

Effekt
Bivirkninger × *pris* = *Rationel Farmakoterapi*

Farmakologisk behandling af akutte smertetilstande i bevægeapparatet

Marie Lund¹, Gitte Krogh Madsen², Jens Gram-Hansen³ og Mogens Pfeiffer-Jensen⁴

Denne artikel giver et overblik over farmakologisk smertebehandling af akutte muskuloskeletale smertetilstande i almen praksis med fokus på nyeste viden om effekt og bivirkninger.

Afgrænsning

Akutte muskuloskeletale smertetilstande dækker over smerter, som udgår fra bevægeapparatet. Det er hyppigt præsenterede symptomer i almen praksis. Her fokuseres på patienter med nociceptive smerter på grund af overbelastninger, traumer, degenerationer, inflammationer (bursitter, tendinoser/tendinitter, artrit) og infektioner. Smerter med baggrund i nervepåvirkning (neurogene/neuropatiske smerter) samt postoperative smerter er ikke medtaget i denne gennemgang.

Anbefalingerne i denne artikel bygger blandt andet på viden fra en række nylige udgivelser, herunder evidensgennemgangen fra Den Nationale

Rekommandationsliste vedr. farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter [1] og Smerteguiden [2]. Vi fokuserer på farmakologisk behandling af smertetilstande af maksimalt 14 dages varighed i denne artikel. Det bemærkes, at der i Den Nationale Rekommandationsliste [1] og i Smerteguiden [2] er anvendt en væsentligt længere tidsramme. Denne artikel beskæftiger sig ikke med farmakologisk smertebehandling under graviditet og amning; her henvises til tidligere artikler i Månedssbladet om emnerne [3-5]. Se Faktaboks for opsummering af initial udredning, diagnostik og behandling.

Farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter

Præcis diagnostik af årsagerne til den smerteudløsende vævsbeskadigelse/påvirkning skal afklares samtidigt med, at smertebehandlingen påbegyndes [1]. Hvis der findes kausal behandling, skal denne selvfølgelig primært iværksættes. Farmakologisk smertebehandling skal betragtes som symptomatisk behandling og bør altid være suppleret af information og non-farmakologisk behandling.

Generelt er effekten af analgetika ved akutte muskuloskeletale smerter

relativt sparsom og/eller begrænset af bivirkninger. Generelt bør smertestilende behandling primært bestå af paracetamol, men ved flere inflammatoriske tilstande er non-selektive NSAID fortsat en vigtig symptomlindrende behandlingsmulighed. Opioider vil sjældent være indiceret til akutte muskuloskeletale smertetilstande.

Evidens for virkning

Overordnet gælder, at der findes få randomiserede studier af høj videnskabelig kvalitet, som undersøger effekten af farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smertetilstande. Mange analgetika er til gengæld velundersøgte ved forskellige akutte postoperative smertetilstande. Varigheden af disse studier er dog oftest forholdsvis kort, og langt størsteparten af studierne er enkelt-dosisstudier [1]. I mangel af bedre kan førnævnte studier dog bruges til at give et fingerpeg om forventet effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter, idet postoperative smertetilstande også er af nociceptiv karakter. Tabel 1 indeholder en generel oversigt over lægemidler inden for de forskellige lægemiddelgrupper inkl. dosering, indikationer, hyppigste bivirkninger og udvalgte risikogrupper.

- 1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, og Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen
- 2) Roskilde Lægehus
- 3) Praksisviker og Praksiskonulent, Silkeborg
- 4) Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet – Glostrup

Tabel 1 Farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter – indikationer, bivirkninger og risikogrupper [1]

