. Den farmakologiske virkning af tapentadol udøves direkte af moderstoffet uden omdannelse til aktiv metabolit.”

Data om langtidseffekt ved brug af tapentadol

Evidensgennemgangen for tapentadol inkluderer blandt andet et Cochrane Review fra 2015 (Santos et al. 2015), hvilket betyder, at der er en del nyere evidens, der ikke er blevet medtaget i revurderingen.

I et open-label extension-studie af Buynak et al. (2015), undersøges langtidseffekten ved behandling med tapentadol. Vi ønsker disse resultater inkluderet i den kommende rekommandationsliste, da studiet ikke er inkluderet i Cochrane reviewet fra 2015 (Santos et al. 2015), der undersøger tapentadol for muskuloskeletal smerte i voksne, og dermed ikke er blevet vurderet i forbindelse med re-evalueringen af de Nationale Rekommandationslister.

Forfatterne konkluderer følgende:

“Pain relief and improvements in quality of life achieved during the preceding studies were maintained throughout this extension study, during which tapentadol ER was well tolerated for the long-term treatment of chronic osteoarthritis or low back pain over up to 2 years of treatment.”

Dette open-label extension studie (Buynak et al. 2015) ser vi gerne blive tilføjet til tabel 5 (side 13) i rekommandationslisten for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter.

Vi vil endnu en gang takke jer for en god høringsversion og den positive udvikling af rekommandationslisterne for smertestillende behandling.

Såfremt I har spørgsmål eller kommentarer til dette høringssvar, er I mere end velkomne til at kontakte os.

Venlig hilsen,

Karin Hygge Blakeman
Head of Medical Affairs Nordic
Grünenthal Denmark ApS

Referencer

Referencer i fed er medsendt dette brev.

Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Hove IV, Steup A, Lange B, Rauschkolb C, Haeussler J. Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Phase III Study. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (8): 489-505

Bloms-Funke P, Dremencov E, Cremers TIFH, Tzschentke TM. Tramadol increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline as measured by in vivo microdialysis in the ventral hippocampus of freely-moving rats. *Neuroscience Letters* 490 (2011) 191–195.

Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-Analgesic Effects of Opioid-induced Respiratory Depression. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, vol 18, no. 37, 5994-6004.

Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Hove IV, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(11):1787-1804

Buynak R, Rappaport SA, Rod K, Arsenault P, Heisig F, Rauschkolb C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Tapentadol Extended Release Following up to 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to Severe, Chronic Pain: Results of an Open-Label Extension Trial. *Clin Ther.* 2015;37(11):2420-38

Dansk Neurologisk Selskab. Neurologisk National BehandlingsVejledning. Behandling af neuropatiske smerter 2015. Tilgæet d. 19. december 2017: <http://neuro.dk/wordpress/nnbv/behandling-af-neuropatiske-smerter/>

Gálvez R, Schäfer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol Prolonged Release Versus Strong Opioids for Severe, Chronic Low Back Pain: Results of an Open-Label, Phase 3b Study. *Adv Ther* (2013) 30(3):229–59.

Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Háufel T, Ashworth J, Etropolski M. Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release for Chronic Osteoarthritis Pain and Low Back Pain. *Adv Ther* (2010) 27(6):381-399.

Mercadante S, Aielli GPF, Adile C, Ficarella LVC, Giarratano A, Casuccio A. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 29, No. 6, 2013, 661–666.

Mucchiano C, Wallen A. Konverteringsguide för opioider. Smartenheten Hoglandssjukhuset 2016. Tilgæet d. 19. december 2017:
http://plus.rjl.se/info_files/infosida39805/Konverteringsguide_opioider_2016.pdf

Pota V, Pace MC, Passavanti MB, Sansone P, Barbarisi M, Aurilio C. Switching From High Doses of Opioids to Tapentadol PR: Two Cases of Neuropathic Pain–Cancer and Non-Cancer. *J Clin Case Rep* 2014, 4:7.

Produktresumé for Palexia depot. 4. november 2016

Sánchez del Águila M, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical Considerations for the Use of Tapentadol Prolonged Release for the Management of Severe Chronic Pain. *Clinical Therapeutics*/Volume 37, Number 1, 2015.

Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD009923. DOI: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.

Schröder W, De Vry J, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *European Journal of Pain* 2010.

Stigerwald I, Schenk M, Lahne U, Gebuhr P, Falke D, Hoggart B. Effectiveness and Tolerability of Tapentadol Prolonged Release Compared With Prior Opioid Therapy for the Management of Severe, Chronic Osteoarthritis Pain. *Clin Drug Investig* (2013) 33:607–619.

Tzschentke TM, Christoph T, Kogel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger W, Haurand M, Jahnel U, Cremers TIFH, Friderichs E, De Vry J. (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel {micro}-Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323 (1): 265-276.

