

Den Nationale Rekommandationsliste

Analgetisk behandling af primær dysmenoré

IRF

2018

Indhold

Indledning	3
Emneafgrænsning	5
Paracetamol	7
NSAID	10
Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og koffein	17
Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid	20
Kombinationspræparat med kodein og paracetamol	22
Kombinationspræparat med paracetamol og koffein	24
Relevante danske behandlingsvejledninger	28
Ændringslog	28
Forfattere	28
Juridiske forhold	29
Referencer	30
Ordliste	34
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	37
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	43
Bilag 3. Samlet afgrænsning af NRL smerte	47

Indledning

Om Den Nationale Rekommandationsliste

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

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, gennemgang af evidens for lægemidlers effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og 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 version 1.0. Du kan læse mere om metoden [her](#).

Om baggrundsnotat om farmakologisk behandling af smerter forårsaget af primær dysmenoré

Dette baggrundsnotat i NRL vedrører analgetisk behandling af kvinder med primær dysmenoré i almen praksis. Baggrundsnotatet omfatter fem forskellige lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- 1) paracetamol
- 2) non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID)
- 3) kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og koffein
- 4) kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid
- 5) kombinationspræparat med kodein og paracetamol
- 6) kombinationspræparat med paracetamol og koffein

Der er generelt sparsom evidens for et gunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger for lægemiddelgrupperne omfattet af denne NRL hos patienter med primær dysmenoré. Såfremt kvinden ikke har et graviditetsønske, kan den analgetiske behandling af primær dysmenoré suppleres med, eller erstattes, af hormonale antikonceptiva, som dog ikke behandles i dette

baggrundsnotat, da at der kun ses på primære analgetika. Yderligere bør non-farmakologiske tiltag, såsom motion og brug af varmepude, være en del af den analgetiske behandling ved primær dysmenoré.

At et lægemiddel rekommanderes i særlige tilfælde skal forstås således, at det er usikkert, om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidlet. Behandlende læge bør drøfte forholdet mellem den forventede effekt af behandlingen vs. bivirkninger med patienten inden opstart. Nogle patienter vil på den baggrund ønske behandling, mens andre vil fravælge den.

NRL vedrørende smertebehandling er samlet planlagt til at omfatte flere separate baggrundsnotater med forskellige smertetilstande: nociceptive smerter, neuropatiske smerter og viscerale smerter. For specifikation af afgrænsningen af den samlede NRL vedr. smertebehandling henvises til Bilag 3 og for specifikation af afgrænsningen af patientpopulationen for dette baggrundsnotat om primær dysmenoré henvises til afsnittet om emneafgrænsning.

Der findes en ordliste side 34, hvor udvalgte ord eller begreber er uddybet.

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

For at lette fortolkning af den kliniske relevans er evidens vedrørende effekt (smerteintensitet og smertereduktion), hvor det er muligt, præsenteret som absolutte forskelle på enten en visuel analog skala (10 punkter, forkortet VAS eller VAS10) eller som '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. Endvidere er smertereduktion enkelte steder beskrevet ved 'final pain relief score difference', som er en 0 til 40-points skala med vægtede points tildelt i domænerne smerter i underlivet, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkast, diarré og lændesmerter¹.

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 (hvor muligt) omregnet til 'number needed to harm' (NNH) eller 'number needed to treat' (NNT) som beskrevet i Cochrane Handbook²⁻⁴. Alle NNH og NNT rapporteres i overensstemmelse hermed rundet op til nærmeste hele tal⁵. Generelt er NNH og NNT ikke beregnet for ikke-statistisk signifikante relative mål.

I tråd med den generelle metode for NRL rapporteres så vidt muligt placebokorrigerede effekt- og bivirkningsmål for 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.

For mindste kliniske relevante forskel i smertereduktion opererer man i forskningen med klinisk relevante forskelle på det individuelle patientniveau og på gruppeniveau (altså fx mellem placebogruppen og den aktive interventionsgruppe i et lodtrækningsforsøg). Dette er to forskellige mål. Mens der synes konsensus i litteraturen for, at en reduktion på ét punkt (eller 10 – 20 %) på en VAS- eller NRS-skala er mindste relevante forskel på patientniveau samt, at en reduktion på 2 punkter eller 30 % er moderat klinisk betydende, så findes der ikke tilsvarende angivelser for angivelse af klinisk relevante forskelle på gruppeniveau^{6,7}. Resultater rapporteret på en VAS-skala er generelt i dette baggrundsnotat omregnet til en skala med 10 punkter/10 cm (VAS10) frem for 100 mm.

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

Emneafgrænsning

Patientgruppe

Dette baggrundsnotat i NRL omfatter patienter med primær dysmenoré, og hvor den farmakologiske behandling varetages i almen praksis. NRL vedr. smerter forårsaget af primær dysmenoré omfatter ikke:

- sekundær dysmenoré, hvor smerter er forårsaget sekundært til tilstande som endometriose, adenomyose, myomer etc.
- smerter som led i kroniske smertesyndromer, herunder smerter ved funktionelle lidelser, for hvilke der henvises fx til [Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje vedr. generaliserede smerter](#).

Lægemidler

Lægemiddelgrupper omfattet af denne NRL er de, hvor specialistgruppen vurderer, at behandling i høj grad kan påbegyndes i almen praksis, dvs. for dette baggrundsnotat om primær dysmenoré:

- paracetamol
- NSAID
- kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og koffein
- kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid
- kombinationspræparat med kodein og paracetamol
- kombinationspræparat med paracetamol og koffein

NRL er ikke en behandlingsvejledning, og det forudsættes, at behandlende læge har taget stilling til indikationen for behandling med et lægemiddel fra en af de omfattede lægemiddelgrupper til den pågældende kliniske tilstand fx i henhold til en relevant behandlingsvejledning. NSAID's vurderes både i orale og rektale formuleringer, da patienter med smerter forårsaget af primær dysmenoré, kan have svært ved at indtage orale formuleringer grundet opkastning.

Følgende lægemiddelgrupper er ikke omfattet af dette baggrundsnotat:

- kombinationspræparat med NSAID og misoprostol (hertil henvises til baggrundsnotat for ulcus og profylakse mod NSAID-induceret ulcus)
- indometacin, da dette lægemiddel kun fås på udleveringstilladelse
- opioider, herunder kombinationspræparater indeholdende opioider, da denne lægemiddelgruppe ikke anbefales til behandling af primær dysmenoré (undtaget herfra er kombinationspræparater indeholdende kodein)

Endvidere beskæftiger denne NRL sig ikke med øvrig medicinsk behandling af primær dysmenoré, eksempelvis hormonel kontraception, tocolytika (lægemidler anvendt til at forsinke præterm fødsel) og fosfodiesterasehæmmere.

Administrationsformer

Systemisk behandling tages i betragtning, herunder oral og rektal administration. Følgende administrationsformer tages ikke i betragtning: sublingual, dermal intramuskulær, intraaurikulær, intraokulær, intranasal, subkutan, intravenøs, epidural og intratekal.

Doser

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

For de vurderede analgetika er der anført en ”vurderet dosis”, som repræsenterer den daglige dosis, specialistgruppen vurderer, at størstedelen af patienterne i en almen praksis-population ville skulle behandles med. Der er herudover anført en daglig maksimal dosering, som kan bruges som udgangspunkt for en prissammenligning.

Paracetamol

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet daglig dosis [gram] (muligt dosis interval)
Paracetamol	PO/IR og PO/SR	3 (1-4)
Paracetamol	SUPP/IR	3 (1-4)

Forkortelser for administrationsformer (for øvrige forkortelser, se ordliste): IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO oral, SUPP suppositorium.

Virkningsmekanisme

Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning⁸.

Evidensgennemgang

Et Cochrane-review fra 2015¹, omhandlende NSAID's effekt på primær dysmenoré, indeholdt også data på paracetamol. Ved den systematiske litteratursøgning blev der ikke fundet yderligere litteratur specifikt omhandlende paracetamols effekt på primær dysmenoré, og evidensgennemgangen vil derfor tage udgangspunkt i data identificeret gennem førnævnte review¹.

Effekt

Der blev gennem ovennævnte Cochrane-review fra 2015 identificeret tre studier med data på paracetamol. Disse tre studier, der undersøgte effekten af forskellige NSAID's, havde også en studiearm, hvor patienterne fik oralt administreret paracetamol. Paracetamol blev således anvendt som aktiv komparator⁹⁻¹¹. Det ene af de 3 studier havde ingen placeboarm⁹, hvorfor dette studie ikke er anvendeligt i vurderingen af paracetamols placebo-kontrolleret effekt.