Lægemiddelgruppe (eksempler på handelsnavne)	1.valg inden for lægemiddelgruppen (anbefalet startdosis [maksimal døgndosis])	Indikation	Udvalgte bivirkninger
Paracetamol			
Pinex®, Panodil®	Tbl. paracetamol PO/IR (1.000 mg × 4 [4.000 mg])	Svage smerter (fx overbelastningsskader)	Generelt sjældent forekommende; hyppigst er allergiske reaktioner (0,01% - 0,1%)
Panodil® (tabletter med modificeret udløsning)	Tbl. paracetamol PO/SR (1.330 mg × 3 [3.990 mg])		
NSAID, orale formuleringer			
Brufen®, Ibumetin®	Tbl. ibuprofen, (400 mg × 3 [maks. 1.800 mg/døgn], ved samtidig hjerte-kar-sygdom maks 1.200 mg/døgn)	Svage til moderate smerter (særligt hvis inflammatorisk komponent) Rektale formuleringer velegnede hvis kvalme/opkast	Dyspepsi, mavesmerter, øvre og nedre GI-blødning, væskeretention/ødemer, nyrefunktionspåvirkning, overfølsomhedsreaktion, kardiovaskulære bivirkninger, herunder hjerteinsufficiens og hypertension
Bonyl®, Naproxen "Nordic Prime"®	Tbl. naproxen, (250 mg/500 mg × 2 [maks. 1000 mg/døgn, ved samtidig hjerte-kar-sygdom maks. 500 mg/døgn])		
NSAID, topikale formuleringer			
Ipren® gel	Gel ibuprofen 5%, i alt 9-10 g gel fordelt på maks. 3 daglige doser (maks. 15 g gel/døgn) [21]	Topikale formuleringer særligt velegnede ved affektion af overfladiske ledstrukturer (fx fingre) og et begrænset område og hvis orale NSAID ej tåles	Kløe og udslæt Muligheden for systemiske bivirkninger kan ikke fuldstændig udelukkes, særligt ved applikation af topikale NSAID på store hudarealer over en længere periode, men generelt er den systemiske påvirkning mindre end ved de orale NSAID [14, 22, 25]
Ibutop®	Cremer ibuprofen 5%, 1,6-4 g creme appliceret 3-4 ×/døgn [22]		
Voltaren®	Gel diclofenac 11,6 mg/g, 2-4 g gel appliceret 3-4 ×/døgn [23]		
Felden®	Gel piroxicam 0,5%, 1 g gel appliceret 3-4 ×/døgn [24]		
Korttidsvirkende opioider			
(Morfine "Alternova"®, Morfine "DAK"®)	Tbl. morfine (5-10 mg PN maks. × 6/døgn, titreres efter effekt og bivirkninger (tæt kontakt med pt.) og hvis behov for opioid i > 1 uge omlægges til fast depotmorfine, se nedenfor)	Stærke smerter	Kvalme, obstipation, konfusion, døsigthed, afhængighed og misbrug
Langtidsvirkende opioider			
Malfin®, Doltard®	Depottbl. morfine (5-10 mg × 2/døgn), dosis med tbl. morfine i korttidsvirkende formulering og 1/6 af døgndosis, titreres efter effekt og bivirkninger (tæt kontakt med pt.)	Stærke smerter	Som for de korttidsvirkende opioider

Risikogrupper	Udvalgte interaktioner [1]
Dårlig ernæringstilstand, skadeligt alkoholforbrug, leverfunktionspåvirkning	INR og blødningsrisikoen kan øges ved samtidig behandling med warfarin og paracetamol; vær opmærksom på INR [20]
<ul style="list-style-type: none"> Nyresvigt (kontraindiceret ved eGFR < 30 ml/min, generel forsigtighed ved nedsat nyrefunktion inkl. aldersbetinget nedsat nyrefunktion). Eksisterende hjerte-kar-sygdom eller høj risiko herfor Kontraindiceret ved nyligt AMI (< 6 mdr.) Blødningstendens (fx trombocytopeni eller AK-behandling). Kontraindiceret ved aktivt eller tilbagevendende GI-ulcus eller GI-blødning (dvs. 2 eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning) eller ved tidligere NSAID-relateret episode. 	<p>Vær særligt opmærksom på:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lægemidler med renal udskillelse, fx lithium Lægemidler, der påvirker blødningsrisikoen, fx selektive serotoninoptagelses-hæmmere (SSRI), trombocyttaggregationshæmmere, AK-behandling eller prednisolon Loopdiuretika, ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptorblokkere Se også under kolonnen "Risikogrupper"
<ul style="list-style-type: none"> Aktuelt eller tidligere misbrug Ældre (anvend lavere dosis, langsommere dosisøgning og længere intervaller) Nedsat nyrefunktion Påvirker evnen til at føre motorkøretøj, se Vejledning om helbredskrav til kørekort [26] 	<ul style="list-style-type: none"> Additiv CNS-deprimerende virkning ved indtagelse af andre stoffer med CNS-deprimerende virkning, herunder benzodiazepiner, antipsykotika, antiepileptika, alkohol eller medicinsk cannabis Serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af opioider og lægemidler med hæmmende virkning på serotoninoptagelsen fx selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI)

