

Revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 7. maj 2010 – 13. september 2011 modtaget bidrag fra følgende:

- Danske Patienter
- Dansk Gastroenterologisk Selskab
- Dansk Hæmatologisk Selskab
- Dansk Medicinsk Selskab
- Dansk Selskab for Geriatri (a)
- Dansk Selskab for Geriatri (b)
- Dansk Smerteforum
- Foreningen af Kroniske Smertepatienter (FAKS)
- Gruppe af smertespecialister
- Grünenthal Denmark ApS
- Lif
- Norpharma a/s (har ønsket visse undtagelser fra offentliggørelse)
- Tre speciallæger i anæstesiologi
- Overlæge Kurt Wesenberg Christiansen, Kolding Sygehus
- Overlæge Marianne Metz Mørch, Århus Universitetshospital
- Tværfaglig arbejdsgruppe, Region Nordjylland

Lægemiddelstyrelsen, den 28. oktober 2011



Nørre Voldgade 90
1358 København K
Telefon 33 41 47 60
www.danskepatienter.dk

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
medicintilskud@dkma.dk

12. september 2011
aw@danskepatienter.dk

Vedr. revurdering af tilskudsstatus for de stærke smertestillende lægemidler

Danske Patienter takker for muligheden for at komme med synspunkter til den kommende proces med revurdering af tilskud til de stærke smertestillende lægemidler.

Danske Patienter støtter, at man i det danske sundhedsvæsen bruger lægemidler rationelt. Danske Patienter finder dog, at det er afgørende, at ønsket om at opnå økonomiske besparelser ikke går udover patienterne i form af ringere behandlingseffekt, flere bivirkninger eller ikke behandlingsindikerede tvungne medicinskift, der kan skabe utryghed eller direkte betyde, at patienter frafalder behandlingen. Til at sikre det mener Danske Patienter, at man i de konkrete revurderingsprocesser af tilskudsberettiget medicin mangler nogle foranstaltninger, som kan sikre, at effekten ikke bliver dårligere behandlingskvalitet, fx ved at patienter stopper deres behandling.

Derfor vil Danske Patienter gerne her gentage vores anbefalinger fra brev dateret 10. december 2010 stilet til Lægemiddelstyrelsen om at sikre procesled i revurderingen, som kan kvalificere den kommende revurdering til i højere grad at modvirke ricikoen for, at nogle patienter vil opleve forringet behandlingskvalitet.

Danske Patienter anbefaler, at der indføres systematisk information fra læge til patient om tilskudsændringer med tilbud om en samtale.

Danske Patienter anerkender Lægemiddelstyrelsens informationsarbejde, som jævnfør Lægemiddelstyrelsens svar til Danske Patienter dateret 7. februar 2011 pågår. Vi mener, en direkte information mellem læge og patient vil kunne nå ud til endnu flere patienter, da kontakten til egen

Danske Patienter er paraply for patientforeningerne i Danmark. Danske Patienter har 15 medlemsforeninger, der repræsenterer 71 patientforeninger og 810.000 medlemmer: Astma-Allergi Danmark, Colitis Crohn-Foreningen, Danmarks Lungeforening, Dansk Epilepsiforening, Dansk Fibromyalgi-Forening, Diabetesforeningen, Giftforeningen, Hjerteforeningen, Kræftens Bekæmpelse, Landsforeningen af polio-, trafik- og ulykkesskadede (PTU), Landsforeningen mod spiseforstyrrelser og selvskade (LMS), Nyreforeningen, Parkinsonforeningen, Scleroseforeningen, Sjældne Diagnoser.

læge for nogle patienter kan opleves mere vedkommende. Herunder mener vi, at oplysninger om muligheden for indberetning af bivirkninger er meget vigtig, da man i dag ved, at nogle patienter ved præparatskifte netop oplever utilsigtede og skadelige bivirkninger. Således deler vi ikke Lægemiddelstyrelsens vurdering af, at dette vil skabe unødigt utryghed hos patienter.

Danske Patienter anbefaler etablering af systematisk afdækning af de relevante patientgruppers oplevelser ved medicinskift, og at disse inddrages som faktor i det skøn mellem behandlingseffekt, bivirkninger og pris, som ligger til grund for Medicintilskudsnævnets anbefalinger til Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med ændring af tilskud til medicin.

Lægemiddelstyrelsen anfører i brevet dateret 7. februar 2011, at sådanne undersøgelser ikke indgår i de forudsætninger Folketinget har opstillet for Medicintilskudsnævnets arbejde. Danske Patienter anerkender de aktuelle begrænsninger, men må opfordre til, at Lægemiddelstyrelsen, på baggrund af eksisterende viden om bl.a. compliance (jævnfør brev dateret 10. december fra Danske Patienter), tydeliggør de kvalitetsbrist revurderingen har, så længe man ikke systematisk samler viden om konsekvenserne for patienter ved de konkrete ændringer af tilskudsberettiget medicin.

Med venlig hilsen



Morten Freil
direktør

Bolette Bentsen

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306
Sendt: 15. september 2011 13:32
Til: Bolette Bentsen
Emne: VS: Revurdering af tilskudsstatus for opioider

Fra: Lasse Bremholm [<mailto:lassebremholm@dadlnet.dk>]
Sendt: 12. september 2011 21:10
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: SV: Revurdering af tilskudsstatus for opioider

Kære Elisabeth Thomsen

DGS har ingen kommentarer til nedenstående

Dbh

Lasse Bremholm
Lægelig sekretær i DGS
1. reservelæge
Hvidovre Hospital
Gastroenheden, medicinsk sektion
Kettegård Alle 30
2650 Hvidovre

Ellsabeth Thomsen
Specialkonsulent
Special adviser
T (dir) +45 44 88 93 06
et@dkma.dk

Lægemiddelstyrelsen
Direktionssekretariatet
www.laegemiddelstyrelsen.dk

Danish Medicines Agency
Executive Support
www.dkma.dk

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: Jette Sønderskov Gørløv [mailto:jettes@dadlnet.dk]

Sendt: 6. februar 2011 07:44

Til: 'DMS'; medicintilskud

Emne: SV: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angstlidelser

Til Lægemiddelstyrelsen

Dans Hæmatologisk Selskab har modtaget henvendelse fra LVS vdr. ovennævnte revurdering og vil gerne høres i sagen når revurderingerne af tilskudsstatus foreligger da vi hæfter os ved, at opioider er nævnt i denne sammenhæng. Det er lidt uklart, hvad der laves som angstmidler, men det kan måske pludselig komme til at betyde noget for tilskud til f.eks. oxynorm og oxycontin, og måske også plastre med morfika. Desuden er der jo visse neuroleptika, som bruges i smertesammenhæng, og ændring af tilskudsreglerne kan derfor godt betyde noget for en del af hæmatologiske patienter.

Mvh

Jette Sønderskov Gørløv
Sekretær for DHS

Fra: Karin Ewald [mailto:kew@DADL.DK] **På vegne af DMS**

Sendt: 17. januar 2011 15:36

Emne: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angstlidelser

Til de videnskabelige selskaber

Dansk Medicinsk Selskab har modtaget vedhæftede materiale vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angstlidelser fra Lægemiddelstyrelsen.

Flere af de videnskabelige selskaber har modtaget materialet direkte fra Lægemiddelstyrelsen.

Såfremt andre selskaber måtte have kommentarer, kan eventuelle synspunkter, som I mener, kan være af betydning for revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst sendes til Lægemiddelstyrelsen inden udgangen af januar 2011, gerne per mail til medicintilskud@dkma.dk - se mail venligst nedenfor.

Med venlig hilsen

**NIKOLAI LAURSEN - 9102**

Fra: Marie P. Krabbe [mpk@DADL.DK]
Sendt: 9. juli 2010 15:56
Til: NIKOLAI LAURSEN - 9102
Emne: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N, Nervesystemet
Opfølgningsflag: Opfølgning
Flagstatus: Afmærket

Kære Nikolai Laursen

Dansk Medicinsk Selskab påtænker ikke at afgive selvstændigt høringssvar, men henviser til svar fra vores medlemsselskaber, som vi har opfordret til at kommentere direkte, såfremt det er relevant.

Venlig hilsen
Marie Pinholt Krabbe
Chefkonsulent

Dansk Medicinsk Selskab
Kristiniagade 12
2100 København Ø
Tlf. 35 44 84 06 / 23 71 33 40

6

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Trine Sander Pedersen [trsape01@heh.regionh.dk]
Sendt: 9. august 2010 22:55
Til: NIKOLAI LAURSEN - 9102; MITRA SALOUT - 9386
Emne: VS: Høring: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N, Nervesystemet

Til Lægemiddelstyrelsen.

Vedrørende revurdering af tilskudsstatus for analgetika har vi nedenstående input fra Dansk Selskab for Geriatri:

En stor del af geriatriske patienter frembyder kroniske behandlingskrævende smerter og er ofte betydeligt medicinerede på grund af konkurrerende lidelser med øget følsomhed i forhold til yngre over for bivirkninger og interaktioner. Desuden er complians en særlig udfordring ved medicinerende af ældre med psykisk/kognitiv reduktion. Det er derfor vigtigt, at vi som læger har gode behandlingsmuligheder for en individuelt tilpasset smertebehandling til geriatriske patienter, herunder brug af depotformuleringer og plaser-dosering til patienter med complians-problemer, ved "stor tabletyrde" hos patienter med multimorbiditet og som forsøgsmulighed ved bivirkninger til peroral behandling. Patientgruppen har i forvejen ofte betydelige medicinudgifter, hvorfor prisen for en behandling ikke er uvæsentlig. Vi håber, at dette aspekt vil blive taget i betragtning ved fremtidig tilskudsbevilning til analgetika.

Med venlig hilsen

Specialeansvarlig overlæge Trine Sander Pedersen
 Formand for Dansk Selskab for Geriatri
 Medicinsk afdeling O
 Herlev Hospital
 Herlev Ringvej
 2730 Herlev
 Mail: trsape01@heh.regionh.dk
 Tlf. 44 88 44 88, lokal 82 524

Fra: Marie P. Krabbe [mailto:mpk@DADL.DK]

Sendt: to 17-06-2010 20:06

Til: fugsang@dadlnet.dk; st@microbiology.au.dk; claus.hovendal@ouh.fyns-amt.dk; phom@rh.regionh.dk; jpb@bbh.regionh.dk; fwb@m.dk; kbrixen@health.sdu.dk; brennum@dadlnet.dk; awagner@rh.dk; jup@sund.ku.dk; formand@drs.dk; Birte Nygaard; mbh@dadlnet.dk; Henrik Thomsen; formand@dsinfm.dk; bagge@dadlnet.dk; kurtsoerensen@dadlnet.dk; hamilton@dadlnet.dk; inger.lauge@dadlnet.dk; lbl@dsuf.dk; j.paulsen@dadlnet.dk; lpj@dadlnet.dk; lars.soendergaard@rh.regionh.dk; karina.hjort@dako.com; fkj@si-folkesundhed.dk; hanskimo@rm.dk; anderslorentsen@dadlnet.dk; larsbo.svensen@dadlnet.dk; kesmodel@dadlnet.dk; hjk@cochrane.dk; a.fink-jensen@dadlnet.dk; Søren Møller; randwetk@rm.dk; Poul Jenum; b-wulff@dadlnet.dk; hib@regionsjaelland.dk; palle.hoick@dadlnet.dk; a.bukh@rm.dk; s.Overgaard@dadlnet.dk; roarmaag@post7.tele.dk; t.agner@dadlnet.dk; kniel@regionsjaelland.dk; flydykmed@gmail.com; netehorn@rm.dk; pfs@cop.boehringeringelheim.com; Kirsten Grønbaek; ullaa@rm.dk; pbe@hst.aau.dk; Birgitte.Hertz@Viborg.RM.dk; ebh@akf.dk; st@reduce.dk; frans.romeling@maj.dk; fabricius@dadlnet.dk; hansmads@rm.dk; chair@dasaim.dk; sekretariat@dasaim.dk; noemi@dadlnet.dk; rkr@si-folkesundhed.dk; lav@ssi.dk; kdn@hst.aau.dk; bente.langdahl@dadlnet.dk; cdh@regionsjaelland.dk; gea@novo.dk; us@farm.au.dk; pka@dadlnet.dk; anne.lise.kamper@rh.regionh.dk; caigrau@dadlnet.dk; drks@mdc.com; fgottrup@post4.tele.dk; o.w.bjerrum@dadlnet.dk; ronadahl@rm.dk; dsfcm@dadlnet.dk; charsoeg@rm.dk; sss@rh.dk; jggame@dadlnet.dk; larsjoha@rm.dk; d115770@dadlnet.dk; Lisa Sengeløv; soeritt@rm.dk; jb@hrensic.au.dk; p.b.larsen@dadlnet.dk; peter.byrtzer@dadlnet.dk; peter.byrtzer@dadlnet.dk; Klaus Phanareth; bødtsen@dadlnet.dk; Lise Korbo; mlgaihede@dadlnet.dk; Mikael Rørth; jra@life.ku.dk; Peter Plaschke; per.akeson@dsmmr.dk; henrik.simonson@dadlnet.dk; hassager@dadlnet.dk; danbrun@gmail.com; Trine Sander Pedersen; ulrik.tarp@dadlnet.dk; anna-marie@muenster.dk; bischoff@ouh.regionsyddanmark.dk; j.joergensen@ouh.regionsyddanmark.dk; el@svanholm.dk; jan.lundgaard@mail.tele.dk; formanden@dskf.org; tove.vejlgard@slb.regionsyddanmark.dk; laustsen@dadlnet.dk; lisklein@rm.dk; Flemming Bendtsen; HASENKAM@KI.AU.DK; u.jensen@dadlnet.dk; bfog@regionsjaelland.dk; p-vest@post4.tele.dk; nsn@dbmail.dk

Emne: Høring: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N, Nervesystemet

Til de videnskabelige selskaber

Dansk Medicinsk Selskab skal venligst gøre opmærksom på nedenstående hørings vedr. tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N, Nervesystemet.

En lang række af medlemsselskaberne er på høringslisten. DMS vil dog opfordre til, at også selskaber, der ikke står på listen, men som måtte have kommentarer til høringen, også fremsender deres kommentarer.

Da Lægemiddelstyrelsen ikke har angivet en konkret deadline, men blot "i løbet af sommeren", anbefales det, at evt. øvrige selskaber indsender deres kommentarer direkte til Lægemiddelstyrelsen.

Venlig hilsen

Marie Pinholt Krabbe

Chefkonsulent

Dansk Medicinsk Selskab

Kristiniagade 12
 2100 København Ø
 Tlf. 35 44 84 06 / 23 71 33 40

Til videnskabelige selskaber

Lægemiddelstyrelsen har ved tidligere lejligheder informeret en række videnskabelige selskaber om, at man ville påbegynde revurdering af lægemidlers tilskudsstatus, som det er besluttet af Folketinget, og at de første ATC-hovedgrupper ville blive A, C og J.

Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnavnet vil nu efter sommerferien 2010 begynde at revurdere tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N, jf. fortegnelsen nedenfor og vores meddelelse af 23. december 2009 (<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=15975>).

Den første undergruppe i ATC-gruppe N bliver N06A, Antidepressiva, og derefter følger N02A, Opioider.

Eventuelle synspunkter på eller erfaringer med disse lægemidlers tilskudsstatus, som selskabet mener kan være af betydning for Medicintilskudsnavnets drøftelser, bedes sendt til Lægemiddelstyrelsen i løbet af sommeren 2010.

Man kan læse mere om revurdering af lægemidlers tilskudsstatus, herunder om baggrund, procedure, kriterier for generelt tilskud, beslutninger, beslutningsgrundlag, status, information mv. på <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=6299>.

Hvis Medicintilskudsnavnet indstiller til en ændring af tilskudsstatus for et lægemiddel eller en gruppe af lægemidler, vil de relevante videnskabelige selskaber og de involverede virksomheder altid blive hørt, som det fremgår af vejledningen af 8. juni 2005 om revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus (jf. ovennævnte netsted).

I er velkomne til at kontakte Mitra Salout (tel. 4488 9386, mss@dkma.dk) eller undertegnede (tel. 4488 9102, njl@dkma.dk) med eventuelle spørgsmål.

Med venlig hilsen

Bolette Bentsen

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306
Sendt: 15. september 2011 13:33
Til: Bolette Bentsen
Emne: VS: Revurdering af tilskudsstatus for opioider

Fra: Trine Sander Pedersen [<mailto:trsape01@heh.regionh.dk>]

Sendt: 12. september 2011 17:20

Til: medicintilskud

Emne: Revurdering af tilskudsstatus for opioider

Til Lægemedelstyrelsen
att. Elisabeth Thomsen og Ulla Kirkegaard Madsen

Vedrørende revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler:

Dansk Selskab for Geriatri er som nedenfor anført informeret om, at Lægemedelstyrelsen ønsker at revurdere tilskudsstatus for stærke analgetika, og vi takker for muligheden for at komme med kommentarer. Generelt er det jo helt på sin plads med mellemrum at revurdere indikationsområde og klinisk relevans for lægemidler i Danmark, omend flere faktorer er med til at afgøre, hvor man får mest for pengene. En af de ledetråde, man må benytte sig af i Lægemedelstyrelsen må være Den Nationale Rekommandationsliste, hvis der findes en sådan inden for det konkrete område.

Institut for Rationel Farmakoterapi udarbejdede i 2009 rekommandationer for smertebehandling med opioider, som findes på http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/nervesystemet_analgetika_og_psykofarmaka/n02a_opioider.htm

Rekommandationer for smertebehandling har i sommeren 2011 været til høring i forbindelse med opdatering, men arbejdet ser ikke ud til at være færdiggjort, mens man på IRF's hjemmeside kan finde de mange høringssvar. Det forekommer os lidt mærkeligt i Dansk Selskab for Geriatri, hvis ikke man skulle afvente en opdateret rekommandationsliste for smertebehandling, før man kan tage stilling til eventuelle ændringer af tilskudsstatus. Smertesmerter - både akutte og kroniske, maligne og nonmaligne - hos ældre er en ekstremt hyppig tilstand, som volder betydelige gener for patienter og udfordringer for behandlere. Patientgruppens inhomogenitet og kompleksitet stiller krav til behandlende læger. Effekt, dosis, bivirkninger og interaktioner er velbeskrevet for de forskellige analgetika, men dog alligevel med individuelle variationer i den kliniske hverdag. Det er derfor afgørende, at der for den geriatriske patientgruppe findes et rimelig bredt og tilgængeligt udvalg af behandlingsmuligheder mod smerter. Der ses regelmæssigt komplianceproblemer i den geriatriske patientgruppe, hvor doseringshjælp kan være en af løsningerne, men plasterbehandling ved smerter kan være en relevant løsning til ældre patienter med kognitive deficit eller ved stor tabletmængde pga. multimorbiditet.

Endelig findes der i den geriatriske patientpopulation patienter, som ikke er i stand til at indtage peroral medicin på grund af stærk almen svækkelse eller sygdom i gastrointestinal kanal medførende blandt andet dysfagi, opkastninger eller diaré. Til disse kan behandling med depotplaster være at foretrække ved moderate til svære kroniske smerter. I Rationel Farmakoterapi nr. 3, Marts 2011, rejses kritik af det stærkt stigende forbrug af stærke opioider og ikke mindst forbruget af buprenorfinplastre til ældre, som ikke findes forklaret udelukkende ved stigning i den ældre befolkningsgruppe. Vi er enige i, at peroral smertebehandling vil være tilstrækkeligt i de fleste tilfælde, og at plasterbehandling ikke er uproblematisk, men det er dog en dispenseringsform, som giver god effekt og tilfredshed hos en række geriatriske patienter. Det kan ikke udelukkes, at medvirkende til det stigende forbrug er både en ældrebefolkning med stigende krav til behandling, og at paletten med behandlingsmuligheder er bedret. Dextropropoxyfen ses anført på IRF's rekommandationslisten allerede i 2009 som "ikke rekommanderet", hvilket vi er helt enige i - det volder problemer at dosere, og der findes relevante alternativer.

Med venlig hilsen

Specialeansvarlig overlæge Trine Sander Pedersen
Formand for Dansk Selskab for Geriatri
Medicinsk afdeling O, Geriatrisk område
Herlev Hospital
Herlev Ringvej
2730 Herlev
Tlf. 38 68 25 24
Mail: trsape01@heh.regionh.dk

Aarhus 5. september, 2011

Til Lægemiddelstyrelsen.

Att. Elisabeth Thomsen.

Vedr. revurdering af tilskudsstatus for stærke opioider.

Jeg tillader mig hermed at kontakte Lægemiddelstyrelsen vedr. ovenstående.

Som formand for Dansk Smerteforum, kliniker og smerteforsker, følger jeg med interesse lægemiddelstyrelsens revurdering af tilskudsstatus for stærke opioider.

Jeg har forståelse for behovet for økonomisk styring af lægemiddelområdet.

Patienter reagerer forskelligt på analgetika. Nogle patienter kan ikke således ikke behandles med billigste opioid pga. uacceptable bivirkninger eller manglende effekt.

Jeg anmoder om, at Lægemiddelstyrelsen - såfremt der fremover skal søge om enkelttilskud til nogle opioider - vil sørge for at fremgangsmåden bliver så lidt tidskrævende som muligt. Dette ikke kun af hensyn til ordinerende læge, men også af hensyn til den enkelte patient.

Med venlig hilsen

Formand for Dansk Smerteforum og overlæge Lone Nikolajsen

Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Nørrebrogade 44, 8000 Århus C

FAKS

(3)

**Foreningen af
Kroniske Smertepatienter
...OGSÅ FOR PÅRØRENDE!**

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att.: Elisabeth Thomsen

9 - JUNI 2010
5315-35

Virum den 7. maj 2010.

Vedr. tilskudsstatus for opioider.

Styrelsens arbejde med at gennemgå de danske lægemidlers tilskudsstatus er nu nået til opioiderne. I den anledning vil vi som patientforening gerne komme med en appel om at det vil foregå meget forsigtigt. Som smertepatienter slås vi i forvejen med gamle præparater. De få virksomme stoffer vi kan bruge til smertelindring er over 20 år gamle.

Ofte har en smertepatient været frygtelig meget igennem, før man har fundet lige netop det præparat der kan give lidt smertelindring, uden for mange bivirkninger. Denne vej er lang, ofte taler man om flere år. Kroniske smerter er ofte forbundet med psykiske problemer eks. depression. Der skal meget lidt til at vælte læsset, og tanken om at skulle begynde forfra med valg og afprøvning af medicin, vil for mange være et helt uoverskueligt problem.

Vi er som patientforening bange for de konsekvenser en omlægning af tilskudsstatus for opioiderne kan have. Både de økonomiske og de personlige konsekvenser. Økonomisk er vi i forvejen en kæmpe byrde for samfundet, men at skulle begynde forfra med vurdering af medicin, vil koste dyrt med nye forløb på tværfaglige smerteklinikker eller hos de privatpraktiserende læger. Personligt taler vi om livskvalitet. Det gælder for den enkelte om at finde lige netop det præparat der giver bedst smertelindring, med færreste bivirkninger.

Det er vores inderligste håb at styrelsen vil tage hensyn til de patienter, der har haft smerter i mange år, og endelig har fundet en brugbar løsning, således at man ikke tvinger patienterne ud i en omlægning af medicinen.

Med venlig hilsen

Pia Frederiksen

Pia Frederiksen

Formand for FAKS

Vangeledet 17, st. tv.

2830 Virum

Til Lægemiddelstyrelsen, Att. Elisabeth Thomsen.

Vedr. revurdering af tilskudsstatus for stærke opioider.

Vi tillader os hermed at kontakte lægemiddelstyrelsen vedr. ovenstående.

