

Farmakoterapi ved neuropatiske smerter

Neuropatisk smerte skyldes læsion eller dysfunktion af nervesystemet. Det er en blandet gruppe af smertetilstande med ætiologi fra diabetes til cancer og med neuroanatomisk lokalisation fra den perifere nerve til hjernen. Smertefuld polyneuropati og postherpetisk neuralgi er eksempler på perifere neuropatiske smertetilstande, mens smerter ved multipel sklerose og efter apopleksi er klassiske eksempler på centrale neuropatiske smerter. Trigeminusneuralgi er også en neuropatisk smertetilstand, men adskiller sig væsentligt fra de øvrige tilstande både klinisk og behandlingsmæssigt og vil ikke vil blive omtalt.

Neuropatiske smertetilstande deler, trods forskelle i ætiologi og anatomisk lokalisation, en række karakteristika:

- Smerte i et anatomisk veldefineret område med sensibilitetsforstyrrelse
- Spontan smerte (stimulus-uafhængig smerte)
- Evokeret smerte (stimulusafhængig smerte)
- Hypereksitabilitet (neuroner aktiveres abnormt let ved stimulation)
- Eftersensationer (sensationer der fortsætter, når udløsende stimulus er ophørt)
- Abnorm smertesumation (abnorm øgning af smerte ved gentagen stimulation)

Mens smerte i et område med sensibilitetsforstyrrelse er et krav for at stille diagnosen, findes de øvrige karakteristika i forskellige kombi-

nationer og behøver ikke alle være til stede.

Neuropatiske smerter med forskellig ætiologi menes at skyldes de samme neuronale mekanismer. Man er endnu ikke i stand til at fastslå den eller de eksakte smertemekanismer hos den enkelte patient. Det er hensigtsmæssigt at opdele tilstandene i centrale og perifere neuropatiske smerter og herefter at betragte hver gruppe under ét uanset ætiologi. Der menes inden for hver af disse grupper at være et betydende overlap med hensyn til smertemekanismer.

Sensibilisering af perifere nerver eller nerveceller i CNS er et essentielt fænomen, og de bagved liggende molekylære mekanismer er oplagte mål for den farmakologiske behandling. De vigtigste mekanismer er koblet til ionkanaler (natrium- og calciumkanaler), eksitatoriske aminosyresalte (f.eks. glutamat) og deres receptorer (f.eks. N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren). Påvirkning af de endogene smertemodulerende mekanismer, som er afhængige af blandt andet opioider, gamma-amino-butyrat (GABA), noradrenalin og serotonin, er en anden indfaldsvinkel til smertebehandlingen. De vigtigste lægemiddelgrupper er antikonvulsiva, antidepressiva, opioider og tramadol.

Evidens og klinisk betydende effekt

Randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede undersøgelser er den eneste pålidelige kilde til vurdering af lægemidlers effekt på neuropatiske smerter. Den kliniske relevans af en smertelindrende effekt

Oktober 2005

Farmakoterapi ved neuropatiske smerter side 1

Mød IRF på Lægedage 2005 side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

kan vurderes ved beregning af NNT (Numbers Needed to Treat) for opnåelse af mindst 50 % smertelindring. Herved kan data fra mange undersøgelser lægges sammen og den gennemsnitlige estimerede effekt bestemmes med større sikkerhed. NNT bør kun opfattes som et skøn over den kliniske effekt, og mindre forskelle i NNT kan ikke tillægges større betydning. NNT bør kun beregnes ved et passende stort antal observationer. Tolerabilitet kan vurderes ved at beregne Numbers Needed to Harm (NNH) og anvende antal drop outs pga. bivirkninger. Dette endepunkt er som regel opgivet i de kontrollerede undersøgelser, mens blødere mål såsom antal med bivirkninger kan være sværere at udlede.

Antidepressiva

Gruppen af antidepressiva udgøres af tricykliske antidepressiva (TCA), serotonin noradrenalin genoptags hæmmere (SNRI) og selektive serotonin genoptags hæmmere (SSRI). TCA blokerer monoamintransportere, natriumkanaler og NMDA-receptorer, mens de øvrige kun menes at blokere monoamintransportere. Der er klar evidens for en smertelindrende effekt af antidepressiva ved perifere neuropatiske smerter. Effekten bedømt ved NNT er faldende i rækkefølgen TCA, SNRI og SSRI (Tabel 1). I en direkte sammenligning af SNRI venlafaxin

i dosering 225 mg/dag og TCA imipramin 150 mg/dag fandtes ingen signifikant forskel i effekt, og et nyligt publiceret stort studie fandt god effekt af SNRI duloxetine i forhold til placebo ved smertefuld diabetisk polyneuropati. Flere undersøgelser af duloxetine til diabetisk polyneuropati er under publicering. Et mindre studie har fundet effekt af TCA ved smerter efter apopleksi, mens de øvrige antidepressiva ikke har været undersøgt ved centrale smerter.