Paracetamol

Paracetamol er undersøgt i et randomiseret, kontrolleret klinisk studie af *Williams et al* [6] til patienter med nyopståede akutte lænde-ryg-smerter af mindst moderat karakter. Sammenlignet med placebo viste studiet ingen yderligere effekt af paracetamol på hverken smerteintensitet eller funktionsevne, men heller ikke øget forekomst af alvorlige bivirkninger. Hvis der ekstrapoleres fra enkelt-dosis-studier, tyder studier af patienter med akutte postoperative smerter dog samlet set på en acceptabel effekt af paracetamol til patienter med disse smertetilstande: number needed to treat (NNT) på 4-6. Samtidig har paracetamol hos ikke-risikopatienter en acceptabel bivirkningsprofil (for risikopatienter: se Tabel 1). Derfor er paracetamol i vores optik fortsat et udmærket førstevalg ved svage akutte muskuloskeletale smertetilstande, hvis man følger op på effekt og bivirkninger og seponerer ved manglende effekt efter 2-4 dages behandling [1].

NSAID

Der er ikke dokumenteret klinisk betydende forskelle i effekten mellem de mange forskellige NSAID til akutte muskuloskeletale smertetilstande, men der er forskelle i stoffernes bivirkningsprofiler, fx mht. gastrointestinale (GI) og kardiovaskulære (CV) bivirkninger [1]. Det er, som altid, vigtigt at vurdere effekt og bivirkninger og tage stilling til evt. risikofaktorer. Generelt bør NSAID bruges i lavest mulig dosis og i kortest mulig tid [1, 7]. Alle NSAID virker ved at hæmme enzymet cyclooxygenase (COX) og dermed syntesen af prostaglandiner, prostacykliner og tromboxaner [8]. Der er beskrevet hæmning af mindst to isoenzymer, COX1 og COX2. Effekten af NSAID er analgetisk, antipyretisk og antiinflammatorisk [1, 7].

Orale NSAID

Et stort Cochrane-review om akutte lænde-ryg-smerter finder overordnet sparsom evidens for klinisk relevant effekt: Ved behandling med et NSAID ≤ 2 uger var forskellen sammenlignet

med placebo -6,4 (-10,2 til -2,5) på en visuel analog skala (VAS) fra 0 til 100 [1].

Et systematisk review og meta-analyse undersøger effekten af NSAID til behandling af ankelforstuvninger og finder overordnet sparsom evidens for klinisk relevant effekt; når patienterne blev behandlet med et oralt administreret NSAID inden for 72 timer efter skadens opståen, sås sammenlignet med placebo en reduktion i smerteintensitet på -9,0 (-10,8 til -7,2) på en VAS fra 0 til 100 [9].

Generelt er evidensen om forekomsten af alvorlige GI-bivirkninger ved korttidsbehandling med NSAID af sparsom kvalitet. Et ældre studie [10] rapporterer, at begyndende GI-erosioner kan ses efter 2 uger, og at der går 1-3 måneder, før der ses manifest ulcus. Baseret på klinisk erfaring optræder de velkendte bivirkninger i form af dyspepsi og mavesmerter ofte allerede efter få dages behandling, men synes ikke at have prædiktiv værdi for senere udvikling af ulcus [11]. Generelt stiger risikoen for bivirkninger ved NSAID med behandlingsvarighed og -dosis. Ved risikofaktorer for ulcuskomplika-tion er det god klinisk praksis at supplere med syrepumpehæmmere, hvis NSAID-behandling er påkrævet [1, 7]. For risikofaktorer for ulcuskomplika-tion ved NSAID-behandling se Tabel 2, og for kontraindikationer i relation til tidligere ulcus se Tabel 1.