Tzschentke TM, Jahnel U, Kögel B, Christoph T, Englberger W, De Vry J, Schiene K, Okamoto A, Upmalis D, Weber H, Lange C, Stegmann JU, Kleinert R. Tapentadol Hydrochloride: a Next-Generation, Centrally Acting Analgesic with Two Mechanisms of Action in a Single Molecule. *Drugs of Today* 2009, 45(7): 483-496

Tzschentke TM, Folgering JHA, Flik G, De Vry J. Tapentadol increases levels of noradrenaline in the rat spinal cord as measured by in vivo microdialysis. *Neuroscience Letters* 507 (2012) 151–155.

Van der Schrier R, Jonkman K, van Velzen M, Olofsen E, Drewes AM, Dahan A, Niesters M. An experimental study comparing the respiratory effects of tapentadol and oxycodone in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, 0 (0): 1–9 (2017).

Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, Steup A, Häufel T, Etropolski MS, Rauschkolb C, Lange R. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. *Pain Practice*, Volume 10, Issue 5, 2010 416–427

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
From: Karsten Jørgensen DKMA
Sent: Tue 19-12-2017 9:34:04
Importance: Normal
Subject: SV: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter
MAIL_RECEIVED: Tue 19-12-2017 9:34:10

Det fremgår af skema på side 17 i notatet, at *det vurderes usikkert, om langvarig behandling med opioider er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter med kroniske nociceptive smerter i forhold til ingen opioidbehandling. Ved anvendelse bør effekt på både den kroniske smertetilstand og funktionsniveau indtræde inden for 1 til 2 måneder.*

Denne patientgruppe er speciel ved netop at have behov for langvarig smertebehandling. Det er uklart, om IRF mener, at medicinsk behandling overhovedet har en plads i længere perioder? Og i givet fald i hvilken dosering? Eller om man bør skifte til ikke-medicinsk behandling?

Herudover har vi ingen bemærkninger til notatet.

Med venlig hilsen

Karsten Jørgensen

Karsten Jørgensen

Chefjurist

T (dir) +45 22 16 24 98

kj@dkma.dk

Lægemiddelstyrelsen

T +45 44 88 95 95

dkma@dkma.dk



Fra: Sundhedsstyrelsen IRF [<mailto:IRF@SST.DK>]

Sendt: 28. november 2017 13:13

Til: IRF (sst.dk -adresse) <irf@sst.dk>

Emne: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Til høringsparter

IRF i Sundhedsstyrelsen sender hermed udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) i høring.

Se venligst vedhæftede høringsbrev og høringsliste.

Høringsversionen kan tilgås fra [Høringsportalen](#).

Baggrundsnotatet er i høring frem til den **19. december 2017**.

Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle hørings svar indsendt elektronisk til irf@sst.dk

Venlig hilsen

Simon Tarp

Simon Tarp

Specialkonsulent

Farmaceut, Ph.d.

Tlf. 93 59 01 60

sita@sst.dk

Sundhedsstyrelsen

IRF

Evidens, Uddannelse og Beredskab

T +45 72 22 74 00

sst@sst.dk

www.irf.dk



SUNDHEDSSTYRELSEN

Sundhedsstyrelsen

Opgang B
Telefon 38 66 50 00
Direkte 38666056
Web regionh@regionh.dk

Journal-nr.: 17038355
Ref.: CPED0329

Dato: 18. december 2017

Høringssvar fra Region Hovedstaden

Region Hovedstaden modtog den 28. november 2017 høring over udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), fra Sundhedsstyrelsen.

Region Hovedstaden takker for muligheden for at afgive høringssvar.

Region Hovedstaden bemærker, at der mangler en argumentation for, at udkast til baggrundsnotatet ikke omfatter kodein, hverken i tekst eller rekommandationer.

Det fremgår af side 16-17 i udkast til baggrundsnotatet, at patienter, som forventes at have gavn af behandling med opioider, typisk vil kunne identificeres ved, at de hurtigt responderer på behandlingen. Det vil sige, at hvis der ikke ses klinisk respons i løbet af 1 til 2 måneder, forventes dette ikke at ændres, hvorfor behandlingen bør seponeres. Der ønskes en forklaring på, hvorfor denne relativt lange observationstid er nødvendig for et præparat, der virker næsten momentant. Skal det forstås som, at der sker en gradvis optrapning, eller at den umiddelbare effekt, der kan ses (morfin-behaget), klinger af, og at "den reelle effekt" først kan vurderes efter 1-2 måneder? Dette bør præciseres.

I skemaet over rekommandationer af behandling med opioider (side 17) er det under "Rekommanderet i særlige tilfælde" anført, at buprenorphin PL, 30 µg/time, er ækvieffektiv med morfin PO/SR, 60 mg. Region Hovedstaden bemærker, at dette bør ændres således, at buprenorphin PL, 60 µg/time (eller 40-60 µg/time), er ækvieffektiv med morfin PO/SR, 60 mg, som det fremgår af skemaet på side 7.