Milsom *et al* har udført en puljet analyse af i alt 5 delstudier (dvs. 5 separate studier udført på 5 lokalisationer, analyseret som et samlet studie, hvor man direkte sammenligner patienterne i de forskellige delstudier, på trods af potentielle forskelle i udførelse af studie samt de inkluderede patienter), som havde til formål at sammenligne effekten af henholdsvis naproxen i to forskellige doseringer, ibuprofen og paracetamol med placebo til behandling af primær dysmenoré. I alt blev 443 kvinder inkluderet i den puljede analyse, heraf var 117 kvinder randomiseret til et dobbeltblindet enkelt dosis overkrydsningsstudie, der sammenlignede naproxen-sodium 220 mg vs. paracetamol 1000 mg vs. placebo. Effekten blev initialt vurderet efter 30 minutter og herefter en gang i timen i 8 timer efter første dosis. Effekten blev vurderet på en skala indeholdende 4 kategorier (0=ingen lindring 1=let lindring 2=moderat lindring og 3=komplet eller næsten komplet lindring). Maksimal smertestillende effekt optrådte 2 timer efter indtag af 1000 mg paracetamol. Paracetamol resulterede i en statistisk signifikant større reduktion i smerteintensitet end placebo for alle målinger gennem hele opfølgingsperioden, dog blev absolutte ændringer i smerteintensitet eller smertereduktion ikke oplyst¹⁰.

I et dobbeltblindet doubledummy overkrydsningsstudie, blev 12 kvinder randomiseret til behandling med ibuprofen 400 mg x 4 dagligt vs. paracetamol 1000 mg x 4 dagligt vs. placebo i 3 dage gentaget over 3 menstruationscykler. Af de 12 randomiserede kvinder gennemførte 10 alle 3 sekvenser af studiet. Studiets primære formål var at måle mængden af prostaglandin $PGF_{2\alpha}$ i menstruationsblod i de forskellige interventionsgrupper. Reduktion i smerter var et sekundært outcome. Kvinderne var således instrueret i, at de skulle opstarte førnævnte medicinske behandling ved menstruationens start, uanset om de havde smerter eller ej. På 3. eller 4. dagen foretog kvinderne en overordnet vurdering af lægemidlernes effekt på primær dysmenoré på en 4-points kategorisk skala (mild lindring, nogen lindring, moderat lindring, udtalt lindring). Patienternes vurdering af paracetamols effekt var statistisk signifikant bedre end placebo (paracetamol mild lindring n=1, nogen lindring n=2, moderat lindring n=6, udtalt lindring n=1; placebo mild lindring n=4, nogen lindring n=3, moderat lindring n=3, udtalt lindring n=0)¹¹. Studiets begrænsede størrelse gør, at den kliniske relevans af effektstørrelsen er uklar.

Livskvalitet

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

I studiet af Milsom *et al* blev forekomsten af bivirkninger opgjort, og der forekom ingen alvorlige bivirkninger blandt de 117 kvinder, der i løbet af studiet modtog en enkelt dosis paracetamol á 1000 mg¹⁰.

Ophør med behandling

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Leverskade

Dette outcome er ikke belyst 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 monitoreres løbende og ved indledning og afslutning af kombinationsbehandlingen¹².

Relevante patientpræferencer

Ingen relevante.

Sammenfatning og rekommandationer

To studier indeholdende data på paracetamols effekt hos i alt 125 kvinder i forbindelse med behandling af primær dysmenoré er fundet som led i evidensgennemgangen. Begge studier angiver en statistisk signifikant forskel sammenlignet med placebo. Den kliniske relevans af effekten er dog samlet set uklar. Ud fra data var det ikke muligt at vurdere livskvalitet, antal der ophørte med behandling, eller leverskade. Forekomst af alvorlige bivirkninger var ligeledes yderst sparsomt belyst.

Paracetamol		
Lægemiddel	Vurderet daglig dosis [gram] (muligt dosis interval)	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Sparsom evidens for effekt hos patienter med primær dysmenoré samt uklar klinisk relevans af effektstørrelse.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Paracetamol PO/IR og PO/SR	3 (1-4)	Sparsom evidens for effekt hos patienter med primær dysmenoré. Kan forsøges men seponeres ved manglende effekt.
Paracetamol SUPP/IR	3 (1-4)	
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Forkortelser for administrationsformer: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO oral. SUPP suppositorium		
I relation til dysmenoré, har paracetamol markedsføringstilladelse til svage smerter		

NSAID

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet daglig dosis [mg] (max dosis)
Diclofenac	PO/IR	100 (max 200)
	PO/SR	100 (max 200)
	SUPP/IR	100 (max 200)
Etodolac	PO/IR	400 (max 600)
Tenoxicam	PO/IR	20 (max 40)
Meloxicam	PO/IR	7,5 (max 15)
Ibuprofen	PO/IR	1200 (max 1800)
	PO/SR	1200 (max 1800)
Piroxicam	PO/IR	20 (max 20)
Naproxen	PO/IR	500 (max 1000)
	SUPP/IR	500 (max 1000)
Tiaprofensyre	PO/IR	300 (max 600)
Dexibuprofen	PO/IR	600 (max 900)
Celecoxib	PO/IR	200 (max 400)
Etoricoxib	PO/IR	60 (max 120)
Lornoxicam	PO/IR	12 (max 24)
Nabumeton	PO/IR	1000 (max 2000)
Forkortelser SR slow release (langtidsvirkende formulering), IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral, SUPP suppositorium.		

Historisk opsummering

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

De traditionelle NSAID såsom diclofenac, naproxen og ibuprofen, som også omtales som ikke-selektive NSAID eller nsNSAID, har været på markedet i mange år. Da disse viste sig at have høj forekomst af gastrointestinale (GI) bivirkninger (blødning), udviklede man selektive COX-2-hæmmere i håbet om at reducere forekomsten af GI-bivirkninger med bevaret analgetisk effekt¹³. 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 NSAID's, herunder om der var en forskel i bivirkningsprofilen for de traditionelle NSAID's. En udfordring har været manglen på randomiserede kontrollerede studier af tilstrækkelig størrelse med sammenligning af de traditionelle NSAID's (nsNSAID) med de nyere selektive COX-2-hæmmere^{13,14}.

I relation til ovenstående bemærkes, at patienter med primær dysmenoré hyppigst er yngre kvinder, hvor behandlingsvarigheden ofte begrænser sig til få dage, hvorfor kardiovaskulære bivirkninger og GI-blødninger sjældent forekommer i denne population, hvor også baggrundshyppigheden af førnævnte bivirkninger er lavere end hos fx ældre¹⁵.

Virkningsmekanisme

NSAID virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og trombocytaggregationshæmmende. NSAID udøver deres antiinflammatoriske virkning gennem en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som er hastighedsbegrænsende i prostaglandinsyntesen¹⁶, 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-2¹⁷.

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 egenskaber¹⁸

Evidensgennemgang

De fokuserede spørgsmål er samlet set belyst ud fra evidens fra 3 reviews^{1,15,19}, hvoraf et Cochrane-review fra 2015 specifikt omhandler brug af NSAID til behandling af primær dysmenoré og endvidere repræsenterer den nyeste og mest omfattende gennemgang af litteraturen. Dette review bygger på 80 studier med studiestørrelser varierende fra 11 til 410 kvinder og inkluderer i alt 5820 kvinder. Ud af de 80 studier var 64 studier egnede til at indgå i metaanalyse. Studierne undersøgte effekten af i alt 18 forskellige ikke-selektive NSAID's samt to selektive COX-2 hæmmere i forhold til placebo, NSAID's og/eller paracetamol. Seks ud af de 18 nsNSAID's medtaget i Cochrane-reviewet er markedsført i Danmark. Studiernes behandlingsvarighed varierede fra en dosis til fem dages behandling, og den samlede opfølgningstid varierede fra en til fem menstruationscykler¹.

De to øvrige systematiske reviews indeholder ikke primærlitteratur, der ikke er medtaget i Cochrane-reviewet fra 2015, hvorfor evidensgennemgangen tager udgangspunkt i dette¹.