Data om CV-bivirkninger i relation til NSAID er ligeledes sparsomme, men observationelle studier tyder på, at selv kortvarig behandling med NSAID (i nogle studier under en uge) er associeret til øget risiko for død og genindlæggelse efter myokardieinfarkt [12]. Se Tabel 2 for opsummering af præparatvalg for de orale formuleringer af NSAID og risikofaktorer for GI-blødning og hjerte-kar-sygdom.

NSAID påvirker den renale blodgennemstrømning gennem kontraktion af den afferente arteriole i glomerulus. Dvs. man skal særligt være opmærksom hos patienter med kronisk nedsat nyrefunktion (se Tabel 2), men også ved samtidig behandling

Faktaboks

Initial udredning, diagnostik og behandling af akutte muskuloskeletale smerter i almen praksis

- Primære udredning: Anamnese inkl. smerteanalyse og objektiv undersøgelse.
- Behandlingsplan: Laves på baggrund af diagnose, prognose, komorbiditet, komplians, erhverv og dokumenterede behandlingsmodaliteter.
- Ofte er non-farmakologisk tilgang tilstrækkelig med fokus på information om diagnose, forventet forløb og råd om øvelser/træning.
- Den analgetiske behandling bør bygge på en smerteanalyse med stillingtagen til, om det drejer sig om nociceptive og/eller neuropatiske smerter.
- Der kan suppleres med analgetika [19], se afsnittet "Farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter".
- Husk: Patienten bør være velinformeret om diagnose, sygdomsforløb, prognose og behandling, herunder forventet effekt og bivirkninger med henblik på, at der sættes et realistisk behandlingsmål.
- Behandlingen bør løbende monitoreres med vurdering af behandlingseffekt (fx VAS-score) og bivirkninger.
- Behandlingsmålet er smertelindring og om muligt at standse den farmakologiske behandling < 14 dage.

med andre lægemidler, der påvirker den renale blodgennemstrømning (fx ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorblokkere og loopdiuretika) [13]. NSAID hæmmer trombocytterne, dvs. der er øget risiko for blødning ved samtidig brug af antikoagulantia eller trombocyttaggregationshæmmere [1].

Topikale NSAID

Topikale/lokalt applicerede NSAID bruges til et bredt spektrum af smertetilstande som fx forstrækninger og forstuvninger, tendinopatier eller lokale muskelsmerter.

Seneste Cochrane-review, der inkluderer 260 studier med i alt omkring 30.700 patienter, anfører god evidens for effekt af forskellige topikale formuleringer af diclofenac på akutte smertetilstande som forstuvninger og forstrækninger, hvor der fandtes lav NNT mellem 2 og 5. Bivirkningsfrekvensen var lav (4,3%) og på niveau med frekvensen ved placebo [14].

Rektale NSAID

Der er ikke fundet evidens vedr. rektale formuleringer af NSAID som led i evidensgennemgangen for Den Nationale Rekommandationsliste vedr. farmakologisk behandling af akutte muskuloskeletale smerter [1], men rektale formuleringer af NSAID kan være velegnede ved samtidig kvalme/opkast. Her kan man anvende supp.

naproxen 500 mg per dag (maks. 1.000 mg/dag, ved samtidig hjertekar-sygdom maks. 500 mg per dag) [1]. Der gælder de samme forholdsregler mht. GI-bivirkninger for rektal som for oral administration [15].

Opioider

Generelt vil det være et fåtal af akutte muskuloskeletale smertetilstande, hvor der i almen praksis er indikation for behandling med et opioid. Hvis der findes indikation herfor (fx svære smertetilstande i forbindelse med knoglebrud, der ikke har krævet operation, svære distorsioner/kontusioner såsom fx contusio thoracis, osteoporotiske sammenfald, hvor behovet for smertebehandling typisk strækker sig ud over de 14 dage, eller ved akutte lændesmerter med eller uden nervepåvirkning), er morphin førstevalg [2]. Alle opioider har potentiale for afhængighed, og patienter i behandling med opioider bør følges tæt og systematisk. For yderligere information henvises til Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler [16] og til den nationale kliniske retningslinje om systematisk opfølgning af patienter i behandling med opioider for non-maligne smerter [17]. Behandling med opioider bør suppleres med laksantia for at modvirke obstipation. Dette er fx forebyggende behandling med

osmotisk virkende laksantia, evt. suppleret med peristaltikfremmende laksantia [18]. Ved forventet behandlingsvarighed < 1 uge startes med korttidsvirkende opioider. Ved forventet behandlingsvarighed ≥ 1 uge startes med langtidsvirkende opioider [1, 2].