TCA er kontraindiceret ved forskellige hjertelidelser og epilepsi. En ny epidemiologisk undersøgelse har fundet, at TCA i dosering over 100 mg/dag øger risikoen for pludselig uventet hjertedød 2-3 gange, mens lavere dosering var uden betydning. Generende bivirkninger i form af mundtørhed, svedtendens, svimmelhed, vandladningsbesvær og træthed er også almindeligt forekommende ved anvendelse af TCA. Behandling med SNRI ledsages ofte af dyspepsi, kvalme og opkastning. Beregnes Numbers Needed to Harm (NNH) for drop out pga. bivirkninger i kontrollerede undersøgelser, findes 13,6 (9,8-22,5) for TCA, 15,8 (9,9-38,6) for SNRI og 19,0 (8-∞) for SSRI.

Antidepressiva skal overordnet doseres efter effekt og bivirkninger. TCA-dosering skal vejledes af måling af koncentration af lægemiddel i serum pga. individuel va-

riation i farmakokinetik og et lavt terapeutisk indeks. En typisk dosering af TCA imipramin og amitriptylin er 50-150 mg/dag, SNRI venlafaxin 175-225 mg/dag og duloxetine 60-120 mg/dag. Hverken TCA, venlafaxin eller SSRI er officielt godkendt til behandling af neuropatiske smerter.

Antikonvulsiva

Der er kun beskeden evidens for effekt på neuropatiske smerter af de ældre antikonvulsiva fenytoin og karbamazepin og for de nyere antikonvulsiva topiramat, oxkarbazepin og valproat. Evidensen for effekt af karbamazepin består af to mindre mere end 30 år gamle undersøgelser, der ikke lever op til nutidig standard. Desuden har disse lægemidler ofte betydelige bivirkninger. I praksis udgøres gruppen af antikonvulsiva med dokumenteret klinisk relevant effekt på neuropatiske smerter derfor af gabapentin, pregabalin og lamotrigin (Tabel 1).

Gabapentin og pregabalin bindes til en subunit af neuronale calciumkanaler, den såkaldte $\alpha 2\delta$ subunit, og blokerer calciuminfluks i cellen med nedsat frisætning af neurotransmitter til følge. Lamotrigin blokerer natriumkanaler og hæmmer frisætning af glutamat.

Ved perifere neuropatiske smerter er der betydelig evidens for klinisk relevant effekt af gabapentin og pregabalin og nogen evidens for effekt af lamotrigin (Tabel 1). Data for gabapentin og pregabalin er slået sammen pga. den fælles virkningsmekanisme. De første undersøgelser af pregabalin kan have overestimeret effekten, da man ekskluderede patienter, der tidligere ikke responderede på gabapentin. En nylig undersøgelse uden dette eksklusionskriterium har dog fundet tilsvarende effekt af pregabalin.

Der er kun få studier af antikonvulsiva til centrale smerter. Lamotrigin har en lille effekt ved post stroke smerter. Gabapentin synes at lindre smerter efter læsion af medulla spinalis, og en afsluttet endnu ikke offentliggjort undersøgelse antyder, at pregabalin også har effekt på denne tilstand.

Til behandling af neuropatiske smerter anvendes gabapentin i dosis 1.200-3.600 mg/dag, pregabalin

Tabel 1. Væsentlige lægemidler med dokumenteret effekt på neuropatiske smerter.

Lægemiddel	Smertekategori	Smerter ved	NNT (95 % CI)
TCA	Centrale smerter Perifere smerter	Apopleksi Postherpetisk neuralgi / Polyneuropati / Mastektomi	For få data 2,3 (2,1-2,7) ^a
SNRI	Centrale smerter Perifere smerter	Ingen studier Polyneuropati	Ingen data 4,3 (3,2-6,5) ^{bc}
Gabapentin Pregabalin	Centrale smerter Perifere smerter	Medulla spinalis læsion Polyneuropati / Postherpetisk neuralgi / Amputation	Kan ikke beregnes 4,3 (3,7-5,2) ^c
Lamotrigin	Centrale smerter Perifere smerter	Apopleksi Polyneuropati	Kan ikke beregnes 4,0 (2,1-42) ^d
Oxycodon Morfin	Centrale smerter Perifere smerter	Ingen studier Polyneuropati / Postherpetisk neuralgi / Amputation	Ingen data 2,5 (2,0-3,2)
Tramadol	Centrale smerter Perifere smerter	Ingen studier Polyneuropati / Postherpetisk neuralgi	Ingen data 3,9 (2,7-6,7)
Cannabinoid	Centrale smerter Perifere smerter	Multipel sklerose Ingen data	3,4 (1,8-23) ^d Ingen data

