

Dato 26-03-2020

irf@sst.dk

Sagsnr. 05-0102-9

Høringsnotat: Den Nationale Rekommandationsliste vedr. farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter

IRF i Sundhedsstyrelsen har udarbejdet et baggrundsnotat vedr. farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter. Baggrundsnotatet er en del af Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) og har været i bred offentlig høring i perioden 8. november 2019 til 29. november 2019.

IRF i Sundhedsstyrelsen har modtaget 10 høringssvar fra nedenstående parter listet i vilkårlig rækkefølge:

1. Dansk Selskab for Muskuloskeletal medicin (DSMM)
2. Region Midt
3. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)
4. Dansk Ortopædisk Selskab
5. Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM)
6. Region Syddanmark
7. Region Hovedstaden
8. Lægemedelheden, Region Nordjylland
9. Region Sjælland
10. Region Nordjylland

Det er positivt, at faglige selskaber og offentlige myndigheder har gennemgået og prioriteret at afgive høringssvar til baggrundsnotatet. IRF har forholdt sig til alle de indkomne høringssvar og foretaget flere mindre justeringer på den baggrund. Dette notat opsummerer hovedlinjerne i høringssvarene og de foretagne justeringer i baggrundsnotatet som følge af de indkomne bemærkninger. De enkelte høringssvar og dette sammenfattende notat er offentliggjort på <https://www.sst.dk/opgaver/Rationel-Farmakoterapi>

Kommentarer vedr. specifikke lægemiddelgrupper: opioider

En høringsspart udtrykker bekymring over, at der blandt lægemiddelgruppen opioider anføres rekommenderede lægemidler til patienter med akutte muskuloskeletale smertetilstande, jf. afhængighedspotentialet og at rekommandationerne er målrettet almen praksis. Hertil bemærkes, at rekommandationerne i NRL forudsætter, at behandlende læge har taget stilling til, at der er indikation for behandling med et lægemiddel fra den pågældende lægemiddelgruppe. For opioider skal det forstås således, at der

bl.a. er tale om en akut smertetilstand af en sværhedsgrad, der kræver opioider, hvilket forventes at udgøre en mindre del af de akutte muskuloskeletale smertetilstande, der behandles i almen praksis. Specialistgruppen har dog lagt vægt på, at der i almen praksis til udvalgte akutte muskuloskeletale smertetilstande i enkelte tilfælde kan være brug for at kunne smertedække med et opioid. Rekommandationen af morfin, oxycodon og tramadol skal således ses i det lys, og med de forbehold der i øvrigt er anført under sammenfatning og rekommandationer, herunder i tabellen over rekommandationer i de respektive afsnit i baggrundsnotatet. I selve baggrundsnotatet fremgår dette allerede af indledningen side 3 og er som følge af høringskommentaren yderligere præciseret i emneafgrænsningen side 5 og 6.

Flere høringsparter giver udtryk for, at klassifikationen af morfin, oxycodon og tramadol som rekommanderede opioider i aktuelle NRL er i modstrid med anbefalingen af morfin som førstevalg på bl.a. regionernes basislister (anbefalinger til praktiserende læger ift. rationel farmakoterapi) samt i den nyligt publicerede Smerteguide, som er udarbejdet af regionernes lægemiddelenheder i samarbejde med IRF. Hertil bemærkes, at Sundhedsstyrelsen er af den opfattelse, at rekommandationen af hhv. morfin, oxycodon og tramadol i denne NRL ikke er i modstrid med morfin som førstevalg på regionernes basislister og i Smerteguiden. Sundhedsstyrelsen bifalder, at der blandt opioider på basislisterne alene angives morfin som et fælles førstevalg på tværs af regioner og sektorer.

En høringspart fremhæver, at der er større misbrugspotentiale ved oxycodon end ved de øvrige opioider. Afhængighedspotentiale er vurderet som outcome i de fokuserede spørgsmål, og der er som led i evidensgennemgangen ikke fundet evidens, som tillader at skelne mht. afhængighedspotentialet de enkelte opioider imellem. Om end mangel på evidens for et øget afhængighedspotentiale for oxycodon ikke kan bruges som entydigt bevis på, at et sådant ikke eksisterer (særligt når kvaliteten af evidensen er ringe), finder specialistgruppen fortsat ikke, at det er tilstrækkeligt velunderbygget at fremhæve et opioid frem for et andet mht. afhængighedspotentiale men fastholder, at alle opioider har potentiale for afhængighed.