Effekt

Behandlingseffekt blev opgjort forskelligt i de inkluderede studier. I studierne blev behandlingseffekt således vurderet ud fra dagbogsbeskrivelser, kategoriske skalaer (eksempelvis dårlig til god effekt), numeriske skalaer (eksempelvis 1-5), dikotome skalaer (eksempelvis komplet lindring/ fortsat smerte) og kontinuerte skalaer, hvoraf kun enkelte anvendte VAS-skalaen, og ingen anvendte NRS-skalaen. Behandlingseffekt blev endvidere vurderet forskelligt. I nogle studier blev behandlingseffekten vurderet på et defineret tidspunkt (eksempelvis 2 timer efter indtag af medicin), i andre studier gentaget på flere definerede tidspunkter (eksempelvis hver time op til 8 timer efter indtag af medicin), og endelig blev der i nogle studier angivet en overordnet vurdering for hele behandlingsperioden foretaget efter ophør med behandling (eksempelvis for de 3-5 dages behandlingen)¹.

For at øge sammenligneligheden af behandlingseffekter kvantificeret ud fra dagbogsbeskrivelser, forskellige skalaer og tidspunkter for vurdering, blev resultaterne i Cochrane reviewet dikotomiseret. Behandlingseffekt blev defineret til at være opnået ved

moderat smertelindring eller tilsvarende. Der blev ikke rapporteret absolutte behandlingseffekter ¹.

I Cochrane-reviewet fra 2015 blev der for outcomet smertereduktion rapporteret som dikotomiserede outcomes fundet statistisk signifikant analgetisk effekt af de enkelte undersøgte NSAID's sammenlignet med placebo (diclofenac op til 200 mg dagligt, (OR 5.68 [3.03-10.67]); ibuprofen 400 mg 3-6 gange dagligt (OR 5.22 [3.62-7.52]); etodolac 200-300 mg 2 gange dagligt (OR 2.75 [1.14 -6.63]); naproxen 200 mg 3-6 gange dagligt (OR 3.67 [2.94-4.58]) og piroxicam 20-40 mg dagligt (OR 8.21 [4.85-13.91])). Baseret på at 18% opnåede smertereduktion i placebogrupperen i løbet af studieperioden, svarer ovenstående til følgende NNT: diclofenac 3 (2-5); ibuprofen 3 (2-4); etodolac 5 (3-50); naproxen 4 (3-5); piroxicam 2 (2-3). Således skulle et sted mellem to og fem kvinder behandles for, at én ekstra kvinde opnåede smertelindring ¹.

Smertereduktion som kontinuert outcome blev rapporteret for enkelte NSAID's sammenlignet med placebo. For diclofenac var den mediane forskel 65% (55.70-76.22) reduktion i smerteintensiteten angivet på en VAS skala. Ligeledes angivet på en VAS skala var den mediane forbedring for meloxicam 34% (15.88-52.12). Smertereduktion blev også angivet på en TOTPAR tidsvægtet skala (celecoxib 5.46 [2.29-8.63]; etoricoxib 7.40 [3.17-11.63] og naproxen 6.28 [4.34-8.22]) og som final pain relief score difference (naproxen 15.30 [5.64-24.96])¹.

Ud fra litteraturen inkluderet i Cochrane-reviewet var det ikke muligt at vurdere effekten af de forskellige typer NSAID i forhold til hinanden ¹.

Evidensgrundlaget, inklusiv ovenstående Cochrane-review, indeholdt ikke data for tenoxicam, tiapropfen, dexibuprofen, lornoxicam eller nabumeton.

Livskvalitet

NSAID's betydning for livskvalitet blev i Cochrane reviewet vurderet ud fra surrogatmålene "Interferens med daglig aktivitet" og "Fravær fra skole eller arbejde"¹.

I alt 4 studier anvendte surrogatmålet "Interferens med daglig aktivitet" som dikotomt outcome, hvoraf 3 studier sammenlignede naproxen vs. placebo og et studie sammenlignede ibuprofen vs. placebo. Behandling med begge lægemidler resulterede i en statistisk signifikant reduktion i interferens med daglig aktivitet (naproxen = OR 0.45 [0.26-0.79]; ibuprofen = OR 0.13 [0.05-0.32]). Der blev ikke fundet forskel mellem de enkelte NSAID's, når de blev sammenlignet med hinanden ¹. Der blev ikke rapporteret absolutte forskelle ¹.

Yderligere 4 studier anvendte surrogatmålet "Fravær fra skole eller arbejde" som dikotomt outcome, hvoraf et studie sammenlignede diclofenac vs. placebo og 3 studier sammenlignede naproxen vs. placebo. Behandling med begge lægemidler resulterede i en statistisk signifikant reduktion i fravær fra skole eller arbejde (diclofenac = OR 0.07 [0.01-0.40]; naproxen OR 0.20 [0.11-0.38]). Der blev ikke rapporteret absolutte forskelle. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem de enkelte NSAID's, når de blev sammenlignet med hinanden ¹.

Alvorlig bivirkning

Cochrane-reviewet fra 2015 differentierede ikke mellem rapporterede bivirkningers alvorlighed¹. Forekomsten af alle rapporterede bivirkninger blev undersøgt, og hyppigst rapporteret var milde neurologiske bivirkninger, såsom svimmelhed eller milde GI-bivirkninger, fx kvalme. Baseret på data fra 25 studier (inkluderende i alt 4266 kvinder) var der overordnet for gruppen af NSAID en statistisk signifikant øget forekomst af bivirkninger (uanset alvorlighedsgrad) sammenlignet med placebo (OR 1.29 [1.11-1.51]). Dette svarer til en NNH på 39 [23-102] baseret på en 10% risiko i placebogruppen over studieperioden, svarende til at én ekstra patient vil opleve én bivirkning hver gang 39 patienter behandles med et NSAID. Dog blev der for ingen af de individuelle typer NSAID's (naproxen, piroxicam, diclofenac, ibuprofen, celecoxib, etodolac og etoricoxib) fundet statistisk signifikant øget forekomst af bivirkninger, når de blev sammenlignet med placebo. Der blev endvidere ikke fundet statistisk signifikant forskel i forekomst af bivirkninger ved direkte sammenligninger af de individuelle typer NSAID's¹.

Ophør med behandling pga. bivirkninger

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Gastrointestinal blødning

Cochrane-reviewet fra 2015 differentierede ikke mellem GI-blødning og øvrige GI-bivirkninger. Baseret på data fra 14 studier (naproxen og piroxicam samt andre typer NSAID's, der enten ikke vurderes eller er markedsført i Danmark, var der overordnet for gruppen af NSAID en øget forekomst af GI-bivirkninger sammenlignet med placebo (OR 1.58 [1.12-2.23]). De hyppigst rapporterede GI-bivirkninger var kvalme og fordøjelsesbesvær. Ved sammenligning med placebo var især naproxen mere tilbøjelig til at forårsage GI-bivirkninger (OR 2.30 [1.02-5.19, I² = 1%]). Baseret på data fra 8 studier var der dog ikke forskel i forekomsten af GI-bivirkninger, når man sammenlignede de enkelte typer NSAID's med hinanden¹. Der blev ikke rapporteret absolutte forskelle.

Kardiovaskulære bivirkninger

Cochrane-reviewet fra 2015 indeholdt ikke oplysninger om forekomsten af kardiovaskulære bivirkninger.

Tager man alderen af patientpopulationen i dette baggrundsnotat i betragtning sammenholdt med de vurderede doser og den begrænsede behandlingsvarighed, vurderes risikoen for kardiovaskulære bivirkninger i forbindelse med indikationen primær dysmenoré dog som værende meget lille.

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/NSAID²⁰.

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

Relevante interaktioner

NSAID interagerer med mange andre lægemidler. De fleste interaktioner hænger sammen med NSAID's virkningsmekanisme (hæmning af cyclooxygenase), herunder trombocythæmning og reduktion af nyrefunktionen. NSAID hæmmer trombocyttaggregationen, der forlænger blødningstiden, hvilket ved samtidig indtag af warfarin medfører øget risikoen for blødning²¹. Endvidere ses farmakokinetiske interaktioner med lægemidler med renal elimination, fx lithium²¹. Pga. NSAID's renale effekter reduceres virkningen af mange blodtrykspræparater og diuretika, særligt hos ældre; den kliniske relevans heraf diskuteres²¹. NSAID i kombination med ACE-hæmmere kan resultere i blodtrykstigning samt risiko for reduceret nyrefunktion hos især ældre²¹, og trippelterapi med NSAID, angiotensin-II-antagonister eller ACE-hæmmere og diuretika ser ud til at øge risikoen for alvorlig nyrepåvirkning betragteligt²¹⁻²³.