Mht. evidens for effekt af lægemidlerne på de enkelte smertetilstande henvises til teksten og oversigtsreferencerne 8 og 9 (se www.irf.dk).

a Helt overvejende beregnet fra mindre overkrydsningsforsøg, risiko for overestimering af effekt.

b Data for laveste dosis af venlafaxin og duloxetine i dose-finding studier ekskluderet.

c Beregning inkluderer data fra større parallelgruppeløsninger, risiko for underestimering af effekt.

d Beregnet fra enkeltstående mindre undersøgelser.

150-600 mg/dag og lamotrigin >200 mg/dag. Pregabalin er i undersøgelsen givet i fuld dosis inden for den første uge, mens gabapentin blev optrappet i løbet af 1-3 uger. Effekten er indtrådt hurtigere med pregabalin end med gabapentin, men det er uklart, om det alene skyldes den hurtigere optrapning af pregabalin. De vigtigste bivirkninger ved gabapentin og pregabalin er sedation, svimmelhed samt væskeretention. NNH for drop out for gabapentin og pregabalin samlet er 17,8 (12-30). Lamotrigin må optrappes meget langsomt for at reducere forekomsten af allergiske hududslæt, men der er ikke fundet signifikant øget drop out for lamotrigin i forhold til placebo hos patienter med neuropatiske smerter. Lamotrigin ikke er godkendt til behandling af nogen neuropatisk smertetilstand.

Andre lægemiddelgrupper

Morfin er en μ -opioid receptoragonist, mens oxycodon menes at virke via både μ - og κ -opioidreceptorer. Disse opioider har NNT-værdier svarende til en klinisk relevant smertelindrende effekt. Tramadol virker både ved påvirkning af μ -opioidreceptorer og via monoaminerge mekanismer og er effektivt ved flere perifere neuropatiske smertetilstande (Tabel 1). Ingen af disse lægemidler er undersøgt ved centrale smerter. Tramadol må betragtes som et opioid, og for alle tre lægemidler må man derfor være opmærksom på de problemer, der er relateret til kronisk anvendelse af opioider. NNH er 18,3 (10-162) for de rene opioider og 9,0 (6-18) for tramadol. Ingen af disse produkter er officielt godkendt til behandling af neuropatiske smerter.

Cannabinoidet dronabinol (Marinol®, Solvay Pharma, kræver udleveringstilladelse) viste i en mindre undersøgelse signifikant effekt på centrale smerter ved multipel sklerose (Tabel 1), men brugen af cannabinoider i kronisk smertebehandling er fortsat kontroversiel. Marinol er ikke officielt godkendt til behandling af neuropatiske

Tabel 2. Pris for forskellige lægemidler anvendt ved neuropatisk smerte.

Lægemiddel	Døgndosis	Pris per døgn ^a	Døgndosis	Pris per døgn ^a
Gabapentin ^b	1.800 mg	15,91 kr.	3.200 mg	22,88 kr.
Pregabalin	300 mg	18,87 kr.	600 mg	37,74 kr.
Lamotrigin	200 mg	7,38 kr.	400 mg	14,76 kr.
Imipramin	75 mg	3,45 kr.	150 mg	6,90 kr.
Amitriptylin	75 mg	1,98 kr.	150 mg	3,12 kr.
Duloxetin	60 mg	14,75 kr.	120 mg	29,50 kr.
Venlafaxin	150 mg	22,62 kr.	225 mg	33,93 kr.

a Priser per 26.09.2005 ved anvendelse af billigste produkt og styrke.

b Priserne på gabapentin varierer meget (forskellige kopipræparater og afhængig af den valgte styrke).