Som erfarne klinikere og smerteforskere følger vi med interesse lægemiddelstyrelsens revurdering af tilskudsstatus for stærke opioider.

Vi har forståelse for behovet for økonomisk styring af lægemiddel-området, og at man naturligvis altid skal følge de nationale rekommandationer og starte behandlingen med det billigste opioid.

Det er imidlertid vores erfaring, som også er videnskabelig underbygget*, at patienter reagerer forskelligt på forskellige analgetika. Nogle patienter kan ikke således ikke behandles med billigste opioid pga. uacceptable bivirkninger og/eller manglende tilfredsstillende effekt.

Hvis revurderingsprocessen for tilskud til opioider (N02A) medfører en prioritering af billigste præparat vil det kunne betyde:

Negligering af, at de enkelte opioider virker forskelligt på patienterne. Opioiderne udøver primært deres virkning i centralnervesystemet, og der er mange forskellige faktorer (fysiske, kemiske, fysiologiske, genetiske forhold m.fl.), der afgør, om den pågældende patient opnår en optimal smertestillende effekt af det enkelte opioid. Desuden opnår forskellige patienter ikke identisk effekt på det samme lægemiddel. Derfor kræver hver enkelt smertepatient en individuel opioid behandling, og ofte betyder det, at patienten skal prøve flere forskellige præparater før man finder det optimale præparat til den enkelte patient. Dette gælder for alle typer smerter – akutte, cancer smerter såvel som kroniske smerter.

Der risikeres uoverskuelige konsekvenser for en stor og følsom patientgruppe, som i forvejen ofte er vanskeligt lader sig behandle medicinsk. Velbehandlede patienter vil blive tvunget ud i et behandlingsskift ("opioidrotation") til det billigste smertestillende opioid præparat på trods af, at de i langt de fleste tilfælde allerede tidligere har prøvet dette, uden at have opnået tilstrækkelig smertestillende effekt, eller har været plaget af uforholdsmæssig mange bivirkninger. Det varer fra uger til måneder at gennemføre et behandlingsskift for den enkelte patient, og med risiko for ikke at opnå samme smertestillende niveau som tidligere. Forhold, der vil have stor indflydelse på patienternes integritet, familiemæssige, arbejdsmæssige og sociale forhold.

Der kan imødeses øgede udgifter for samfundet. Skift af smertepreparater øger risikoen for at patienterne kræver hyppigere kontakt til sundhedsvæsenet, idet rotation mellem opioider - og i særdeleshed, når det gælder for ellers optimalt smertedækkede patienter - anses for en specialistopgave. Dette vil kunne resultere i længerevarende sygemeldinger og i værste tilfælde betyde, at patienterne helt forlader arbejdsmarkedet. Ventetiden til behandling på et offentligt tværfagligt smertecenter er i dag mellem 1-1½ år, så en yderligere tilgang af patienter vil strukturelt ikke være muligt.

Vi opfordrer derfor til at lægemiddelstyrelsen vil være opmærksom på følgende:

Smertebehandling er meget kompleks, herunder også opioidbehandling. Smertepatienter kræver individuel behandling, da effekt og tolerabilitet for de forskellige stærke smertestillende præparater varierer betydeligt fra patient til patient, på trods af at patienterne umiddelbart synes ens. Udfordringen er, at man ikke på forhånd kan identificere hvilke patienter, der vil respondere gunstigt på de enkelte opioider.

Opioiderne virker ikke ens. Opioidernes forskellige farmakokinetiske, farmakodynamiske såvel som farmakogenetiske egenskaber har betydning for det enkelte opioids kliniske effekt hos den enkelte patient. Vi vil derfor understrege nødvendigheden af at have et bredt udvalg af opioider med tilskud at vælge i mellem.

Skift fra et opioid til et andet er som nævnt sjældent problemfrit. At skulle planlægge en opioidrotation til en smertepatient er en kompliceret opgave, der bør varetages af en specialist. Det er en opgave, der langt fra altid lader sig gøre ved et enkelt lægebesøg, men derimod ofte er en længere proces med flere besøg og flere justeringer i planen undervejs. Med en ventetid i dag, på op til 1½ år for at kunne komme til behandling på en offentlig smerteklinik, kan vi som smertelæger frygte at denne ventetid enten vil forøges væsentligt eller at søgningen mod de private smerteklinikker vil blive øget voldsomt.

Konklusivt

Lægemiddelstyrelsen bør ved overvejelserne omkring revurdering af tilskudsstatus for stærke opioider acceptere den videnskabelige evidens for, at forskellige mennesker har individuelt respons på et givent opioid (effekt og tolerabilitet). Dette er netop rationalet for opioidrotation. Da vi ikke kan kortlægge de enkelte patienters respons på et givent opioid før behandling, starter vi som vanligt med morfin, men skifter typisk til oxycodon eller fentanyl ved dårlig respons og/eller uacceptable bivirkninger, men vi mener ikke, at vi skal rekommandere metadon udenfor den kreds af specialister, som er vant til at behandle med dette lægemiddelstof.

Med venlig hilsen

Overlæge, phd Lone Nikolajsen, Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Sygehus

Professor, overlæge, dr.med. Troels Staehelin Jensen, Neurologisk Afdeling Aarhus Sygehus

Overlæge, dr.med. Mads Werner, Tværfagligt Smertecenter, Rigshospitalet

Overlæge Niels-Henrik Jensen, Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital

Overlæge Ryan Hansen, Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital

Professor, overlæge, dr.med. Per Sjøgren, Enhed for Akut Smertebehandling og Palliation, Rigshospitalet

Professor, overlæge, dr.med. Asbjørn Mohr Drewes, Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Overlæge Torsten Jonsson, Det Regionale Smertecenter, Køge Sygehus

Professor, phd Lona Christrup, Det Farmaceutiske Fakultet ved Københavns Universitet

*Referencer

Klepstad P et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. Pain 2011, 152: 1139-45.

Dahan A. The importance of individual differences in response to opioids therapy. Therapy 2009 6(5): 633-635

Coller et al. Role of active metabolites in the use of opioids. Eur J Clin Pharmacol 2009 65: 121-139

Ross et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients. Cancer 2008; 112: 1390-1403.

Somogyi et al. Pharmacogenetics of Opioids. Clin Pharmacol Ther 2007, 81(3): 429-444

Lötsch & Geisslinger Current evidence for a genetic modulation of response to analgesics. Pain 2006, 121: 1-5

Stamer et al. Genetics and variability in opioid response. Eur J Pain 2005, 9 101-104

København d. 9. september 2011

Lægemiddelstyrelsen

Medicintilskudsrådet

Vedr.: Revurdering af stærke smertestillende lægemidler N02A (opioider).

Grünenthal introducerede ved årsskiftet 2011 det nye stærke analgetikum PALEXIA® DEPOT (TAPENTADOL) i Danmark. PALEXIA® DEPOT er indiceret til lindring af svære, kroniske smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioide analgetika.

Grünenthal søgte d. 18. november 2010 om tilskud til dette lægemiddel og fik d. 22. december 2010 generelt tilskud til PALEXIA® DEPOT.

Grünenthal vil med denne skrivelse overfor medicintilskudsrådet fremføre argumenter, som ønskes medtaget i revurderingen af stærke smertestillende lægemidler N02A (opioider), med henblik på at bevare det generelle tilskud til PALEXIA® DEPOT.

Udfordringerne i behandlingen af voksne patienter med svære kroniske smerter er store.

For mennesker, som lever med svære kroniske smerter, virker dette ofte yderst forringende på deres livskvalitet. Det påvirker deres fysiske, psykiske og sociale formåen, og kan medføre f.eks. tab af erhvervsevne, social isolation fra familie og venner samt føre til depression (1).

Nye alternativer, der kan forbedre behandlingsmulighederne til denne svære patientgruppe, er derfor relevante (2).

Ca. 16 % af den danske befolkning lider af kroniske smerter, og af disse lever ca. 35 % med svære kroniske smerter (8). Ved svær kronisk smerte er den sundhedsrelaterede livskvalitet reduceret til 0,16 EQ-5D (18), hvilket afspejler en patient, som er besværet i sin dagligdag, ikke kan opretholde sine vanlige aktiviteter, lever med store smerter og er moderat ængstelig eller deprimeret. Tilsvarende lav EQ-5D findes ved svær Parkinsonisme (3).

De samfundsøkonomiske konsekvenser af kroniske smerter er tilsvarende store. Alene de årlige omkostninger til dækning af behandling, sygedagpenge og førtidspensionering for danskere med rygmerter er nyligt opgjort til ca. 15 milliarder kr. Heraf udgør udgifterne til receptpligtig medicin til patienter med rygmerter ca. 400 millioner kr (4).

De årlige udgifter til dækning af det samlede kroniske smerteområde i Danmark er endnu ikke opgjort, men må antages at være meget store.

Kroniske smerter er en meget kompleks tilstand. Kroniske smerter adskiller sig på mange måder fra akutte smerter. Hvor akutte smerter ofte er udpræget nociceptive smerter, er svære kroniske smerter ofte en blanding af såvel nociceptive som neuropatiske smerter (5). Stærke opioider har hovedsagelig virkning på nociceptive smerter (6).

Svære kroniske smerter behandles "som sidste udvej" med stærke opioider. Dette er en ukontroversiel behandling hvad angår maligne smerter og ved livets afslutning. Dog forholder det sig anderledes med anvendelsen af stærke opioider i behandlingen af kroniske ikke-maligne smerter. Her er den anbefalede medicinske behandling til svære kroniske ikke-maligne smerter svage opioider. Årsagen til denne anbefaling af svage opioider er sikkerhedsprofilen på de stærke opioider, som indbefatter bivirkninger, risiko for behandlingsafbrud og risiko for at skabe afhængighed (6,7).

Kun 44 % af kroniske smertepatienter forbliver i behandling med stærke opioider efter 6 måneders behandling (8). Årsager til det høje behandlingsafbrud er ofte utilstrækkelig analgetisk effekt og bivirkninger (9). Det er vist, at kvalme og opkastning er de to mest udslagsgivende bivirkninger, som får patienter til at vælge at afbryde en opioidbehandling (10). Stærke opioiders bivirkningsprofil er relateret til μ -opioid-receptorernes virkning, som udover den ønskede smertelindrende effekt på rygmarsniveau, medfører bivirkninger via dets virkning på CNS og mave-tarmkanalen. De stærke opioiders bivirkninger er dosisafhængige (7).

PALEXIA[®] DEPOT er det første lægemiddel i sin gruppe med et nyt farmakologisk princip (11,12). *Medicin.dk* har således også indplaceret PALEXIA[®] DEPOT i sin egen gruppe under stærkt virkende opioider som: dual acting agonister (6).

Med baggrund i problemerne med de stærke opioider er PALEXIA[®] DEPOT initialt specifikt udviklet og studeret til patienter med svære kroniske ikke-maligne smerter, for at bedre forholdet mellem effekt og bivirkninger til denne gruppe af patienter.

PALEXIA[®] DEPOT har direkte μ -agonistiske opioide egenskaber (MOR), og samtidig hæmmes genoptagelsen af noradrenalin (NRI). Disse virkningsmekanismer er, som noget nyt, samlet i ét og samme molekyle, og bidrager begge til den analgetiske effekt (12,13). PALEXIA[®] DEPOTs affinitet til μ -opioid-receptoren er 18 gange lavere end morfins (14), men pga. den dobbelte virkningsmekanisme MOR-NRI ses der en analgetisk effekt svarende til et stærkt opioid, og med signifikant færre bivirkninger og færre behandlingsafbrud (15). Man har ud fra studier sandsynliggjort, at PALEXIA[®] DEPOT har en effekt på såvel nociceptive som neuropatiske smerter (15,16,17,18).

Det har ved udformning af studierne, der ligger til grund for registrering af PALEXIA[®] DEPOT, været hensigten, dels at vise bedre effekt end placebo og samtidig en effekt på niveau med et komparativt stærkt opioid (oxycodon). Registreringsstudierne er gennemført i to forskellige kliniske modeller: Én model med nociceptiv smerte i form af knæ-osteoartrose, og én model med blandet nociceptiv og neuropatisk smerte i form af lænderygmerter. Studierne er gennemført randomiseret før titrering, dobbeltblindet og placebokontrolleret. I de to studier indgik henholdsvis 1023 og 965 patienter (16,17).

Effekt og sikkerhed for PALEXIA[®] DEPOT er efterfølgende studeret i en predefineret poollet analyse, hvor registreringsstudier, som inkluderer både PALEXIA[®] DEPOT og et komparativt opioid (oxycodon), blev poollet. Studiet konfirmerer den opsatte hypotese om, at PALEXIA[®] DEPOTs virkningsmekanisme medfører færre behandlingsrelaterede bivirkninger og behandlingsophør ved doser, der giver samme analgetiske effekt som oxycodon (non-inferiority test) (15).

IRF har d. 18. januar 2011 anmeldt PALEXIA® DEPOT. Her er effekten af PALEXIA® DEPOT forsøgt vist ved en NNT beregning ud fra to af PALEXIA® DEPOT registreringsstudierne. Beregningerne af NNT er fremkommet med udgangspunkt i 50 % smertereduktion ved 12 ugers behandling og på beregning af PALEXIA® DEPOT vs. placebo. For lænderyg-studiet (17) er NNT således beregnet til NNT=12 og i knæosteoartrose-studiet (16) er NNT = 13.

Dette siger i sig selv kun lidt om PALEXIA® DEPOTs effekt, idet der i IRFs anmeldelse savnes en sammenligning med et andet smertestillende lægemiddel til samme patientgruppe og med samme studieopsæt.

I de to omtalte studier indgår der en komparativ arm (oxycodon). Herved kan NNT for oxycodon tilsvarende beregnes, og NNT vil således på tilsvarende vis i lænderyg-studiet med 50 % smertereduktion, oxycodon vs. placebo, kunne beregnes til NNT= 22. For knæosteoartrose-studiet vil NNT være negativ, idet oxycodon her opnåede lavere 50 % smertereduktion end placebo.

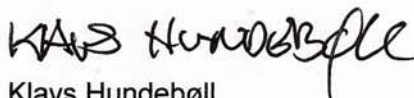
PALEXIA® DEPOT har samtidig farmaceutiske karakteristika, som nedsætter interaktionspotentialet ved samtidig brug af andre lægemidler. PALEXIA® DEPOT har ingen aktive metabolitter og metaboliseres hovedsagelig i leveren, uden om Cytochrom P450 enzymsystemet (20,21). Dette rummer nye muligheder i behandlingen af kroniske ikke-maligne smerter, med særlig interesse ved den geriatriske patient.

Grünenthal finder, at PALEXIA® DEPOT har en vigtig plads i lindringen af svære, kroniske ikke-maligne smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioide analgetika.

Pga. sin dobbelte virkningsmekanisme kan PALEXIA® DEPOT derfor være et nyt alternativ i behandlingen af denne patientgruppe, netop pga. virkningen på disse patienters såvel nociceptive som neuropatiske smerter.

Set ud fra et patientperspektiv mener Grünenthal således, at det er vigtigt, at et nyt innovativt produkt som PALEXIA® DEPOT beholder sin nuværende tilskudsstatus. Derved muliggøres, at dette nye analgetikum, repræsenterende en nye gruppe af analgetika med en ny virkningsmekanisme MOR-NRI (dual acting agonister), kan være et reelt alternativ for de patienter, som lider af svære kroniske ikke-maligne smerter, hvor smertelindring med svage opioider ikke viser sig tilstrækkelig. Behandlingen af kroniske ikke-maligne smerter vil herved bedre kunne målrettes de typer af smerter (nociceptive og neuropatiske smerter), som indgår i denne tilstand, med mulighed for forbedrede behandlingsmuligheder til disse patienter.

Med venlig hilsen



Klavs Hundebøll

Market Access Manager
Grünenthal Danmark ApS

Referencer:

- 1: Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Breivik H. European Journal of Pain 10 (2006): 287-333
- 2: Kress H Unmet needs in drug treatment of chronic severe pain – clinical evidence on current and future Concepts. European Journal of Pain Supplements 3 (2009) 11–15
- 3: Luo N et al. Is EQ-5D a Valid Quality of Life Instrument in Patients With Parkinson'S Disease? Annals Academy of Medicine June 2009, Vol 38 No. 6
- 4: De samfundsmæssige omkostninger ved rygsygdomme og rygsmerter i Danmark. Mette Bjerrum Koch et al. Statens institut for folkesygdomme maj 2011
- 5: Schmidt CO et al. European Journal of Pain Vol. 13 (10), 1030-1035 (2009)
- 6: Medicin.dk : Afsnit om smerter, analgetika og opioidanalgetika.
- 7: Smerter. FADL's forlag 2009. T.S.Jensen et al. Afsnit 2,6,15,25
- 8: Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety Kalso E et al. Pain 112 (2004): 372–380
- 9: Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. Moor et al. Arthritis Research & Therapy. 2005, 7: 1046-1051
- 10: Importance of Side Effects in Opioid Treatment: A Trade-Off Analysis With Patients and Physicians. Gregorian et al; The Journal of Pain, Vol 11, No 11 (Nov), 2010: pp 1095-1108
- 11: BfArM Assessment report Palexia Retard DE/H/2020-2021/004-008/DC
- 12: Tzschentke T. et all. TAPENTADOL HYDROCHLORIDE: A NEXT-GENERATION, CENTRALLY ACTING ANALGESIC WITH TWO MECHANISMS OF ACTION IN A SINGLE MOLECULE. Drugs of Today 2009, 45(7): 483-496
- 13: Tzschentke T. et all. ()-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel μ - Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS Vol. 323: 265–276, 2007
- 14: Staahl C Tapentadol er et nyt stærkvirkende analgetikum med to virkningsmekanismer. Ugeskrifter for læger 20 juni 2011
- 15: Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release for Chronic Osteoarthritis Pain and Low Back Pain. Lange et al. Adv Ther (2010) 27(6):381-399.
- 16: Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Double -Blind, Placebo- and Active-Controlled Phase III Study. Affilalo M et al; Clin Drug Investig 2010; 30 (8):489-505
- 17: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective,randomized, double-blind,placebo- and active-controlled Phase III study. Buynak R et al Expert Opin. Pharmacother. (2010) 11(11):1787-1804
- 18: Schwartz et al. Tapentadol for painful diabetic neuropathy. Current Medical Research & Opinion. Vol. 27, No. 1,151-162
- 19: Terlinden R et all. IN VITRO AND IN VIVO CHARACTERIZATION OF TAPENTADOL METABOLITES. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 2010, 32(1): 31-38
- 20: Kneip C. Investigations Into the Drug-Drug Interactions Potential of Tapentadol in Human Liver Microsomes and Fresh Human Hepatocytes. Drug Metabolism Letters, 2008. 2: 67-75

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306
Sendt: 27. oktober 2011 13:24
Til: NIKOLAI LAURSEN - 9102
Emne: VS: Nyt review på tapentadol
Vedhæftede filer: Riemsma Systematic Review of Tapentadol in chronic pain 2011 (2).pdf

Fra: Hundebøll, Klavs [<mailto:Klavs.Hundeboll@grunenthal.com>]

Sendt: 27. september 2011 16:42

Til: ELISABETH THOMSEN - 9306

Emne: Nyt review på tapentadol

Kære Elisabeth Thomsen

Jeg ved godt at det længe er forsent at indsende argumenter som ønskes medtaget i medicintilskudsnet
revurdering af N02A

Men hermed et nyt review på Tapentadol til kronisk svære smerter. I dette review er medtaget studier over samtlige
stærvirkende smertestillende lægemidler til behandling af kroniske svære smerter.

Med venlig hilsen/Kind regards

Klavs Hundebøll

Market Access Manager

Mobile: +45 50 60 32 31

E-mail: Klavs.Hundeboll@grunenthal.com

www.grunenthal.com
www.changepain.com

Grünenthal Denmark ApS

Arne Jacobsens Allé 7
2300 Copenhagen S
Denmark



Lægemedelstyrelsen
Medicintilskudsnet
Att.: Elisabeth Thomsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S.

info@lif.dk
www.lif.dk

Dato: 12-09-2011


Revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider)

Med henvisning til Lægemedelstyrelsens meddelelse af 15. august 2011 vedrørende igangsætning af revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N02A, opioider – og til brug for Medicintilskudsnetts drøftelser hen over efteråret – fremsender Lægemedelindustriforeningen (Lif) her et sundhedspolitisk udspil om individualiseret behandling. Udspillet belyser behovet for individualiseret behandling gennem fokus på kvalitet i behandlingen af stærke kroniske smerter.

Fokus på den enkelte patients behov og dennes særlige biologiske og fysiologiske karakteristika er en forudsætning for kvalitet i anvendelsen af lægemidler og dermed opnåelse af de bedst mulige behandlingsresultater. For kroniske smertepatienter er en individualiseret medicinsk behandling – og herunder lige adgang for læger til at ordinere en bred vifte af smertestillende lægemidler – et afgørende element i at optimere smertebehandlingen for den enkelte patient. Foruden at fremme livskvaliteten hos hver enkelt smertepatient bidrager en individualiseret smertebehandling til at fastholde kroniske smertepatienter på arbejdsmarkedet, hvilket har et stort samfundsøkonomisk potentiale.

Skulle Medicintilskudsnet have spørgsmål til det fremsendte sundhedspolitiske udspil om individualiseret behandling, står Lif naturligvis klar til at svare uddybende herpå.

Venlig hilsen



Henrik Vestergaard
Viceadm. direktør

Et sundhedspolitisk udspil fra Lif om individualiseret behandling - belyst ved fokus på stærke kroniske smerter

1.0 Resumé

Øget fokus på den enkelte patients behov og særlige karakteristika er en forudsætning for kvalitet i den medicinske behandling af danske patienter. Skal behandlingskvaliteten styrkes, skal der tages højde for, at vores gener, køn, fysiologi, almene sundhedstilstand, aktivitetsniveau og anden medicinering påvirker effekten af den medicin, som vi behandles med. Sundhedsvæsenet bør i højere grad indrettes, så der støttes op om en individualiseret tilgang til behandlingen. Sker det ikke, har det alvorlige konsekvenser for både patienter og samfundsøkonomi. Der er behov for individuelle udredninger, opfølgning og tæt monitorering af behandlingseffekten hos den enkelte patient. Virker behandlingen efter hensigten, skal den fastholdes, virker den ikke, skal den ændres.

Til at illustrere ovenstående udfordringer sætter Lif fokus på den medicinske behandling af stærke kroniske smerter. 8-900.000 danskere lider af kroniske smerter¹. For den enkelte patient betyder smerterne en dårlig livskvalitet, det nedsætter den fysiske funktionalitet markant², og i et samfundsøkonomisk perspektiv er smerter årsag til meget betydelige omkostninger³. De årlige samfundsudgifter til alene rygsmerter skønnes at være 10-12 mia.^{4 5} kroner. Udfordringerne i forhold til denne gruppe af patienter er enorme, og kvalitet i anvendelsen af lægemidler er her afgørende.

Kroniske smerter bør anerkendes som et selvstændigt indsatsområde

En forudsætning for kvalitet i behandlingen af smertepatienter er, at smerter anerkendes som et eget indsatsområde, der kræver selvstændig opmærksomhed. Der er behov for øget og blivende politisk fokus på smerteområdet. Dette bør udmøntes i en national smertehandlingsplan, som bør indeholde følgende elementer:

- Tilgængeligheden til tværfaglige smertecentre bør øges, og smertecentrernes ekspertise skal udnyttes bedre og bredere.
- De alment praktiserende læger skal tilbydes målrettet efteruddannelse og adgang til praktisk specialiststøtte til behandling af kroniske smertepatienter.
- Der skal udarbejdes forløbsprogram for kroniske smerter.
- De regionale/kommunale sundhedsaftaler skal fokusere på patienter med stærke kroniske smerter.