I tabel 8 på side 24 fremgår prædikeret risiko for større kardiovaskulær hændelse eller øvre GI-komplikation ved behandling med forskellige NSAIDSs. Der ønskes en uddybning af disse tal, herunder hvad prædiktionen bygger på, efter hvilken udredning,

og hvilke kriterier er medbestemmende (i diagnoseform) herfor? Det er Region Hovedstadens vurdering, at dette bør præciseres, da det ellers vil blive vanskeligt at anvende rekommandationen i praksis.

På side 39 fremgår det, at der ikke forekommer relevante interaktioner ved behandling med paracetamol og andre lægemidler. Region Hovedstaden bemærker, at INR bør kontrolleres ved samtidigt brug af paracetamol og warfarin. Dette kan genfindes i interaktionsdatabasen. Af en kasuistik i Ugeskriftet for Læger i juni 2015¹ fremgår det desuden, at samtidigt brug af paracetamol og warfarin (o.a. lægemidler) kan have fatal udgang. Interaktionen mellem paracetamol og warfarin vurderes derfor relevant og bør fremgå af baggrundsnotatet.

Med venlig hilsen

Charlotte Pedersen
Konsulent
charlotte.pedersen.09@regionh.dk

¹ https://www.researchgate.net/profile/Espen_Jimenez-Solem/publication/278045689_Fatal_intracerebral_haemorrhage_possibly_caused_by_interaction_between_paracetamol_and_warfarin/links/55c0770908aec0e54478218/Fatal_intracerebral-haemorrhage-possibly-caused-by-interaction-between-paracetamol-and-warfarin.pdf

Til Sundhedsstyrelsen, IRF

Region Midtjyllands Har modtaget Sundhedsstyrelsens høringsmateriale over udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL).

Region Midtjylland har følgende bemærkninger:

Opioider:

s. 12: afsnittet under tabel 4: Vi går ud fra, at det er forskel vs. placebo og ikke oxycodon, men det fremgår ikke. ("*En subgruppeanalyse i ovenstående Cochrane Review14 med opdeling efter smerteætiologi.....*").

S. 12: nederste afsnit og tabel 5: Der savnes en konklusion i ord på effekten fra tabel 5. Som vi forstår det, er det forskel i værdi på VAS skalaen fra slutningen af den blinde periode til slutningen af open label perioden for de forskellige opioider. Vil det sige, at der ikke sammenlignes med udviklingen i smerteintensitet i "placebo"grupperne/det naturlige forløb af smertetilstandene? Det siger jo ingenting, at patienterne i opioidbehandling har ca. uændret smerteintensitet.

s. 14: Nyrefunktionsnedsættelse. Det virker lidt mærkeligt, at der her kun henvises til specialistgruppens erfaring. Har det ikke været muligt at finde nogle kilder, der bekræfter det, eller er det uden for formålet med denne NRL?

s. 16: Aller øverst. Der mangler et "er": "*Ca. 10 % af befolkningen **er** langsomme omsættere af tramadol.....*"

s. 16: Sammenfatning: Skulle der måske kommenteres på, at der er manglende evidens for langtidseffekt af opioider ved kroniske non maligne smerter?

NSAID:

Vi undrer os over, at I ikke har valgt at kigge på risiko for nyrefunktionspåvirkning. Det står nævnt som kontraindikation for opstart med NSAID, men ikke noget om risiko for udvikling under behandlingen. Vi synes også, at det bør stå i sammenfatning/rekommandationer.

Behandling af ældre med NSAID. På pro.medicin og i smertemanualen for Region Midt står alder >65 år som risikofaktor for GI bivirkninger. På seponeringslisten står, at ældre er i særlig risiko

Dato 18-12-2017

Sagsbehandler Ann Dalgaard Johnsen

Ann.Johnsen@stab.rm.dk

Tel. +4578412061

Sagsnr. 1-31-72-62-16

Side 1

for GI-, CV- og nyrebivirkninger. Findes der ikke nogle studier, der kigger på risikoen for disse bivirkninger hos ældre overfor yngre? Det kunne være interessant at have med, og også nævne problemstillingen i sammenfatning/rekommandationer.

s. 32: Tabel 14: Forklaring på "mærke e" mangler.

s. 33: Kontraindikationer: Kunne I sætte en GFR grænse på i stedet for "udtalt nyreinsufficiens?"

s. 33: Interaktioner: Der står anført, at NSAID+ACE hæmmer øger risikoen for nyrepåvirkning. Kunne man tilføje, at 3 stof behandling med NSAID+ACE hæmmer+diuretikum øger risikoen betragteligt (30% øget risiko for indlæggelse med akut nyresvigt vs. behandling med ACE hæmmer+diuretikum) (*Lapi F, Azoulay L, Yin H et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blocker with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. British Medical Journal 2013;346:e8525*)

PCM:

s. 38: Tabel 15: Forklaring på "***" mangler.