Der har været diskuteret og er fortsat uklart, om ibuprofen hæmmer den antitrombotiske virkning af lavdosis acetylsalicylsyre. Mekanismen skulle være, at ibuprofen blokerer acetylsalicylsyres adgang til trombocytterne, hvis lægemidlerne indtages samtidigt. Det er endvidere ikke klart, om dette kun gælder ibuprofen eller NSAID's generelt²¹. 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 blødningsrisiko²¹. Samtidig behandling med serotonerge genoptagelseshæmmere (SSRI'ere) og NSAID's er endvidere også vist at øge risikoen for GI-blødning²⁴.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Nogle patienter vil have forskellige tærskel for, hvad der anses som tolerable bivirkninger. Nogle patienter vil vægte smertelindring højere og være villige til at acceptere risikoen for alvorlige bivirkninger, mens andre vil foretrække det omvendte scenarie. Enkelte patienter kan være plaget af kvalme og opkastning i forbindelse med smerter, hvorfor rektal administration i dette tilfælde foretrækkes.

Sammenfatning og rekommandationer

Data i evidensgrundlaget understøtter, at diclofenac, ibuprofen, etodolac, naproxen og piroxicam har en klinisk relevant smertestillende effekt på primær dysmenoré. Dette er baseret på, at 45-53% af kvinderne med primær dysmenoré behandlet med NSAID's opnåede smertelindring mod 18% af kvinderne behandlet med placebo. Etodolac og piroxicam har dog ikke markedsføringstilladelse til indikationen primær dysmenoré. Etodolac er markedsført til indikationen *reumatiske sygdomme*, mens piroxicam er markedsført til indikationen *symptomatisk lindring ved rheumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis og osteoartrose*. Grundet bivirkningsprofilen bør piroxicam kun bruges i begrænset omfang forestået af læger med særlig erfaring i reumatologiske sygdomme.

Data for meloxicam, celecoxib og etoricoxib viser statistisk signifikant effekt ved behandling af primær dysmenoré, men den kliniske relevans af disse fund er uklar. Der blev ikke fundet relevante data for effekten af tenoxicam, tiaprofensyre, dexibuprofen, lornoxicam eller nabumeton i behandlingen af primær dysmenoré. Til trods for at evidensgrundlaget ikke indeholdt data på dexibuprofen og tenoxicam til behandling af smerter forårsaget af primær dysmenoré, har disse to præparater markedsføringstilladelse til indikationen primær dysmenoré. Det vil sige, at lægemiddelmyndighederne har vurderet, at de data, producenterne er i besiddelse af, understøtter et fornuftigt forhold mellem effekt og sikkerhed. Data er ikke nødvendigvis offentliggjort.

Det har på baggrund af data i evidensgrundlaget ikke været muligt at differentiere effekten af de individuelle typer af NSAID's. Overordnet er NSAID's forbundet med statistisk signifikant højere forekomst af bivirkninger (uanset alvorlighedsgrad) sammenlignet med placebo. Det har dog på baggrund af data i evidensgrundlaget ikke været muligt at differentiere forekomsten af bivirkninger ved de enkelte NSAID's i forhold til hinanden. Evidensgrundlaget indeholder studier med modsatrettede resultater i forhold til, om naproxen i højere grad forårsager GI-bivirkninger end andre typer af NSAID's ved behandling af primær dysmenoré. Hertil bemærkes dog, at idet naproxen er det mest velundersøgte NSAID i forhold til GI-bivirkninger i denne patientpopulation, kan den større datamængde være med til at forklare de divergerende resultater i evidensgrundlaget.

NSAID		
Lægemiddel	Vurderet daglig dosis [mg] (max dosis)	Kommentarer
Rekommanderet		
Ibuprofen PO/IR	1200 (max 1800)	Har klinisk relevant effekt og markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré.
Ibuprofen PO/SR	1200 (max 1800)	
Naproxen PO/IR	500 (max 1000)	
Naproxen SUPP/IR	500 (max 1000)	
Diclofenac PO/IR	100 (max 200)	
Diclofenac PO/SR	100 (max 200)	
Diclofenac SUPP/IR	100 (max 200)	
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Etodolac ^a PO/IR	400 (max 600)	Har klinisk relevant effekt, men ikke markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré.
Dexibuprofen PO/IR	600 (max 900)	Ingen data for effekt og sikkerhed, men lægemidlerne har markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré.
Tenoxicam PO/IR	20 (max 40)	
Ikke rekommanderet		
Piroxicam ^a PO/IR	20 (max 20)	Grundet bivirkningsprofil bør dette lægemiddel kun anvendes i begrænset omfang (specialistbehandling).
Meloxicam ^a PO/IR	7,5 (max 15)	Usikkert om effekten er klinisk relevant og har ikke markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré.
Celecoxib ^a PO/IR	200 (max 400)	
Etoricoxib ^a PO/IR	60 (max 120)	
Tiaprofensyre ^a PO/IR	300 (max 600)	Ingen data på effekt og sikkerhed og har ikke markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré.
Lornoxicam ^a PO/IR	12 (max 24)	
Nabumeton ^a PO/IR	1000 (max 2000)	
Forkortelser SR slow release (langtidsvirkende formulering), IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral, SUPP parenteralt suppositorium		
^a Som overordnet betragtning gælder, at behandling af dysmenoré med off-label-lægemidler (dvs. lægemidler som ikke har markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré) bør være forudgået af behandling med lægemidler, som er on-label (dvs. lægemidler som har markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré) medmindre specifikke individuelle forhold, der taler imod dette, gør sig gældende.		

Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og koffein

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis [mg ^a] (muligt dosis interval) ^a
Acetylsalicylsyre og koffein	PO/IR	2000+200 (4000+400)
^a Vurderede dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		

Virkningsmekanisme

Acetylsalicylsyre tilhører gruppen af NSAID's, som virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og trombocytageragationshæmmende. NSAID udøver deres antiinflammatoriske virkning gennem en hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), som er hastighedsbegrænsende i prostaglandinsyntesen¹⁶, 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-2¹⁷.

Koffein virker stimulerende på CNS og almindeligvis perifert vasodilaterende, men menes at give cerebral vasokonstriktion og nedsat cerebral blodgennemstrømning²⁵.

Evidensgennemgang

Ved den systematiske litteratursøgning blev der ikke fundet litteratur specifikt omhandlende effekt og sikkerhed af kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og koffein ved behandling af smerter forårsaget af primær dysmenoré. Et Cochrane-review fra 2015¹ omhandlende NSAID's' effekt på primær dysmenoré indeholdt dog også data for acetylsalicylsyre.

Evidensgennemgangen vil derfor tage udgangspunkt i data identificeret gennem førnævnte review, som dog begrænser sig til acetylsalicylsyrekomponenten af den vurderede kombination¹.

Effekt

Et dobbeltblindet dobbeltdummy studie med 4 arme af Osathanondh *et al*²⁶ sammenlignede effekten af acetylsalicylsyre 650 mg op til 4 gange dagligt over for NSAID'et fenoprofen 200 mg op til 4 gange dagligt, fenoprofen 400 mg op til 4 gange dagligt og placebo. Studiet inkluderede 96 kvinder, hvoraf 85 gennemførte alle 4 arme i forsøget. Effekten blev vurderet på en 5-trins kategorisk skala. Baseret på dikotomiserede data, hvor behandlingseffekt blev defineret til at være opnået ved moderat smertelindring eller tilsvarende, var der ikke forskel mellem effekten af acetylsalicylsyre og placebo (OR 0.00 [-0.72-0.72]).²⁵

Livskvalitet

NSAID's betydning for livskvalitet blev i studie af Osathanondh *et al*²⁶ vurderet ud fra surrogatmålet "Interferens med daglig aktivitet", hvor der ud fra dikotomiserede data blev fundet en statistisk signifikant effekt af acetylsalicylsyre sammenlignet med placebo (OR 0.44 [0.11-1.75]).²⁶

Ophør med behandling

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

Cochrane-reviewet fra 2015 differentierede ikke mellem rapporterede bivirkningers alvorlighed og tager derfor udgangspunkt i alle rapporterede bivirkninger. Sammenlignet med placebo var behandling med acetylsalicylsyre behæftet med højere risiko for bivirkninger (OR 1.93 [0.49-7.61]), men estimatet var ikke statistisk signifikant¹.

