

Høringsnotat: Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter

IRF i Sundhedsstyrelsen har udarbejdet et baggrundsnotat for farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. Baggrundsnotatet er en del af Den Nationale Rekommandationsliste. Baggrundsnotatet har været i bred offentlig høring i perioden 28-11-2017 til 19-12-2017.

IRF i Sundhedsstyrelsen har modtaget 12 høringssvar fra nedenstående parter listet i vilkårlig rækkefølge:

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

Det er positivt, at faglige selskaber, offentlige myndigheder, interesseorganisationer og andre har gennemgået og prioriteret at afgive svar til baggrundsnotatet. IRF har forholdt sig til alle de indkomne høringssvar, og dette notat opsummerer hovedlinjerne i høringssvarene og de mindre justeringer i baggrundsnotatet som følge af de indkomne bemærkninger. De enkelte høringssvar og dette sammenfattende notat er offentliggjort på <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi>

Brug af opioider hos patienter med kroniske nociceptive smerter

To høringssvar har udtrykt bekymring for, at de anførte rekommandationer af opioider i særlige tilfælde kunne give anledning til, at patienter med indikation for denne behandling ikke vil få denne tilbudt fremadrettet. En tredje høringssvar påpeger, at det er uklart om IRF mener, at behandling med opioider overhovedet har en plads i længere perioder, eller om man bør skifte til ikke medicinsk behandling. En fjerde høringssvar har ønsket en præcision af, hvorfor der er anbefalet en observationstid på 1-2 måneder efter påbegyndt behandling med opioider førend seponering anbefales ved manglende klinisk respons.

Sammenfattende bemærkes hertil, at 'rekommandation i særlige tilfælde' ikke skal forstås således, at behandling ikke bør forekomme. Der er dog sparsom evidens for effekt hos denne patientgruppe på populationsniveau og et ikke ubetydeligt potentiale for afhængighed og bivirkninger. Pga. førstnævnte har specialistgruppen ikke fundet det hensigtsmæssigt at rekommandere nogle opioider på nær i særlige tilfælde. Sidstnævnte fordi, der er klinisk erfaring for, at der hos nogle patienter alligevel kan observeres en god klinisk effekt og dermed et gunstigt forhold mellem effekt og bivirkninger. Observationsperioden på 1-2 måneder er specificeret fordi opioiddosis i denne periode gradvist optitreres og justeres, og fuld effekt af behandlingen derfor først vil kunne vurderes (og behandling evt. seponeres) på det tidspunkt. Som følge af kommentarerne er der efterfølgende foretaget enkelte sproglige præcisioner i afsnittet sammenfatning og rekommandationer for opioider samt i tabellen med samlede rekommandationer for opioider, hvor formuleringen 'Det vurderes usikkert om langvarig behandling er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen opioidbehandling.....' er erstattet med 'Det vurderes usikkert om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter med kroniske nociceptive smerter i forhold til ingen opioidbehandling.'

En høringspart har ønsket en præcision af, at manglende effekt af et opioid ikke nødvendigvis betyder manglende effekt af alle opioider, som anført tilsvarende for NSAID. Dette er dog ikke specialistgruppens opfattelse – derimod, at der ved effekt men intolerable bivirkninger af et opioid kan være anledning til at forsøge et andet opioid. Den foreslåede præcision medtages derfor ikke herunder med henvisning til, at NRL ikke er en behandlingsvejledning.

To høringsparter har påpeget, at der er manglende evidens for langtidseffekt af opioider ved kroniske non-maligne smerter. Langtidseffekt er belyst for enkelte af opioiderne i baggrundsnotatet. Dette dog i form af ublindede studier uden komparator og således evidens af særdeles ringe kvalitet. Disse er dog medtaget i evidensgennemgangen netop for at illustrere dette. Der er som følge af høringskommentaren foretaget enkelte præcisioner i teksten for at tydeliggøre førnævnte, ligesom der er inkluderet en sætning i sammenfatning og rekommandationer om manglende evidens for langtidseffekt.