Nedsat nyrefunktion

Ved nedsat nyrefunktion bør man generelt være forsigtig ved brug af opioider og huske på, at der er brug for dosisjustering ved progredierende nyreinsufficiens. For anbefalinger om valg af opioid og dosering ved nedsat nyrefunktion, se Tabel 3 (Tabel 3 er kun elektronisk tilgængelig).

Kombinationspræparater

Der er yderst sparsom evidens for brug af kombinationspræparater til akutte muskuloskeletale smertetilstande [1]. Her tænkes specifikt på Ketogan (ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten), Kodipar (codein og paracetamol), Treo (acetylsalicylsyre og caffein), Panodil Extra (paracetamol og caffein), Kodamid (codein, caffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid) og Kodimagnyl (acetylsalicylsyre, codein og magnesiummoxid). Generelt gælder, at de kombinationspræparater, der indeholder codein eller acetylsalicylsyre, ikke anbefales: 1) codein, fordi der er sparsom dokumentation for effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter, og fordi 10% af befolkningen ikke kan omsætte codein til den aktive metabolit, og 2) acetylsalicylsyre, fordi det generelt ikke længere anses for at have en plads i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter. Endvidere gælder, at der generelt er sparsom evidens for at tillægge caffein som analgetisk adjuvans i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter.

Korrespondance:

Marie Lund, marie.lund@regionh.dk

Tabel 2 Opsummering af præparatvalg for de orale formuleringer af NSAID i henhold til risikofaktorer for gastrointestinal blødning og hjerte-kar-sygdom [1].

Patientens risiko ^a		Behandlingsvarighed
GI risiko	CV risiko	0-14 dage
Lav	Lav	Ibuprofen ≤ 1.800 mg per døgn Naproxen ≤ 1.000 mg per døgn Diclofenac ≤ 200 mg per døgn Celecoxib ≤ 400 mg per døgn
Høj	Lav	Diclofenac ≤ 200 mg per døgn Celecoxib ≤ 400 mg per døgn
Lav	Høj	Ibuprofen ≤ 1.200 mg per døgn Naproxen ≤ 500 mg per døgn
Høj	Høj	Undgå orale NSAID om muligt Alternativt: - topikale NSAID - oral NSAID i lavest mulige dosis, kortest mulige varighed og med samtidig ordination af relevant forebyggende behandling i forhold til GI-bivirkninger

CV = kardiovaskulær, GI = gastrointestinal.

a) Der er ikke i ovenstående taget udgangspunkt i en specifik risikostratificeringsalgoritme. Risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom er eksempelvis arteriel hypertension, hyperlipidæmi, diabetes eller tobaksrygning [12]. Risikofaktorer for ulcuskomplikation ved NSAID-behandling er fx alder (specielt > 60 år), tidligere ulcus, tidligere ulcusblødning/-perforation, dyspepsi, anden systemsygdom (herunder særligt diabetes og hjerte-kar-sygdom) og anden samtidig behandling (selektive serotoningenoptagelseshæmmere [SSRI], trombocyttaggregationshæmmere, AK-behandling, systemisk glukokortikoid) [27].

Opsummering

- Farmakologisk smertebehandling er symptomatisk og bør altid være suppleret af information og non-farmakologisk behandling.
- Ved indikation for farmakologisk smertebehandling:
 1. Valg: tbl. paracetamol, 1 g × 4 daglig, generelt ringe dokumentation for effekt, men kan forsøges pga. få bivirkninger hos ikke-risikopatienter*.
 2. Valg: NSAID (fx topikal eller tbl. ibuprofen 400 mg × 3 daglig**), velegnet særligt til de akutte smertetilstande med inflammatorisk komponent, brug lavest mulige dosis i kortest mulige varighed pga. risiko for bivirkninger.
 3. Ved utilstrækkelig effekt af paracetamol og/eller NSAID og stærke smerter kan suppleres med et opioid (fx tbl. morfin), kræver tæt opfølgning og er forbeholdt en lille gruppe patienter.