Gastrointestinal blødning

Cochrane-reviewet fra 2015 differentierede ikke mellem typen af GI-bivirkninger og tager derfor udgangspunkt i alle rapporterede GI-bivirkninger. Sammenlignet med placebo var behandling med acetylsalicylsyre behæftet med højere risiko for enhver GI-bivirkning (OR 1.41 [0.55-3.60]), men estimatet var ikke statistisk signifikant¹.

Kardiovaskulære bivirkninger

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Relevante kontraindikationer

For kontraindikationer for acetylsalicylsyrekomponenten henvises til tilsvarende afsnit under lægemiddelgruppen NSAID's. Jf. produktresuméet er der derudover ingen specifikke, kliniske relevante kontraindikationer, der relaterer sig specifikt til caffeinkomponenten²⁵.

Relevante interaktioner

Ved kombination med andre typer NSAID's eller AK-behandling øges blødningsrisikoen²⁷.

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-hæmmere²⁷.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Ingen relevante.

Sammenfatning og rekommandationer

Evidensgrundlaget indeholdt ikke data for effekt og sikkerhed ved behandling med kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein ved smerter forårsaget af primær dysmenoré. Der er ikke evidens for, at acetylsalicylsyrekomponenten har analgetisk effekt på primær dysmenoré sammenlignet med placebo. Der er muligvis højere forekomst af bivirkninger ved behandling med acetylsalicylsyre alene sammenlignet med placebo, om end resultatet ikke er statistisk signifikant.

Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein		
Lægemiddel	Vurderet daglig dosis [mg ^a] (muligt dosis interval) ^a	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Ikke rekommanderet		
Acetylsalicylsyre og caffein PO/IR	2000+200 (4000+400)	Ingen data for effekt og sikkerhed ved behandling af primær dysmenoré.
^a Vurderede dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. I relation til dysmenoré har kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein markedsføringstilladelse til svage smerter		

Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet daglig dosis ^a (muligt dosis interval)
Acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid	PO/IR	3 g acetylsalicylsyre/57,6 mg kodein/900 mg magnesiumoxid (4 g/76,8 mg/1200 mg)
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre. Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		

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 prostaglandinsyntesen¹⁶, 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-2¹⁷. Kodein er en opioidagonist med lav affinitet til på my-opioidreceptorerne i CNS. Den analgetiske effekt skyldes omdannelse af kodein til morfin²⁸. Leverenzymet cytochrom P450 CYP2D6 omdanner kodein til morfin. Enzymet er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have en svagere smertestillende effekt af tramadol og ingen smertestillende effekt af kodein sammenlignet med mennesker med fungerende CYP2D6²⁹. Magnesiumoxid virker osmotisk i tarmen og dermed lakserende²⁸.

Evidensgennemgang

Der blev i evidensgrundlaget ikke fundet data for effekt og sikkerhed af kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid ved behandling af smerter forårsaget af primær dysmenoré. Der blev endvidere ikke fundet data for kodein- eller magnesiumoxid-komponenterne. Evidens for effekt og sikkerhed af acetylsalicylsyrekomponenten er gennemgået under lægemiddelgruppen ”kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og koffein”.

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)³⁰.

Relevante interaktioner

Ved kombination med andre typer NSAID's eller AK-behandling øges blødningsrisikoen²⁷.

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-hæmmere²⁷.

Kodein kan forstærke effekten af andre sløvende lægemidler²⁷. Ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere, som fluoxetin, paroxetin eller sertralin, mindskes den analgetiske effekt af kodein²⁸.

Magnesium kompleksbinder med en række lægemidler i tarmen og forhindrer dermed absorption²⁸.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Kombinationspræparatet kræver Schengenattest ved rejse til Schengenlande.

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 ved 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 kodein³¹.

Sammenfatning og rekommandationer

Evidensgrundlaget indeholdt ikke data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid til behandling af smerter forårsaget af primær dysmenoré. Der blev ligeledes ikke fundet data for kodein- eller magnesiumoxidkomponenterne. Data for acetylsalicylsyrekomponenten er gennemgået under ”kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og koffein” og viste hverken statistisk signifikant eller klinisk relevant effekt sammenlignet med placebo.

Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid		
Lægemiddel	Vurderet daglig dosis ^a (muligt dosis interval)	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Ikke rekommanderet		
Acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid PO/IR	3 g acetylsalicylsyre/57,6 mg kodein/900 mg magnesiumoxid (4 g/76,8 mg/1200 mg)	Ingen data for effekt og sikkerhed ved behandling af primær dysmenoré.
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre. Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. I relation til dysmenoré har kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid markedsføringstilladelse til behandling af akutte moderate smerter som anses for at kunne lindres af andre analgetika som paracetamol eller NSAID alene.		

Kombinationspræparat med kodein og paracetamol

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform /formulering	Vurderet daglig dosis ^a (muligt dosis interval)
Kodein og paracetamol	PO/IR	183,6 mg kodein + 3 g paracetamol (244,8 mg+ 4 g)
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol. Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		

Virkningsmekanisme

Kodein er en opioidagonist med lav affinitet til my-opioidreceptorerne i CNS. Den analgetiske effekt skyldes omdannelse af kodein til morfin²⁸. Leverenzymet cytochrom P450 CYP2D6 omdanner kodein til morfin. Enzymet er genetisk polymorft, og knapt 10 % af befolkningen mangler fungerende CYP2D6 og må derved forventes at have en svagere smertestillende effekt

af tramadol og ingen smertestillende effekt af kodein sammenlignet med mennesker med fungerende CYP2D6²⁹. Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning⁸.

Evidensgennemgang

Der blev i evidensgrundlaget ikke fundet data for effekt og sikkerhed af kombinationspræparat med kodein og paracetamol ved behandling af smerter forårsaget af primær dysmenoré. Der blev endvidere ikke fundet data for kodeinkomponenten. Evidens for effekt og sikkerhed af paracetamol er gennemgået under lægemiddelgruppen ”paracetamol”.

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)³².

Relevante interaktioner

Kodein kan forstærke effekten af andre sløvende lægemidler. Ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere, fluoxetin, paroxetin eller sertralin, mindskes den analgetiske effekt af kodein²⁸. Endvidere kan utilstrækkelig analgetisk effekt af kodein ses hos patienter med manglende fungerende CYP2D6, som ses hos 7% af den danske befolkning^{28,29}.

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 kombinationsbehandlingen¹²

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Kombinationspræparatet kræver Schengenattest ved rejse til Schengenlande.

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 ved 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 kodein³¹.

Sammenfatning og rekommandationer

Evidensgrundlaget indeholdt ikke data for effekt og sikkerhed ved anvendelse af kombinationspræparat med kodein og paracetamol til behandling af smerter forårsaget af primær dysmenoré. Der blev ikke fundet data for kodeinkomponenten alene. Data for paracetamol er gennemgået under lægemiddelgruppen ”paracetamol” og viste statistisk signifikant forskel sammenlignet med placebo. Den kliniske relevans af effekten var dog samlet set uklar.

kombinationspræparat med kodein og paracetamol		
Lægemiddel	Vurderet daglig dosis ^a (muligt dosis interval)	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
Ikke rekommanderet		
kodein og paracetamol PO/IR	183,6 mg kodein + 3 g paracetamol (244,8 mg + 4 g)	Ingen data for effekt og sikkerhed ved behandling af primær dysmenoré
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol.		
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral.		
I relation til dysmenoré har kombinationspræparat med kodein og paracetamol markedsføringstilladelse til behandling af akutte moderate smerter som anses for at kunne lindres af andre analgetika som paracetamol eller NSAID alene.		

Kombinationspræparat med paracetamol og caffein

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet daglig dosis ^a
Paracetamol og caffein	PO/IR	Paracetamol 3 gram+ caffein 390 mg
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol.		
Forkortelser for administrationsformer (for øvrige forkortelser, se ordliste): IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral		

Virkningsmekanisme

Paracetamol er et anilidderivat med analgetisk og antipyretisk virkning⁸.

Caffein virker stimulerende på CNS og almindeligvis perifert vasodilaterende men menes at give cerebral vasokonstriktion og nedsat cerebral blodgennemstrømning²⁵.