For at understøtte den nødvendige individualitet i behandlingen skal der:

- Udarbejdes klare retningslinjer for opfølgning og måling af behandlingseffekt hos patienter med stærke kroniske smerter.

- Fremmes rekommandationer for lægemiddelanvendelse, der i praksis støtter den behandlende læge i at foretage fagligt og individuelt begrundede medicinskift.
- Fremmes en regulering af medicintilskudssystemet, der i praksis sikrer smertepatienter let og lige adgang til den behandling, der passer deres individuelle behov bedst.
- Satses på forskning, der kan øge viden om lægemidlers individuelle effekter på patienter med stærke kroniske smerter.

1.1 Formål

Dette sundhedspolitiske udspil om behovet for individualiseret behandling indgår i Lifs løbende bestræbelser på at italesætte og konkretisere behovet for kvalitet og klare mål for sundhedsvæsenets indsats.

Lif mener, at danskerne har krav på en ambitiøs og klart formuleret sundhedspolitik, som baserer sig på systematiske vurderinger af hidtidige resultater og klare mål for den fremtidige indsats. Udgangspunktet er, at kvaliteten i behandlingen af danske patienter skal være helt i top. Det er i den enkelte patients og samfundets interesse.

Udspillet om individualiseret behandling er Lifs syvende i rækken. Tidligere er udkommet Lifs sundhedspolitiske udspil om indsatsen over for forhøjet blodtryk, om helbredstjek, om type 2-diabetes, om KOL, om depression og om inflammatorisk gigt. Alle udspil kan læses på Lifs hjemmeside, www.lif.dk.

Lifs sundhedspolitiske udspil belyser sygdomsområder, der hører til de såkaldte folkesygdomme. Flere af disse sygdomme er kroniske, og her står Danmark over for store sundhedsmæssige udfordringer, bl.a. fordi den hidtidige indsats i forhold til forebyggelse, opsporing og behandling ikke har slået til. Det gælder også indsatsen over for de 8-900.000 danskere, der lider af kroniske smerter⁶.

I dette udspil ønsker Lif at sætte fokus på nødvendigheden af en individualiseret tilgang til patientbehandlingen. Giver det samme lægemiddel i samme doser til en gruppe af patienter med samme sygdom, vil patienterne ikke opleve samme effekter. Nogle vil opleve den ønskede effekt på sygdomssymptomerne, mens andre slet ikke eller kun delvist vil opnå den ønskede virkning. Nogle vil opleve bivirkninger – andre vil ikke. Og de oplevede bivirkninger vil ofte være forskellige. Vi er alle forskellige qua vores gener, køn, fysiologi, almene sundhedstilstand og aktivitetsniveau. Vores krop og sind er forskelligt, og derfor reagerer vi også forskelligt.

Skal vi øge kvaliteten af behandlingen med lægemidler, skal der sættes fokus på, hvordan lægemidler virker for den enkelte patient. Vi skal sikre, at alle patienter modtager netop den behandling, som er mest effektiv for netop dem. I Lifs tidligere sundhedspolitiske udspil kan man finde alt for mange eksempler på, at patienter ikke får en optimal behandling. Det er der mange årsager til. Én er, at vi generelt er for dårlige til hurtigt at finde den behandling (det lægemiddel), som virker optimalt for den enkelte patient.

Også ud fra en økonomisk betragtning er det essentielt, at behandlingen målrettes den enkelte patient. At det anvendte lægemiddel er billigt skaber ikke værdi, hvis patienten slet ikke eller ikke i tilstrækkelig grad har gavn af lægemidlet.

Med henblik på at illustrere ovenstående udfordringer og pointer har vi i dette udspil valgt at fokusere på medicinsk behandling af stærke kroniske smerter. Ved behandling af smerter

behandles en psykologisk oplevelse, og uanset smertens art – stærke eller svage, akutte eller kroniske – bør behandlingen af smerter målrettes den enkelte patient. Det gælder både den medicinske og ikke-medicinske behandling. Målet er, at patienten skal kunne håndtere sine smerter bedst muligt. Medicinsk behandling af stærke kroniske smerter skal ses som ét af flere tiltag, der tilsammen skal sikre den enkelte patient en bedre hverdag. For både samfund og den enkelte er udfordringerne i forhold til patienter med kroniske smerter enorme. Kvalitet og adgang til et bredt sortiment af lægemidler er afgørende.

1.2 Individualiseret behandling – fortid og fremtid

Igennem århundreder har man forsøgt at tilpasse behandlingen af sygdomme til den enkelte patient. Før år 1900 fandtes ikke ensartede fabriksfremstillede lægemidler, som vi kender dem i dag. Det var lægen, der på baggrund af en individuel klinisk vurdering af sin patient ordinerede et unikt komponeret lægemiddel, som herefter blev fremstillet på apoteket. Lægemidlet var skræddersyet til den enkelte patient.^{7 8} I artiklen "Lægemiddelordinationer fra to jyske embedslæger i 1797"⁹ beskrives datidens praksis:

"De to lægers udstrakte anvendelse af individuelt ordinerede lægemidler til deres patienter var i overensstemmelse med datidens opfattelse af praktisk medicin som en individualiserings kunst. Det var lægens opgave at vurdere en patients sygdomstilstand ud fra de observerede symptomer, som kunne være forskellig fra individ til individ ved samme sygdom, og på grundlag heraf at ordinere en behandling. Den rette lægekunst inddrog således sygdommens individuelle natur, og patienter med samme sygdom skulle derfor ikke nødvendigvis have samme behandling."

Med fremkomsten af en lægemiddelindustri i begyndelsen af 1900-tallet udvikledes standardiserede produkter, som kunne nå en bredere kreds af patienter¹⁰. Kvaliteten af lægemidlerne blev højnet, men det individualiserede præg forsvandt. Siden da har den individuelle medicinske patientbehandling bestået i, at lægen har valgt det lægemiddel blandt godkendte "standardprodukter", som passer bedst til behandlingen af den enkelte patient.

Den store udfordring er, hvordan man i praksis vælger det lægemiddel, der passer bedst til den enkelte, dvs. giver størst effekt og færrest bivirkninger.

Svaret synes i høj grad at ligge i udviklingen af farmakogenetikken og den skræddersyede medicin. Begrebet "personalized medicine" (på dansk "skræddersyet medicin") blev introduceret for første gang i 1999 i en artikel i Wall Street Journal. Allerede i 1970'erne kom dog de første tilløb til denne nye form for individualiseret medicinsk behandling – men med udvikling af lægemidlet Herceptin og den diagnostiske test, HercepTest, i 1990'erne fik behandlingskonceptet sit store gennembrud^{11 12}

Begrebet skræddersyet medicin dækker over en ny form for lægemiddelbehandling, hvor anvendelsen af lægemidler er tilpasset den enkelte patients helt særlige biologiske karakteristika. Herved opnås et unikt behandlingsresultat, der tager højde for den enkelte patients genetiske profil.

Den skræddersyede medicin består af to dele. 1) Et lægemiddel, der er særligt virksomt hos patienter med en særlig genetisk profil. 2) En test, der kan afgøre, om den konkrete patient har en genetisk profil, der matcher brugen af det ønskede lægemiddel.¹³

Perspektiverne ved brug af skræddersyet medicin er dels, at lægemidler kun gives til de patienter, som man ved, at lægemidlerne har en effekt på – det ses allerede i dag i forbindelse med brug af visse kræftlægemidler – dels at man kan forudsige, om en patient vil opleve alvorlige bivirkninger ved en given lægemiddelbehandling.

Udviklingen af skræddersyet medicin står imidlertid over for en række udfordringer, der blandt andet omhandler procedure for kliniske forsøg, godkendelse og offentlig finansiering, screening af patienter, procedure for test etc.

1.2.1 På vej mod skræddersyet smertebehandling

Når patienter reagerer forskelligt på smertestillende lægemidler, skyldes det ofte en forskellig sammensætning af enzymer i kroppen. Enzymer, der bestemmer fordelingen og omsætningen af lægemidler hos den enkelte. Et eksempel er de enzymer i leveren, der står for nedbrydning af mange smertestillende lægemidler. Hvis man har mange genafsnit, der koder for disse leverenzymmer, øges antallet af enzymerne. Herved øges hastigheden, hvorved lægemidlet nedbrydes, koncentrationen af lægemidlet i blodet falder, og effekten reduceres. Tilsvarende er der andre enzymer, der regulerer transporten af smertestillende lægemidler mellem vores blod og vores hjerne. Hvis transporten ind i hjernen er større end transporten ud – grundet forskelle eller fejl i enzymerne, der styrer disse processer – ophobes lægemidlet i centralnervesystemet. Herved kan både de smertestillende effekter og bivirkninger øges.^{14 15}

Hvis vi kender de gener, der koder for enzymer, der styrer kroppens omsætning af specifikke smertestillende lægemidler, kan vi ved en gentest forudsige, om det aktuelle lægemiddel har effekt, i hvilken dosis det skal gives, og eventuelt hvilke bivirkninger man kan forvente hos den enkelte. Sådanne standardtests findes endnu ikke på smerteområdet, men forskere forventer, at en bedre forståelse af genernes betydning for virkningen af lægemidler i nær fremtid kan guide lægerne til en mere individualiseret og effektiv brug af smertestillende medicin. Allerede nu har farmakogenetikken skabt det videnskabelige fundament for forståelse af værdien af individuel behandling med stærke smertestillende lægemidler¹⁶.

1.3 Vi reagerer forskelligt på lægemidler

”Mange af de lægemidler, vi i dag anvender til behandling af en lang række hyppigt forekommende lidelser som astma, kræft, psykiske lidelser og hjerte-kar-sygdomme, er kun effektive hos 25-60 % af patienterne”¹⁷. Der er således et kæmpe potentiale for forbedring af den medicinske effekt, hvilket vil være til gavn for både patienter og samfundsøkonomi. Dette forbedringspotentiale kan på sigt indfries gennem udvikling af diagnostiske tests og skræddersyet medicin. Men her og nu kan meget opnås gennem en bedre overvågning og opfølgning på behandlingseffekten og en større opmærksomhed på muligheden for skift mellem forskellige lægemidler.

I forbindelse med behandling af depression har amerikanske forskere vist, at behandlingseffekten kan øges markant, hvis spektret af tilgængelige lægemidler udnyttes fuldt ud. Ved brug af ét lægemiddel opnåede i første omgang ca. 30 % den ønskede antidepressive effekt. Skift til eller suppleret med et andet lægemiddel (til dem, der ikke havde haft gavn af det første lægemiddel) gav effekt hos yderligere 25 % af patienterne. Ved fortsat manglende effekt blev flere antidepressive lægemidler bragt i spil, og herved kunne yderligere 15 % gives en effektiv behandling.¹⁸

En af årsagerne til, at effektraten af det enkelte lægemiddel til tider er relativt beskeden, ligger i det forhold, at lægemidler er godkendt til behandling af en sygdom, der som oftest er defineret ved en beskrivelse af en række kliniske symptomer. Den præcise biologiske mekanisme bag sygdommen er ofte ukendt, og i mange tilfælde kan der være flere forskellige/konkurrerende biologiske mekanismer bag.

Et lægemiddel vil ofte virke specifikt, dvs. lægemidlet vil som hovedregel afhjælpe sygdomssymptomerne gennem påvirkning af én bestemt biologisk sygdomsmekanisme. Kan sygdommen opstå gennem flere forskellige biologiske sygdomsmekanismer, vil et lægemiddel kun virke på de patienter, der har sygdommen som følge af den biologiske sygdomsmekanisme, som netop dette lægemiddel interfererer med. Er sygdommen opstået gennem en anden biologisk mekanisme, skal der anvendes et andet lægemiddel, der påvirker netop denne mekanisme. Optræder flere sygdomsmekanismer samtidig, kan der være behov for at kombinere brug af flere lægemidler.

Identifikation af smertemekanismer er et fokusområde for smerteforskningen. Det er et område præget af megen kompleksitet, men det er herigennem, at forskerne forventer at kunne udvikle nye og mere effektive lægemidler.

På forskningssiden er man bevidst om kompleksiteten og betydningen af patienternes individualitet. Det er disse forhold, der gør det vanskeligt at overføre resultaterne fra kliniske forsøg til den kliniske hverdag, hvor der behandles en bredt sammensat gruppe af smertepatienter.

Når lægemidlerne bruges i praksis, bør man også tage højde for individualiteten. Her er der behov for individuelle udredninger, opfølgning og tæt monitorering af behandlingseffekten hos den enkelte patient. Virker behandlingen efter hensigten, skal den fastholdes, virker den ikke, skal den justeres eller måske helt ændres.

1.4 Smerter – et område med enorme udfordringer

Ca. 20 % af den voksne danske befolkning – eller 8-900.000 danskere – lider af kroniske smerter, og det skønnes, at ca. 5 % af den voksne befolkning har behov for specialiseret smertebehandling.¹⁹ På verdensplan er det næsten hver tredje, der har smerter, og op mod halvdelen er på grund af deres smerter helt eller delvist invalideret i dage, uger, måneder eller permanent. For den enkelte patient giver smerterne en meget dårlig livskvalitet, det nedsætter den fysiske funktionalitet markant²⁰, og i et samfundsøkonomisk perspektiv er smerter årsag til meget betydelige omkostninger. Smertepatienter er en af de patientgrupper, der giver de absolut største sundhedsøkonomiske belastninger.²¹ De årlige samfundsudgifter alene til rygsmerter skønnes at være 10-12 mia. kroner^{22 23}.

1.4.1 Hvad er smerter?

International Association for the Study of Pain (IASP) definerer smerte som:

”En ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse forbundet med aktuel eller potentiel vævsskade eller beskrevet som sådan skade”²⁴

Evnen til at føle akut smerte er afgørende for vores overlevelse. Den akutte smerte varsler en truende skade, og den får os til at reagere, så vi undgår eller minimerer skaden. Uden evnen til at føle smerte ville vi ikke flytte hånden fra den varme kogeplade, hvilket vil have katastrofale følger. I smertedefinitionen ligger, at der er tale om en subjektiv oplevelse. Smerteoplevelsen vil derfor være påvirket af både fysiske, psykiske og sociale faktorer, jf. den bio-psyko-sociale smertemodel²⁵.

I WHO's definition af smerte tydeliggøres det, at smerter er en tilstand, der kræver selvstændig opmærksomhed, og som er sin helt egen. Smerter er ikke blot et symptom på en anden sygdom eller skade. Det gælder især den kroniske smerte:

*Pain is "a problem in its own right, not just an indicator of an underlying disease or damaging process, but one which extracts a great toll on individuals and society"*²⁶

Smerterne inddeles fysiologisk, alt efter om de udspringer af vævsskade i muskler, led eller organer, eller om de udspringer af beskadigede nerve-/smertebaner. Den første form kaldes for nociceptive smerte og fremkaldes af stimuli, der ødelægger vævet. Den anden form for smerte kaldes neurogen eller neuropatisk smerte.^{27 28} Denne differentiering er vigtig, når man skal vælge behandlingsstrategi, da der er forskel på, hvorledes de enkelte smertestillende lægemidler virker. Nogle smertestillende lægemidler har kun effekt på nociceptive smerter. Andre smertestillende lægemidler er kun godkendt til neuropatiske smerter.

Klinisk opdeles smerter i:²⁹

- akutte smerter
- smerter på baggrund af kræft (maligne lidelser)
- kroniske (ikke-maligne) smerter

Kroniske smerter defineres som smerter, der har varet ud over normal ophelingstid efter skade – i praksis betyder det, at vedbliver smerterne i mere end 3-6 måneder, karakteriseres de som kroniske³⁰.

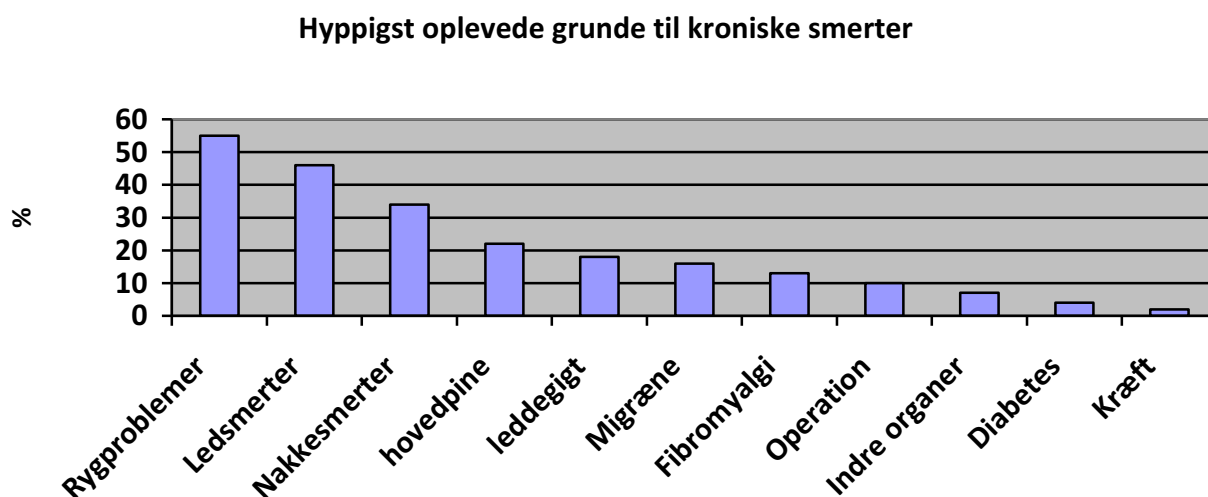
I udgangspunktet er alle smerter akutte, men de kan med tiden blive kroniske. En væsentlig pointe er her, at den kroniske smerte *ikke* er en langvarig akut smerte. Den kroniske smerte har sin helt egen baggrund og sit helt eget udtryk. Eksakt viden om baggrunden for udviklingen af kroniske smerter er stadig uklar, men den nyeste forskning peger i retning af, at overfølsomhed i kroppens væv (i smertereceptorerne) og i nervesystemet (smertebanerne) bidrager væsentligt til processen. Centralt i processen er, at der sker en omkodning af nervesystemet (en sensibilisering). Det betyder, at behandlingen af impulser fra kroppens væv ændres, og at smertehukommelsen i centralnervesystemet ændres permanent.³¹

Sundhedsvæsenets opfattelse af smerter er vigtig for forståelse af tilgangen til behandling af smerter. I sundhedsvæsenet opfattes smerter generelt som et symptom på en sygdom. Skal kvaliteten af smertebehandlingen øges, skal der fokuseres mere målrettet på kroniske smerter som en selvstændig sygdom (eller tilstand). Den erkendelse deles af både danske^{32 33} og internationale smertelæger, herunder International Association for the Study of Pain (IASP) og WHO^{34 35}.

1.4.2 Hvor mange smertepatienter er der, og hvor findes de?

Ca. 20 % af alle voksne lider af kroniske smerter^{36 37 38}. En betydelig del af disse lider af stærke smerter. Ifølge IASP menes smerterne hos godt 60 % at stamme fra muskel-, skelet-

og ledsygdomme, mens hovedpine og migræne ses hos ca. 10 % af de kroniske smertepatienter. Kun 1-2 % af patienterne har kroniske smerter på grund af kræft.³⁹ I en stor europæisk undersøgelse fra 2010 angives følgende at være blandt de hyppigst oplevede årsager til kroniske smerter:⁴⁰



Selvom kræftpatienterne kun udgør en relativt lille del af den samlede gruppe af patienter med kroniske smerter, er det en patientgruppe, hvor smerterne fylder meget. Ca. 240.000 danskere lider af en kræftsygdom. Hvert år diagnosticeres godt 30.000 nye tilfælde, og hvert år dør ca. 16.000 danskere af kræft. På diagnosetidspunktet forekommer smerter hos 30-40 % af patienterne, under behandlingsforløbet oplever 50-70 % smerter, og ved fremskreden kræft har 70-90 % af alle kræftpatienter smerter. Hyppigheden og sværhedsgraden af smerterne varierer fra kræftsygdom til kræftsygdom, og ligeledes vil der være store variationer patienterne imellem, hvilket blandt andet skyldes sygdommens dynamiske og individuelle natur.⁴¹

1.4.3 At være smertepatient

At smerterne er kroniske betyder, at patienterne skal indrette sig på at leve et liv med smerter. Det er derfor vigtigt, at patienten lærer at acceptere og at leve et liv med en vis grad af smerter. Først og fremmest må patienten søge at tage kontrollen over sin situation, finde metoder til at håndtere smerterne i dagligdagen og tilrettelægge fremtiden for et liv med smerter og de udfordringer, det har for den enkelte fysisk, psykisk og socialt.

Kroniske smerter belaster patientens fysiske, psykiske og sociale situation og får derfor tit følge af ledsagesymptomer. Hyppige ledsagesymptomer ved kroniske smerter er⁴²:

- Forstemthed eller depression
- Ængstelse eller decideret angst
- Søvnforstyrrelser
- Tarmforstyrrelser som f.eks. forstoppelse

- Vrede
- Mistro
- Isolationstendens i forhold til familien og omgangskredsen
- Nedsat aktivitetsniveau
- Tab af arbejde
- Dårlig hukommelse og koncentrationsevne

Ledsagesymptomerne betyder øget fysisk og psykisk stress, og det kan i mange tilfælde forstærke smerteoplevelsen.⁴³ Sygemelding, udstødelse fra arbejdsmarkedet og social isolation kan være en konsekvens.

Smerter nedsætter vores funktionsevne. Et nyere amerikansk studie viser, at patienter i aldersgruppen 50-59 år med udtalte smerter har samme fysiske funktionsevne som ældre uden smerter mellem 80 og 89 år.⁴⁴ Ikke blot nedsætter tilstedeværelse af smerter patienternes livskvalitet markant, smerter hæmmer funktionsevnen og kan være årsag til tidlig død⁴⁵.

I en europæisk undersøgelse, der omfattede interviews med mere end 2000 kroniske smertepatienter fra 15 forskellige lande, angiver 27 %, at de føler sig socialt isoleret og ensomme på grund af deres smerter. Halvdelen er bekymrede for deres sociale relationer. 36 % fortæller, at de kroniske smerter har en negativ indvirkning på deres familie og venner, og 29 % er bange for at miste deres job.⁴⁶

De praktiske og menneskelige konsekvenser ved kroniske smerter er også undersøgt af Breivik et al, der har interviewet næsten 5000 kroniske smertepatienter i 15 europæiske lande. Undersøgelsen konkluderer, at 21 % har fået en depression som følge af deres smerter, 61 % kan i mindre omfang eller slet ikke arbejde uden for hjemmet, 19 % har mistet deres job, og 13 % har skiftet job på grund af deres smerter.⁴⁷ Andre kilder angiver, at hyppigheden af depression hos kroniske smertepatienter er helt oppe mellem 50 og 60 %⁴⁸.