Behandlingsvejledning

NRL er overordnet set ikke en behandlingsvejledning men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe. I forlængelse heraf er der en række forhold, som NRL ikke berører af samme årsag:

- En høringspart har foreslået, at overvejelser omkring seponering ved manglende effekt med fordel kan anføres i tilsvarende tabeller for NSAID og paracetamol som ved opioider. Overvejelser omkring seponering ved opioider er specifikt medtaget, fordi specialistgruppen vurderede, at dette var nødvendigt for at kunne rekommandere de pågældende lægemidler i særlige tilfælde. Således antages overvejelser omkring seponering af lægemidler ved manglende effekt implicit ved al farmakologisk behandling men påpeges ikke eksplicit med henvisning til, at NRL ikke er en behandlingsvejledning.
- En anden høringspart har foreslået, at rekommandationerne for opioider blev udbygget på tilsvarende vis som rekommandationerne for NSAID, idet man fandt sidstnævnte mere anvendelige som behandlingsguidelines. Inddelingen af tabellen for NSAID er anført for at kunne give rekommandationer i særlige tilfælde med baggrund i den særlige bivirkningsprofil for NSAID og lignende findes ikke oplagt på tilsvarende vis for opioider med henvisning til, at NRL ikke er en behandlingsvejledning.

- En høringspart har foreslået en listet prioritering af hvilke opioider der er mindst hhv. mest risikable at administrere i den kliniske hverdag i Danmark. Patientgruppen og de inkluderede lægemidler/formuleringer taget i betragtning, herunder at der udelukkende ses på fentanyl formuleret som transdermalt plaster, berøres dette ikke eksplicit i baggrundsnotatet udover klassifikationen af lægemidler som rekommanderede, rekommanderede i særlige tilfælde (som ikke nødvendigvis er ligeværdige) og ikke rekommanderede og omtale af interaktioner og kontraindikationer for de enkelte lægemidler

Det omtales allerede i indledningen, at NRL ikke er en behandlingsvejledning, hvorfor der ikke er foretaget tekstmæssige ændringer som følge af ovenstående.

Blandingstilstande af neuropatiske og nociceptive smertetilstande, herunder anvendelse af sekundære analgetika

En høringspart har påpeget, at blandingstilstande mellem kroniske nociceptive smertetilstande og neuropatiske smertetilstande forekommer. En anden høringspart udtrykker bekymring for, at en stor del af patienter med kroniske smerter ikke vil blive tilbudt den optimale farmakoterapi givet, at sekundære analgetika ikke er vurderet som led i baggrundsnotatet for kroniske nociceptive smerter. Endvidere bemærker samme høringspart, at der er en stigende erkendelse af, at central sensibilisering er almindeligt forekommende i alle kroniske smertetilstande.

Det er valgt ikke at vurdere sekundære analgetika til kroniske nociceptive smerter som led i dette baggrundsnotat, idet det ikke anbefales i internationale smertevejledninger. Sekundære analgetika vil dog blive gennemgået i baggrundsnotatet for neuropatiske smerter og findes en neuropatisk komponent i smertetilstanden, henvises til rekommandationerne for dette baggrundsnotat. Som følge af de to høringskommentarer er der foretaget en tekstmæssig præcision omkring blandingstilstande i indledningen til baggrundsnotatet.

Kommentarer som relaterer sig til den anvendte metode

En del høringskommentarer relaterer sig direkte eller indirekte til den anvendte metode og opsummeres samlet i det følgende.