* Med risikopatienter menes fx patienter med dårlig ernæringstilstand, skadeligt alkoholforbrug og leverfunktionspåvirkning [1].

** Vurdering af gavnlige vs. skadelige virkninger for den enkelte patient (hjerte-kar-sygdom, tidligere ulcus og risikofaktorer for GI-blødning, nyrefunktion m.m.), evt. suppleret med protonpump hæmmer.

Status på remdesivir og COVID-19

Marie Louise Schougaard Christiansen¹, Lars Østergaard², Tonny Studsgaard Petersen³

Der forskes målrettet i lægemidler med effekt mod COVID-19. Vi har tidligere givet et overblik over en del af de lægemidler, der har forskernes interesse [1]. Senest har remdesivir fået meget medieomtale. Studier med deltagelse af bl.a. danske læger har vist foreløbige resultater, der tyder på, at remdesivir har en klinisk gavnlig effekt sammenlignet med understøttende behandling alene [2].

Det er fortsat Sundhedsstyrelsens anbefaling, at anvendelse af remdesivir til behandling af COVID-19 bør ledsages af dataopsamling, således at evidens om gavnlige og skadelige effekter kan udbygges.

Hvad er remdesivir?

Remdesivir er en nucleosidanalogue, der optages i celler og aktiveres til en adenosin-trifosfat-metabolit, der indbygges i virus' RNA. Dette fører til hæmning af RNA-polymeraser, og dermed blokeres viral RNA-syntese fx i coronavira som SARS-CoV-2 [3, 4].

Studieresultater

Særligt foreløbige data fra det randomiserede, placebokontrollerede ACTT-1 studie har skabt interesse for remdesivir [5]. I alt 1.063 patienter med COVID-19 pneumoni blev randomiseret i to lige store grupper til enten remdesivir eller placebo. Remdesivir reducerede tiden til restitution fra 15 dage (95% CI 13-19 dage; placebo) til 11 dage (95% CI 9-12 dage; remdesivir), $p < 0,001$. Efter 14 dage var mortaliteten blandt patienter, der havde fået remdesivir 7,1% mod 11,9% blandt placebo-behandlede (hazard ratio for mortalitet 0,70;

95% CI 0,47-1,04). Effekten var mest udtalt i undergruppen af patienter, der var i iltbehandling men uden behov for *highflow* ilt-, NIV- eller respiratorbehandling. Endelig afrapportering af studiet afventes.

Et kinesisk placebokontrolleret studie randomiserede patienter 2:1 til enten remdesivir eller placebo [6]. I alt 453 patienter var planlagt inkluderet, men kun 237 blev inkluderet, før studiet blev afbrudt pga. manglende rekruttering (epidemien forsvandt i Kina). Resultaterne var inkonklusive. Dog sås en tendens til gavnlig symptomatisk effekt af remdesivir (hazard ratio for klinisk bedring på en 6-trins ordinalskala 1,23; 95% CI 0,87-1,75). Der var ikke statistisk signifikant kortere median tid til klinisk bedring blandt remdesivir-behandlede (21 dage, interkvartil spændvidde 13-28 dage) vs. placebo-behandlede (23 dage, interkvartil spændvidde 15-28 dage). Der var ikke effekt af remdesivir på virusload.

Et *living mapping* initiativ til evaluering af forebyggende og behandlende tiltag af COVID-19 med deltagelse af blandt andre en række Cochrane institutter har vurderet de to offentliggjorte studier [7]. Der udtrykkes nogen bekymring for risiko for bias i begge studier. Desuden mangler det kinesiske studie statistisk power grundet afslutning før tid [8].

På globalt plan er der registreret over 20 studier med remdesivir. En del af disse beskæftiger sig også med remdesivir i kombination med anden potentiel specifik behandling af COVID-19. Flere data om gavnlige og skadelige effekter af remdesivir i behandlingen af COVID-19 må derfor forventes fremover.