Evidensgennemgang

Evidensgrundlaget indeholdt et Cochrane review omhandlende caffein som adjuvans tilsat forskellige analgetika³³. Gennem dette review blev der identificeret et studie omhandlende effekten af paracetamol og caffains hos kvinder med primær dysmenoré³⁴.

Effekt

Et dobbeltblindet overkrydsningsstudie af Ali *et al.* randomiserede 320 kvinder til behandling med en enkelt dosis af kombinationen af paracetamol 1000 mg og caffein 130 mg, paracetamol 1000 mg alene, caffein 130 mg alene eller placebo. De inkluderede kvinder skulle gennemføre 3 ud af de 4 arme i løbet af studiet, hvoraf alle 320 kvinder gennemførte armen med kombinationen af paracetamol og caffein samt paracetamol alene. Det primære endepunkt var smertestillende effekt i løbet af de første to timer efter dosering angivet ved TOTPAR_{0-2 h}. Smertestillende effekt blev vurderet på en 5-trins kategorisk skala henholdsvis ½, 1, 2, 3, 4, 5 og 6 timer efter indtag af medicin. Der blev fundet en statistisk signifikant bedre effekt af paracetamol og caffein (TOTPAR_{0-2 h} 2.89 ± 1.95) sammenlignet med paracetamol alene (TOTPAR_{0-2 h} 2.62 ± 1.79), eller caffein alene (TOTPAR_{0-2 h} 2.38 ± 1.80)³⁴. Der blev således påvist en 10,3% større smertestillende effekt for kombinationen af paracetamol og caffein sammenlignet med paracetamol alene, angivet som TOTPAR₀₋₂³⁴. Den kliniske relevans af effektstørrelsen er dog samlet set minimal ud fra en betragtning om, at en klinisk relevant forskel på TOTPAR er omkring 33%³⁵.

Cochrane-reviewet undersøgte effekten af caffein tilsat som adjuvans til forskellige analgetika. Reviewet inkluderede 20 studier med i alt 7.238 deltagere, hvoraf data på 4.262 deltagere kunne indgå i en metaanalyse. De inkluderede studier var meget forskellige. Der blev anvendt forskellige analgetika (paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylsyre, diclofenac og tolfenamic syre) i forskellige doseringer af henholdsvis analgetikum og caffein, og effekten blev undersøgt i forskellige patientpopulationer med akut smerte (postoperative smerter, postpartum smerter, tandudtrækning, hovedpine og dysmenoré). Deltagerne havde desuden et aldersspænd på 15 til 85 år. Endvidere blev den smertestillende effekt vurderet på forskellige skalaer og til forskellige tidspunkter³³.

Det primære outcome var dikotomiseret således, at minimum 50% reduktion i smerte, blev kategoriseret som respons. Overordnet fandt man, at 48% af patienterne behandlet med et analgetikum tilsat caffein opnåede minimum 50% reduktion smertereduktion, mod 41% af de patienter der blev behandlet med et analgetikum alene. Tidligere nævnte studie af Ali *et al.* indgik, som det eneste med dysmenorépatienter. I metaanalysen for denne population var resultaterne efter dikotomisering ikke statistisk signifikante med en risiko ratio på 1.11 (0.92-1.34). Blandt alle studier, der undersøgte paracetamol alene over for kombinationen af

paracetamol og koffein, fandt man, efter dikotomisering, en risiko ratio på 1.14 (1.06-1.22) med en I^2 på 32%.

Metaanalysens samlede resultat blev i høj grad trukket af studier blandt hovedpinepatienter (risiko ratio 1.30 [1.11-1.52]) og af studier, der anvendte ibuprofen som analgetikum (risiko ratio 1.52 [1.25-1.84])³³ dvs. patientgrupper og lægemiddelgrupper, som ikke er relevante for dette fokuserede spørgsmål.

Livskvalitet

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Alvorlig bivirkning

Der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger i studiet af Ali *et al*, mens én alvorlig bivirkning blev rapporteret af Derry *et al*³³.

Ophør med behandling

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Lever-skade

Dette outcome er ikke belyst i evidensgrundlaget.

Relevante kontraindikationer

Paracetamol er kontraindiceret ved svær leverinsufficiens. Derudover er der ingen specifikke klinisk relevante kontraindikationer, der relaterer sig specifikt til koffeinkomponenten²⁴.

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 kombinationsbehandlingen¹².

Relevante patientpræferencer

Ingen relevante.

Sammenfatning og rekommandationer

Der blev fundet et studie indeholdende data på den smertestillende effekt af kombinationspræparat indeholdende paracetamol og koffein til patienter med primær dysmenoré. Studiet angiver en statistisk signifikant forskel i den smertestillende effekt af

kombinationen af paracetamol og caffein, sammenlignet med paracetamol alene, men effekten vurderes ikke at være af klinisk relevant størrelse.

Ud fra data var det ikke muligt at vurdere livskvalitet, antal der ophørte med behandling, leverskade eller forekomst af alvorlige bivirkninger.

Kombinationspræparat med paracetamol og caffein		
Lægemiddel	Vurderet daglig dosis^a	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		Sparsom evidens for effekt hos patienter med primær dysmenoré samt uklar klinisk relevans af effektstørrelse
Rekommanderet i særlige tilfælde		
paracetamol og caffein PO/IR	paracetamol 3 gram+ caffein 390 mg	Kan forsøges men seponeres ved manglende effekt.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe		
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol Forkortelser for administrationsformer: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral. Kombinationspræparat med paracetamol og caffein har markedsføringstilladelse til indikationen primær dysmenoré.		

Relevante danske behandlingsvejledninger

Ingen relevante

Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
27.06 2018	Høringsversion	6 ugers offentlig høring
16.11 2018	Version 1.0	Publicering Tilrettet ud fra indkomne høringssvar

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

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

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

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

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

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

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

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

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

Michael Kamp-Jensen, Tværfaglig Smertecenter, Holbæk Sygehus og Smerteklinikken Amager (udpeget af Dansk Selskab for Intern Medicin)

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

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

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

Juridiske forhold

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

Referencer

1. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD001751. doi:10.1002/14651858.CD001751.pub3
2. Collaboration TC. Afsnit 12.5.4.1: Computing NNT from a risk difference (RD). In: Green JPH and S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.
3. Collaboration TC. Afsnit 12.5.4.2: Computing absolute risk reduction or NNT from a risk ratio (RR). In: Green JPH and S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.
4. The Cochrane Collaboration. Afsnit 12.5.4.3: Computing absolute risk reduction or NNT from an odds ratio (OR). In: Green JPH and S, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.
5. Handbook C. 12.5.2 More about the Number Needed to Treat (NNT).
6. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2008;9(2):105-121. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.005
7. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2009;146(3):238-244. doi:10.1016/j.pain.2009.08.019
8. Lægemedelstyrelsen. *Produktresumé Pamol (Opdateret 5. Maj 2014).*
9. A comparative study of ibuprofen and paracetamol in primary dysmenorrhea. *J Int Med Res.* 1974(2):395-399.
10. Milsom I, Minic M, Dawood MY, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther.* 2002;24(9):1384-1400.
11. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F₂alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):35.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2006.06.091
12. Lægemedelstyrelsen. www.interaktionsdatabasen.dk ("paracetamol" og "warfarin").
13. Katz JA. COX-2 inhibition: what we learned--a controversial update on safety data. *Pain Med Malden Mass.* 2013;14 Suppl 1(suppl 1):S29-34. doi:10.1111/pme.12252
14. Kroniske nociceptive smerter. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/rekommandationsliste/oversigt/smerter/kroniske-nociceptive-smerter>. Accessed April 19, 2018.
15. Zahradnik H-P, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception.* 2010;81(3):185-196. doi:10.1016/j.contraception.2009.09.014