Flere høringsparter udtrykker særsomt bekymring omkring rekommandationen af tramadol pga. interaktionspotentiale (farmakokinetisk og farmakodynamisk mht. serotonergt syndrom) og genetisk polymorfisme, hvor sidstnævnte resulterer i manglende analgetisk effekt blandt 10 % af befolkningen. Disse forhold fremgår allerede af teksten i baggrundsnotatet og af tabellen over rekommanderede langtidsvirkende og korttidsvirkende opioider. Specialistgruppen finder fortsat, at det med evidensgrundlaget i erindring, og de forbehold der i øvrigt er anført i baggrundsnotatet under sammenfatning og rekommandationer, er velbegrunderet at fastholde morfin, oxycodon og tramadol som rekommanderede opioider blandt både de korttidsvirkende og de langtidsvirkende opioider. Fx anføres i tabellen over rekommandationer i de respektive afsnit i baggrundsnotatet både interaktionspotentiale eller for tramadol, at 10 % af befolkningen ikke vil have analgetisk effekt, og at man ved doser over 400 mg vil være nødsaget til at skifte til et andet opioid.

En høringspart påpeger, at akut abdomen er en tilstand, som bør behandles sufficient, også med anvendelse af opioider og anser kontraindikationen for obsolet. Dette forhold er drøftet med specialistgruppen og kontraindikationen er yderligere specificeret med tilføjelsen 'med mindre der iværksættes akut diagnostik og klinisk opfølgning' (side 45 og 55).

En høringspart påpeger, at der mangler evidensgennemgang for hydromorphon i langtidsvirkende formulering. Hydromorphon i langtidsvirkende formulering vurderes ikke i dette baggrundsnotat, som anført i indledningen side 8 og er derfor fjernet fra skemaet over langtidsvirkende opioider. Endvidere

er det for fuldstændighedens skyld specificeret i indledningen, at hydromorphon i korttidsvirkende formulering ej heller vurderes i dette baggrundsnotat (side 8).

En høringspart sætter spørgsmålstegn ved klassifikationen af buprenorfin resoribletter som langtidsvirkende opioid på baggrund af halveringstiden og argumenterer, at det er absorptionshastigheden og ikke halveringstiden, der er afgørende for adskillelsen mellem korttids- og langtidsvirkende opioider. IRF er enige med høringsparten i, at absorptionshastigheden og dermed tid til maksimale plasmakonzentration (t_{max}) er karakteristisk for korttidsvirkende opioider, men idet clearance også har betydning for virkningsvarigheden (reflekteret i halveringstiden) og jf. også artiklen af Argoff *et al* (Mayo Clin Proc, 2009) bruges til at skelne mellem korttidsvirkende og langtidsvirkende opioider, falder buprenorfin formuleret som resoribletter i den forstand mellem to stole (hurtigt absorberet men lang halveringstid). Klassifikationen fastholdes ud fra førnævnte betragtninger.

En høringspart undrer sig over, at der inddrages forhold omkring amning for kodein men ikke for øvrige lægemiddelgrupper. Idet NRL jf. den specificerede metode generelt ikke inddrager forhold omkring graviditet og amning, er IRF enige i, at det ikke er konsistent og teksten relateret til kodein og amning er fjernet fra baggrundsnotatet som følge af høringskommentaren (og flow chartet i Bilag 2 opdateret som følge af, at kasuistikken omkring kodein og amning ikke længere omtales). For nærmere beskrivelse af forhold vedrørende brug af smertestillende under graviditet og amning, henvises til månedsbladsartikler herom (Månedsbladet Rationel Farmakoterapi nr 6 og 7, 2019, kan tilgås på www.sst.dk).

En høringspart undrer sig over, at den i baggrundsnotatet rapporterede NNT (number needed to treat) for kombinationen af kodein og paracetamol er højere end NNT for paracetamol alene. Hertil bemærkes, at for kombinationspræparater er sammenligningen ikke vs. placebo men vs. enkeltkomponenterne alene. Dvs. NNT kan ikke sammenlignes på tværs af fokuserede spørgsmål.