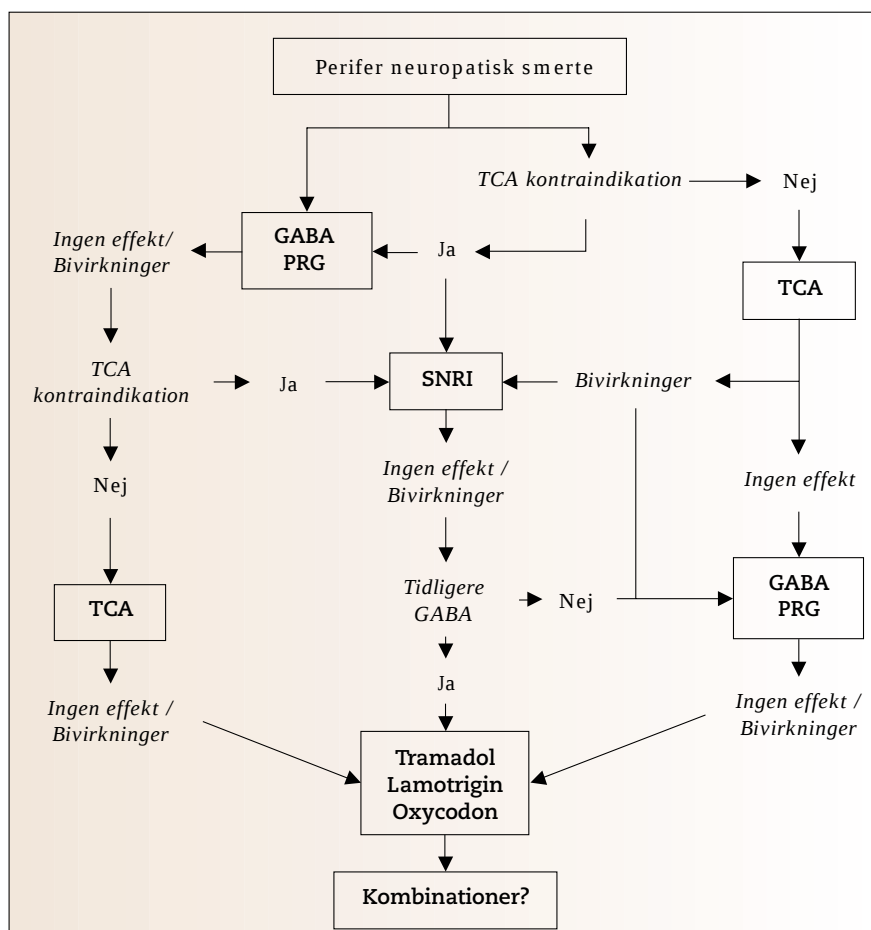
smerter, men kan bruges til patienter med centrale smerter som følge af multipel sklerose efter individuel ansøgning.

Evidensbaseret behandlingsalgoritme

Via data fra de kontrollerede undersøgelser, klinisk erfaring og tolerabilitet kan der foreslås en behandlingsalgoritme for perifere neuropatiske smerter (Figur 1).

Forskellen i NNT mellem TCA og gabapentin er uden sikker klinisk relevans, idet data for gabapentin stammer fra større parallel-gruppeundersøgelser, mens NNT for TCA bygger på mindre overkrydsningsforsøg. Muligvis bør SNRI overtage TCAs placering, men da SNRI kun har været testet til én perifer neuropatisk smertetilstand og kun i

begrænset omfang har været sammenlignet head-to-head, er der endnu ikke tilstrækkelig evidens for at foretage denne substitution. Ligeledes er det muligt, at pregabalin bør overtage gabapentins placering, hvis head-to-head sammenligninger kan afklare, om pregabalin har klinisk relevante fordele frem for gabapentin. Indtil videre vurderes det, at pregabalin kan forsøges, hvor gabapentin har virket, men ikke kan anvendes pga. bivirkninger, eller hvis den mere hensigtsmæssige farmakokinetik på anden måde gør anvendelsen ønskelig. Tilsvarende kan SNRI bruges ved kontraindikationer mod TCA eller ved uacceptable bivirkninger. Opioiderne bør først anvendes, når andre muligheder har været forsøgt,



Figur 1. Behandlingsalgoritme ved perifer neuropatisk smerte.

Dine patienter kan læse om behandling af neuropatiske smerter på www.medicinmedfornuft.dk

Adressemærkaten er udskrevet
fra Lægeforeningens edb-register.
Adresseændringer m.v. bedes
meddelt til DADL,
Registreringsafdelingen,
Esplanaden 8C,
1263 København K.
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen
i Ugeskrift for Læger).

og tramadol bør da forsøges først. Lamotrigins sekundære placering skyldes de begrænsede data og den betydelige ulempe, den meget langsomme optrapning af dosis indebærer.