En høringspart har anført, at det ikke giver mening at se på gennemsnitlig effekt, når smerteintensitet opgøres. En anden høringspart har påpeget, at der er forskel på individniveau og populationsniveau mht. effekt. Hertil bemærkes, at smerteintensitet i denne NRL både vurderes vha. gennemsnitlig effekt og kategorisk som specificeret i de fokuserede spørgsmål. Kategorisk opgørelse er anført, hvis data har været opgjort som sådan i evidensgrundlaget. Derudover er det anført i slutningen af de fokuserede spørgsmål i baggrundsnotatet, at der er forskel på klinisk relevante forskelle på individniveau og gruppeniveau. Denne tekst er som følge af høringskommentaren flyttet op i indledningen mhp. synliggørelse, ligesom der er tilføjet 'populationsniveau' i den del af teksten i sammenfatning og rekommandationer, som allerede diskuterer, at der kan være forskel på individniveau og populationsniveau.

En høringspart har efterspurgt inddragelse af et nyere studie omhandlende tapentadol i evidensgrundlaget. NRL henholder sig til den specificerede metode i metodehåndbogen og der laves derfor ikke yderligere litteratursøgning med mindre særlige forhold taler herfor.

Flere høringsparter har foreslået adressering af yderligere outcomes (nyrefunktionspåvirkning ved NSAID og diverse bivirkninger ved opioider). Iht. den specificerede metode vælges et maksimalt antal

outcomes til vurdering. En høringspart har ligeledes foreslået vurdering af outcomes relaterende sig til farlighedsaspektet ved opioider. Ved formulering af de fokuserede spørgsmål har det været specialistgruppens vurdering, at det ikke har været nødvendigt at belyse førnævnte outcomes ift. at kunne formulere en anbefaling for de pågældende lægemidler.

En høringspart har efterspurgt differentiering af rekommandationer for NSAID mht. alder. NRL ser på voksne patienter (18 år og opefter). De fokuserede spørgsmål er således ikke yderligere opdelt i ældre og yngre voksne. Yderligere opdeling af rekommandationerne mht. alder nærmer sig behandlingsvejledning, jf. også bemærkning om dette andetsteds i høringsbrevet.

En høringspart har efterspurgt vurdering af medicinsk cannabis i denne NRL. NRL beskæftiger sig generelt ikke med lægemidler som er magistrelt fremstillede eller som kræver udleveringstilladelse. Medicinsk cannabis er reguleret af en særskilt vejledning udstedt af Lægemiddelstyrelsen og vurderes ikke som led i denne NRL. Dette er yderligere præciseret i emneafgrænsningen.

En høringspart har påpeget om ikke kombinationen af oxycodon og naloxon bør klassificeres som 'ikke rekommanderet'. Oxycodon og naloxon vurderes som en særskilt lægemiddelgruppe med oxycodon som komparator: Dvs. skal oxycodon og naloxon anføres som 'ikke rekommanderet' skal det være fordi det vurderes som værende mere skadeligt end oxycodon alene, hvilket ikke er tilfældet. Specialistgruppen finder dog den potentielle brug af oxycodon og naloxon særdeles begrænset, hvilket reflekteres i form af, at det kun rekommanderes i særlige tilfælde, hvor der ikke er tilstrækkelig effekt af laksantia ved igangværende behandling med oxycodon.

Fastsættelse af ækvianalgetiske opioiddoser

Kommentarer fra flere høringspartner relaterer sig til fastsættelsen af ækvianalgetiske doser. En høringspart har kommenteret på den specifikt anførte ækvianalgetiske dosis for tapentadol og en anden høringspart ønsket, at det fremgår eksplicit, hvornår en anført ækvianalgetisk dosis er fastsat på baggrund af specialistgruppens vurdering og hvornår på baggrund af anført sekundærlitteratur.

Som anført i baggrundsnotatet er de ækvianalgetiske doser anført primært mhp. en prissammenligning, hvorfor der som udgangspunkt kun er anført en dosis. Ækvianalgetiske doser for opioider er dog behæftet med stor usikkerhed. Som følge af den sidste af de to kommentarer er tabellen over ækvianalgetiske doser for opioider derfor tilpasset, så der anføres en spændvidde for alle de anførte opioider, som repræsenterer de anførte doser i de fire anførte kilder. Dette også for at reflektere den uomgængelige usikkerhed ved fastsættelse af ækvianalgetiske doser. Er alle kilderne enige anføres kun én dosis. Samtidig udregnes et gennemsnit af den anførte spændvidde, som kan bruges som udgangspunkt for en prissammenligning. Specialistgruppens kommentarer er specifikt anført som fodnoter mhp. transparens. Specialistgruppen har ikke vurderet, at der er grund til at inddrage yderligere litteratur end de oprindeligt anførte kilder.