Kommentarer vedr. specifikke lægemiddelgrupper: NSAID

En høringspart har påpeget, at det er vanskeligt at få overblik over, hvor mange studier, der foreligger i evidensgrundlaget vedr. NSAID. Som følge af høringskommentaren er det respektive afsnit i baggrundsnotatet (side 20 til side 22) nu opdateret med tabelhenvisninger i teksten, referencer er påført Tabel 5 og 6, og der er indsat kolonner med antal studier og antal patienter inkluderet i hhv. Tabel 5 og 6.

Kommentarer vedr. specifikke lægemiddelgrupper: paracetamol

En høringspart udtrykker bekymring over, at paracetamol i baggrundsnotatet fremstår som et ufarligt lægemiddel og har efterspurgt en præcisering af alvorlige bivirkninger ved paracetamol. Som følge af høringskommentaren er det specificeret i sammenfatning og rekommandationer og i tabellen over rekommandationer, at paracetamol *blandt ikke-risikopatienter* anses som et tolerabelt stof med en ikke-alvorlig bivirkningsprofil. Endvidere er det specificeret, hvad der menes med risikopatienter.

Kommentarer vedr. formålet med NRL

NRL er 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 mere konkret rådgivning ift. ordination af gastroprotektiv behandling med protonpumpehæmmere ved NSAID. Dette er allerede omtalt i mere overordnede

vendinger (i fodnoten i Tabel 8 og i teksten side 31), men det er uden for rammerne af dette baggrundsnotat at give mere specifik rådgivning ift., hvilke patienter der konkret skal behandles med PPI. For at sikre konsistens, er der samtidig i de relevante afsnit for rekommanderede opioider i baggrundsnotatet indføjet en generel anbefaling omkring opmærksomhed på laksantia ved ordination af opioider.

- Flere høringskommentarer relaterer sig til valg af opioid ved nedsat nyrefunktion. Hertil bemærkes, at det ikke er formålet med denne NRL at give konkret doseringsvejledning til patienter med nedsat nyrefunktion. Hertil henvises til [Smerteguiden](#), som er udarbejdet i samarbejde mellem regionernes lægemiddelenheder og IRF.
- En høringspart efterspørger nærmere specifikation af, hvordan effekten af paracetamol skal vurderes efter 2 til 4 dage. Dette er uden for rammerne af NRL og er således ikke specificeret yderligere. Anbefalingen omkring vurdering af effekt efter 2 til 4 dage er anført for at henlede opmærksomheden på seponering af paracetamol ved manglende effekt.

Kommentarer som relaterer sig til den anvendte metode

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

Flere høringsparter har foreslået adressering af diverse yderligere outcomes (postkommotionel hovedpine og knogleheling). Iht. den specificerede metode vælges et maksimalt antal outcomes til vurdering. Ved formulering af de fokuserede spørgsmål har det således 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 ligeledes sat spørgsmålstegn ved relevansen i at vurdere kodein og petidin til patienter med akutte muskuloskeletale smerter. De lægemiddelgrupper og lægemidler inden for den enkelte lægemiddelgruppe, der vurderes, er de specialistgruppen har vurderet, at det er relevant at medtage og formulere rekommandationer i forhold til jf. at målgruppen er almen praksis. Ift. de vurderede doser er disse, som allerede anført i baggrundsnotatets indledning, primært anført mhp. en prissammenligning og ikke mhp. konkret dosisvejledning.