IASP konkluderer, at mellem halvdelen og to tredjedele af alle kroniske smertepatienter i mindre grad eller slet ikke er i stand til at træne, sove normalt, udføre husligt arbejde, deltage i sociale aktiviteter, køre bil, gå eller have seksuelle relationer. Endvidere rapporterer 25 %, at relationer til venner og familie er anspændt eller brudt. En tredjedel er i mindre grad eller slet ikke i stand til at opretholde en uafhængig livsstil. 17 % er så påvirkede, at de nogle dage ønsker at dø. Endelig konkluderer IASP, at 39 % føler, at deres kroniske smerter er håndteret utilstrækkeligt – i halvdelen af disse tilfælde føler smertepatienterne, at lægen ikke opfatter deres smerter som et problem.⁴⁹

I en dansk undersøgelse af patienter på venteliste til et smertecenter indsamlede man oplysninger om patienternes evne til at udføre almindelige dagligdags aktiviteter som f.eks. husarbejde, børnepasning og studier (læsning). Resultatet var, at smerter reducerede patienternes mulighed for at udføre disse aktiviteter med 71 %.⁵⁰

Ovenstående beskrivelse af smertepatienternes svære situation bygger på statistik. Det giver overblik. Men bag statistikkerne er patienter, der lever med smerterne hver dag. Smerter, der

er forskellige, og som opleves forskelligt. I foreningen af kroniske smertepatienters medlemsblad kan man læse følgende personlige historie⁵¹:

"I oktober 2005 blev jeg overfaldet på mit job som socialpædagog, i december 2005 fik jeg konstateret kræft i halsen. Indtil overfaldet arbejdede jeg ofte 40-50 timer hver uge, fordi jeg elskede mit arbejde på trods af, at jeg altid har levet med milde rygsmerter, og dem havde jeg vænnet mig til. Ved overfaldet fik jeg et knæk i min ryg, som har gjort, at min ryg er skredet 7 mm. Grundet min kræft i halsen og den efterfølgende strålebehandling gik overfaldet og smerterne derfra noget i baggrunden, da jeg fik meget stærk smertestillende.

Min søvnrytme er meget ustabil, mellem 4-6 timer altid afbrudt af smerter, vågner, når jeg vender mig. Det kan tage op til en time at komme ud af sengen, min nakke, ryg, bækken og ben er låst/sidder i klemme, det kræver overvindelse at komme op. Efterfølgende går der ofte et par timer, før min krop er løst/varmet så meget op, at jeg kan klare bad, påklædning mm.

Jeg har det bedst ved at være i konstant stille bevægelse, hvis jeg er i en stilling/bevægelse for længe (max 5 min.) eks. ligge, sidde, stå, låser min krop og udløser voldsomme smerter i nakken, ned i ryggen og stråler ned i begge mine ben bagpå og på siden, får nedsat kraft i mine arme, føles som noget sætter sig i klemme/er for kort, mister fornemmelsen/styringen af min krop, har svært ved at fokusere og holde balancen, indtil der er løsning med voldsomme smældlyde fra knoglerne i min nakke og ryg, som kan tage fra 10 min. til flere timer.

Derfor bruger jeg mange kræfter på at planlægge og prioritere f.eks. opvask/rengøring, der kan tage en hel dag, fordi jeg går fra og til mange gange...

Skal jeg ud af døren, er det det, jeg gør den dag, og kun det jeg kan magte (indkøb, møder og sygehus)...Kan sjældent klare at tage til familiearrangementer.

Jeg tvinger mig til både at holde mig selv og mit hjem for at føle, at jeg udretter lidt. Når jeg er i bevægelse hele tiden alligevel, kan jeg lige så godt nusse om mit hjem, tv ser jeg oftest også gående/trippende/vippende."

Ovenstående peger samlet i retning af, at kroniske smerter er en meget stor belastning for den enkelte patient, og at behandlingen i mange tilfælde slet ikke er tilstrækkelig. Her findes et betydeligt potentiale for at skabe bedre behandlingsresultater.

1.4.4 Behandling af smerter

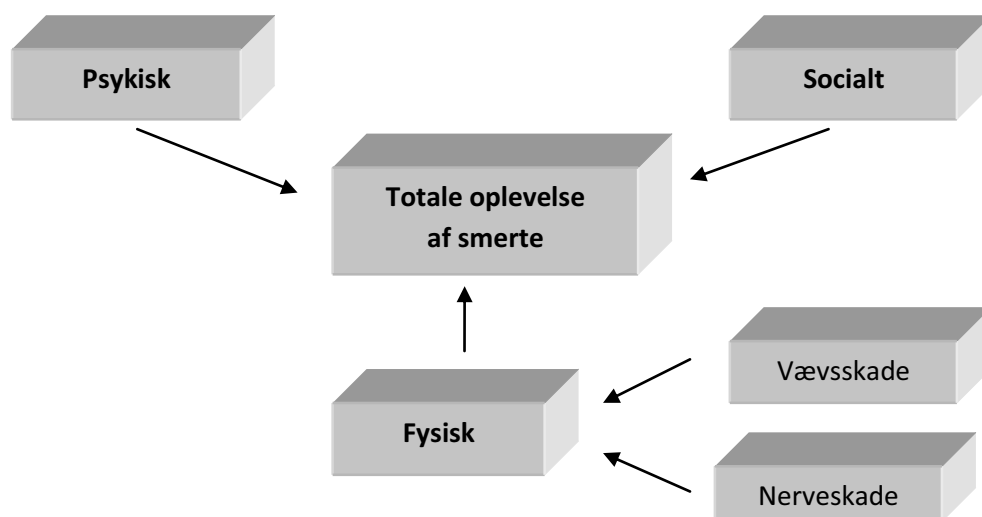
Behandlingsprincipper

Ved behandling af kroniske smerter er det vigtigt at målrette og tilpasse behandlingsindsatsen til den enkelte patient ud fra en vurdering af ikke blot de fysiske aspekter, men også ud fra en vurdering af de psykologiske og sociale faktorer⁵². Der bør være fokus på både den kroniske smerte, ledsagende symptomer og problemstillinger. Derfor er både den medicinske behandling samt håndtering af psykiske og sociale problemstillinger vigtig.

Behandling af smerter målrettes dels en eventuel erkendt tilstand/sygdom, der er årsag til smerterne, dels selve smerterne. Ved eksempelvis leddegigt forsøger man på den ene side at mindske betændelsen i de berørte led – betændelsen og den deraf følgende destruktion af leddene er den primære årsag til smerterne – og sideløbende hermed gives smertestillende lægemidler samt anden understøttende terapi og træning.⁵³

Som led i målretning af smertebehandlingen er det essentielt, at den medicinske behandling også tilpasses den smertetype, som optræder hos den enkelte patient. Virkningsmekanismen for de enkelte lægemidler er forskellig. Nogle smertestillende lægemidler – de primære analgetika – virker på både nociceptive smerter (smerter, der udspringer af vævsskade) og neuropatiske smerter (smerter, udspringer af sygdom eller skade i nervesystemet). De sekundære analgetika har specifik effekt på neuropatiske smerter, hvorimod de ikke er godkendt til behandling af nociceptive smerter. Denne forskellighed i lægemidlernes virkning og den enkelte patients type af smerter skal kobles til øvrige individuelle karakteristika bestemt af blandt andet gener, fysiologi, køn, almene sundhedstilstand og aktivitetsniveau.

Herudover sondres der mellem akutte smerter og kroniske smerter, og der tages højde for smerternes sværhedsgrad. Da patientens oplevelse af smerter herudover er både subjektiv og flerdimensionel - inddrager både fysiske, psykiske og sociale faktorer, der interagerer med hinanden og kan have både smerteforstærkende og lindrende effekt - er det afgørende for opnåelse af en tilfredsstillende behandlingskvalitet, at behandlingen tilpasses den enkelte patient, og at der anlægges en helhedsorienteret tilgang.⁵⁴



Figur: Den bio-psyko-sociale smertemodel (frit efter Niels-Henrik Jensen og Per Sjøgren)⁵⁵

Alt efter arten, årsagen og sværhedsgraden af smerterne udarbejdes en behandlingsstrategi, der kan omfatte medicinsk behandling, psykologisk behandling, fysisk træning/stimulering og adfærdsterapeutisk støtte⁵⁶.

At finde den rette behandling kan være tidskrævende, da det i nogle tilfælde vil være nødvendigt at afprøve forskellige behandlingstiltag, herunder forskellige lægemidler. En tidlig

behandlingsindsats er derfor afgørende – det vil styrke patienterne fysisk, psykisk og socialt, herunder bidrage til fastholdelse af patienternes tilknytning til arbejdsmarkedet.

Primære smertestillende lægemidler (primære analgetika). Fokuseres der på stærke akutte smerter og cancersmerter, vil medicin (herunder særligt opioider) være et af de primære elementer i behandlingen⁵⁷. Ved anvendelse af stærke og svage opioider, NSAID og paracetamol til akutte smerter og cancersmerter vil man intensivere behandlingen trinvist ved øgede smerter. Dette kan eksemplificeres ved WHO's analgetiske trappe, der beskriver den trinvis udvælgelse og afprøvning af alternative lægemidler med stigende styrke. Man standser på det laveste trin, der giver et tilfredsstillende resultat. Det anslås, at op mod 80 % af alle kræftpatienter vil kunne opnå et tilfredsstillende smertebehandlingsresultat, hvis principperne i den analgetiske trappe anvendes.^{58 59}

Ved kroniske ikke-kræftrelaterede smerter er brugen af især de stærke smertestillende lægemidler (stærke opioider) mere uafklaret, da behandlingseffekten skal afvejes nøje i forhold til misbrug- og afhængighedsrisikoen. Danske behandlingsvejledninger tilråder tilbageholdenhed med brug af stærke opioider til behandling af kroniske ikke-kræftrelaterede smerter. I disse vejledninger fokuseres der på at få patienten til at *mestre* sine smerter^{60 61 62}. Til sammenligning konkluderer The American Pain Society og American Academy of Pain Medicine, at *langvarig opioidbehandling kan udgøre en effektiv behandling af nøje udvalgte og monitorerede patienter med kroniske ikke-kræftrelaterede smerter*⁶³. Der synes at være overvejende enighed om, at svage opioider samt NSAID og paracetamol kan anvendes til behandling af kroniske ikke-kræftrelaterede smerter⁶⁴.

Fokuseres der på de enkelte opioider, inddeler man dem for nuværende i såkaldt stærktvirkende opioider, fx morfin, og svagtvirkende opioider, fx tramadol. De forskellige opioider virker alle igennem aktivering af opioidreceptorer og særligt gennem den undergruppe af opioidreceptorer, der betegnes μ -receptorer. Opioidreceptorerne findes både i vores centralnervesystem og spredt rundt i kroppen i f.eks. hjertet og mavetarmkanalen.⁶⁵

Stærke opioider anvendes til behandling af svære kroniske smerter. De kan være effektive, men er desværre forbundet med en række forhold, som ofte fører til behandlingsophør. Kun ca. halvdelen af kroniske smertepatienter forbliver i behandling med opioider efter 6 måneder⁶⁶. Årsagerne til behandlingsophør er utilstrækkelig smertelindring, toleranceudvikling og bivirkninger. Bivirkningerne er typisk mundtørhed og mave-tarmproblemer⁶⁷. Især kvalme, forstoppelse og opkast generer patienterne^{68 69}. Herudover ses humørændringer, sløvhed, påvirkning af åndedrættet og afhængighed.⁷⁰ Forekomsten, hyppigheden og sværhedsgraden af de enkelte bivirkninger er individuel, men tilstedeværelsen af disse kan begrænse værdien af opioiderne og umuliggøre fortsat behandling.

Skift til et andet opioid (opioid rotation) kan være en vej til opnåelse af et mere tilfredsstillende behandlingsresultat. Er virkningen af ét opioid problematisk eller utilstrækkelig, behøver konklusionen ikke straks at være, at patienten slet ikke vil få gavn af andre typer stærk smertestillende medicin. Målet er at reducere patientens totale oplevelse af smerte – at give patienten brugbare redskaber til en bedre håndtering af smerterne. Hvis der eksisterer et opioid, der kan bidrage positivt til dette, bør det findes og anvendes.

Opioid rotation

Smertepatienter reagerer forskelligt på opioider. Nogle tåler og har god effekt af et specifikt opioid, mens andre ikke oplever den samme positive effekt. Over tid kan effekten af ét opioid tage af (patienten udvikler tolerans), eller patienten kan opleve forværring af bivirkninger. Løsningen viser sig i nogle tilfælde at være et skift til et andet opioid. Denne behandlingsstrategi kaldes opioid rotation.^{71 72}

Videnskabelige studier har belyst værdien af opioid rotation. Hos kræftpatienter, der fungerer dårligt med ét opioid, kan man i over 50 % af tilfældene – enkelte studier viser helt op til 87 % - forbedre den kliniske behandling ved skift til et andet opioid. Ved hjælp af opioid rotation kan man opnå succesfuld smertelindring med minimale bivirkninger hos næsten alle kræftpatienter.^{73 74 75} Med hensyn til omfanget findes der eksempler på, at nogle behandlingscentre har fundet det hensigtsmæssigt at skifte til et andet opioid hos op til 40 % af patienterne^{76 77}.

Rationalet bag opioid rotation bygger på flere forskellige teorier. For det første er μ -opioidreceptorerne, som de stærke opioider virker igennem, ikke en homogen gruppe af receptorer. Der findes undergrupper, som reagerer forskelligt med forskellige opioider, og som derfor giver forskellig effekt. For det andet binder de forskellige opioider med forskellig kraft til μ -opioidreceptorerne. For det tredje er udviklingen af tolerance over for forskellige opioider ikke ensartet. Og endelig – for det fjerde – dannes forskellige nedbrydningsprodukter, når forskellige opioider omdannes og nedbrydes i leveren. Disse nedbrydningsprodukter kan i varierende omfang være årsag til bivirkninger.⁷⁸

Sekundære smertestillende lægemidler (sekundære analgetika)

Ud over de primære smertestillende lægemidler anvendes tillige en række lægemidler, der går under betegnelsen sekundære analgetika, da de også er godkendt til behandling af andre sygdomme. I gruppen med sekundære analgetika findes smertestillende lægemidler, som er godkendt til behandling af neuropatiske smerter (smerter, der udspringer af sygdom eller skade i nervesystemet). Til gruppen af sekundære analgetika hører derfor visse lægemidler, der er godkendt til behandling af neuropatiske smerter, men også eksempelvis angst, depression eller epilepsi.⁷⁹

Den medicinske behandling skal individualiseres

Tilbage står et billede af den medicinske smertebehandling, som er todelt. På den ene side har mange patienter i dag stor gavn af de tilgængelige lægemidler – særligt hvis deres anvendelse målrettes individuelle behov og individuelt respons. På den anden side har nogle af lægemidlerne en bivirkningsprofil, der volder mange patienter store udfordringer. Hvis kvaliteten af den medicinske behandling skal øges, peger flere forskere på, at der er behov for at forstå årsagen til den enkelte patients smerter bedre og på baggrund heraf individualisere behandlingsindsatsen endnu mere.⁸⁰

1.4.5 Internationale anbefalinger

Fælles for de internationale behandlingsvejledninger på smerteområdet er, at de alle fokuserer på behovet for en patientorienteret tilgang, der levner rum for individuelle behov. Det gælder ikke mindst i den medicinske behandling. Eksempelvis anbefaler The National Cancer Institute (USA) adgang til en bred vifte af opioider til behandling af kræftpatienter grundet store

individuelle forskelle i respons og bivirkningsprofil⁸¹. Tilsvarende anbefaling findes hos The British Pain Society⁸² og The European Association for Palliative Care – hos sidstnævnte er dette præciseret i en opdateret guideline fra juli 2011⁸³.

WHO skriver i deres guide omkring lindring af kræftsmarter:

*"Fordi responset fra hver patient varierer, er det nødvendigt at vælge det mest hensigtsmæssige lægemiddel og dosere det i doser, der passer den enkelte bedst."*⁸⁴

Men også når det kommer til de kroniske (ikke-kræftrelaterede) smertepatienter, lægges der vægt på den individuelle tilgang. The American Pain Society og American Academy of Pain Medicine skriver i deres Opioid treatment guideline:

*"Valg af opioid og dosering bør individualiseres under hensyntagen til patientens sundhedstilstand, tidligere erfaring med opioider, opnåelse af terapeutisk mål og forventede eller observerede skadevirkninger."*⁸⁵

Og går man til anbefalingerne fra The International Association for the Study of Pain for behandling af de specifikt neuropatiske smerter, er budskabet også her behovet for en individualiseret tilgang grundet individuel behandlingsrespons. Muligheden for skift mellem forskellige lægemidler skal hele tiden have for øje.⁸⁶

Skal vi udvikle kvaliteten af den medicinske behandling af stærke kroniske smerter i Danmark, så den matcher et internationalt niveau, er det en forudsætning at anerkende, at smertestillende lægemidler virker forskelligt på forskellige patienter. Internationalt anerkender man dette og har fokus herpå – det er også tilfældet hos det danske Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF). Det kan man dels se af IRF's rekommandationer vedrørende neuropatiske smerter, der primært dækker brugen af sekundære analgetika⁸⁷, dels af den gældende rekommandation for stærke opioider, hvori IRF anfører:

*"De rekommanderede stoffer er ligeværdige valg til behandling af smerter, som ikke kan behandles sufficient med svage opioider eller andre analgetika.....I praksis foretages ofte skift mellem de forskellige opioider pga. mangelfuld effekt eller bivirkninger, men rationalet herfor er mangelfuldt belyst i litteraturen (Quigley 2004). Flere ukontrollerede undersøgelser tyder dog på, at patienter som ikke kan behandles sufficient med ét opioid pga. manglende effekt eller bivirkninger kan have gavn af at skifte til et andet opioid. Mekanismen bag den bedre effekt ved skift er ukendt, og der er ikke basis for at fremhæve nogle opioider frem for andre (Aurilio 2009). Der er endvidere erfaring for, at dosis kan reduceres ved skift fra et opioid til et andet."*⁸⁸

Hos IRF anerkender man den kliniske værdi af skift mellem opioider. Rekommandationen fra IRF illustrerer dog samtidig, at der er behov for mere forskning på området og behov for synliggørelse af den forskning, der allerede findes.

1.4.6 Hvad er de samfundsøkonomiske udfordringer?

Smertepatienter har et dobbelt så højt sygefravær som normalbefolkningen. Kroniske smertepatienter er fraværende i knap 20 % af arbejdstiden, og næsten en tredjedel af smertepatienterne må opgive at arbejde på grund af deres smerter. Og blandt dem, der

arbejder, er produktiviteten reduceret med 51 %.^{89 90} Hertil kommer, at smertepatienter bruger sundhedsvæsenet i langt større udstrækning end normalbefolkningen⁹¹.

Alene tab af arbejdsdage på grund af kroniske smerter er beregnet til at koste det danske samfund mere end 1 mia. kroner om året⁹². Og ser man ud over gruppen af patienter med kroniske smerter, koster rygsmerter årligt 6,7 mia. kroner i produktionstab pga. fravær fra arbejdsmarkedet⁹³.

De offentlige kasser betaler årligt 5,3 mia. kroner til behandling af rygsmerter, 2 mia. kroner til sygedagpenge (grundet rygsmerter) og 7,7 mia. kroner til førtidspension (igen grundet rygsmerter), tal fra 2005⁹⁴.

Hertil kommer, at mange smertepatienter også modtager kommunale serviceydelser, eksempelvis i form af hjemmehjælp til personlig pleje og pasning af hus og have. En dansk undersøgelse har anslået, at de gennemsnitlige årlige omkostninger til kommunale serviceydelser per patient på venteliste til et smertecenter er ca. 15.000 kr.⁹⁵

Det kan således konstateres, at både staten, regionerne og kommunerne alle har enorme udgifter til smertepatienter.

Også internationale studier viser, at smerter – og i særdeleshed rygsmerter – er blandt de sygdomstilstande, der koster samfundet allerflest penge^{96 97}. IASP vurderer, at udgifterne til kroniske smerter er i samme størrelsesorden som udgifterne til kræft eller hjerte-karsygdomme⁹⁸. En svensk undersøgelse fra juli 2011 konkluderer, at for patienter, der har diagnoser, hvor stærke kroniske smerter er hyppigt forekommende, og hvor der behandles med et smertestillende lægemiddel, er de samlede årlige udgifter per patient ca. 10.900 EUR (hvoraf udgifterne til smertestillende medicin kun er 79 EUR). Til sammenligning er udgifterne til de patienter, der ikke behandles med smertestillende lægemidler, kun er 4.800 EUR. Forskellen i udgifter indikerer, at smerter har store samfundsøkonomiske omkostninger⁹⁹.

En stor europæisk undersøgelse har i 2010 konkluderet, at en del af udgifterne kan spores til en ineffektiv medicinsk smertebehandling¹⁰⁰. Lignende konklusion kan også drages i forhold til kvaliteten af det danske sundhedsvæsens indsats i forhold til behandling af kroniske smerter^{101 102 103}.

1.4.7 Hvad er de organisatoriske udfordringer?

Meget gøres i dag inden for de enkelte specialer for at behandle de smerter, som patienterne har. Ligeledes gør de alment praktiserende læger også en stor indsats for at behandle smertepatienterne. Meget peger dog i retning af, at indsatsen over for især de kroniske smerter ikke er god nok. Alt for mange patienter oplever et ikke tilfredsstillende behandlingsresultat. Skal kvaliteten i smertebehandlingen øges, er der behov for en mere fokuseret indsats.

Der er i dag i det offentlige sundhedsvæsen fem tværfaglige smertecentre, der har særskilt fokus på behandling og rehabilitering af smertepatienter. Analyser har vist, at de tværfaglige smertecentre på signifikant vis formår at mindske patienternes smerter, øge patienternes søvnkvalitet og generelt forbedre livskvaliteten hos smertepatienterne. Hertil kommer, at udgifterne til behandlingen på smertecentrene er begrænsede i forhold til de samfundsøkonomiske gevinster, som smertecentrene genererer. Der er således både menneskelige og økonomiske incitamenter til at understøtte og videreudvikle dette behandlingstilbud. Tilgængeligheden til de offentlige smertecentre er dog meget lille, dels

ligger smertecentrene med stor geografisk spredning, dels er der lang ventetid på behandling – ofte mere end et år.^{104 105 106 107} De 5 offentlige smertecentre kan hver modtage ca. 300 nye patienter om året – men som ventetiderne antyder, er behovet mange gange større. Den begrænsede tilgængelighed til offentlige smertecentre betyder, at smertepatienter med behov for specialiseret/tværfaglig behandling i stor udstrækning er henvist til behandling på private klinikker.

I det europæiske "Pain proposal", der bygger på interview med næsten 1500 alment praktiserende læger fordelt over 15 lande (dog ingen danske), fokuseres der på, at de alment praktiserende læger har behov for øget uddannelse på smerteområdet. Kun 53 % af lægerne er trygge ved at behandle kroniske smerte, 47 % er usikre på, hvornår smertebehandling skal ændres, 54 % er usikre på, hvad de skal gøre, når en patient vedbliver at klage over smerter, og 85 % efterlyser efteruddannelse inden for behandling af kroniske smerter.¹⁰⁸

Ud over tilbuddene i det behandlende sundhedsvæsen tilbyder nogle kommuner også hjælp til praktisk og psykologisk håndtering af smerter i form af smerteskoler og patientuddannelse. En medicinsk teknologivurdering af "smerteskolene" blev gennemført i 2006, og heri konkluderes det blandt andet, at den tværfaglige smerteskole er med til at fastholde den positive effekt, der er opnået ved den individuelle basisbehandling – en selvstændig effekt på livskvaliteten eller en reduktion i patienternes forbrug af ydelser i sundhedsvæsenet kan man dog ikke påvise.¹⁰⁹

Endelig er det vigtigt, at der er sammenhæng mellem sundhedsvæsenet og det sociale system i kommunerne, da kroniske smertepatienter ofte vil have en stor kontaktflade til begge systemer¹¹⁰ – denne sammenhæng er i dag langt fra optimal.