Venlig hilsen

Ann Dalgaard Johnsen

Farmaceut, Regional Lægemiddelkonsulent



Hørings svar vedr. Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter.

Indledningsvist finder Region Nordjylland, at den fremsendte Nationale Rekommandationsliste er et godt og velbearbejdet materiale som støtter den almen praktiserende læge i valget mellem tilgængelige lægemidler indenfor en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. Det er bemærket, at Den Nationale Rekommandationsliste ikke er en behandlingsvejledning, men et redskab til at støtte lægerne i beslutninger omkring valg og fravalg af lægemidler indenfor en defineret gruppe til en konkret patientgruppe.

Til de enkelte kapitler er der følgende kommentarer:

Lægemidler

I rapporten anføres det, at "det er specialist gruppens vurdering, at der ikke er grundlag for anvendelse af sekundære analgetika til patienter med rene kroniske nociceptive smerter uden neuropatisk smerte".

Dette postulat kan kommenteres:

- I følge Dansk Smerteforum er sekundære analgetika (tricykliske antidepressiva) de mest effektive præparater og dermed første valg ved kroniske smerter, *herunder neuropatier*. Man udnytter også præparaternes sidevirkninger (angst og panik, antidepressiv og søvnregulerende)
- At udelukke en neuropatisk komponent i en kronisk smerte er svært. Der er en stigende erkendelse af en central sensibilisering (og dermed neuropatisk komponent) er almindelig forekommende i alle kroniske smertetilstande.

Med specialist gruppens udmelding kan man rettelig frygte, at en stor del af patienter med kroniske smerter ikke vil blive tilbudt den optimale farmakoterapi.



Opioider

I afsnittet vedr. opioider har Region Nordjylland enkelte specifikke kommentarer.

På side 12 nederste afsnit og tabel 5 savnes der en konklusion i ord på effekten fra tabel 5. Som det forstås, er det forskel i værdi på VAS skalaen fra slutningen af den blinde periode til slutningen af open label perioden for de forskellige opioider. Betyder det, at der ikke sammenlignes med udviklingen i smerteintensitet i "placebo"grupperne/det naturlige forløb af smertetilstandene? At patienterne i opioidbehandling har uændret smerteintensitet siger ikke meget.

På side 14 vedr. nyrefunktionsnedsættelse virker det undrende, at der her kun henvises til specialistgruppens erfaring. Forefindes der ikke andre kilder til at bekræfte?

På side 16 i sammenfatningen ønskes der kommentering på, at der er manglende evidens for langtidseffekt af opioider ved kroniske non maligne smerter.

NSAID

Der er en generel undren over, at der ikke er valgt at kigge på risiko for nyrefunktionspåvirkning. Det står nævnt som kontraindikation for opstart med NSAID, men ikke noget om risiko for udvikling under behandlingen. Dette bør fremføres i sammenfatning/rekommandationer.

I afsnittet om behandling af ældre med NSAID bemærkes det, at der på pro-medicin og i smertemanualen for Region Midtjylland står alder >65 år som risikofaktor for GI bivirkninger. På seponeringslisten står, at ældre er i særlig risiko for GI-, CV- og nyrebivirkninger. Er det muligt om der forefindes studier, der kigger på risikoen for disse bivirkninger hos ældre overfor yngre? Det kunne være interessant at have med, og også nævne problemstillingen i sammenfatning/rekommandationer.

På side 32 i tabel 14: Forklaring på fodnote e mangler.

På side 33 i afsnittet Relevante Kontraindikationer ønskes en GFR grænse i stedet for "udtalt nyreinsufficiens".

Ligeledes på side 33 under afsnittet Relevante Interaktioner står der anført, at NSAID+ACE hæmmer øger risikoen for nyrepåvirkning. Det kunne ønskes, at der blev tilføjet, at 3-stof behandling med NSAID+ACE hæmmer+diuretikum øger risikoen betragteligt (30% øget risiko for indlæggelse med akut nyresvigt vs. behandling med ACE hæmmer+diuretikum) (*Lapi F, Azoulay L, Yin H et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blocker with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. British Medical Journal 2013;346:e8525*)

Paracetamol

Til dette afsnit bemærkes det, at der i forbindelse med forklaringer til tabel 15, side 38, mangler forklaring på "***".



REGION NORDJYLLAND
– i gode hænder

Med venlig hilsen

Rikke Balsløw
AC fuldmægtig

Til Sundhedsstyrelsen

Dato: 19. december 2017

**Region Sjællands hørings svar vedrørende Den Nationale
Rekommandationsliste - Farmakologisk behandling af
kroniske nociceptive smerter**

Brevid: 3448488

Kvalitet og Udvikling

Alléen 15
4180 Sorø

Region Sjælland glæder sig over, at Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en National Rekommandationsliste vedr. den farmakologiske behandling af kroniske nociceptive smerter.