En høringspart efterspørger en faglig kongruens mht. evidensgrad de enkelte afsnit i baggrundsnotatet imellem og sætter spørgsmålstegn ved relevansen af inddragelse af evidens fra enkeltdosisstudier. Hertil bemærkes, at NRL udarbejdes iht. en specificeret metode, jf. den publicerede [Model for udarbejdelse af den Nationale Rekommandationsliste](#). I aktuelle baggrundsnotat har der generelt været sparsom evidens identificeret for den specificerede population (akutte muskuloskeletale smerter), hvorfor det i samråd med specialistgruppen blev besluttet at inddrage studier i evidensgrundlaget fra patienter med akutte postoperative smerter, idet disse også er af nociceptiv karakter. Herunder er også inddraget evidens fra enkeltdosisstudier. Dette er således gjort i mangel af bedre og med en klar prioritering af evidens fra akutte muskuloskeletale smertetilstande over evidens fra akutte nociceptive smertetilstande og af evidens fra studier af gentagen dosering over evidens fra enkeltdosisstudier i formuleringen af anbefalingerne. Idet evidensgennemgangen, i det omfang det er muligt, baserer sig på allerede aggregeret evidens, herunder fra Cochrane Reviews m.m., indgår der enkelte steder aggregeret evidens fra akutte smertetilstande, som ikke kan klassificeres som hverken rent muskuloskeletale eller postoperative. Fx anvendes data fra et Cochrane Review omhandlende caffein som analgetisk adjuvans, hvor data er aggregeret for en bred vifte af smertetilstande og for en række forskellige analgetika kombineret med caffein. Hvor det har været muligt at isolere et risikoestimat for akutte muskuloskeletale smertetilstande alene, præsenteres dette. Såfremt det ikke har været muligt, præsenteres et

aggregeret estimat, men patientpopulationen fremgår af den ledsagende tekst mhp. at sikre transparens. Derudover inddrages i prioriteret rækkefølge også information fra produktresuméer og endelig, i fravær af studier identificeret som led i evidensgrundlaget, er anbefalingerne formuleret ved drøftelse i specialistgruppen. Der er dog en klart prioriteret rækkefølge, hvor identificeret evidens fra en for baggrundsnotatet direkte relevant patientpopulation altid har haft forrang.

I forlængelse af ovenstående høringskommentar har en høringspart bemærket, at der ikke inddrages evidens fra tandudtrækningsstudier i afsnittet omhandlende paracetamol. Dette er ikke tilfældet (fx i Tabel 3 indgår tandudtrækningsstudier). Samme høringspart anfører, at funktionsevne kun vurderes for paracetamol. Dette er ikke tilfældet, idet funktionsevne indgår som outcome i alle fokuserede spørgsmål og hvor der er fundet evidens, rapporteres dette. Hvor der ikke er fundet evidens, er anført 'Dette udfald er ikke belyst i evidensgrundlaget.'

En høringspart har bemærket, at der er færre producenter af topikal NSAID og udtrykker bekymring omkring, at rekommandation af topikale NSAID kan medføre problemer ift. forsyningssikkerhed og vil være dyrere. Hertil bemærkes, at NRL hverken inddrager betragtninger omkring pris eller forsyningssikkerhed ift. at formulere anbefalinger.

Andet

Der er foretaget en række mindre justeringer af sproglig og forståelsesmæssig karakter som følge af de indkomne høringskommentarer.

En høringspart anbefaler koordinering af en række af Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer (NKR) relaterende sig til aktuelle NRL koordineres med denne. Hertil bemærkes ift. eksisterende NKR, at implementering af disse er regionernes ansvar og ift. fremtidige NKR, tager Sundhedsstyrelsen høringskommentaren til efterretning.

Ifm. drøftelsen af indkomne høringskommentarer vedr. topikal NSAID, blev det bemærket, at NSAID også er markedsført i en plasterformulering, som således er relevant at medtage i baggrundsnotatet. De fokuserede spørgsmål, evidensgennemgangen og rekommandationerne er således blevet opdateret til at inkludere også NSAID formuleret som plaster. Endvidere er der for NSAID i tabellen over rekommandationer tilrettet de rekommanderede doser for ibuprofen til patienter med hjertekarsygdom eller høj risiko herfor til max 1200 mg ved behandling også < 14 dage (ved en fejl stod anført 1800 mg for denne gruppe ved behandling < 14 dage) og for naproxen PR/IR max 1000 mg ved behandling > 14 dage. Begge dele var en fejl i høringsversionen.

Endvidere er reference 48 i høringsversionen af baggrundsnotatet taget ud af evidensgrundlaget som led i revisionen ifm. indkomne høringskommentarer, idet det blev vurderet, at den ikke bidrog betydeligt.