Der arbejdes i disse år på at udvikle og beskrive forløbsprogrammer for en række kroniske sygdomme, herunder hjertekarsygdom, KOL og muskel-skeletsygdomme. Som et led i regeringens kvalitetsreform er der afsat i alt 590 mio. kroner til fremme af forløbsprogrammer og patientundervisning i regioner og kommuner.¹¹¹ I Sundhedsstyrelsens notat "Kriterier for udarbejdelse af forløbsprogrammer for kroniske sygdomme" fra maj 2011 nævnes kroniske smerter som et område, hvor det kan være relevant at udarbejde et forløbsprogram¹¹²

1.5 Sundhedspolitiske mål

Skal kvaliteten i behandlingen af danske patienter være i top, kræver det, at behandlingen målrettes den enkelte patient. Organiseringen af sundhedsvæsenets ydelser og indsats skal understøtte en individuel tilgang. En forudsætning for kvalitet i behandlingen af smertepatienter er, at smerter anerkendes som et selvstændigt indsatsområde. Stærke kroniske smerter er ikke et sygdomssymptom, men derimod en vedvarende tilstand, der kræver selvstændig opmærksomhed.

For at sikre kvalitet i behandlingen af patienter med stærke kroniske smerter skal området styrkes generelt. Der er behov for øget og blivende politisk fokus på smerteområdet. Det indebærer helt overordnet, at der laves en national smertehandlingsplan. Behovet for en national smertehandlingsplan har eksisteret længe. Allerede i 1995 og sidenhen i 2005 har landets smertelæger efterlyst en overordnet national strategi for smertebehandling^{113 114}, uden at det har ført til politisk handling, og behovet er ikke blevet mindre.

Som del af en national smertehandlingsplan bør følgende elementer indgå:

- Tilgængeligheden til tværfaglige smertecentre bør øges, og tiltag skal sikre, at smertecentrenes ekspertise udnyttes bedre og bredere.
- De alment praktiserende læger skal tilbydes målrettet efteruddannelse og adgang til praktisk specialiststøtte (fra bl.a. de tværfaglige smertecentre) til behandling af kroniske smertepatienter i almen praksis.
- Sundhedsvæsenet skal fokusere på kroniske smerter som et særskilt behandlingsområde. Det betyder konkret, at der skal udarbejdes forløbsprogram for kroniske smerter.
- Sundhedsaftalerne, der i praksis koordinerer og integrerer regionernes og kommunernes behandlingsindsats, skal sætte fokus på patienter med stærke kroniske smerter.

Herudover er det essentielt at understøtte den nødvendige individualitet i behandlingen af patienter med stærke kroniske smerter. Derfor skal der:

- Udarbejdes klare retningslinjer for opfølgning og måling af behandlingseffekt hos patienter med stærke kroniske smerter.
- Fremmes rekommandationer for lægemiddelanvendelse, der i praksis støtter den behandlende læge i at foretage fagligt og individuelt begrundede medicinskift.
- Fremmes en regulering af medicintilskudssystemet, der i praksis sikrer smertepatienter let og lige adgang til den behandling, der passer deres individuelle behov bedst.
- Satses på forskning, der kan øge viden om lægemidlers individuelle effekter på patienter med stærke kroniske smerter.

¹ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009

² Covinsky K.E. et. Al. Pain, Functional Limitations, and Aging. Journal of The American Geriatrics Society. 2009 57(9): 1556-1561

³ Olesen, A.S. og Sjøgren, P., Organisation af området, Kapitel 28 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009

⁴ Koch, M.B., Davidsen, M og Juel, K., De samfundsmæssige omkostninger ved ryg sygdomme og rygsmerter i Danmark, Statens Institut for Folkesundheds, maj 2011

⁵ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009

⁶ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009

⁷ Bender, M. Læger har skræddersyet medicin gennem århundreder. I: Pharmadanmark. En avis om fremtidens skræddersyede lægemidler, om menneskene bag dem og om, hvad lægemidlerne kommer til at betyde for dig. Tillæg til Politiken 4. november 2008.

⁸ Kruse, P.R. et al, Lægemedelordinationer fra to jyske embedslæger i 1797 – En undersøgelse af ordinationspraksis for stiftsfysikus C.D. Hahn i Århus og landfysikus K.N. Carstensen i Aalborg. *Theriaca*, 2008. Hefte 37, 27-44

⁹ Kruse, P.R. et al, Lægemedelordinationer fra to jyske embedslæger i 1797 – En undersøgelse af ordinationspraksis for stiftsfysikus C.D. Hahn i Århus og landfysikus K.N. Carstensen i Aalborg. *Theriaca*, 2008. Hefte 37, 27-44

¹⁰ Bender M. Læger har skræddersyet medicin gennem århundreder. I: *Pharmadanmark*. En avis om fremtidens skræddersyede lægemidler, om menneskene bag dem og om, hvad lægemidlerne kommer til at betyde for dig. Tillæg til Politiken 4. november 2008.

¹¹ Jørgensen, J.T., 10 år med "Personalized medicine" – hvad nu? *Pharma* maj 2009

¹² Thorsted, C.K., "Personalized medicine" giver håb om bedre kræftbehandling, *Pharma* Januar 2010

¹³ Jørgensen, J.T., 10 år med "Personalized medicine" – hvad nu? *Pharma* maj 2009

¹⁴ Somogyi, A.A. og Hardy, J., Role of pharmacogenomics in pain therapy: Focus on opioids. *CancerForum*, Volume 34, no. 2, July 2010

¹⁵ Argoff, C.E., Clinical implications of opioid pharmacogenetics. *Clinical Journal og Pain*, Volume 26, pp 16-20, January 2010

¹⁶ Argoff, C.E., Clinical implications of opioid pharmacogenetics. *Clinical Journal og Pain*, Volume 26, pp 16-20, January 2010

¹⁷ Jørgensen, J.T., 10 år med "Personalized medicine" – hvad nu? *Pharma* maj 2009

¹⁸ Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*. 2009. 60(11):1439-45. (refereret i brev fra Dansk Psykiatrisk Selskab dateret 17. januar 2011).

¹⁹ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009

²⁰ Covinsky K.E. et. Al. Pain, Functional Limitations, and Aging. *Journal of The American Geriatrics Society*. 2009 57(9): 1556-1561

²¹ Olesen, A.S. og Sjøgren, P., Organisation af området, Kapitel 28 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009

²² Koch, M.B., Davidsen, M og Juel, K., De samfundsmæssige omkostninger ved rygsygdomme og rygsmerter i Danmark, Statens Institut for Folkesundheds, maj 2011

²³ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009

²⁴ Jensen, S.T. et al., Smertefysiologi, Kapitel 2 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009

²⁵ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009

²⁶ WHO. WHO Normative Guidelines on Pain Management. June 2007

²⁷ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009

²⁸ Jensen, S.T. et al., Smertefysiologi, Kapitel 2 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009

-
- ²⁹ Jensen, N.H. og Sjøgren P., Praktisk klinisk smertebehandling. 2009
- ³⁰ Jensen, N.H. og Sjøgren P., Praktisk klinisk smertebehandling. 2009
- ³¹ Jensen, N.H. og Sjøgren P., Praktisk klinisk smertebehandling. 2009
- ³² Jensen, N.H. og Sjøgren P., Praktisk klinisk smertebehandling. 2009
- ³³ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009
- ³⁴ International Association for the Study of Pain (IASP), Why pain control matters in a world full of killer diseases, 2004
- ³⁵ WHO. WHO Normative Guidelines on Pain Management. June 2007
- ³⁶ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009
- ³⁷ International Association for the Study of Pain (IASP), Why pain control matters in a world full of killer diseases, 2004
- ³⁸ The Pain Proposal Steering Committee, Pain proposal – Improving the current and future management of chronic pain – A European consensus report, September 2010
- ³⁹ International Association for the Study of Pain (IASP), Why pain control matters in a world full of killer diseases, 2004
- ⁴⁰ The Pain Proposal Steering Committee, Pain proposal – Improving the current and future management of chronic pain – A European consensus report, September 2010
- ⁴¹ Sjøgren, P. og Pedersen, L., Cancersmertetilstande – epidemiologi, ætiologi og behandling. Kapitel 22 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009
- ⁴² Jensen, N.H., <http://www.patientvejledningen.dk/vejledning/neurologi/kroniskesmerter/>, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk
- ⁴³ Jensen, N.H., <http://www.patientvejledningen.dk/vejledning/neurologi/kroniskesmerter/>, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk
- ⁴⁴ Covinsky K.E. et. Al. Pain, Functional Limitations, and Ageing. Journal of The American Geriatrics Society. 2009 57(9): 1556-1561
- ⁴⁵ International Association for the Study of Pain (IASP), Why pain control matters in a world full of killer diseases, 2004
- ⁴⁶ The Pain Proposal Steering Committee, Pain proposal – Improving the current and future management of chronic pain – A European consensus report, September 2010
- ⁴⁷ Breivik, H. et. Al, Survey of Chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment, European Journal of Pain, 10 (2006) 287-333
- ⁴⁸ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009

-
- ⁴⁹ International Association for the Study of Pain (IASP), Unrelieved pain is a major global healthcare problem, 2004
- ⁵⁰ Kronborg, C., Handberg, G. og Axelsen, F., Health care costs, work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients. *European Journal of Health Economics* (2009) 10:5-13
- ⁵¹ En læsers historie, FAKS, No. 2, 2010, side 16
- ⁵² Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁵³ Bliddal, H. og Steengaard-Pedersen, K., Smerter ved reumatologiske sygdomme, Kapitel 17 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁵⁴ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009
- ⁵⁵ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009
- ⁵⁶ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009
- ⁵⁷ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009
- ⁵⁸ Sjøgren, P. og Pedersen, L., Cancersmertetilstande – epidemiologi, ætiologi og behandling. Kapitel 22 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁵⁹ WHO. Cancer pain relief, 1996
- ⁶⁰ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009
- ⁶¹ Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁶² Nikolajsen, L. og Ilkjær, S., Primære analgetika, Kapitel 6 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁶³ Chou, R. et al., Opioid treatment guidelines – Clinical guidelines for the use of Chronic Opioid Therapy in chronic noncancer pain. *The Journal of Pain*, vol 10, No 2, 2009 pp. 113-130
- ⁶⁴ Nikolajsen, L. og Ilkjær, S., Primære analgetika, Kapitel 6 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁶⁵ Gitte Handberg. *Medicin.dk*. Opioidanalgetika, N02A. juni 2011
- ⁶⁶ Kalso, E. et al. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain* 112 (2004): 372-380
- ⁶⁷ Moore, A.R. and McQuay, H.J., Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioid. *Arthritis Research & Therapy*. 2005, Vol 7, No 5, pp. 1046-1051
- ⁶⁸ Gregorian, R.S. et al, Importance of side effects in opioid treatment: A trade-off analysis with patients and physicians. *The Journal of Pain*, Vol 11, No 11 (Nov) 2010: pp. 1095-1108
- ⁶⁹ Moore, A.R. and McQuay, H.J., Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioid. *Arthritis Research & Therapy*. 2005, Vol 7, No 5, pp. 1046-1051
- ⁷⁰ Nikolajsen, L. og Ilkjær, S., Primære analgetika, Kapitel 6 i *Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁷¹ Jensen, N.H. og Sjøgren P., *Praktisk klinisk smertebehandling*. 2009

-
- ⁷² Vadalouca, A. et al, Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature, *Journal of Opioid management* 4:4, July/August 2008
- ⁷³ Marcadante, S. og Bruera, E., Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treatment Reviews*, Vol 32, issue 4, 2006 pp. 304-315
- ⁷⁴ Ross, J.R., *Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of Opioid Switching in Cancer Patients*. *The oncologist* 2006;11:765-733
- ⁷⁵ Riley, J. et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2006. 14: 56-64
- ⁷⁶ Hanks G.W. et al Morphine and alternative opioid in cancer pain: the EAPC recommendations, *British Journal of Cancer* (2001) 84(5), pp 587-593
- ⁷⁷ De Stoutz, N.D. et al, Opioid Rotation for Toxicity Reduction in Terminal Cancer Patients, *Journal of Pain and Symptom management*, Vol. 10 No. 5 July 1995
- ⁷⁸ Mercadante, S. Opioid rotation for cancer pain – rationale and clinical aspects. *Cancer*. Nov 1999. Vol 86, No 9, pp. 1856-1866
- ⁷⁹ Finnerup, B.B. og Sindrup, S.H., *Sekundære analgetika, Kapitel 7 i Smerter – baggrund, evidens og behandling*, 2009
- ⁸⁰ Finnerup, N.B., The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 2010, Vol 150, issue 3 pp. 573-581
- ⁸¹ <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/pain/HealthProfessional/page3>
- ⁸² The British Pain Society, *Opioids for persistent pain: Good practice*, January 2010
- ⁸³ *Palliative Medicine*, July 2011, Vol. 25
- ⁸⁴ WHO. *Cancer pain relief (second edition) – With a guide to opioid availability*. 1996
- ⁸⁵ Chou, R. et al., Opioid treatment guidelines – Clinical guidelines for the use of Chronic Opioid Therapy in chronic noncancer pain. *The Journal of Pain*, vol 10, No 2, 2009 pp. 113-130
- ⁸⁶ Dworkin, R.H., Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 2007, Vol 132, issue 3 pp.237-51
- ⁸⁷ Institut for Rationel Farmakoterapi, National rekommandationsliste, ATC-gruppe N02A, N03A og N06A – *Neuropatiske smerter*, 10. december 2009
- ⁸⁸ Institut for Rationel Farmakoterapi, National rekommandationsliste, N02A opioidider, 10. december 2009
- ⁸⁹ *Gigtforeningen, Patienter med kroniske ikke-maligne smerter*, april 2009
- ⁹⁰ Kronborg, C., Handberg, G. og Axelsen, F., Health care costs, work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients. *European Journal of Health Economics* (2009) 10:5-13
- ⁹¹ *Gigtforeningen, Patienter med kroniske ikke-maligne smerter*, april 2009

-
- ⁹² Jensen, N.H., Den kroniske smertepatient, Kapitel 25 i Smerter – baggrund, evidens og behandling, 2009
- ⁹³ Koch, M.B., Davidsen, M og Juel, K., De samfundsmæssige omkostninger ved rygsygdomme og rygsmerter i Danmark, Statens Institut for Folkesundheds, maj 2011
- ⁹⁴ Koch, M.B., Davidsen, M og Juel, K., De samfundsmæssige omkostninger ved rygsygdomme og rygsmerter i Danmark, Statens Institut for Folkesundheds, maj 2011
- ⁹⁵ Kronborg, C., Handberg, G. og Axelsen, F., Health care costs, work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients. *European Journal of Health Economics* (2009) 10:5-13
- ⁹⁶ Maniadakis N., Gray A., The economic burden of back pain in the UK, *Pain* 84 (2000) 95-103
- ⁹⁷ The Pain Proposal Steering Committee, Pain proposal – Improving the current and future management of chronic pain – A European consensus report, September 2010
- ⁹⁸ International Association for the Study of Pain (IASP), Unrelieved pain is a major global healthcare problem, 2004
- ⁹⁹ Gustavsson, A. et al, Socio-economic burden of patients with diagnosis related to chronic pain – Register data of 840,000 Swedish patients, *European Journal of Pain* (2011), doi:10.1016/j.ejpain.2011.07.006
- ¹⁰⁰ The Pain Proposal Steering Committee, Pain proposal – Improving the current and future management of chronic pain – A European consensus report, September 2010
- ¹⁰¹ Gigtforeningen, Patienter med kroniske ikke-maligne smerter, april 2009
- ¹⁰² Jensen, N.H, Frølich, S., Behandling af kroniske smerter – en underprioriteret samfundsopgave, *Ugeskrift for læger*, 15. maj 2006
- ¹⁰³ Sindrup, S.H., Kehlet, H., Smerter – det gør ondt mange steder, *Ugeskrift for læger*, 15. maj 2006
- ¹⁰⁴ Gigtforeningen, Tværfaglige smertecentre – behandlingseffekt og økonomiske konsekvenser, april 2010
- ¹⁰⁵ Jensen, N.H., Frølich, S., Behandling af kroniske smerter – en underprioriteret samfundsopgave, *Ugeskrift for læger*, 15. maj 2006
- ¹⁰⁶ Thomsen, A. B., Chronic non-malignant pain patients and health economic consequences, *Ugeskrift for Læger* 2002;164(10):1369
- ¹⁰⁷ Eriksen, J., Long-term/chronic non-cancer pain – Epidemiology, health-care utilization, socioeconomy and aspects of treatment, *Ugeskrift for Læger*, 29. november 2004
- ¹⁰⁸ The Pain Proposal Steering Committee, Pain proposal – Improving the current and future management of chronic pain – A European consensus report, September 2010
- ¹⁰⁹ Gigtforeningen, Tværfaglige smertecentre – behandlingseffekt og økonomiske konsekvenser, april 2010
- ¹¹⁰ Jensen, N.H, Frølich, S., Behandling af kroniske smerter – en underprioriteret samfundsopgave, *Ugeskrift for læger*, 15. maj 2006
- ¹¹¹ www.sst.dk (Sundhedsstyrelsen)

¹¹² Sundhedsstyrelsen. Notat, Kriterier for udarbejdelse af forløbsprogrammer for kroniske sygdomme, 18. maj 2011

¹¹³ Andreasen, J., Behov for national smerteplan, Ugeskrift for læger, 2005;167(02):141

¹¹⁴ Eriksen, J. et al, Hver kronisk smertepatient bør have sin egen behandling, Journal for sundhedsvæsenet, februar 1995



Lægemiddelstyrelsen
Medicintilskudsnavn
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att: Elisabeth Thomsen/Ulla Kirkegaard Madsen

Hørsholm den 12. september 2011

Materiale vedrørende revurdering af tilskudsstatus for opioider (ATC-gruppe N02A)

I forbindelse med Medicintilskudsnavnets revurdering af tilskudsstatus for opioider (ATC-gruppe N02A) ønsker norpharma a/s, at dette dokument, som inkluderer oxycodon/naloxon (Targin depottabletter), buprenorphin (Norspan depotplaster) og oxycodon (OxyContin depottabletter, OxyNorm kapsler m.v), indgår i Nævnets vurdering.

Overordnet indhold i dokumentet er:

Smertepatienter bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, da:

- Det vil koste det danske samfund mindst 21 mio. DKK mere om måneden at behandle patienter med depot morfin sammenlignet med depot oxycodon præparater.
- Udgifter til den medicinske behandling af smertepatienter udgør i midlertidig en meget begrænset del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske udgifter til smertebehandlingen.
- Farmakologisk er der forskel på opioider, hvilket gør, at effekt og bivirkningsprofil er uforudsigelig for den enkelte patient og fra patient til patient. Derfor kan alle patienter ikke behandles med samme opioid præparater og opnå den ønskede /optimale smertestillende effekt.
- Smertepatienter bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, for at sikre bedst mulig individuel behandling.

Targin bør bibeholde generelt klausuleret tilskud til *"Patienter med stærke opioidkrævende smerter, som samtidig har opioidinduceret obstipation"*, da:

- Patientgruppen i klausulen er let identificerbar i klinikken, hvilket sikrer, at kun de patienter, der har behov for Targin sættes i behandling hermed.
- Targin er et rationelt behandlingsalternativ til denne patientgruppe.
- Targin er det eneste opioid, der modvirker opioid induceret obstipation.
- Samtidig behandling med laksantia er kun nødvendig hos få patienter i Targin behandling.
- Targin skønnes at have et lavt misbrugspotentiale.

Norspan depotplaster bør bibeholde generelt tilskud, da:

- Det er det eneste opioidpræparat, der kan døgndoseres så lavt.
- Det er det eneste lægemiddel, der har en 7 døgns kontinuerlig smertelindring.
- Farmakokinetikken ikke ændres hos den ældre patient eller patienten med nyreinsufficiens.
- Det er veltolereret også hos den ældre smertepatient.

Oxycodon (OxyContin, OxyNorm) bør bibeholde generelt tilskud, da:

- Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertetyper i modsætning til morfin.
- Oxycodon har en forudsigelig analgetisk effekt med minimal intra- og intervariabilitet i forhold til morfin, hvilket øger sandsynligheden for korrekt dosering i den enkelte patient.
- Oxycodon giver hurtigere smertestillende effekt, færre bivirkninger og hurtigere mobilisering efter eksempelvis operative indgreb i forhold til morfin.
- Anvendelsen af oxycodon ifølge Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyser primært er i de laveste doser af små pakningsstørrelser, dvs. korte behandlingsforløb som følge af post-operative indgreb.

norpharma a/s beder om, at reference 11 samt afsnit om Targins misbrugspotentiale holdes fortroligt.

Såfremt der er spørgsmål, er I naturligvis velkomne til at kontakte os.

Med venlig hilsen



norpharma a/s

Dorthe Tvinnemose
D.V.M.
Medicinsk chef
2970 Hørsholm
Tlf.: (+45) 45 17 48 00
Fax: (+45) 45 17 48 29

Indhold

Behandling af smerter med stærke opioider.....	2
Medicindgifter i et samfundsøkonomisk perspektiv?	2
Kan alle patienter behandles med samme opioid?	3
Hvad koster en opioidrotation.....	3
Sundhedsøkonomiske omkostninger ved morfin frem for oxycodon behandling	4
Patient etiske betragtninger	5
Oxycodon/Naloxon	6
Targin - forebygger opioidinduceret obstipation	6
Targin - analgetisk effekt	7
Targin - klinisk erfaring.....	7
Targin - et sundhedsøkonomisk rationelt alternativ	8
Targin – forventet lavt misbrugspotentiale	8
Opioidinduceret obstipation - effekt af supplerende lakserende behandling	9
Opioidinduceret obstipation - påvirker både smertebehandling og livskvalitet.....	10
Opioidinduceret obstipation - sundhedsomkostninger.....	10
Norspan depotplaster (buprenorfin)	11
Buprenorfin – kliniske egenskaber	11
Buprenorfin til den aldrende patient med vedvarende smerter	13
Oxycodon	16
<hr/>	
Bivirkninger.....	16
Metabolitter.....	17
Farmakodynamiske forskelle på oxycodon og morfin.....	17
Biotilgængelighed – per oral.....	18
Halveringstid, indsættende effekt og virkningsvarighed	18
Klinisk evidens ved brug af oxycodon	20
Generelt ved cancerrelateret smerte	20
Oxycodon ved cancerrelateret smerte	20
Postoperative smerter	21
Oxycodon ved postoperative smerter	21
Vedvarende smerter, herunder neurogene smerter	23
Litteraturliste	24

Behandling af smerter med stærke opioider

Konklusioner:

- Det vil koste det danske samfund mindst 21 mio. DKK mere om måneden at behandle patienter med depot morfin sammenlignet med depot oxycodon præparater.
- Udgifter til den medicinske behandling af smertepatienter udgør i midlertidig en meget begrænset del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske udgifter til smertebehandlingen.
- Farmakologisk er der forskel på opioider, hvilket gør, at effekt og bivirkningsprofil er uforudsigelig for den enkelte patient og fra patient til patient. Derfor kan alle patienter ikke behandles med samme opioid præparat og opnå den ønskede /optimale smertestillende effekt.
- Smertepatienter bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, for at sikre bedst mulig individuel behandling.

Medicinudgifter i et samfundsøkonomisk perspektiv?

Mere end 800.000 mennesker i Danmark, svarende til hver 5. dansker, plages af kroniske smerter, hvilket udgør en anseelig økonomisk byrde for det danske samfund og medfører meget store menneskelige omkostninger for patienter med kroniske smerter [1;2].