Tlf.: 70 15 50 00

Dir.tlf. 93 57 00 49

Generelt for alle nationale rekommandationslister er det et ønske, at der udarbejdes en PIXI-udgave på max 1-2 sider indeholdende en sammenfatning af rekommandationerne. Dette vil lette den efterfølgende implementering i praksis.

Kvalitetudvikling@regionsjaelland.dk

majat@regionsjaelland.dk

www.regionsjaelland.dk

Region Sjælland bemærker følgende ved denne rekommandationsliste:

- I tabellerne anvendes en række forkortelser for lægemidlernes administrationsform, fx PO. Forkortelserne bør skrives ud, evt. som fodnote under hver tabel. Alternativt bør der tydeligt henvises til ordlisten med forklaringer på forkortelserne. Dette af hensyn til at rekommandationslisten i mange tilfælde anvendes som opslagsværk.
- Overvejelser omkring seponering ved manglende effekt er kun angivet i tabellen vedr. rekommandationer for opioider (s. 17). Dette er også relevant for NSAID og Paracetamol og kan med fordel angives i tilsvarende tabeller.
- Dimethylaminodiphenylbuten, Ketobemidon (Ketogan) omtales ikke i rekommandationslisten. Region Sjælland vurderer, at der er behov for, at der tages stilling til præparatet på samme måde som de øvrige opioider. Alternativt bør det fremgå, hvorfor præparatet ikke er medtaget.

- På s. 6 står følgende: *”For opioidider anføres ækvivalgetiske døgndoser, som er fastsat med udgangspunkt i fire eksisterende tabeller over morfinækvivalens [7–10] samt på basis af specialistgruppens kliniske erfaring”*.
Det bør præciseres for hvilke præparater den ækvivalgetiske døgndosis er baseret på specialistgruppens kliniske erfaringer.
- På s. 17 står følgende: *”Det er samtidig specialistgruppens vurdering, at der overordnet ikke er evidens for betydende forskelle i effekt/bivirkningsprofil de enkelte (fornævnte) opioidider imellem, hvorfor de alle på baggrund af fornævnte forhold kun rekommanderes til anvendelse i særlige tilfælde”*.
Det fremgår umiddelbart ikke tydeligt, om ”effekt/bivirkningsprofil” er udtryk for et forholdsbegreb for de enkelte opioididers effekt og bivirkninger. Er der tale om, at forholdet mellem effekt og bivirkninger for de enkelte opioidider er identisk?
- På s. 19 står følgende: *”De belyste studier indikerer dog ikke, at der er bedre effekt eller færre bivirkninger sammenlignet med oxycodon alene, men at kombinationen af oxycodon og naloxon kan anvendes i særlige tilfælde til patienter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad behandler obstipationen. Det bemærkes, at rekommandationen hviler på et spinkelt grundlag grundet den sparsomme evidens”*.
Til trods herfor rekommanderes oxycodon+naloxon i særlige tilfælde på niveau med alle andre opioidider. Man bør overveje at placere oxycodon+naloxon i gruppen ’ikke rekommanderet’ med en bemærkning om, at oxycodon+naloxon evt. kan anvendes i særlige tilfælde til patienter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad behandler obstipationen. Dette set i forhold til, at det umiddelbart ikke tyder på, at der er en bedre effekt af oxycodon+naloxon i forhold til oxycodon.
I tabellen under ”Sammenfatning og rekommandationer” på s. 19, er der ikke anført en kommentar om usikkerheden for effekt og om forhold omkring ophør af behandlingen, som det er angivet i tabellen for de andre opioidider på s. 17. Herudover bør det overvejes at tilføje en bemærkning i tabellen s. 19 om, at der er sparsom evidens for brugen af oxycodon+naloxon.
- I tabellen på s. 36 skelnes mellem lav og høj GI-risiko. Hvordan defineres høj og lav risiko? Hvilke og hvor mange risikofaktorer er tilstede ved hhv. lav og høj GI-risiko?

Venlig hilsen

Majda Attauabi
Regional Lægemiddelkonsulent, cand.pharm.

To: 'Wiebke Boman Hansen'[wbh@rsyd.dk]
From: Sundhedsstyrelsen IRF
Sent: Wed 20-12-2017 9:06:26
Importance: Normal
Subject: SV: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter
MAIL_RECEIVED: Wed 20-12-2017 9:06:26

Kære Wiebke

Mange tak. Svaret vil indgå i den kommende bearbejdning.

Mvh

Søren – IRF/SST

Fra: Wiebke Boman Hansen [mailto:wbh@rsyd.dk]
Sendt: 20. december 2017 09:28
Til: Sundhedsstyrelsen IRF
Emne: SV: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Til IRF, Sundhedsstyrelsen

I forlængelse af tidligere indsendt høringssvar fra Region Syddanmark, har jeg netop modtaget nedenstående input fra HEKLA på Odense Universitetshospital. Håber at I kan nå at tage det i betragtning, trods overskridelse af høringsfristen.