16. Schmidt M, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C, Olsen A-MS, Christensen B, Gislason GH. [Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment]. *Ugeskr Laeger*. 2016;178(52).
17. Deleuran B. Antireumatika. In: Brøsen Kim, Simonsen Ulf, Kampmann Jens Peter TS, ed. *Basal Og Klinisk Farmakologi*. ; 2014:598-612.
18. Schmidt M, Lamberts M, Olsen A-MS, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1015-1023. doi:10.1093/eurheartj/ehv505
19. Latthe PM, Champaneria R. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275141/>. Accessed March 6, 2018.
20. Midtjylland DRLR. *Vejledning for Farmakologisk Smertebehandling Ved Hospitaller Og Almen Praksis i Region Midtjylland*.
21. Preston CL, ed. Stockley's Drug Interactions. In: 11 th. Pharmaceutical Press; :39-40, 43, 145-147, 198-199, 449-450, 788, 1030-10.
22. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, 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*. 2013;346(jan08 12):e8525-e8525. doi:10.1136/bmj.e8525
23. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. <https://www.tga.gov.au/publication-issue/australian-adverse-drug-reactions-bulletin-vol-22-no-4#a2>. Accessed December 29, 2017.
24. Oka Y, Okamoto K, Kawashita N et al: 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* 2014; 37(6):947-953
25. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé Treo. May 2018.
26. Osathanondh R, Caldwell BV, Kaul AF, et al. Efficacy of fenoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Reprod Med*. 1985;30(12):915-919.
27. Medicines Complete. acetylsalicylic acid. Stockley's Drug Interactions. <https://www-medicinescomplete-com.proxy1-bib.sdu.dk/mc/stockley/current/>. Accessed May 1, 2018.
28. Brøsen, Simonsen, Kampmann og Thirstrup. *Basal Og Klinisk Farmakologi*. 5. FADLs forlag
29. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé Kodein "DAK." May 2018.
30. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé Kodimagnyl Ikke-stoppende "DAK", filmovertrokkne tabletter. May 2018.
31. Styrelsen for Patientsikkerhed. Vejledning Om Helbredskrav Til Kørekort (Version 1.0, dateret august 2017).
32. Lægemiddelstyrelsen. produktresumé Kodipar. May 2018.

33. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD009281. doi:10.1002/14651858.CD009281.pub3
34. Ali Z, Burnett I, Eccles R, et al. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhoea. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):841-851. doi:10.1185/030079907X182239
35. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2008;9(2):105-121. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.005
36. The Cochrane Collaboration. Afsnit 9.5.2. Identifying and measuring heterogeneity. In: Julian PT and Sally Green, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5
37. Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2015. doi:10.1002/14651858.CD006027.pub2
38. Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1370-1378. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05115.x
39. Fraquelli M, Casazza G, Conte D, Colli A. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD006390. doi:10.1002/14651858.CD006390.pub2
40. García-Perdomo HA, Echeverría-García F, López H, Fernández N, Manzano-Nunez R. Pharmacologic interventions to treat renal colic pain in acute stone episodes: Systematic review and meta-analysis. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* 2017;27(12):654-665. doi:10.1016/j.purol.2017.05.011
41. Masudi T, Capitelli-McMahon H, Anwar S. Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(10):713-718. doi:10.4240/wjgs.v8.i10.713
42. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol.* November 2017. doi:10.1016/j.eururo.2017.11.001
43. Tseng TY, Preminger GM. Kidney stones. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011.
44. Wang D. Opioid Medications in the Management of Chronic Abdominal Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(9):40. doi:10.1007/s11916-017-0640-x
45. Paisley P, Kinsella J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. *Scott Med J.* 2014;59(1):71-79. doi:10.1177/0036933013517982
46. Kocher HM, Kadaba R. Chronic pancreatitis. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011.
47. IASP Taxonomy - IASP. <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. Accessed December 29, 2017.

48. Australian Pain Management Association. Visceral Pain.
<https://www.painmanagement.org.au/2014-09-11-13-34-03/2014-09-11-13-35-16/130-visceral-pain.html>. Accessed March 13, 2017.

Ordliste

Alvorlig bivirkning	defineres typisk som en bivirkning, der medfører hospitalisering, forlængelse af hospitalisering, medfødt misdannelse, livstruende tilstand eller død
Coxib	bruges ved omtale af de nyere udviklede selektivt COX2-hæmmende NSAID
CV	kardiovaskulær
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.
EQ-5D	spørgeskema (helbredsrelateret livskvalitet)
Final pain score difference	0 til 40-points skala med vægtede points tildelt i domænerne smerter i underlivet, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkast, diare og lændesmerter
GI	gastrointestinal
HR	hazard ratio
I ²	statistisk mål til kvantificering af heterogenitet de forskellige studier imellem i metaanalyser (fortolkningen afhænger af størrelsen og retningen af effektestimaterne samt sikkerheden på I ² -estimatet, men meget groft kan I ² fortolkes som: 0 – 40 % (muligvis uden betydning), 30 – 60 % (kan repræsentere moderat heterogenitet), 50 – 90 % (kan repræsentere betydelig heterogenitet) og 75 – 100 % (betydelig heterogenitet) ³⁶ .
IR	immediate release formulering (også benævnt ikke-protraheret formulering eller korttidsvirkende formulering)
IV	intravenøs
KI	konfidens interval
NNH	number needed to harm (fortolkning: antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det

	aktive stof for at yderligere 1 person oplever en bivirkning sammenlignet med kontrolgruppen)
NNT	number needed to treat (fortolkning: antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere 1 person opnår effekt sammenlignet med kontrolgruppen)
NRS	numeric rating scale (smerteskala, 11 punkter)
nsNSAID	non-selektive NSAID (anvendes som forkortelse for de traditionelle NSAID's i modsætning til de nyere COX2-selektive NSAID's)
OR	odds ratio
PO	oral (herunder, almindelig tablet eller sugetablet)
RCT	randomiseret kontrolleret undersøgelse (lodtrækningsundersøgelse)
SD	standard deviation (standardafvigelse)
SR	slow release (også benævnt langtidsvirkende formulering, protraheret formulering eller depotformulering)
SUPP	parenteralt suppositorium
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 langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?”. Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikerens såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

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

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

[Paracetamol]

- 1) Er paracetamol rekommanderet til behandling af primær dysmenoré?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (g)
paracetamol	PO/IR og PO/SR	3 (1-4)
Forkortelser for administrationsformer (for øvrige forkortelser, se ordliste): IR immediate release (korttidsvirkende formulering), SR slow release (langtidsvirkende formulering), PO oral,		

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel

Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	Op til 1 uge	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Leverskade (biokemisk påvist eller anden relevant paraklinisk undersøgelse)	Længste follow-up	

NSAID

4) Er NSAID rekommanderede og ligeværdige, til behandling af primær dysmenoré?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (mg)
diclofenac	PO/IR	100 (max 200)
	PO/SR	100 (max 200)
	SUPP/IR	100 (max 200)
etodolac	PO/IR	400 (max 600)
tenoxicam	PO/IR	20 (max 40)
meloxicam	PO/IR	7,5 (max 15)
ibuprofen	PO/IR	1200 (max 1800)
	PO/SR	1200 (max 1800)
piroxicam	PO/IR	20 (max 20)
naproxen	PO/IR	500 (max 1000)
	SUPP/IR	500 (max 1000)
tiaprofensyre	PO/IR	300 (max 600)
dexibuprofen	PO/IR	600 (max 900)
celecoxib	PO/IR	200 (max 200)
etoricoxib	PO/IR	60 (max 120)
lornoxicam	PO/IR	12 (max 24)
nabumeton	PO/IR	1000 (max 2000)

Forkortelser: SR slow release (langtidsvirkende formulering), IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral, SUPP suppositorium.

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	Op til 1 uge	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up under behandling	
Kardiovaskulære bivirkninger	Længste follow-up under behandling	

Acetylsalicylsyre og caffein

- 2) Er kombinationspræparat med acetylsalicylsyre og caffein rekommanderet til behandling af primær dysmenoré?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis (mg)
acetylsalicylsyre og caffein	PO/IR	2000+200 (4000+400)
Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral		

Outcomes

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

Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up under behandling	
Kardiovaskulære bivirkninger	Længste follow-up under behandling	

Kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein, magnesiumoxid

- 1) Er kombinationspræparat med acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid rekommanderet til behandling af primær dysmenoré?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform/formulering	Vurderet dosis ^a
acetylsalicylsyre, kodein og magnesiumoxid	PO/IR	3 g acetylsalicylsyre/57,6 mg kodein/900 mg magnesiumoxid (4 g/76,8 mg/1200 mg)
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i acetylsalicylsyre. 57,6 mg kodein vurderes ækvivalgetisk med 6-9 mg morfin. Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral		

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-6 måneder	- 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
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	
-------------	-------------------	--

Kombinationspræparat med kodein og paracetamol

- 1) Er kombinationspræparat med kodein og paracetamol rekommanderet til behandling af primær dysmenoré?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform /formulering	Vurderet dosis ^a
kodein og paracetamol	PO/IR	183,6 mg kodein + 3 g paracetamol (244,8 mg + 4 g)
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol. 183,6 g kodein er nogenlunde ækvivalgetisk med 18 til 28 mg morfin. Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral		

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	< 1 uge, 1-6 måneder	<ul style="list-style-type: none"> - 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Leverskade (biokemisk påvist eller anden relevant paraklinisk undersøgelse)	Længste follow-up	
Afhængighed	Længste follow-up	

Kombinationspræparat med paracetamol og caffein

- 3) Er kombinationspræparat med paracetamol og caffein rekommanderet til behandling af primær dysmenoré?