Samfundets udgifter til kroniske smertepatienter, har indtil nu været sparsomt undersøgt. I en ny svensk registerundersøgelse af 840.000 patienter med en diagnose relateret til kroniske smerter (DRCP), har smertespecialister og sundhedsøkonomer for første gang undersøgt de samfundsmæssige omkostninger relateret til patienter med langvarige smerter. SBU (Den Svenske Stats Institut for Medicinsk Teknologivurdering) har tidligere estimeret, at det svenske samfunds årlige omkostninger til kroniske smertepatienter var knap 90 milliarder SEK. Den nyeste undersøgelse viser dog, at dette tal er voldsomt underestimeret og, at udgifterne nærmere løber op i 300 mia. SEK årligt (svarende til 1% af Sveriges BNP). Af de 300 mia. SEK går over halvdelen (59%) af beløbet til indirekte omkostninger som sygefravær og førtidspension, efterfulgt af direkte omkostninger til lægebesøg (35%). Mindre end 1% går til ordination af smertestillende medicin [1]. Det bekræftes af flere andre uafhængige undersøgelser, at medicinudgifterne til behandling af patienter med kroniske smerter udgør en meget lille del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske omkostninger [2] [3].

Udgifter til den medicinske behandling af smertepatienter udgør en meget begrænset del (1-3%) af de samlede samfundsøkonomiske udgifter.

Kan alle patienter behandles med samme opioid?

Opioiderne udøver deres effekt via opioidreceptorer i såvel centralnervesystemet som i det perifere væv. Opioidreceptorerne i nerveenderne aktiveres, når opioiderne binder hertil, og derved igangsættes en række kaskader (f.eks. blokeres frigivelsen af en række forskellige smerte-neurotransmittere). De forskellige opioiders affinitet til de forskellige opioidreceptorer varierer markant, ligesom graden af aktivering af de forskellige cellulære kaskader veksler mellem opioiderne, når opioidet bindes til opioidreceptorerne. Forskellen i både affinitet og det indre cellerespons er relateret til de enkelte opioiders analgetiske såvel som uønskede effekter i kraft af hhv. smertelindring og bivirkninger hos den enkelte patient [4].

Opioidernes forskellige farmakokinetiske, farmakodynamiske såvel som farmakogenetiske egenskaber har betydning for det enkelte opioids kliniske effekt hos den enkelte patient. Et opioid kan have analgetisk effekt hos visse patienter, mens det i andre patienter med samme diagnose, kan medføre helt anderledes smertestillende respons. Udover variationen mellem individer, kan den effektive smertestillende dosis af et opioid også variere betydeligt mellem patienterne. Derfor må smertepatienter ofte rotere fra den initiale opioidbehandling til en anden, før de opnår tilfredsstillende smertelindring og acceptable bivirkninger [5;6]. Et netop publiceret Cochrane review bekræfter, at der ikke findes et enkelt analgetikum, der kan smertedække alle patienter [7].

Særligt den individuelle receptorprofil, som er genetisk bestemt hos den enkelte patient, menes at have betydning for den analgetiske effekt såvel som for graden af bivirkninger ved den enkelte opioidbehandling [8].

Den kliniske praksis bekræfter ligeledes, at der er forskel på alle opioider, idet effekt og bivirkningsprofil er uforudsigelig for den enkelte patient. Derfor kræver det ofte, at flere lægemidler skal prøves, før patienterne bliver indstillet på den for dem rette behandling, der giver maksimal smertestillende effekt med færrest mulige bivirkninger [6;7]

Udover, at det koster samfundet mange penge at behandle smertepatienter, er det tillige en tidskrævende opgave for klinikerne at varetage, da det er vanskeligt at forudsige effekt af smertebehandlingen og graden af bivirkninger hos den enkelte patient.

Farmakologisk er der forskel på opioider, hvilket gør, at effekt og bivirkningsprofil er forskellig fra patient til patient i klinisk praksis.
--

Hvad koster en opioidrotation

Opioidrotation, skift fra et opioid til et andet, er en kompleks opgave, der ikke lader sig gøre ved et enkelt besøg hos lægen. Processen med at få patienten roteret fra et opioid til et andet, kræver ofte en længerevarende plan, der skal justeres undervejs, ofte med store menneskelige og økonomiske omkostninger til følge. Oftest er det påkrævet, at opioidrotation varetages af en smertelæge. De mange besøg, som er et resultat af det

vanskelige i at finde netop det rigtige opioid til den individuelle patient, hos speciallæge og/eller egen læge, er en del af forklaringen på, hvorfor de årlige udgifter til lægebesøg i Sverige når op over 100 mia. SEK. [1].

Talrige undersøgelser understreger, at der er forskel på, hvor hyppigt smertepatienter er tvunget til at opioidrottere, afhængigt af hvilket opioid, de er startet på [1]. En registerundersøgelse med godt 63.000 patienter viser, at hvis patienter startes i behandling med langtidsvirkende morfin, er risikoen for, at patienten må opioidrottere i løbet af behandlingstiden på grund af manglende effekt eller bivirkninger, 19% højere, end hvis patienten startes i behandling med langtidsvirkende oxycodon (OxyContin) [9]. Undersøgelsen konkluderer, at en opioid rotation koster 7.213 SEK. Det understreges, at direkte ikke-medicinske udgifter samt indirekte udgifter er ekskluderet fra analysen.

En retrospektiv undersøgelse over 6 måneder med patienter med non-maligne smerter viste, at patienter i behandling med langtidsvirkende oxycodon havde 64% lavere risiko for opioidrotation, sammenlignet med patienter som blev behandlet med langtidsvirkende morfin. Denne undersøgelse viste ligeledes, at det var forbundet med signifikant højere sundhedsomkostninger for de patienter, som måtte opioidrottere sammenlignet med dem, som ikke var tvunget til at opioidrottere [10].

Opioidrotation er ressourcekrævende for behandlere, og derfor kan færre opioidrotationer give samfundsøkonomiske besparelser.

Sundhedsøkonomiske omkostninger ved morfin frem for oxycodon behandling

I ovennævnte registerundersøgelse opgøres ligeledes direkte udgifter til behandling af ikke-maligne kroniske smertepatienter i henholdsvis depot morfin og depot oxycodon (OxyContin).

Fra et samfundsøkonomisk perspektiv betyder det, at oxycodon depot præparater kan koste 12,25-22,40 SEK (10,18-18,66 DKK, kurs september 2011) mere pr. dag end depot morfin for at være omkostningsneutralt sammenlignet med morfin. De svenske medicinudgifter er sammenlignelige med priserne i Danmark. Årsagen til denne forskel er signifikant længere hospitalsindlæggelse samt flere konsultationer hos egen læge eller smertespecialist for morfin depot behandlede patienter sammenlignet med oxycodon depot behandling (tabel 7 [9]).

Den direkte sundhedsøkonomiske konsekvens ved at fjerne det generelle tilskud til OxyContin i Danmark, således at patienter i behandling med oxycodon skal roteres til morfin behandling, kan dermed beregnes. Hvis danske patienter skal roteres fra OxyContin til depot morfin, vil det medføre en meromkostning for det danske sundhedsvæsen.

Ifølge Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyse publiceret juli 2010 var der 69.315 patienter i oxycodon behandling i 2009. Skal disse patienter roteres til morfin bliver den reelle

omkostning for det danske sundhedsvæsen på mindst 21.168.801 DKK om måneden (69.315 patienter x 10,18 kr. x 30 dage) og højst 38.802.537 DKK om måneden (69.315 patienter x 18,66 kr. x 30 dage).

Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyse, der estimerer et årligt besparelspotentiale på 150 mio. DKK (svarende til 12,5 mio. DKK om måneden), medtager kun forskel i tabletpreiser, men ikke forskel i forbrug af sundhedsydelser. Medtages merforbrug af sundhedsydelser vil der ikke være en økonomisk gevinst, men derimod en yderligere udgift på mindst 21 mio. DKK om måneden.

Den reelle samfundsøkonomiske konsekvensanalyse bør inkludere alle relevante omkostninger, herunder også overførselsindkomster, inden der kan tages stilling til eventuel ændring af tilskudsstatus for lægemidlerne i N02A. Det sikres således, at omlægning af tilskudsstatus for opioiderne bliver samfundsøkonomisk rationelt.

Det vil koste det danske samfund mindst 21 mio. DKK mere om måneden at behandle patienter med depot morfin sammenlignet med depot oxycodon præparater.

Patient etiske betragtninger

Kroniske smertepatienter er en yderst sårbar patientgruppe, der ofte lever deres liv i et kronisk smertehelvede, hvor de risikerer at miste deres job, familie og ikke mindst lysten til at leve. Smertepatienter kan i dag ved at konsultere deres læge, blive behandlet med en række forskellige stærke smertestillende lægemidler uden at skulle tænke på, om det påvirker deres økonomi væsentligt. Disse patienter bør ikke fremover blive pålagt at skulle afgøre, om de har råd til at betale for andre lægemidler end lige netop det billigste stærke smertestillende lægemiddel.

~~Mere end hver 5. smertepatient mister deres job som følge af deres sygdom, hvilket gør smertepatienter til en økonomisk belastet patientgruppe [11]. Fjernes tilskud til depoterede opioider, risikerer man at stå med en patientgruppe, der ikke har råd til at behandle deres smerter. Få patienter ville have råd til at lægge f.eks. 200 kr. ud, mens en tilskudsansøgning om individuelt tilskud behandles. Intet menneske bør lide i smerter, fordi en enkelttilskudsansøgning, skal behandles. En økonomisk forskel på få kroner på medicin, bør ikke stå i vejen herfor.~~

Det skønnes, at op til 30% af patienter ikke har effekt eller har intolerable bivirkninger ved brug af morfin [12;13]. Samme andel kan ligeledes skønnes at være gældende for øvrige opioide lægemidler, hvorfor tilgang til en bred vifte af tilskudsberettigede opioider er nødvendig.

Smertepatienterne bør fortsat have adgang til et bredt udbud af tilskudsberettigede opioider, for at sikre den enkelte patient bedst mulig individuel behandling.

Oxycodon/Naloxon

Targin (oxycodon/naloxon) er godkendt til behandling af patienter med stærke smerter, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioidanalgetika. Opioidantagonisten naloxon modvirker opioidinduceret obstipation, idet oxycodons obstiperende virkning på opioidreceptorerne lokalt i mavetarm-kanalen blokeres.

Denne indikation er unik for Targin.

Targin bør bibeholde generelt klausuleret tilskud til *"Patienter med stærke opioidkrævende smerter, som samtidig har opioidinduceret obstipation"*, fordi:

- Patientgruppen i klausulen er let identificerbar i klinikken, hvilket sikrer, at kun de patienter, der har behov for Targin sættes i behandling.
- Targin er et rationelt behandlingsalternativ til denne patientgruppe.
- Targin er det eneste opioid, der modvirker opioid induceret obstipation.
- Samtidig behandling med laksantia kun er nødvendig hos få patienter i Targin behandling.
- Targin skønnes at have et lavt misbrugspotentiale.

Targin - forebygger opioidinduceret obstipation

Targin giver en såvel statistisk signifikant som klinisk relevant reduktion af opioidinduceret obstipation sammenlignet med oxycodon depottabletter (OxyContin). Forbedringen af mave-tarm funktionen sker allerede indenfor én uge og forbedres yderligere over tid [14;15]. Targin påfører således patienterne signifikant færre bivirkninger sammenlignet med konventionel opioidbehandling.

Naloxon-komponenten i Targin forebygger den opioidinducerede obstipation og er ellers inaktiv på grund af elimination via first pass metabolisme i leveren. Naloxon blokerer opioidreceptorerne lokalt i mavetarm-kanalen således, at oxycodon ikke virker obstiperende. Derfor kan op mod 84% af patienter i behandling med Targin opnå en normalisering af mavetarm-funktionen uden brug af laksantia og dermed undgå bivirkninger fra laksantia [16]. Laksantiabehandling forebygger ikke obstipation og er i mange tilfælde ikke en effektiv behandling af opioidinduceret obstipation. Laksantia medfører ydermere en lang række ubehagelige og til tider irreversible bivirkninger for patienterne [17].

Opioidinduceret obstipation er den hyppigst forekommende bivirkning ved opioidbehandling og rammer op mod 81% af alle patienter i behandling med opioider [1]. Modsat øvrige bivirkninger af opioid-behandling, udvikles der ikke tolerans til obstipation. Af samme årsag fremgår det af alle behandlingsvejledninger, i litteraturen samt af Sundhedsstyrelsens cirkulære herom, at alle patienter skal have ordineret laksantia fra første behandlingsdag med konventionelle opioider. Desværre er det langt fra alle

patienter, som lider af opioidinduceret obstipation, der er sufficient behandlede herfor - selv med supplerende behandling med flere forskellige laksantia [1;2].

Targin forebygger opioidinduceret obstipation, og dermed kan behandling med laksantia undgås hos op mod 84% af patienterne.

Targin - analgetisk effekt

Targin har samme analgetiske effekt som oxycodon depottabletter (OxyContin) [18] og har dermed analgetisk effekt via κ - og μ -opioidreceptorer i centralnervesystemet og i de perifere væv. Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertetyper (nociceptive, neurogene og viscerale) [19].

Biotilgængeligheden af oxycodon og naloxon er grunden til Targin's forudsigelige analgetiske effekt.

Targin (oxycodon/naloxon)	Biotilgængelighed
Oxycodon	60-87%
Naloxon	højst 3%

Oxycodons høje biotilgængelighed på 60-87% medfører en forudsigelig analgetisk effekt, med minimal intra- og intervariabilitet [20]. Dette er ikke gældende for eksempelvis morfin, hvis biotilgængelighed er 20-40% [21].

Administreret oralt undergår naloxon en omfattende first-pass metabolisme (minimum 97%), hvorfor den systemiske biotilgængelighed er ubetydelig. Dermed udøves naloxons antagonistiske effekt udelukkende lokalt i mave-tarm-kanalen, og den analgetiske effekt af oxycodon påvirkes således ikke.

~~Targin har samme analgetiske effekt som oxycodon depottabletter (OxyContin). Oralt administreret naloxon i Targin påvirker ikke den analgetiske effekt.~~

Targin - klinisk erfaring

De kliniske fordele af Targin vises i to randomiserede dobbeltblindet fase III undersøgelser over 12 måneder. Undersøgelserne dokumenterer, at ved at omstille patienterne til behandling med Targin, blev deres mave-tarmfunktion normaliseret (målt på den validerede skala Bowel Function Index (BFI) [22]), ligesom forbruget af laksantia blev markant reduceret [23;24]. I langtidsbehandling med Targin kunne 84% af patienterne klare sig helt uden brug af laksantia. De resterende 16% af patienterne havde behov for lakserende behandling (8,7% af disse var i regelmæssig lakserende behandling og knap 8% p.n. behandling). Det er uvist, om disse 8,7% var obstiperede af anden årsag end opioidinduceret obstipation inden behandlingen med Targin blev initieret [25]. Dette er imidlertid ikke usandsynligt, da 10-20% af befolkningen lider af idiopatisk obstipation [26;27].

En eksplorativ undersøgelse har belyst, hvorvidt patienter med moderate til stærke cancersmerter oplever færre gastrointestinale bivirkninger i behandling med Targin. Der blev målt på BSFS (Bristol Stool Form Scale), BFI (Bowel Function Index) og PGIC (Patient Global Impression of Change). Targin gav klinisk signifikant forbedring på alle målepunkter sammenlignet med oxycodon-behandlede patienter [23].

Et stort observationsstudie med 7.836 patienter med stærke smerter i behandling med Targin dokumenterer ligeledes effekt af Targin i den kliniske hverdag. Resultaterne viser både en markant forbedret livskvalitet samtidig med signifikant mindre kvalme, abdominale smerter og svimmelhed [28]. For patienter i tidligere behandling med fentanyl plaster (n=563) er der ved skift til Targin ligeledes vist bedre smertedækning og signifikant færre mave-tarm relaterede gener, som kvalme, svimmelhed og nedsat appetit [29].

Targin er det eneste opioid, hvor der er gennemført randomiserede kliniske undersøgelser med reduktion af opioid induceret obstipation som primært endpoint. Ud fra dokumentation er det derfor rationelt, at Targin bibeholder generelt klausuleret tilskud til patienter med opioid induceret obstipation.

Det er dokumenteret såvel i kliniske undersøgelser som i observationsstudier, at Targin har en gunstigere bivirkningsprofil end konventionelle opioider. I klinikken er normalisering af mavetarm-funktionen påvist at forbedre livskvaliteten og at give færre bivirkninger som kvalme, abdominale smerter og svimmelhed.

Targin - et sundhedsøkonomisk rationelt alternativ

De sundhedsøkonomiske omkostninger ved behandling med Targin sammenlignet med andre stærke opioider er undersøgt i en prospektiv, observationsundersøgelse over 12 måneder med patienter med kroniske rygsmerter (N=1.013). Undersøgelsen viste, at ~~Targin gav bedre resultater, hvad angik såvel smerteintensitet, daglig livskvalitet som tarmfunktion.~~ Targinbehandlingen var ydermere forbundet med lavere omkostninger, både hvad angik direkte og indirekte omkostninger. Targin er sammenlignet med andre stærke opioider mere omkostningseffektiv og muliggør en besparelse på ca. 370 Euro per patient i løbet af 1 år [30].

Targin har veldokumenteret effekt til behandling af stærke smerter og forebygger samtidig opioidinduceret obstipation. Targin er et omkostningseffektivt alternativ til konventionelle opioider.

Opioidinduceret obstipation - effekt af supplerende lakserende behandling

Symptom lindrende behandling med lakserende midler er obligatorisk fra opioidbehandlingens start [32-35]. Paradoksalt nok frarådes langtidsbehandling med laksantia generelt [17;32]. Obstipation forårsaget af opioider behandles oftest med flere laksantia samtidigt for at opnå tilstrækkelig effekt. Ud over manglende effekt ses der ofte bivirkninger ved brug af laksantia, herunder udspilet/oppustet mave, diarré, mavesmerter og mavekramper.

Laksantia, som i dag er førstevalg til symptomlindring af opioidinduceret obstipation, behandler ikke den opioidreceptor-medierede mekanisme i mavetarm-kanalen, der fører til mavetarm-dysfunktion [23]. Intet laksantium vil adressere alle elementer af mavetarm-dysfunktionen forårsaget af opioider. Et specifikt laksantium vil typisk enten kun virke på tarmmotilitet eller have en osmotisk effekt [36].

Et Cochraine review over behandling af obstipation hos palliative patienter viste, at alle laksativa havde begrænset effekt. Forfatterne konkluderede, at behandling af obstipation hos palliative patienter er baseret på utilstrækkelig dokumentation [37].

Laksantia adresserer ikke opioidinduceret obstipation og dokumentationen af effekten af laksantia vurderes at være utilstrækkelig.

Opioidinduceret obstipation - påvirker både smertebehandling og livskvalitet

Svær opioidinduceret tarmdysfunktion reducerer effekten af smertebehandlingen med 30% [38]. Ydermere medfører opioidinduceret obstipation i sig selv abdominalsmerter. Desuden påvirker opioidinduceret obstipation patienternes dagligdag, aktivitetsniveau og arbejdsevne [39-42]. Patienter med opioidinduceret obstipation har forringet livskvalitet i forhold til patienter uden opioidinduceret obstipation, hvilket er påvist med det sygdomsrelaterede livskvalitetsmål EQ-5D (0,31 vs. 0,65) [43].

Opioidinduceret obstipation - sundhedsomkostninger

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) angiver, at omkostninger til laksantia er 3-8 kr. pr. dag [44]. Hertil skal lægges omkostninger i form af øget ressourceforbrug i sundhedsvæsenet, herunder hyppige kontakter til den praktiserende læge med henblik på ordination af laksantia inkl. titrering af disse samt i svære tilfælde henvisning til speciallæger eller hospitalsindlæggelser [39-42;45;46]. Derudover kommer diverse håndkøbsmedicin, som ikke registreres, og som kan komplicere den medicinske behandling yderligere.

I Danmark er der endnu ikke udarbejdet analyser af omkostninger til behandling af opioidinduceret obstipation, men undersøgelser fra bl.a. Tyskland viser, at omkostningerne til behandling af opioidinduceret obstipation i 2007 udgør 3.346,00-5.179,04 Euro pr. patient per år, svarende til 68,00 -105,00 DKK per dag [47].

En amerikansk analyse på baggrund af 237.447 patienter konkluderer desuden, at den økonomiske byrde fra gastrointestinale bivirkninger ved opioidbehandling er signifikant. Analysen angiver, at reduktion i gastrointestinale bivirkninger vil kunne give markante besparelser for sundhedsvæsenet [48]. Det er ligeledes vist, at patienter med opioidinduceret obstipation oftere har behov for opioidrotation, hvilket er en medvirkende årsag til at disse patienter ud fra et sundhedsøkonomisk perspektiv er væsentlig dyrere.

Opioidinduceret obstipation er en sundhedsøkonomisk byrde i form af ressourceforbrug og udgifter til lakserende behandling.

Norspan depotplaster (buprenorfin)

Norspan depotplaster er godkendt til behandling af vedvarende non-maligne, moderate smerter.

Norspan bør bibeholde generelt tilskud, da:

- Det er det eneste opioidpræparat, der kan døgndoseres så lavt.
- Det er det eneste lægemiddel, der har en 7 døgns kontinuerlig smertelindring.
- Farmakokinetikken ikke ændres hos den ældre patient eller patienten med nyreinsufficiens.
- Det er veltolereret også hos den ældre smertepatient.

Norspan er en transdermal smertebehandling. Norspan findes i 3 lave døgndækkende styrker: 5 mikrog/t, 10 mikrog/t og 20 mikrog/t. Ingen andre svage eller stærke opioider, kan doseres så lavt i døgndækkende doser. I klinisk praksis er dette særlig relevant for den ældre smertepatient, der er sårbar over for bivirkninger – særlig konfusion – og, som ofte kun kræver en lav opioid dosis for at opnå en tilstrækkelig smertelindrende effekt. Behandling af vedvarende moderate smerter med NSAID-præparater er oftest kontraindiceret til den ældre patient, hvor Norspan er et sikkert behandlingsalternativ, når paracetamol ikke længere er tilstrækkelig.

Norspan er den ideelle "go low go slow" smertebehandling.

Norspan giver stabil smertestillende effekt i 7 døgn uden plasterskift. Ingen andre smertestillende lægemidler er udviklet i en sådan formulering. Depotplasteret gør, at ~~buprenorfin varierer minimalt i plasmakoncentration, og derved mindskes risikoen for~~ opioidrelaterede bivirkninger og overdosering [49]. Behandlingskompliance øges således, hvilket er en vigtig faktor, særlig hos den ældre patient [50]. Ydermere mindskes ressourceforbruget for hjemmeplejen og lignende offentlige behandlingsinstitutioner med hensyn til medicinadministration og risiko for medicinadministrationsfejl.

Transdermal smertebehandling giver stabil smertestillende effekt, øger compliance og minimerer medicin håndteringsomkostninger.

Buprenorfin – kliniske egenskaber

Norspan indeholder buprenorfin. Buprenorfin er et opioid med en særlig receptorprofil, som adskiller sig fra andre opioider, der anvendes i klinikken, både med hensyn til sikkerhed og toleranceudvikling [51].

Buprenorfin virker i praksis som en ren μ -opioidreceptor agonist [52] og har derfor intet loft ("ceiling") for den analgetiske effekt [53]. Dette betyder, at buprenorfin kan titreres til smertestillende effekt, som gældende for de øvrige stærke opioider [54]. Buprenorfin kan

ligeledes kombineres med rene μ -opioid agonister og derved tilføje en additiv smertelindrende effekt [55;56]. Patienter i transdermal buprenorphin behandling kan derfor også forblive i buprenorphin behandling ved generel anæstesi under operation, uden at den analgetiske effekt kompromitteres [57].