Høringssvar fra HEKLA til Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Under afsnittet om opioider – ”patientpræferencer”:

Det opleves at klinikerne kan være i tvivl om opioidrotation, når patienten skal skifte fra opioidplaster til tabletter.

Det kan overvejes at have et afsnit omhandlende dette emne, hvordan man bedst skifter mellem opioider, og hvad man skal være opmærksom på ved skifte.

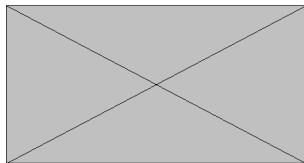
Under afsnittet om NSAID – ”interaktioner”:

Det kunne overvejes om det var relevant, at have med, at man også skal yde forsigtighed ved brug af NSAID og andre trombocythæmmere, end kun Acetylsalicylsyre som allerede er beskrevet.

Venlig hilsen

Wiebke Boman Hansen
Lægemiddelkonsulent
Praksis

E-mail: wbh@rsyd.dk
Direkte: 21818092
Mobil: 21818092



Regionshuset
Damhaven 12, 7100 Vejle

Hovednummer: 7663 1000

www.rsyd.dk

Fra: Wiebke Boman Hansen

Sendt: 18. december 2017 11:56

Til: 'irf@sst.dk'

Emne: VS: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Til IRF, Sundhedsstyrelsen

[Vedr. høring om NRL for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter.](#)

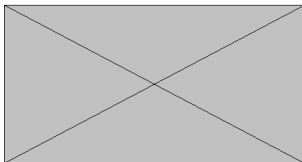
Hermed fremsendes høringsvar fra Region Syddanmark, hvor baggrundsnotatet har været sendt til Lægemiddelrådets medlemmer mm.

Se venligst nedenfor og vedhæftede dokumenter.

Venlig hilsen

Wiebke Boman Hansen
Lægemiddelkonsulent
Praksis

E-mail: wbh@rsyd.dk
Direkte: 21818092
Mobil: 21818092



Regionshuset
Damhaven 12, 7100 Vejle

Hovednummer: 7663 1000

www.rsyd.dk

Fra: Mathias Hornbæk

Sendt: 15. december 2017 11:53

Til: Wiebke Boman Hansen

Cc: Claus Manniche; Mads Koch Hansen; Lene Marie Isaksen; Ejler Ejlersen; Anita Heidi Bjelke Duedahl; Poul Henning Madsen

Emne: VS: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Kære Wiebke

Hermed svar fra Sygehus Lillebælt, udarbejdet af Overlæge, Professor Claus Manniche:

Overordnet er der tale om et udmærket oplæg fra arbejdsgruppen med relevante referencer.

Hvad angår NSAID og paracetamol er der tale om en nuanceret konklusion, som bærer præg af en solid klinisk pragmatisk tilgang til den aktuelle videnskabelige evidens. Jeg tror at de fleste klinisk arbejdende reumatologer vil nikke anerkendende til rekommandationer på disse to stofgrupper. Rekommandationerne er i øvrigt i fin overensstemmelse med hvad der vil blive anbefalet i de ny-reviderede danske reumatologibog, der udkommer på FADL i januar 2018.

Med hensyn til opioider er det mit synspunkt at arbejdsgruppen glemmer at kigge på to klinisk vigtige aspekter. Man koncentrerer sig primært om risikoen for addiktiv virkning i forbindelse med langtids indtag af diverse morfika, men der er flere andre vigtige forhold at tage hensyn til i ordinationen af disse stoffer.

Det synes uheldigt at man ikke tager aspektet omkring risikoen for forgiftning og pludselig død i forbindelse med brugen af morfika eller morfikalignende stoffer, dvs. farlighedsaspektet. Især i omgangen med tidligere eller kendt potentielle medicin- og stofmisbrugere er det en vigtig dimension.

Der er en meget solid dokumentation i USA og også en del europæiske lande for at især visse syntetiske morfika er langt hyppigst involveret i forgiftningstilfælde. Der er først og fremmest tale om fentanyl og oxycontin. Både administrationsform (fx den uforudsigelige dermatomale tilgang) og den kraftige ækvoanalgetiske dosis som netop disse stoffer præsenterer er potentielt farlig. Altså at selv numerisk set små doser er meget potente og dermed særligt risikofyldte i sin kliniske applikation. Der nævnes intet i rapporten om disse farlighedsforhold, og det synes uheldigt når fx i USA at stigningen i pludselige dødsfald især grundet fentanyl gennem seneste 10 år er sket næsten eksponentielt og regnes for et meget væsentligt problem i den praktiske kliniske håndtering af så potente stoffer, se reference.

Hertil kommer at der i rapporten intet tydeligt noteres om de mange øvrige bivirkninger som langtidsdosering af morfika ofte medfører. Fx diverse psykiske reaktioner i form af angstanfald eller depression. Endvidere risiko for osteoporose, lav østrogen og testosteron produktion og følgelig risiko for øget osteoporose samt impotens. Hertil endvidere svimmelhed, faldtendens og øget risiko for traumbetegnede knoglefrakturer.