Valg af opioid ved nedsat nyrefunktion

Flere høringspartner har efterspurgt andre kilder end specialistgruppens erfaring mht. valg af opioider ved nedsat nyrefunktion frem for alene specialistgruppens kliniske erfaring. Dette har efterfølgende været forelagt specialistgruppen, som efter nærmere drøftelse er kommet frem til, at om end der kan eksistere forskelle de enkelte opioider imellem er det vanskeligt at fremhæve et opioid frem for et andet til anvendelse ved nedsat nyrefunktion men, at man som hovedregel bør udvise forsigtighed ved alle opioider og nedsat nyrefunktion. Baggrundsnotatet er tilpasset, så førnævnte reflekteres.

NSAID

En høringspart har udtrykt bekymring for, at den anførte rekommandation af celecoxib i særlige tilfælde. Specialistgruppen har efterfølgende drøftet dette og anbefaler at fastholde den anførte rekommandation ud fra en betragtning om, at ingen NSAIDs er rekommanderet på nær i særlige tilfælde, at de anførte doser er konservativt sat (max 200 mg dagligt) og dette kun til patienter uden hjertekarsygdom eller høj risiko herfor. Specialistgruppen har således lagt vægt på et overordnet forsigtighedsprincip sammenholdt med et ønske om at holde en mulighed åben for de læger der alligevel efter grundig drøftelse med deres patienter, måtte ønske at anvende NSAID. Endvidere har man i sidstnævnte tilfælde fundet det hensigtsmæssigt at differentiere disse anbefalinger til patienter med forskellig risikofaktorprofil for hhv. gastrointestinal og kardiovaskulær sygdom givet den forskellige bivirkningsprofil de forskellige NSAIDs imellem.

Førnævnte høringspart har endvidere udtrykt bekymring for, at den relative risikoøgning for kardiovaskulære hændelser blandt patienter uden høj baseline risiko herfor nedtones. Hertil bemærkes, at baggrundsnotatet som sådan ikke rapporterer sådanne relative risikoestimer differentieret efter baseline risiko. Derimod anføres absolutte tal i Tabel 8. Endvidere anføres allerede i sammenfatning og rekommandationer, at risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser (og alvorlig blødning) er øget hos patienter både med og uden eksisterende risikofaktorer herfor. Denne bemærkning er som følge af nærværende høringskommentar, efterfølgende også anført i tabellen over rekommandationer for at gøre ekstra opmærksom på dette.

En række kommentarer fra forskellige høringsparter omhandler risikoprædiktion for hhv. gastrointestinal og kardiovaskulær sygdom. Det har ikke været muligt inden for rammerne af evidensgrundlaget at anføre rekommandationer baseret på en specifik algoritme til stratifikation mht. hhv. høj og lav risiko, ligesom de anførte kilder (Tabel 8 side 24) i evidensgrundlaget ikke tager udgangspunkt i bestemte algoritmer. Specialistgruppen har dog fundet det hensigtsmæssigt at anføre almindeligt kendte risikofaktorer for hhv. gastrointestinal og kardiovaskulær sygdom i relation til rekommandationerne, hvilket er gjort med udgangspunkt i de i tabellen over rekommandationer for NSAID anførte kilder. Der henvises derudover til, hvad der måtte findes af relevante behandlingsvejledninger.

Formidling

En høringspart har bemærket, at det ville være ønskværdigt med en PIXI-udgave mhp. at lette den efterfølgende implementering i praksis. Der vil blive udarbejdet en sådan PIXI-udgave.