Regulatorisk status for remdesivir

Remdesivir er aktuelt (15. juni 2020) ikke godkendt. Indtil evt. godkendelse kan lægemidlet primært anvendes

som led i kliniske forsøg. Til patienter, der ikke opfylder kriterierne for deltagelse i kliniske forsøg, kan infektionsmedicinere søge Lægemiddelstyrelsen om generel udleveringstilladelse til remdesivir til behandling af COVID-19 iht. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) betingelser for anvendelse [9,10]. Dette vil ske via det tidligere offentliggjorte *compassionate use* program, der administreres centralt for hele EU. EMA har anbefalet en udvidet anvendelse af remdesivir, så også indlagte patienter, der ikke er i respirator men har behov for anden hjælp til vejrtrækning, kan behandles [11]. Danske Regioner og Tværregionalt Forum for Koordination af Medicin har den 12. juni 2020 etableret et Tværregionalt Multidisciplinært Team vedr. behandling af COVID-19 med remdesivir mhp. visitation af patienter til remdesivir-behandling [12].

Sideløbende har EMA indledt et såkaldt *rolling review* af remdesivir [13]. Modsat en traditionel markedsføringsansøgning, hvor al data skal præsenteres på ansøgningstidspunktet, kan EMA i tilfælde af en sundhedskrise igangsætte et *rolling review*, hvor man løbende vurderer nytilkomne data for at accelerere godkendelsesprocessen. EMA har den 8. juni 2020 modtaget en formel ansøgning om såkaldt *conditional marketing authorisation* af remdesivir [14]. Den kan gives på baggrund af færre data end normalt, hvis der er en berettiget forventning om, at lægemidlet kan opfylde et udækket medicinsk behov, men den vil være betinget af senere indsendelse af fyldestgørende data [15]. Sundhedsstyrelsen afventer EMAs vurdering, før anbefaling vedr. remdesivir evt. kan ændres.

Korrespondance

Marie Louise Schougaard Christiansen
irf@sst.dk

1) Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen

2) Afdeling for Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital

3) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Den Nationale Rekommandationsliste. Akutte muskuloskeletale smerter. 2020.
2. Region Midtjylland, Region Hovedstaden, Region Nordjylland, Region Sjælland, Region Syddanmark. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. Smerteguiden. 2019.
3. Haastrup MB. Smertestillende medicin til gravide. Månedsbladet Rationel Farmakoterapi 2016;(5).
4. Futtrup TB, Andersen JT. Hyppige farmakologiske problemstillinger i svangerskabet. Rationel Farmakoterapi 2019;(6).
5. Andersen JT, Futtrup TB. Lægemedler og amning. Rationel Farmakoterapi 2018;(7).
6. Williams CM, Maher CG, Latimer J et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2014;384:1586-96.
7. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. Den Nationale Rekommandationsliste. Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. 2018.
8. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231:232-5.
9. van den Bekerom MPJ, Sjer A, Somford MP et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015;23:2390-9.
10. McCarthy DM. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. Gastroenterology 1989;96:662-74.
11. Hollenz M, Stolte M, Leodolter A et al. NSAID-associated dyspepsia and ulcers: a prospective cohort study in primary care. Dig Dis 2006;24:189-94.
12. Dansk Cardiologisk Selskab. DCS Holdningspapir: NSAID behandling hos patienter med hjertekarsygdom. Holdningspapir 2016;(1).
13. Schougaard Christiansen ML, Gregersen T, Siersbæk M. Lægemedelinteraktioner i almen praksis. Rationel Farmakoterapi 2020;(2).
14. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD008609.
15. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé Bonyl, suppositorier (31. mar 2016).
16. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler (VEJ nr 9009 af 27/12/2013). 2013.
17. Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin. Puljefinansieret NKR: Systematisk opfølgning af patienter i behandling med opioider for non-maligne smerter. 2019.
18. Basislisten – lægemiddelanbefalinger i Region Sjælland – obstipation. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/sjaelland/almen-praksis/laegemidler/basislisten-sjaelland/obstipation/ (9. mar 2020).
19. Reumatologi. 4. udg. FADL's Forlag.
20. Lægemedelstyrelsen. www.interaktionsdatabasen.dk. "paracetamol" og "warfarin" (30. maj 2020).
21. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé Ipren, gel 5% (17. mar 2015).
22. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé Ibutop, creme 5% (1. jun 2016).
23. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé Voltaren gel (15. okt 2013).
24. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé Felden gel 0,5% (19. maj 2016).
25. Derry S, Moore RA, Gaskell H et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD007402.
26. Styrelsen for Patientsikkerhed. Vejledning om helbreds krav til kørekort (version 1.0).
27. Haastrup PF, Jarbøl DE. Behandling med protonpump hæmmere - forbrugsmønstre, indikationer og behandlingsvarighed. Rationel Farmakoterapi 2015;(11).