De nævnte udeladelser i rapporten fører ikke nødvendigvis til ukorrekte rekommandationer, men det vil være ønskeligt om man supplerer med en listet prioritering af hvilke morfikalignende præparater, som er mindst, henholdsvis mest, risikable at administrere i den kliniske hverdag i DK. Med opfordring til at der tilføjes relevante afsnit i rapporten om disse forhold.

Referencer vedhæftes.

VH.

Mathias Hornbæk

Chefkonsulent

Økonomi- og Planlægningsafdelingen

Sygehus Lillebælt

76362019

Fra: Wiebke Boman Hansen

Sendt: 30. november 2017 13:25

Emne: VS: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Til medlemmer af Den Regionale Lægemiddelkomite

Se venligst nedenstående fra IRF, om høring af baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter, som indgår i Den nationale Rekommandationsliste (NRL).

I er meget velkommen til at sende jeres evt. kommentarer til materialet til mig **senest d. 18. december**, så sender jeg det samlet til IRF. I kan gerne inddrage evt. relevante personer i processen.

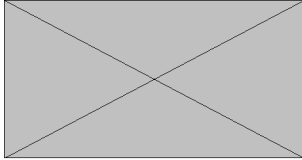
Venlig hilsen

Wiebke Boman Hansen
Lægemiddelkonsulent
Praksis

E-mail: wbh@rsyd.dk

Direkte: 21818092

Mobil: 21818092



Regionshuset

Damhaven 12, 7100 Vejle

Hovednummer: 7663 1000

www.rsyd.dk

Fra: Sundhedsstyrelsen IRF [<mailto:IRF@SST.DK>]

Sendt: 28. november 2017 13:21

Til: 'Danske Regioner'; 'Region Hovedstadens hovedpostkasse'; 'Region Sjælland (regionsjaelland@regionsjaelland.dk)'; 'Region Midtjylland (kontakt@regionmidtjylland.dk)'; Region Syddanmark; 'region@rn.dk'

Emne: Høring - Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Til høringsparter

IRF i Sundhedsstyrelsen sender hermed udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) i høring.

Se venligst vedhæftede høringsbrev og høringsliste.

De enkelte regioner bedes venligst videreformidle til relevante parter fx regionale lægemiddelkomitéer og medicinfunktioner.

Høringsversionen kan tilgås fra [Høringsportalen](#).

Baggrundsnotatet er i høring frem til den **19. december 2017**.

Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle hørings svar indsendt elektronisk til irf@sst.dk

Venlig hilsen

Simon Tarp

Simon Tarp

Specialkonsulent

Farmaceut, Ph.d.

Tlf. 93 59 01 60

sita@sst.dk

Sundhedsstyrelsen

IRF

Evidens, Uddannelse og Beredskab

T +45 72 22 74 00

sst@sst.dk

www.irf.dk



SUNDHEDSSTYRELSEN

København, den 18. December 2017

Til Sundhedsstyrelsen IRF (irf@sst.dk)

Vedrørende: Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

Høringssvar fra SmerteDanmark (SmDK)

Generelle kommentarer:

SmDK forstår rationalet bag rekommandationerne når disse betragtes på populationsniveau, men dette betyder ikke, at vi er enige i rekommandationerne.

NRL er primært udarbejdet til at støtte alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en definerede lægemiddelgrupper og til udvalgte patientgrupper, i dette tilfælde primære analgetika til behandling af patienter, der lider af kroniske nociceptive smerter.

Specialistgruppens overordnede konklusion er, at hverken opioider eller non-opioider (NSAIDs og paracetamol) generelt kan rekommanderes til behandling af kroniske nociceptive smerter. Det er SmDKs opfattelse, at man med denne konklusion lader de alment praktiserende læger i stikken og som konsekvens heraf i sidste ende også lader patienterne i stikken.

Vi anerkender, at der på populationsniveau er sparsom evidens for effekten, men da ingen patient er "middel", må man anerkende, at en del af populationen af patienter, der lider af kroniske nociceptive smerter, vil have en gavnlig effekt af opioider og/eller non-opioider.

Påstanden, om at det er størstedelen af patienterne for hvem den farmakologiske behandling er mere skadelig end gavnlig, finder vi ikke er veldokumenteret.

Vi har noteret, at specialistgruppen på trods af de manglende generelle rekommandationer, som følge af ugunstige forhold mellem effekt og bivirkninger på populations niveau, har anerkendt, at den individuelle patient alligevel kan have stor klinisk effekt af den farmakologiske behandling. Vi frygter alligevel, at de manglende generelle rekommandationer kan få den konsekvens, at de alment praktiserende læger generelt vil være utilbøjelige til at ordinere analgetika, til stor ulempe for de patienter, hvor den gavnlige effekt overstiger den skadelige.