Buprenorphin kan kombineres med rene μ -opioidreceptor agonister

Buprenorphin har desuden affinitet til de andre opioidreceptorer (kappa og delta), hvor buprenorphin udøver antagonist effekt. Disse forhold tilskrives klinisk at være årsagen til at buprenorphin er mindre afhængighedsskabende end rene μ -opioidagonister, da der kun er begrænset euforiserende effekt af buprenorphin [58;59]. Ny pågående forskning angiver, at buprenorphins metabolit, norbuprenorphin, har affinitet til delta-receptorerne. Denne affinitet menes at forklare buprenorphins analgetiske effekt på særligt knoglesmerter [60;61]. Denne forskning, kan få klinisk betydning for de – ofte ældre - patienter, der lider af knoglesmerter f.eks. som følge af osteoarthrose.

Ligeledes synes buprenorphins receptorprofil at forklare den begrænsede risiko for respirationsdepression [52;54;62]. Selv ved ekstrem overdosering med buprenorphin vil respirationsdepression kun udvikle sig i ukritisk grad [63], hvilket differentierer buprenorphin fra andre rene μ -opioid agonister [62].

Toleransudvikling ved behandling med buprenorphin synes at være mindre end ved andre opioider, både ved kort- og langtidsbehandling [62;64].

Buprenorphin udviser ligeledes en antihyperalgetisk effekt set i forhold til de fleste øvrige klinisk anvendte μ -receptoragonister [65]. Buprenorphins aktive metabolit, ~~norbuprenorphin, tilskrives den anti-hyperalgetiske effekt udover den analgetiske effekt~~ ved knogleassocierede smerter.

Buprenorphins høje affinitet til μ -opioid receptorerne gør, at abstinenssymptomer ikke er frekvente efter ophør af behandling med Norspan, selv efter langvarig behandling. Såfremt abstinenssymptomer skulle forekomme, er de relativt moderate sammenlignet med det, man ser efter ophør af behandling med øvrige opioider [59;62]. Norspan gør det således nemmere for klinikerne at seponere opioidbehandlingen, når smerten ikke længere er opioidkrævende.

Buprenorphin har flere klinisk relevante fordele sammenlignet med øvrige opioider, heriblandt mindre risiko for afhængighed, begrænset risiko for respirationsdepression, lav forekomst af abstinenssymptomer ved seponering samt antihyperalgetisk effekt.

Buprenorphin til den ældre patient med vedvarende smerter

Vedvarende smerter hos den ældre befolkning er et væsentligt og voksende problem.

Farmakokinetiske og metaboliske ændringer i forbindelse med stigende alder gør ældre sårbare over for bivirkninger, som ofte er forbundet med smertestillende præparater, selv ved relativt lave doser. Ligeledes er graden af polyfarmaci stigende i denne aldersgruppe, i kraft af flere samtidige aldersbetingede lidelser, der kræver medicinsk behandling. Risikoen er særlig stor hos patienter over 65 år, hvor der er set interaktioner hos 80% af patienterne over 65 år [66]. Derfor udgør behandlingen af vedvarende smerter i denne voksende befolkningsgruppe en konstant udfordring [51].

Langt de fleste smertestillende præparater frarådes eller anbefales med forbehold til ældre patienter. Dette er ikke tilfældet for Norspan.

Paracetamol kan give leverpåvirkning [67], og en nyere undersøgelse dokumenterer, at forekomsten af mave-tarm-gener, som dyspepsi og diarre, forekommer på samme niveau som for NSAID-behandling hos den ældre patientgruppe. NSAID frarådes generelt til den ældre patient med vedvarende smerter, på grund af den øgede risiko for ulcus samt risiko for kardiovaskulære hændelser [68]. Endelig har antidepressiva, særligt med noradrenerg virkning, begrænset anvendelighed til ældre som følge af forekomsten af bivirkninger, især sedation og antikolinerge virkninger, som konfusion [69].

Ovenstående dokumenterer, at non-opioid behandling er problematisk til den ældre patient med vedvarende smerter, hvorfor opioiderne spiller en nødvendig rolle i behandling heraf. Desværre er der ligeledes forbehold ved at behandle med svage opioider, på grund af den negative effekt på patienternes kognition, bl.a. i form af konfusion [7;70]. Ligeledes disponerer de svage såvel som stærke opioider i højere doser for antikolinerge reaktioner [71], hvorfor lavest mulige opioiddoser bør tilstræbes hos den ældre patient.

Ved smertebehandling til den ældre patient, skal der bl.a. tages højde for:

- At ikke-opioid behandling kan være problematisk.
- At lægemidlernes farmakokinetik og metabolisering ændres sammenlignet med den yngre patient.
- Polyfarmaci og lægemiddelinteraktioner.
- Øget risiko for konfusion og antikolinerge reaktioner, der bl.a. påvirker gangfunktionen.

Særligt til den ældre patient med vedvarende moderate smerter er buprenorphin depotplaster i lave styrker et særdeles hensigtsmæssigt valg. Buprenorphin har en favorabel sikkerhedsprofil bl.a. i form af færre CNS bivirkninger, herunder konfusion [72].

Buprenorphin depotplaster er ligeledes for ganske nylig undersøgt i en population af ældre patienter med demens. I denne patientgruppe viser behandling med Norspan også klare fordele i behandlingen af moderate vedvarende smerter [73].

Størstedelen af ældre har desuden nedsat nyrefunktion, da nyrefunktionen aftager efter 40-års-alderen. Buprenorphin er et særlig hensigtsmæssigt og sikkert valg til denne patient population, da buprenorphin kan anvendes til patienter med nyreinsufficiens uden dosisjustering [59;64;74;75]. Buprenorphin udskilles primært via fæces og risikoen for akkumulering er lille [54]. Denne fordel mindsker ligeledes risikoen for CNS-relaterede bivirkninger.

Norspan depotplaster kan ligeledes anvendes til patienter i dialysebehandling [54].

Buprenorphin kan anvendes til patienter med nyreinsufficiens uden dosisjustering.

Ny dokumentation bekræfter, at buprenorphins farmakokinetik ikke ændres hos den ældre patient, selv hos patienten over 75 år [76]. Derfor kan buprenorphin også bruges til behandling af moderate smerter hos den meget gamle og skrøbelige patient.

Buprenorphin kan ligeledes anvendes til patienter med mild/moderat nedsat leverfunktion, uden dosisjustering. Patienten bør dog kontrolleres omhyggeligt under behandlingen. Ved alvorlig nedsat leverfunktion bør anden behandling overvejes [59].

Buprenorphin har lav risiko for lægemiddelinteraktioner sammenlignet med eksempelvis morfin og tramadol [35] [6]. Dette er væsentligt idet den ældre smertepatient ofte er i behandling med flere forskellige lægemidler for flere kroniske aldersrelaterede lidelser samtidig, hvorved risiko for eventuelle lægemiddelinteraktioner øges [77].

Der er en minimal risiko for lægemiddelinteraktioner ved behandling med buprenorphin.

Den kliniske betydning af opioidernes påvirkning af immunsystemet er langt fra endeligt afdækket, men forskellige forskningsprojekter har dokumenteret at opioidinduceret svækkelse af immunsystemet kan have en negativ påvirkning af forskellige sygdomsprocesser, såsom bakteriel og viral infektion samt cancer [78]. Buprenorphin påvirker ikke immunsystemet [52;72] og differentierer sig derved markant fra både morfin og fentanyl, som begge har vist at svække immunsystemet [72].

Buprenorphin påvirker ikke immunsystemet.

Der er behandlingsmæssige fordele ved at anvende buprenorphin smerteplaster til ældre, der lider af moderate vedvarende smerter, også ift. dosering og daglig brug (nem påsætning/fjernelse, fleksibel dosering, stabil analgesi i 7 dage samt psykologiske fordele, i form af mindre sygeliggørelse), hvilket kan betyde en forbedring af compliance for denne patientgruppe [79].

Transdermal smertebehandling giver fordele sammenlignet med andre administrationsformer, i kraft af mindre risiko for bivirkninger og øget kvalitet af analgesien, på grund af stabil plasmakoncentration. Transdermal behandling giver en jævn stigning i plasmakoncentration ved start og indtil konstant plasmakoncentration opnås. Faktorer, der mindsker risikoen for bivirkninger samt minimal brug af p.n. analgetika, dvs. mindre polyfarmaci [80].

Bedre compliance som følge af lavere indtag af tabletter medfører ligeledes, at patienterne oplever en mindre sygeliggørelse og har en højere livskvalitet ved brug af transdermal behandling [52;80].

Den transdermale administration er en fordel ved langtidsbehandling, da det er nemt at håndtere, giver øget patient-compliance samt er omkostningseffektivt [79]

De særlige og mange gunstige egenskaber for Norspan i forhold til den ældre patient [79], bekræftes også i forbruget i Danmark, som tydeligt viser, at præparatet næsten udelukkende anvendes til patienter fra 60 år og opefter [81].

Buprenorphin smerteplaster giver mange og store kliniske fordele for den ældre patient, der lider af moderate vedvarende smerter .
--

Oxycodon

Oxycodon (OxyContin, OxyNorm (Injektions- og infusionsvæske, kapsler og oral opløsning) og OxyNorm Dispersa) er godkendt til behandling af moderate til stærke, vedvarende smerter, der ikke responderer på non-opioide analgetika.

Oxycodon (OxyContin, OxyNorm) bør bibeholde generelt tilskud, fordi:

- Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertetyper i modsætning til morfin.
- Oxycodon har en forudsigelig analgetisk effekt med minimal intra- og intervariabilitet i forhold til morfin, hvilket øger sandsynligheden for korrekt dosering til den enkelte patient.
- Oxycodon giver hurtigere smertestillende effekt, færre bivirkninger og hurtigere mobilisering efter eksempelvis operative indgreb i forhold til morfin.
- Anvendelsen af oxycodon, ifølge Lægemiddelstyrelsens forbrugsanalyser, primært er i de laveste doser af små pakningsstørrelser, dvs. korte behandlingsforløb som følge af post-operative indgreb.

Oxycodon er en semisyntetisk ren opioid-agonist med særlig affinitet til my-opioidreceptorer samt affinitet til kappa- og delta-opioidreceptorer [82]. Dette differentierer oxycodon fra morfin, som udelukkende er en ren my-opioidreceptor-agonist [83].

Oxycodon har vist at have god smertestillende effekt på moderate til stærke smerter og har dokumenteret effekt på alle smertekvaliteter (somatiske, viscerale og neuropatiske smerter)[84].

~~Opnåelse af sufficient analgetisk effekt af stærke opioider, f. eks. oxycodon og morfin, er et spørgsmål om titrering af dosis til ønsket smertestillende effekt. Der er dog en række forskelle, såsom frekvensen og arten af bivirkninger, der kan være af stor klinisk betydning for patienterne.~~

Der er vist at være en differentieret effekt af opioider i forskellige væv [36]. Ved ækvieffektive doser efter eksperimentelt induceret hyperalgesi er det påvist, at oxycodon giver signifikant bedre smertelindring i hud, muskler og viscera sammenlignet med morfin [85].

Bivirkninger

Bivirkninger ved opioidbehandling er subjektive og uforudsigelige ved behandlingen af den enkelte patient på grund af såvel intra- som interindividuelle forskelle [84;86], eksempelvis smertetype, alder, køn, race, nyre- og leverfunktion [87-89].

Udfordringerne ved at påvise forskelle mellem opioiders bivirkningsprofil skyldes primært, at der i dag ikke findes validerede måleredskaber, der er designede til at vise disse forskelle. Undtagelsen er måleredskaber til vurdering af forekomst af obstipation (PAC-SYM og BFI) [22]. Dog har kliniske undersøgelser af cancer patienter med stærke smerter vist, at oxycodon sammenlignet med morfin giver signifikant mindre hudkløe[90] samt ingen hallucinationer [91;92]. Desuden er der i flere kliniske forsøg påvist signifikant mindre kvalme og opkastning med oxycodon sammenlignet med morfin [91;93;94].

Erfaringer fra klinikken bekræfter, at oxycodon generelt tolereres bedre end morfin, hvilket bl.a. kan have betydning for mobilisering af patienter efter større operationer og færre rotationer med oxycodon.

Metabolitter

Oversigt over metabolitter

Oxycodon	Klinisk relevante metabolitter	ingen
	Ikke klinisk relevante metabolitter	Noroxycodon Oxymorphon
Morfin	Klinisk relevante metabolitter	Morfin-3-glukoronid (M3G) Morfin-6-glukoronid (M6G)

Oxycodon har to metabolitter – oxymorphon og noroxycodon. Ingen af disse er klinisk relevante og akkumuleres ikke[95-98].

Morfin har to hovedmetabolitter – M3G og M6G. Begge akkumuleres og mens M6G er analgetisk aktiv, formodes M3G at være neurotokisk [99] og give allodyni, hyperalgesi og myokloni [99]. Morfins aktive metabolitter er adskillige gange mere potente end morfin selv [99;100]. Behandling med morfin medfører risiko for bivirkninger direkte forårsaget af de aktive metabolitter – især hos patienter med nedsat nyrefunktion, da metabolitten M3G akkumuleres i højere grad hos disse patienter.

Den analgetisk aktive metabolit M6G, hvis halveringstid er længere end for morfin, gør det vanskeligere at identificere den rette dosis til den enkelte patient. Denne udfordring kan være vanskelig at håndtere i forbindelse med dosisjustering og seponering af morfin. Det er endvidere vist, at metabolitten M6G er forbundet med en mere udtalt grad af respirationsdepression sammenlignet med morfin [101].

Oxycodon har ingen klinisk relevante, aktive metabolitter. Morfin har to metabolitter, der er klinisk relevante med henholdsvis analgetisk effekt og neurotokisk effekt.

Farmakodynamiske forskelle på oxycodon og morfin

Nedenfor er en kort gennemgang af oxycodons farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber sammenholdt med morfin.

Biotilgængelighed – per oral

Biotilgængelighed (p.o.)

Lægemiddel	Biotilgængelighed (p.o.)
Oxycodon	60-87%
Morfin	20-60%

Oxycodons perorale biotilgængelighed på 60-87%, giver en forudsigelig analgetisk effekt, med minimal variation fra patient til patient [20]. I praksis betyder dette, at klinikerne kan være sikre på, at patienten får den forventede effekt af den administrerede dosis.

Morfins biotilgængelighed ved oral administration på 20-60% [102] medfører stor intervariabilitet [20]. Klinisk betyder det, at en så stor variation i patientens morfinoptagelse, kan vanskeliggøre en optimal smertebehandling ved start af morfinbehandling, da man af sikkerhedsmæssige grunde vil være nødsaget til at starte på en analgetisk insuffICIENT morfin dosering, for ikke at overdosere den enkelte patient. Først derefter kan dosis titreres til den rette smertestillende effekt er nået. I klinisk praksis går der således længere tid, inden patienten er smertedækket, end hvad der er gældende for behandling med oxycodon.

Halveringstid, indsættende effekt og virkningsvarighed

Depottabletter (OxyContin)

Virkningsvarighed og indsættende effekt.

Lægemiddel	Virkningsvarighed	Indsættende effekt
Oxycodon depottabletter (OxyContin)	12 timer [21;103]	Inden for 45 minutter [21;103]
Morfin depottabletter	12 timer [104]	Inden for 60-90 min [104]

Forskelle i tid til indsættende effekt, skyldes primært opbygningen af depotsystemerne. OxyContin's depotsystem er bifasisk og designet således, at ca. 30% af det aktive stof frigives og er tilgængeligt inden for 45 min. De resterende ca. 70% af det aktive stof frigives jævnt over de følgende ca. 12 timer. OxyContin's maksimale plasmakoncentration opnås efter 3 timer. Dette er ikke tilfældet for morfin depotpræparater, der opnår maksimal effekt efter 2-6 timer [104].

Tid til steady state.

Lægemiddel	Tid til steady state
Oxycodon depottabletter (OxyContin)	Inden for 24 timer
Morfin depottabletter (Contalgin)	72- 120 timer*

* Værdien bygger på et begrænset antal case reports, da ingen kliniske forsøg er publiceret.

Den tid, det tager at opnå konstant plasmakoncentration i blodet, er afgørende for, hvor hurtigt en patient kan titreres til en højere dosis. Da der opnås steady state med oxycodon inden for 24 timer [105], kan OxyContin titreres dagligt til optimal effekt opnås.

For morfins depotformulering er det derimod ikke undersøgt, hvornår den enkelte patient opnår konstant plasmakoncentration og derved kan titreres til en højere dosis, hvis nødvendigt. På baggrund af et begrænset antal case reports [106;107] synes tid til konstant plasmaniveau at tage mellem 3 og 5 dage. Dvs. at man reelt først bør dosistitere depot morfin på 3.-5. dagen, for at hindre risiko for overdosering.

Der er et meget begrænset antal kontrollerede undersøgelser af depot morfins egenskaber. I praksis ses udfordringer ved at bruge morfin depotpræparater, særligt ved behandling af svære postoperative smerter, da en for høj dosis morfin depotpræparat vil føre til en overdosering med deraf følgende bivirkninger, mens en for lav analgetisk dosis af morfin depotpræparat vil give et langt større forbrug af hurtigtvirkende opioider p.n end hensigtsmæssigt. Et Cochrane review fra 2010 konkluderer ligeledes, at evidensen for morfin er meget begrænset set i forhold til omfanget af forbruget af morfin [108].

Hurtigtvirkende formuleringer (OxyNorm kapsler, Dispersa og oral opløsning)

Virkningsvarighed og indsættende effekt.

Lægemiddel	Virkningsvarighed	Indsættende effekt
Oxycodon	6 timer	Inden for 30 minutter [21]
Morfin	4 timer	Inden for 60 minutter [102]

En virkningsvarighed på 6 timer for oxycodon kapsler (OxyNorm) og en indsættende effekt inden for 30 minutter betyder, at OxyNorm skal doseres 4 gange i døgnet for at opnå en døgndækkende analgetisk dosis [21]. OxyNorm har således visse administrations- og compliancemæssige fordele sammenlignet med morfin tabletter. Morfin tabletter skal doseres 6 gange i døgnet (virkningsvarighed 4 timer), og begyndende indsættende effekt ses indenfor 1 time [102]. Patienter i behandling med OxyNorm skal således ikke vækkes om natten for at blive medicineret. Dermed opnår patienterne en bedre søvnkvalitet, hvilket er en afgørende faktor for en optimal smertebehandling.

I.v. formulering

Indsættende effekt

Lægemiddel	Tid til indsættende effekt
Oxycodon i.v.	5-8 minutter [107]
Morfin i.v.	5-30 minutter [109-112]

OxyNorm injektionsvæske har en hurtigt indsættende effekt (5-8 minutter ved intravenøs administration) [107]. For morfin administreret intravenøst er der rapporteret en langsommere og meget varierende indsættende effekt (fra 5 min til 30 min. [109-112]).

I en undersøgelse udført på patienter med postoperative viscerale smerter fandt man, at den gruppe, der fik oxycodon i.v. væsentligt hurtigere blev smertedækket, og at patienterne derudover havde brug for mindre mængde opioid for at opnå smertefrihed, sammenlignet med de patienter, der havde fået morfin i.v. Forskellen er klinisk relevant [113].

En anden undersøgelse bekræfter ligeledes, at morfin administreret intravenøst virkede signifikant mere sederende sammenlignet med oxycodon administreret intravenøst [92].

De farmakodynamiske forskelle mellem morfin og oxycodon har betydning for den kliniske smertebehandling.

Klinisk evidens ved brug af oxycodon

Oxycodon har dokumenteret effekt på alle smertekvaliteter (somatiske, viscerale, neuropatiske smerter) [19]. Nedenstående data er eksempler på kliniske forskelle, der er fundet mellem oxycodon og morfin. Alle data er baserede på resultater fra dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser.

Generelt ved cancerrelateret smerte

Smerte er det symptom, som cancer patienter frygter mest. Op til 75% af alle cancer patienter oplever at have smerter [6], som giver nedsat livskvalitet. I behandlingen af cancer patienter, er det derfor vigtigt at sikre en effektiv smertebehandling. Den cancerrelaterede smerte er dynamisk med varierende smerteintensitet og hyppige smertegennembrud.

Oxycodon ved cancerrelateret smerte

Cancerrelaterede smerter kan indeholde komponenter af alle smertetyper (nociceptiv, neurogen og/eller visceral). Oxycodon er veldokumenteret til behandling af cancersmerter, og alle sammenlignende undersøgelser med cancerpatienter, hvor den analgetiske effekt var det primære endepunkt viser, at den smertelindrende effekt af oxycodon og morfin er sammenlignelig [90-92;114].

Da der altid titreres til analgetisk effekt i sammenlignende undersøgelser, er det mere relevant at sammenligne forskelle i bivirkningsprofilen mellem oxycodon og morfin. Sammenlignet med morfin giver oxycodon ingen hallucinationer [90;114] samt signifikant mindre hudkløe [114] hos cancerpatienter. Der er ligeledes i flere kliniske undersøgelser påvist signifikant mindre kvalme og opkastning med oxycodon sammenlignet med morfin [91;115;116].

Oxycodon tolereres bedre sammenlignet med morfin af cancerpatienter med svære smerter.

Det er ligeledes vist, at cancerpatienter, der blev behandlet med peroral morfin som første opioid og skiftede til peroral oxycodon på grund af manglende effekt eller bivirkninger,

oplevede færre bivirkninger og signifikant bedre smertelindring [117] samt et bedre behandlingsresultat [6].

De fleste cancerpatienter lider af mere end én smertetype samtidig. Oxycodon har veldokumenteret effekt ved somatiske smerter[19], og oxycodon er desuden det opioid, som er bedst dokumenteret til behandling af neuropatiske smerter [118-122]. Endelig har flere undersøgelser vist, at oxycodon giver en signifikant bedre lindring af viscerale smerter sammenlignet med morfin [123;124].

Oxycodon behandler alle smertetyper, som ses ved cancerrelateret smerte.

Postoperative smerter

Det er velkendt, at patienter med svære postoperative smerter senere kan udvikle kroniske vedvarende smertetilstande, såfremt de ikke smertebehandles tilstrækkeligt i den akutte fase. Den eksakte hyppighed er dårlig belyst, men nyere prospektive undersøgelser samt registerundersøgelser fra kirurgiske databaser viser, at kroniske postoperative smerter forekommer med en frekvens på 10-50% af alle operationer uafhængigt af operationens omfang [93]. Der foretages årligt mere end 1,6 millioner operative indgreb i Danmark. Dette tal har været jævnt stigende gennem de seneste år [125]. Forbruget af opioider til behandling af moderate til stærke postoperative smerter er således steget i takt hermed. Reelt udgør smertebehandling en meget lille promille af de totale udgifter hertil. Eksempelvis koster en patientbehandling ved knæalloplastik ca. 70.000 kr. og smertebehandling med OxyContin til hele forløbet koster ca. 150 kr.

Oxycodon ved postoperative smerter

Postoperative smerter kan indeholde komponenter af alle smertetyper (nociceptiv, neurogen og/eller visceral). Nedenstående er en gennemgang af evidensen for oxycodon til behandling af postoperative smerter.

Oxycodon depottablet (OxyContin) er sammenlignet med epidural morfin. Postoperativ mobilisering var hurtigere, og medicinomkostningerne var lavere hos patienter i oxycodonbehandling sammenlignet med epidural morfin behandling [94].

Oxycodon depottabletter (OxyContin) er sammenlignet med oxycodon hurtigtvirkende tabletter (OxyNorm) hos patienter med moderate til svære smerter efter gynækologisk eller abdominal kirurgi. OxyContin havde en hurtig indsættende effekt (1 time) og en længerevarende smertelindring (12 timer). Denne kombination af hurtig indsættende virkning samt lang virkningsvarighed giver patienterne bedre compliance og forbedret nattesøvn [21]. Specielt søvnkvalitet er stærkt korreleret med tid til heling efter operation, mobilisering samt reduceret risiko for udvikling af kroniske smerter. Også af denne grund giver det heller ikke mening – hverken etisk eller økonomisk – at anvende et morfin IR regime (6 gange i døgnet), hvor patienterne skal vækkes om natten.