Tabel 3 Opioider ved nedsat nyrefunktion [2]

Opioid	Anbefalet maksimal dosis
Oxycodon, tbl.	eGFR 20-50 ml/min: 25 % reduktion af normal dosis eGFR 10-20 ml/min: 25 % reduktion af normal dosis eGFR < 10 ml/min: 50% reduktion af normal dosis, anvend lav dosis fx 2,5-5 mg
Tramadol, tbl.	eGFR 20-50 ml/min: normal dosis eGFR 10-20 ml/min: 50-100 mg × 2 eGFR < 10 ml/min: 50 mg × 2
Morphin, tbl.	eGFR 30-50 ml/min: 25 % reduktion af normal dosis Patienter, der er velbehandlede med morphin, med eGFR < 30 ml/min og som har stabil nyrefunktion, kan fortsætte behandlingen til eGFR 10 ml/min under vanlig monitorering af bivirkninger Opioid-naive patienter med eGFR < 30 ml/min bør starte behandling med et opioid, der er mindre afhængig af den renale elimination end morphin, fx oxycodon eller fentanyl
Fentanyl, plaster	eGFR 20-50 ml/min: 25 % reduktion af normal dosis eGFR 10-20 ml/min: 25 % reduktion af normal dosis eGFR < 10 ml/min: 50 % reduktion af normal dosis
Buprenorphin, plaster	eGFR 20-50 ml/min: normal dosis eGFR 10-20 ml/min: normal dosis eGFR < 10 ml/min: normal dosis
Methadon, tbl.	Behandling bør kun iværksættes af læger med særlig erfaring med metadon

Referencer

1. Christiansen MLS et al. Information til læger om status af mulig forebyggelse og behandling af SARS-CoV-2 og COVID-19. Månedstidsskriftet for Rationel Farmakoterapi nr. 4, 2020. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-4-2020/Information-til-l%C3%A6ger-om-mulig-forebyggelse-og-behandling-af-SARS-cov-og-COVID-19>
2. Benfield T et al. Remdesivir til behandling af COVID-19-pneumoni. Ugeskr Laeger 2020;182:V205031. Leder. https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2020-06/v205031_web_0.pdf
3. Ferner RE et al. Remdesivir in covid-19. BMJ. 22 2020;369:m1610. <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1610.full.pdf>
4. EMA. Summary on compassionate use – Remdesivir Gilead. EMA/178637/2020 – Rev.1 (03 April 2020). Procedure No EMEA/H/K/5622/CU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
5. Beigel JH et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. NEJM 22. maj 2020 (e-pub ahead of print). Adaptive COVID-19 Treatment Trial. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007764?articleTools=true>
6. Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395:1569-78. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931022-9>
7. Boutron I et al. Interventions for preventing and treating COVID-19: protocol for a living mapping of research and a living systematic review. <https://zenodo.org/record/3820266#.Xt-kD6Y7aUk>
8. Pharmacologic treatments for COVID-19 patients. https://covid-nma.com/living_data/index.php
9. Lægemedelstyrelsen. Udleveringstilladelse til Remdesivir. Nyhed 1. maj 2020. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/udleveringstilladelse-til-remdesivir/#>
10. EMA. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted addressed to member states. Remdesivir Gilead. 11. maj 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf
11. EMA. EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation. News 11/05/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>
12. Tværregionalt forum for koordination af medicin. Referat af møde 5. juni 2020. <https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Sundhed/kvalitet/Tvaerregionalt-forum-for-koordination-af-medicin/PublishingImages/Sider/default/TFKM%2005.06.2020.pdf>
13. EMA. EMA starts rolling review of remdesivir for COVID-19. Press release 30/04/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19>
14. EMA. EMA receives application for conditional authorization of first COVID-19 treatment in the EU. 08/06/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-authorisation-first-covid-19-treatment-eu>
15. EMA. Conditional marketing authorisation. Cited 9 June 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>