Så længe myndighederne hovedsageligt bygger deres godkendelse af nye lægemidler på efficacy (opgjort populationsniveau) opnået i Randomiserede Kliniske Undersøgelser (RCTs), må man acceptere at det kan være svært at opnå evidens for effekt i den individuelle patient. Men SmDK foreslår alligevel, at notatet forsøges udvidet med individualiserede behandlingsalgoritmer (trial & wait) for både opioider og non-opioider, således at man reelt hjælper de alment praktiserende læger med at komme over den svære afgrund, der eksisterer mellem efficacy opnået i RCTs og effektiviteten i den individuelle patient.

Specifikke kommentarer:

Side 7 "Virkningsmekanismer"

Buprenorphin er en "mixed" partiel agonist/antagonist, den partielle effekt kommer først til udtryk ved de høje doser, der bruges til vedligeholdelse behandling.

Tramadol er i lighed med kodein et prodrug for så vist angår opioid effekten. Opioid effekt skyldes som det senere nævnes metabolitten O-desmethyl tramadol.

Det rette navn er glucuronsyre.

Side 15 ø "Sikkerhed ved nyresvigt"

Tramadol bør ligesom morfin undgås ved svært nyresvigt

Side 17 første afsnit "sammenfatning og rekommandationer".

SmDK er enige med specialistgruppen i at der overordnet ikke er videnskabelig evidens for betydende forskelle i effekt/bivirkninger opioiderne imellem, men det bør specificeres at dette er på populationsniveau. En patient, der oplever ugunstig balance mellem effekt og bivirkninger efter indgift af morfin, kan f.eks. vise sig at opleve en gunstig balance efter indgift af fentanyl. (jf. i øvrigt kommentarer til side 34 NSAIDs)

Side 17 tabel "grønne" kommentarer

SmDK er enig med specialistgruppen i at der er sparsom evidens for effekt på populationsniveau mht. til effekt, men vi savner dokumentation for påstanden om at der er evidens for afhængigheds potentialet.

Er det mon en "klodset" formulering: på side 19 i tabellen under "grønne kommentarer" er der anført det modsatte: nemlig at der er sparsom evidens for både effekt og risikoen for udvikling af afhængighed.

Side 17 tabel "gule kommentarer"

SmDK anerkender at langvarig behandling med opioider kan være mere skadelig end gavnlig for **nogle** patienter, men vi savner dokumentation for at det er gældende for de **fleste** patienter.

Side 33

Under opioider er der omtalt genetisk variation.

Overvej at indføre et afsnit om dette for NSAIDs også. De fleste NSAIDs omsættes af CYP2D9. 12 % af caucasere er bærere af CYP2D9*2 - og 8 % af CYP2D9*3 allelet, respektive, disse varianter giver fænotyperne: poor og intermediate metabolizers, som har nedsat clearance.

Side 34 Første afsnit og tredje afsnit "sammenfatning og rekommandationer"

SmDK er helt enige med ekspertpanelet omkring teksten i første afsnit og de sidste 8 linjer af tredje afsnit. Som nævnt i den analoge kommentar til opioiderne (side 17 første afsnit) ville det være ønskeligt at det også præciseres her at manglende effekt af et bestemt opioid, ikke nødvendigvis betyder manglende effekt af alle opioider.

Side 35 tabel

SmDK finder oplysningerne i tabellen særdeles anvendelige - vi kunne ønske at lignende detaljerede rekommandationer blev udarbejdede for opioiderne.

Side 36 tabel

SmDK finder kommentarerne i denne tabel er væsentligt mere anvendelige som behandlingsguidelines end i de tilsvarende tabeller for opioider, vi kunne ønske os tilsvarende "guidelines" for opioiderne

Konklusivt

Hvis, den påtænkte rekommandation har til hensigt at skulle hjælpe praktiserende læger, må den nødvendigvis indeholde, brugbare handleanvisninger / anbefalinger for behandlingsbeslutninger i den kliniske praksis.

Imidlertid er den refererede forskning hverken målrettet den patientgruppe, dennes smerteproblematikker eller de spørgsmål rekommandationen har til hensigt at besvare, hvilket fører til at den ikke kan lægges til grund for evidensbaserede handleanvisninger. Dette er et velkendt vilkår i den kliniske praksis i tværfaglige smertecentre og blandt erfarne kyndige smertespecialister, som tillige dagligt oplever at der er stor variation i effekten af analgetika hos de enkelte individer. På baggrund heraf, er det i de situationer, smertelægens kliniske rationale at lade patienten afprøve de mest relevante præparater nedefra og op, dvs. i stigende potens, startende med det mindst potente, med løbende vurdering af effekten / bivirkninger, først i stigende doser, herefter helt systematisk præparat for præparat. Dette vil praktiserende læger også kunne gøre.

På vegne af SmerteDanmark



Lona Christrup