I en dobbeltblindet, parallelgruppe, single dosis undersøgelse er oxycodon i.v. sammenlignet med morfin i.v. hos patienter efter laparoskopisk hysterektomi. Undersøgelsen viste en signifikant bedre smertelindring og mindre sedering af oxycodon sammenlignet med morfin i.v., ligesom der blev anvendt signifikant lavere doser oxycodon end tilsvarende ækvieffektive doser af morfin [126].

En klinisk undersøgelse med abdominalkirurgiske patienter viste, at signifikant lavere doser af oxycodon i.v. sammenlignet med morfin i.v. gav samme analgetiske effekt, samtidig med at der sås færre bivirkninger ved brug af oxycodon. Patienterne i oxycodon-gruppen oplevede mindre sedation og et mindre fald i det gennemsnitlige arterielle blodtryk. Samtidig viste oxycodon også her en hurtigere indsættende effekt sammenlignet med morfin [113].

En nyere undersøgelse på postoperative knæalloplastikpatienter viste, at oxycodon signifikant nedsætter det samlede opioidforbrug sammenlignet med traditionel behandling. Samtidig øges patienternes mulighed for hurtig genoptræning og derved mulighed for at komme tilbage til arbejdsmarkedet hurtigere. Samme undersøgelse viste ligeledes at postoperativ smertebehandling med oxycodon nedsætter indlæggelsestiden sammenlignet med traditionel behandling [127], hvilket åbner mulighed for en potentiel besparelse i hospitalsudgifterne [128].

I to undersøgelser med henholdsvis patienter med kronisk pankreatitis henholdsvis raske frivillige forsøgspersoner (med inducerede viscerale smerter) [123;124] er det dokumenteret, at der er en differentieret effekt af opioider i forskellige væv. Ved ækvieffektive doser blev der påvist en signifikant bedre effekt af oxycodon i forhold til morfin på viscerale smerter, mens der ikke var tilsvarende forskel ved andre smertekvaliteter. Morfin var, i modsætning til oxycodon, ikke signifikant bedre end placebo ved behandling af viscerale smerter. Undersøgelserne blev udført i et eksperimentelt multimodalt design til vurdering af den analgetiske effekt.

Eksperimentelle undersøgelser har stor værdi sammenlignet med kliniske forsøg. I kliniske forsøg er der mange andre faktorer, der påvirker det totale smertebillede (f.eks. feber, kvalme, utilpashed, sociale forhold, den bagvedliggende sygdom). Derfor kan det være vanskeligt at konkludere, hvorvidt det er selve interventionen eller andre faktorer, der påvirker smerteopfattelsen. Eksperimentelle undersøgelser viser således den rene smerte rensset for konfunderende faktorer.

Oxycodon giver hurtigere smertestillende effekt, færre bivirkninger og hurtigere mobilisering efter operative indgreb i forhold til morfin. Dette er vigtige parametre i relation til ressourceforbrug, hvilket kan give besparelser i hospitalsudgifter.

Vedvarende smerter, herunder neurogene smerter

Oxycodon er det opioid, der er bedst dokumenteret til behandling af neurogene smerter. Der er flere undersøgelser, der dokumenterer oxycodons effekt på denne smertetype [118-120]. NNT værdien for oxycodon er 2,5 [129] og derfor på niveau med tricykliske antidepressiva, TCA, der rekommanderes som førstevalg. Patienter med neurogene smerter får en signifikant bedre smertelindring, når oxycodon tillægges en allerede eksisterende behandling med maksimal dosis af gabapentin [121]. Det er endvidere vist, at oxycodon giver signifikant bedre smertelindring af neurogene smerter ved herpes zoster sammenlignet med placebo og gabapentin [122].

Oxycodon er det opioid, der er bedst dokumenteret til behandling af neurogene smerter og har et NNT på 2,5.

Litteraturliste

- [1] Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, Mannheimer C. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain - Register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain* 2011.
- [2] Bolten W, Kempel-Waibel A, Pforringer W. [Analysis of the cost of illness in backache]. *Med Klin (Munich)* 1998;93:388-393.
- [3] Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 2009;13:280-286.
- [4] Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:S2-S9.
- [5] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133-S153.
- [6] Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du BR, Welsh K. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14:56-64.
-
- [7] Cochrane review. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. 2011.
- [8] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133-S153.
- [9] Ericson L, Ambring A, Björholt I. Register Study: CR Oxycodone versus CR Morphine. 2011.
- [10] Berger A, Hoffman DL, Goodman S, Delea TE, Seifeldin R, Oster G. Therapy switching in patients receiving long-acting opioids. *Ann Pharmacother* 2004;38:389-395.

- [11] Kronborg et al. Health care costs , work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients. *eu jour of health economy* 2011.
- [12] de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-384.
- [13] Droney J, Ross J, Gretton S, Welsh K, Sato H, Riley J. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer* 2008;16:453-459.
- [14] Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De AJ, Troy FJ, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3503-3512.
- [15] Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531-543.
-
- [16] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.
- [17] http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/laksanti_a_a07.htm. 2009.
- [18] Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with

naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008;9:1144-1154.

- [19] Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:175-192.
- [20] Colucci RD, Swanton RE, Thomas GB, Kaiko RF. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther* 2001;8:231-236.
- [21] Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Kaiko RF, Fitzmartin RD, Reder RF, Goldenheim PD. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1996;36:595-603.
- [22] Rentz AM, Yu R, Muller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009;12:371-383.
- [23] Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009.
-
- [24] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Haki M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.
- [25] Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Haki M, Hrib R, Uhl R, Durr H, Reimer K. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64:763-774.

- [26] Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:687-711.
- [27] Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-1368.
- [28] Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1377-1387.
- [29] Tarau L. Efficacy and tolerability of oxycodone/naloxone PR in patients pre-treated with fentanyl patches. EFIC 2011.
- [30] Rychlik R. Targin. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2010;156-158.
- [31] Raffa RB, Pergolizzi JV, Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs* 2010;70:1657-1675.
- [32] Kamp-Jensen M, Werner M. Klinisk rationel smertebehandling. *Rationel Farmakoterapi* 2000;4:1-4.
- [33] www.medicin.dk. 2009.
-
- [34] www.sundhed.dk. 2009.
- [35] Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens cirkulære af 12.december 1995 (om afhængighedsskabende lægemidler). 1995.
- [36] Olesen AE, Staahl C, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Different effects of morphine and oxycodone in experimentally evoked hyperalgesia: a human translational study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:189-200.

- [37] Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003448.
- [38] Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-671.
- [39] Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.
- [40] Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182:115-185.
- [41] Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, Spohr I, Reimer K. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag* 2009;5:145-151.
-
- [42] Bom M. Forstoppelse koster millioner. *Sygeplejersken* 2007;13.
- [43] Penning-van Beest FJ, van den Haak P, Klok RM, Prevoo YF, van der Peet DL, Herings RM. Quality of life in relation to constipation among opioid users. *J Med Econ* 2010;13:129-135.
- [44] http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/targin_oxycodon_naloxon.htm. 2008.
- [45] Cook SF, Lanza L, Zhou X, Sweeney CT, Goss D, Hollis K, Mangel AW, Fehnel SE. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1224-1232.

- [46] Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61:1181-1187.
- [47] Osterbrink J. -. *Klinikarzt* 2008;37:422-425.
- [48] Kwong WJ, Diels J, Kavanagh S. Costs of gastrointestinal events after outpatient opioid treatment for non-cancer pain. *Ann Pharmacother* 2010;44:630-640.
- [49] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008;3:421-430.
- [50] Parikh AO. Principles of geriatric pharmacology. *J Indian Med Assoc* 2007;105:282, 284.
- [51] Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schuttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118:15-22.
- [52] Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
- [53] Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96:627-632.
- [54] Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain - safety aspects. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:115-125.

- [55] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:175-179.
- [56] Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transec) in chronic pain patients. *Pain Pract* 2007;7:123-129.
- [57] Freye E, Hartung E, Levy JV. No potentiation of fentanyl by use of transdermal buprenorphine in patients undergoing fast-track anesthesia for open-heart surgery. *J Opioid Manag* 2005;1:162-167.
- [58] SPC. Transec depotplaster. 2009.
- [59] SPC. Norspan depotplaster. 2009.
- [60] Andresen T, Upton RN, Foster DJ, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of transdermal buprenorphine and fentanyl in experimental human pain models. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:274-284.
- [61] Andresen T, Staahl C, Oksche A, Mansikka H, Arendt-Nielsen L, Drewes A. Effect of transdermal opioids in experimentally induced superficial, deep and hyperalgesic pain. *Br J Pharmacol* 2010.
- [62] Kress HG, Von der LD, Hoerauf KH, Nolte T, Heiskanen T, Petersen R, Lundorff L, Sabatowski R, Krenn H, Rosland JH, Saedder EA, Jensen NH. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:268-279.
- [63] Tzschentke TM. Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:1-16.

- [64] Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther* 2006;28:943-952.
- [65] Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schuttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118:15-22.
- [66] Jansen U, et al. Polyfarmaci - når sygdommen skyldes behandling? *Praktisk Lægemiddelinformation (PLI)* 1998;15:1-4.
- [67] Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57:213-229.
- [68] Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1521-1522.
-
- [69] Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.
- [70] Socialstyrelsen. 2011.
- [71] Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 2010;251:759-765.



- [72] Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 2010.
- [73] IRF. 2011.
- [74] Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
- [75] Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
- [76] Mundipharma AB. Data on file, systemic exposure of buprenorphine in the > 75 years as that in the 50-60 years group show similarities. 2011.
-
- [77] Parikh AO. Principles of geriatric pharmacology. *J Indian Med Assoc* 2007;105:282, 284.
- [78] Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther* 2004;11:354-365.
- [79] Gianni W, Madaio AR, Ceci M, Benincasa E, Conati G, Franchi F, Galetti G, Nieddu A, Salani B, Zuccaro SM. Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic noncancer pain in the oldest old. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:707-714.
- [80] Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;9-14.

- [81] www.Medstat.dk. 2011.
- [82] Ordonez GA, Gonzalez BM, Espinosa AE. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007;9:298-307.
- [83] Smith M et al. Oxycodone has a distinctly different pharmacology from morphine. *Eur J Pain* 2001.
- [84] Pasternak GW. Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *Clin J Pain* 2010;26 Suppl 10:S3-S9.
- [85] Olesen AE, Staahl C, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. **Different Effects of Morphine and Oxycodone in Experimentally Evoked Hyperalgesia - A Human Translational Study.** *Br J Clin Pharm* 2010;Epub ahead of print.
- [86] Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-2554.
- [87] Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Houde RW. Sources of variation in analgesic responses in cancer patients with chronic pain receiving morphine. *Pain* 1983;15:191-200.
- [88] Vigano A, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Age, pain intensity, and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer* 1998;83:1244-1250.
- [89] McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, Gavaghan DJ, Hand CW, Moore RA. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:236-244.
- [90] Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-646.

- [91] Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3222-3229.
- [92] Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73:37-45.
- [93] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-1625.
- [94] Hohwu L, Akre O, Bergenwald L, Tornblom M, Gustafsson O. Oral oxycodone hydrochloride versus epidural anaesthesia for pain control after radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:192-197.
- [95] Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:603-611.
- [96] Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:52-61.
- [97] Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:461-479.
- [98] Lemberg KK, Heiskanen T, Neuvonen M, Kontinen VK, Neuvonen PJ, Dahl ML, Kalso E. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia: An interaction study in chronic pain patients. *Scand J Pain* 2010;1:24-33.

- [99] Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:116-122.
- [100] Lotsch J, Skarke C, Schmidt H, Grosch S, Geisslinger G. The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2001;95:1329-1338.
- [101] Olofsen E, van DE, Teppema L, Aarts L, Smith TW, Dahan A, Sarton E. Naloxone reversal of morphine- and morphine-6-glucuronide-induced respiratory depression in healthy volunteers: a mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Anesthesiology* 2010;112:1417-1427.
- [102] SPC. Morfin DAK tableter. 2007.
- [103] Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, Shi M, Lacouture PG. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:425-429.
- [104] SPC. Contalgin depotkapsler. 2009.
-
- [105] Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, Benziger DD, Kaiko RF. Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin Ther* 1996;18:95-105.
- [106] Portenoy RK, Sciberras A, Eliot L, Loewen G, Butler J, Devane J. Steady-state pharmacokinetic comparison of a new, extended-release, once-daily morphine formulation, Avinza, and a twice-daily controlled-release morphine formulation in patients with chronic moderate-to-severe pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:292-300.
- [107] Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg* 1995;80:296-302.

- [108] Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003868.
- [109] Tveita T, Thoner J, Klepstad P, Dale O, Jystad A, Borchgrevink PC. A controlled comparison between single doses of intravenous and intramuscular morphine with respect to analgesic effects and patient safety. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:920-925.
- [110] Dolin SJ. *Total Intravenous Anesthesia*. Oxford: 2000.
- [111] Stoelting RK, Miller RD. *Basics of Anesthesia* 2000.
- [112] Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* 2005.
- [113] Kalso E, Poyhia R, Onnela P, Linko K, Tigerstedt I, Tammisto T. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:642-646.
- [114] Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998;2:239-249.
-
- [115] Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:2027-2030.
- [116] Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:182-189.
- [117] Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, Tani K, Nishimura K, Onozawa Y, Hosokawa T, Kamoto T, Tsushima T. Opioid rotation from oral morphine to oral

- oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:296-304.
- [118] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-78.
- [119] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
- [120] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-934.
- [121] Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-813.
- [122] Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, Betts RF, McDermott MP, Pennella-Vaughan J, Bennett GJ, Berber E, Gnann JW, Irvine C, Kamp C, Kieburz K, Max MB, Schmader KE. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009;142:209-217.
- [123] Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:383-390.
- [124] Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006;123:28-36.

- [125] Sundhedsstyrelsen hjemmeside. 2011.
- [126] Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1279-1283.
- [127] Duellman T. Multi-modal, pre-emptive analgesia decreases the length of hospital stay following total joint arthroplasty. *Orthopedics* 2009;32:167.
- [128] de BJ, V, Winemaker MJ, Donnelly GA, Miceli PC, Reiz JL, Harsanyi Z, Payne LW, Darke AC. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement. *Can J Surg* 2005;48:277-283.
- [129] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

Lægemiddelstyrelsen/Medicintilskudsnet
Att. : Karen Kolenda
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Vedr. Revision af tilskudsregler til ACT gruppen NO2A , opioider.

Vi vil gerne påpege en række forhold, som forhåbentlig vil blive taget i betragtning under den kommende revision af tilskudsordningen for NO2A, opioider, da den kliniske virkelighed taler imod ræsonnementet, at de enkelte opioider stort set er ligeværdige.

Prævalensen af mennesker med kroniske smerter er 20 % i Danmark.

En stor del af disse er i behandling med opioider.

Muligheden for at skifte til andet opioid ved uacceptable bivirkninger og/eller utilstrækkelig smertestillende effekt bør være lige for alle.

På grund af individuelle forskelle i effekt og bivirkninger kan de patienter, der vil have god effekt og acceptable bivirkninger af et givent opioid, ikke på forhånd identificeres. Plasmahalveringstiden veksler fra person til person og hos samme person til forskellig tid. Antallet og arten af opioidreceptorer (my, kappa, delta) er forskellig. Udskillelsen af eventuelle aktive metabolitter afhænger blandt andet af nyrefunktionen.

Det synes derfor oplagt, at læger bør kunne vælge frit mellem markedets forskellige opioider, idet der ofte kræves flere forsøg for at finde det bedste opioid til den enkelte patient.

Hvis disse skift i opioidbehandling skal ledsages af øget udgift til medicin for patienterne samt tidskrævende ansøgning om tilskud for læger, er der stor risiko for, at den optimale behandling forsinkes.

En velbehandlet patient, der har kunnet genoptage arbejde, vil kunne løbe ind i complianceproblemer, hvis tilskudsreglerne ændres.

Enten fordi det billigere præparat tidligere er afprøvet uden held, eller fordi patienten ikke har råd til den medicin, der virker bedst.

Eller patienten ikke har råd til at lægge pengene ud indtil en ansøgning om enkelttilskud imødekommes.

Hver episode forringer patientens chancer for igen at kunne fungere normalt i samfundet.

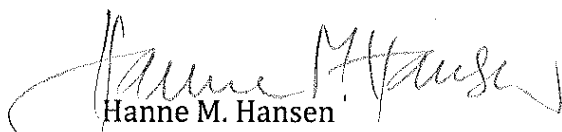
Det er muligt, at de eventuelle begrænsninger i tilskud til opioider kan sænke medicinudgifterne umiddelbart, men de efterfølgende menneskelige omkostninger i forbindelse med ubehag for patienten kan risikere at være omfattende.

Med venlig hilsen

Torben Mailand



Stephen Halck
Speciallæger i anæstesiologi



Hanne M. Hansen

Bolette Bentsen

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306
Sendt: 15. september 2011 13:38
Til: Bolette Bentsen
Emne: VS: Revurdering af Opioider

Fra: Kurt W. Christiansen [<mailto:Kurt.W.Christiansen@slb.regionsyddanmark.dk>]
Sendt: 8. september 2011 15:30
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: Revurdering af Opioider

Hermed en kommentar til tilskudsnævnets arbejde vedrørende revurdering af Opioider (NO2A)

Anledningen er at vi nu Region Syddanmark oplever en unuanceret bedømmelse af opioider i forhold til den postoperative smertebehandling.

Bedømmelsen går alene på et økonomisk synspunkt – og tager ikke hensyn til en vurdering af farmakologiske data. Baggrunden er det store forbrug af oxycodon.

Jeg har fuld forståelse for at man i en kronisk smertebehandling – bør tage hensyn til økonomien – og så kun skifte til de dyrere præparater, når effekt – og eller bivirkninger ikke gør at man opnår det ønskede mål. Her er det så væsentligt at der findes alternativer – alternativer til contalgin – er oxycontin og metadon – alternativer til morfin er oxynorm, ketogan. Min egen erfaring med misbrugspotentialet er ikke stor – men rangeringen er i mit ”praktiske” kliniske hoved at misbrugspotentialet er størst med ketogan – frem for oxynorm/morfin. Så hvis det ikke bliver muligt at skifte til alternativer bliver det kun pt., der taber her.

Ved en kortere varende postoperativ smertebehandling – er oxycodon i form af oxynorm uden tvivl morfin langt overlegen. Der findes da også undersøgelser, der viser god postoperativ smertekontrol af oxycodon med moderne anæstesiteknikker – kan ikke finde nogen med morfin. I den postoperative fase er målet at kunne smertedække hurtigt. Oxycodon peroralt indsætter så hurtigt at det kan gives, når pt. begynder at få ondt – og herudover bliver et alternativ til iv-anæstesi. Herudover er biotilgængeligheden større, så der opnås mere ensartet effekt. Virkningsvarigheden er også længere, hvilket giver fordel at man kan opnå natlig dækning i modsætning til tbl.morfin.

Jeg håber tilskudsnævnets arbejde giver mulighed for at tage individuel pt. hensyn – og ikke ender op i noget, der ligner rekommandationerne fra vores lægemiddelkomité.

Venlig hilsen

Kurt Wesenberg Christiansen
Specialeansvarlig Overlæge
Dagklinikken, Anæstesiologisk afdeling

Kurt.W.Christiansen@slb.regionsyddanmark.dk

Direkte tlf. 76363490-7874 Mobil -

Kolding Sygehus

- en del af Sygehus Lillebælt

Skovvangen 2-8, 6000 Kolding

Tlf. 7636 2000

www.koldingsygehus.dk



Bolette Bentsen

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306
Sendt: 15. september 2011 13:39
Til: Bolette Bentsen
Emne: VS: vedr opioider og tilskudsstatus

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: Marianne M. Mørch [<mailto:mmm@dadlnet.dk>]
Sendt: 10. september 2011 13:13
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: vedr opioider og tilskudsstatus

Kære Elsebeth Thomsen

Du står, som den man kan skrive til, hvis man har synespunkter i forbindelse med den aktuelle revurdering af tilskudsstatus for opioider. Som jeg har forstået det, drejer det sig om, at det overvejes at fjerne det generelle tilskud til alle andre stærke opioider end de, der indeholder morfinsulfat (MS). Min interesse er ud fra mine mangeårige erfaringer som geriater med behandling både af patienter med kroniske ikkemaligne smerter og ved palliative patienters smertebehandling

Jeg finder overvejelserne om ændret tilskud meget uheldigt især af følgende grunde:

1. det har allerede vist sig, at klinikerne åbenbart har forstået udmeldingen om, at MS bør benyttes som førstepræp af økonomiske grunde - OG fordi der ikke er evidens for, at anden rutine skulle være bedre. Såvel de praktiserende læger og sygehuslægerne er ved at "genlære" dette. Det skal blot forfølges også fremover, så mener jeg, at lægestanden har forstået og også fremover vil forstå økonomien i det her.
2. der er overordentlig mange ældre pt med nedsat nyrefkt, hvor det vil give anledning til rutinemæssigt merarbejde, såfremt generelt tilskud bortfalder.
3. det samme kan siges om pt med decideret kronisk nyreinsufficiens
4. i den kroniske smertebehandling og cancersmertebehandling er der ofte brug for at smidigt og enkelt at arbejde med målrettet opioidrotation, hvor vi netop i DK har nydt fordel af tilgangen til adskillige forskellige opioider. Det vil - i arbejdet med de to store og vigtige patientgrupper - betyde et væsentligt merarbejde at skulle ansøge om nyt enkelttilskud inden hver opioidrotation. OG - ikke mindst - risiko for dårligere behandling, idet også økonomi som bekendt er af stor betydning for patient-compliance, og man kan forudse, at en del patienter ikke vil starte anden opioidbehandling før tilskudsbevillingen er på plads.

Jeg håber, at I vil kontakte mig eller i hvertfald lade disse synspunkter indgå.

MVH

Overlæge Marianne Metz Mørch
Geriatrisk Afd,
Aarhus Universitetshospital
Tage Hansensgade 1A
geriatrisk team
8000 Aarhus C

Emne: Forespørgsel til Lægemiddelstyrelsens tilskudsnavn.

Forespørgsel til Lægemiddelstyrelsens tilskudsnavn.

Er det mon en god idet at forsyne Oxycontin og Palexia depot med klausuleret tilskud? Der bliver gjort en stor indsats for at optimere behandlingen af smertepatienter i region Nordjylland. Vi ligger allerhøjest i forbrug af morfika og har også haft et højt forbrug af oxycontin og nu begynder forbruget af palexia at stige (anvendes af privat hospital) - uden at det lige umiddelbart synes at være rationelt, da der findes ligeværdige billigere alternativer, som ikke har så stort et misbrugspotentiale.

Klausuleret tilskud til Plasterbehandling kunne også overvejes, så det bruges til palliation og når patienten ikke er i stand til at synke tabletter.

Dette er blot en opfordring fra en tværfaglig arbejdsgruppe i Region Nordjylland til at overveje mulighederne for at regulere morfika forbruget. Vi har gentagne gange haft diskussion om hvordan forbruget af morfika kunne være mere hensigtsmæssigt og mere kontrollabelt med mindre misbrug til følge. Nu forfølger vi en af mulighederne, og selvom det formentlig allerede har været overvejet hos jer, så skal opfordringen alligevel fremsendes.

På arbejdsgruppens vegne

Marianne Siersbæk
Speciallæge i almen medicin
Daglig leder af Lægemiddelenheden under Nord-KAP
Region Nordjylland