Kombinationsbehandling er stort set uden evidens. Et enkelt studie har vist, at patienter med diabetisk polyneuropati, der ikke responderer godt nok på gabapentin, har signifikant effekt ved tillæg af SNRI venlafaxin. Tilsvarende fandtes, at kombination af gabapentin og morfin virkede bedre end hvert enkelt lægemiddel for sig ved behandling af diabetisk neuropati eller postherpetisk neuralgi. Lægemidlerne vælges, så virkningsmekanismen kompletterer hinanden, men øgningen i effekt er beskeden.

De sparsomme data gør det ikke muligt at opstille en behandlingsalgoritme for centrale smerter. Førstevalg vil være lamotrigin ved smerter efter apopleksi og gabapentin eller pregabalin ved smerter efter medulla spinalis læsion. TCA kan forsøges som andet valg ved disse tilstande. Formentlig bør disse lægemidler ligeledes forsøges først ved centrale smerter ved multipel sklerose, inden man indleder behandling med cannabinoid.

Søren H. Sindrup
Flemming W. Bach
Troels S. Jensen

REFERENCER

Se uforkortet artikel med referencer på www.irf.dk.

Se IRFs nye anmeldelser af
Apidra (Insulin glulisin)
Azilect (rasagilin)
Cymbalta (duloxetine)
Fosavance (alendronat + vitamin-D₃)
på www.irf.dk/dk/paeparatnyt/

IRF mener

Sammenholdes behandlingsmulighederne med priserne foreslår IRF, at der først forsøges et TCA, medmindre der er kontraindikationer. Hvis dette ikke virker effektivt nok, hvis der er uacceptable bivirkninger eller ved kontraindikationer, forsøges enten gabapentin, pregabalin eller et SNRIpræparat afhængigt af, hvad der er billigst ved den valgte døgn dosis og styrke. De fleste af disse midler er desværre ikke

indbyrdes sammenlignede, hvorfor man er henvist til at vurdere effekten fra overvejende placebokontrollerede undersøgelser. Her giver forskellene i effekt og bivirkninger for nuværende ikke anledning til at foretage en anden rangorden end den, der baseres på priserne.

Jens Peter Kampmann
Urd Kielgast

Mød IRF på Lægedage 2005

Institut for Rationel Farmakoterapi har igen i år en stand på Lægedage i Bella Centret den 14-18. november.

Om torsdagen kl. 09.00-12.30 har vi symposium, hvor vi tager fat på en række »Ømme Punkter«. Vi starter med anvendelse af ORDIPRAX. Herefter følger opdatering på de nationale rekommandationer og COX-2 hæmmer-situationen. Til slut en række kortere debatskabende oplæg om medicinanvendelse – bruger vi for lidt eller for meget? Vi diskuterer ACE-hæmmere over for angiotensin-II-antagonisterne, anvendelsen af clopidogrel, Polypillen, forbruget af

antidepressiva og rationel brug af H₂-blokkere.

Hver dag fra kl. 13.00-14.00 præsenterer vi »Mød Eksperten«, hvor du kan stille spørgsmål og debattere. Hver dag afholdes konkurrence inden for dagens emne, hvor du kan vinde spændende præmier! Dagens konkurrence fås og afleveres i standen og fremgår også af Dagens Medicin.

Du kan læse mere på Institutets hjemmeside (www.irf.dk) og tilmelde dig IRFs nyhedsbrev.

Nina Hannover Bjarnason
Klinisk Farmakologisk Afd. Q
Rigshospitalet
Urd Kielgast, IRF

Oversigt over »Mød Eksperten« ved IRFs stand på Lægedage november 2005.

Tid	Emne	Ekspert(er)
Mandag d. 14.	Medicintilskud	Karen Kolenda, Anna Behrens Bek, Elisabeth Thomsen (Lægemiddelstyrelsen)
Tirsdag d. 15.	Patientsikkerhed	Annemarie Hellebek (Dansk Selskab for Patientsikkerhed)
Onsdag d. 16.	Kvalitetssikring i diabetesbehandling	Jørgen Jensen (Speciallæge i Almen Medicin og ALK i Frederiksborg Amt)
Torsdag d. 17.	ORDIPRAX	Keld Vægter (Speciallæge i Almen Medicin)
Fredag d. 18.	Den Nationale Rekommandationsliste	Jens Peter Kampmann (Institutchef, IRF)