Interventioner

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet dosis
paracetamol	PO/IR	paracetamol 3 gram+ caffein 390 mg
^a Vurderet dosis tager udgangspunkt i paracetamol Forkortelser: IR immediate release (korttidsvirkende formulering), PO oral		

Outcomes

Outcome	Tidspunkt	Specifikation, evt. mindste klinisk relevante forskel
Reduktion i smerter (kategorisk eller gennemsnit)	Op til 1 uge	<ul style="list-style-type: none"> - 1-2 punkter på VAS10 - mindst 30 % smertereduktion
Livskvalitet (målt på en valideret skala fx SF36, SF12, EQ5d eller tilsvarende)	Længste follow-up under behandling	
Alvorlig bivirkning	Længste follow-up	
Ophør med behandling pga. bivirkninger	Længste follow-up under behandling	
Lever-skade (biokemisk påvist eller anden relevant paraklinisk undersøgelse)	Længste follow-up	

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

Ingen relevante

Litteratursøgning

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

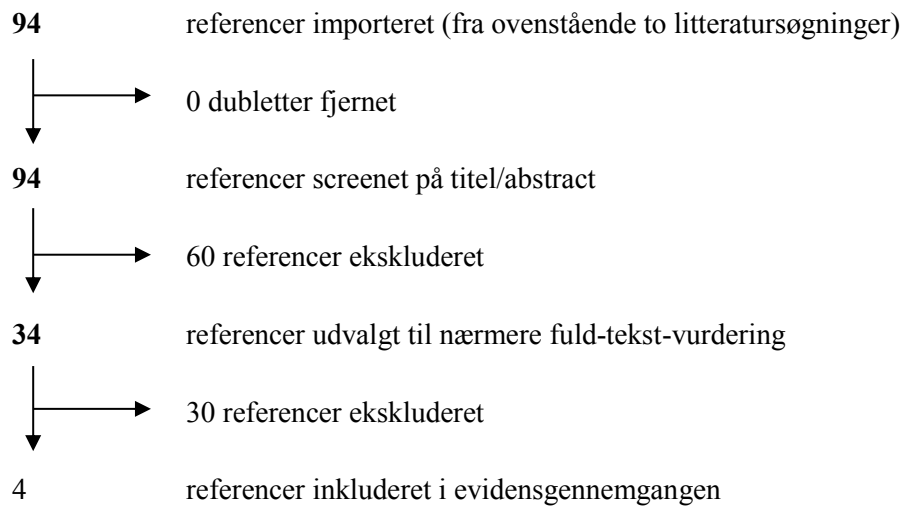
Søgeprotokol:

#	Searches	Results
1	opioid*.mp.	100708
2	morphine/ or morphine*.mp.	54419
3	hydromorphone/ or fentanyl/ or hydromorphon*.mp. or oxycodone/	15965
4	Oxycodone/ or oxycodon*.mp.	3149
5	fentanyl/ or fenatyl*.mp.	12596
6	tramadol/ or tramadol*.mp.	4531
7	buprenorphine/ or buprenorpin*.mp.	6275
8	pethidine/ or pethidin*.mp.	6541
9	petidin*.mp.	46
10	tapentadol/ or tapentadol*.mp.	388
11	codeine/ or codein*.mp.	6493
12	ketobemidone/ or ketobemidon*.mp.	183
13	ketobemidon*.mp.	183
14	dimethylamin*.mp. or dimethylamine/	20786
15	Acetaminophen/ or acetaminophen*.mp.	21378
16	paracetamol/ or paracetamol*.mp.	20519
17	aspirin*.mp.	62473
18	acetylsalicyl*.mp.	9660
19	magnesium oxide/ or magnesium oxide*.mp.	1968
20	magnesiumoxide*.mp.	0
21	nonsteroid antiinflammatory agent/ or NSAID*.mp.	22501
22	diclofenac*.mp. or diclofenac/	11547
23	diclophenac*.mp.	64

24	ibuprofen*.mp. or ibuprofen/	13080
25	etodolac/ or etodolac*.mp.	642
26	piroxicam/ or piroxicam*.mp.	3741
27	tenoxicam/ or tenoxicam*.mp.	592
28	meloxicam/ or meloxicam*.mp.	1861
29	lornoxicam/ or lornoxicam*.mp.	370
30	naproxen*.mp. or naproxen/	6267
31	tiaprofenic acid/ or tiaprofenic acid*.mp.	356
32	dexibuprofen/ or dexibuprofen*.mp.	73
33	celecoxib/ or celecoxib*.mp.	6054
34	etoricoxib/ or etoricoxib*.mp.	664
35	nabumetone/ or nabumeton*.mp.	471
36	ketorolac*.mp. or ketorolac/	2773
37	paracoxib*.mp. or parecoxib/	3
38	staghorn stone/ or stone formation/ or bladder stone/ or calculus*.mp. or ureter stone/	12306
39	nephrolithiasis/ or calculi*.mp.	45331
40	renal stone*.mp.	4127
41	calcium stone/ or kidney stone*.mp.	4239
42	renal calcul*.mp.	3194
43	Kidney Calculi/ or kidney calcul*.mp.	17560
44	nephrolithiasis/ or nephrolith*.mp.	9113
45	kidney colic/ or kidney colic*.mp.	23
46	renal colic*.mp.	2015
47	ureteral colic*.mp.	195
48	colic, ureteral.mp.	6
49	ureter stone/ or urolithiasis/ or colics, ureteral*.mp.	1938
50	gallstone*.mp. or gallstone/	21885
51	gall stone*.mp.	1198
52	common bile duct stone/ or common bile duct calculi*.mp.	439
53	cholelithiasis/ or cholelithiasis*.mp.	27576
54	calculi, biliary.mp.	7
55	biliary calculi*.mp.	605
56	dysmenorrhea/ or dysmenorrhea*.mp.	5653
57	menstrual pain*.mp.	521

58	menstruation* pain*.mp.	17
59	menstruation pain*.mp.	16
60	chronic pancreatitis.mp. or chronic pancreatitis/	14291
61	pancreatitis, chronic*.mp.	4047
62	acute pancreatitis/ or chronic pancreatitis/ or pancreatitis chronic*.mp.	4047
63	or/1-37	298032
64	or/38-62	115197
65	(pubmed or medline or embase or Cochrane or CENTRAL or search* or systematic review or systematic overview or meta analy* or meta-analy* or comparative effectiveness or indirect comparison or mixed treatment comparison or guideline*).ti,ab.	1365770
66	63 and 64 and 65	166
67	limit 66 to yr="2013 - 2018"	52
68	limit 66 to yr="2008 - 2018"	94

Flowdiagram



Selve litteratursøgningen blev lavet mhp. at identificere evidens vedr. viscerale smerter. Heraf blev der identificeret fire referencer ^{1,15,19,33} til inklusion i evidensgennemgangen vedrørende dysmenoré.

Bilag 3. Samlet afgrænsning af NRL smerte

Alder

voksne (18 år og opefter)

Sygdomsgrupper

NRL vedr. smerte omfatter:

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

varighed: akutte og kroniske smerter

ætiologi: nociceptive, neuropatiske og viscerale smerter

Lægemidler

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

Definitioner

I henhold til IASP (International Association for the Study of Pain) defineres følgende⁴⁶:

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

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

Eksempler på neuropatiske smertetilstande set i almen praksis er postherpetisk neuralgi eller diabetiske hhv. non-diabetiske polyneuropatier ligesom der ved kroniske lænderygsmerter kan være en neuropatisk komponent.

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

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

Idet IASP ikke har en formel definition af visceral smerte defineres dette iht. Australian Pain Management Association som⁴⁸:

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 irritable 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.