

Legemidler i praksis

Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter

Smerter forårsaget af læsion i nervesystemet betegnes neuropatiske eller neurogene smerter. Den hyppigste neuropatiske smertetilstand er formentlig smertefuld diabetisk polyneuropati, men der findes en lang række andre neuropatiske smertetilstande. Indenfor de seneste årtier er de mekanismer, der forårsager neuropatiske smerter, blevet delvist afklaret. Endvidere er der blevet gennemført en række klinisk kontrollerede undersøgelser af forskellige lægemidlers effekt på neuropatiske smerter. Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter kan derfor gennemføres evidensbaseret.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artiklen

Se også kunnsksprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Søren H. Sindrup

soeren.sindrup@ouh.fyns-amt.dk
Neurologisk Afdeling
Odense Universitetshospital
DK-5000 Odense C

Neuropatiske smerter er defineret som smerter forårsaget af læsion eller dysfunktion i nervesystemet. De bedst kendte neuropatiske smertetilstande er smertefuld diabetisk polyneuropati, postherpetisk neuralgi, trigeminus neuralgi og post-apopleksi smerte. Neuropatiske smerter forekommer dog også ved andre tilstande: smertefuld non-diabetisk polyneuropati, post-mastektomi-smertesyndrom, smerter efter ekstremitetsamputation, smerter efter rygmarvsskade, samt smerter ved multipel sklerose og forskellige trykdløse neuropatier.

Indenfor de seneste dekader er de patofysiologiske mekanismer, der forårsager neuropatiske smerter, blevet delvist afklaret (1). Samtidig er der blevet gennemført adskillige klinisk kontrollerede undersøgelser af forskellige lægemidlers effekt på neuropatiske smertetilstande (2–5). Derfor kan be-

handling af disse smertetilstande foregå evidensbaseret med samtidig forståelse for de mekanismer, der ligger til grund for de enkelte lægemidlers effekt.

Smertemekanismer og lægemidler

Af patofysiologiske mekanismer for neuropatiske smerter kan nævnes: spontanaktivitet i nociceptive nervefibre (øget antal natriumkanaler på laderede nerver); hyperekseksibilitet i sekundære neuroner i smertebanen (medieret bl.a. via NMDA-receptorer); og nedsat funktion af smertemodulerende neuronale netværk (væsentlige transmittersubstanter i disse systemer er GABA, endogene opioider, noradrenalin og serotonin) (1). En række af disse mekanismer vil kunne påvirkes af de lægemidler, der kan anvendes til behandling af neuropatiske smerter (e-tab 1), f.eks. antidepressiva, antikonvulsiva og opioider. Kendskab til mekanismerne for neuropatiske smerter og lægemidlernes effekt kan være vejledende for valget af den farmakologiske behandling.

Klinisk effekt af lægemidler

I kontrollerede undersøgelser har der været anvendt en lang række forskellige effektvariable. For at sammenligne effekt vurderet med forskellige metoder og samtidig anvende et klinisk relevant effektmål, kan man oversætte resultatet af kliniske afprøvninger til numbers needed to treat (NNT) for at opnå én patient med mere end 50 % smertelindring (5). NNT kan kun beregnes fra placebokontrollerede undersøgelser, idet der skal korrigeres for placeboeffekten (tab 2). Den ideale NNT-værdi er 1, men værdier i intervallet 2–4 anses for at være tilfredsstillende.

De fleste undersøgelser af lægemidlers effekt på neuropatiske smerter er foretaget på patienter med smertefuld diabetisk neuropati. Tricykliske antidepressiva er generelt den bedst dokumenterede lægemiddelgruppe (tab 2). Tilfredsstillende effekt opnås kun med tricykliske antidepressiva, gabapentin, carbamazepin, tramadol og oxycodon.

For tricykliske antidepressiva er der fundet sammenhæng mellem serumkoncentration og effekt. Samtidig er der for disse lægemidler betydelig interindividuel forskel i farmakokinetik og snævert terapeutisk interval. Det er derfor nødvendigt at justere doseringen efter serumkoncentrationer af lægemiddel, for at opnå den maksimale effekt og undgå forgiftning. For tricykliske antidepressiva findes for diabetisk neuropati overord-

net en NNT på 2,6, medens en enkelt undersøgelse, hvor imipramin er doseret mhp optimal serumkoncentration, fandt en NNT på 1,4 (2, 3). I én af undersøgelserne af venlafaxins effekt (6), blev det indikeret, at højere dosering, eventuelt iht. serumkoncentration, vil kunne øge den kliniske effekt.

Når der ses bort fra tricykliske antidepressiva, kan man forsøge at dosere lægemidlerne så højt som muligt under hensyntagen til tolerabilitet for at opnå den bedst mulige effekt. Gabapentin skal ved neuropatiske smertetilstande doseres højere end foreslået ved behandling af epilepsi (2, 3). Det effektive dosisinterval synes at være 1 800–3 600 mg/døgn.

Diskussion

I undersøgelsene refereret i tabel 2, er lægemiddeleffekt vurderet ved én enkelt ætiologi af neuropatisk smerte. I en undersøgelse med gabapentin var der inkluderet patienter med forskellige ætiologier til den neuropatiske smertetilstand og tillige patienter, hvor den neuropatiske komponent er tvivlsom (7). Denne undersøgelse indikerede en NNT for gabapentin på 14, altså betydeligt højere end de NNT-værdier, der er fundet for de veldefinerede neuropatiske smertetilstande. I erkendelse af, at vi ikke kan forvente samtlige lægemidler testet på alle neuropatiske smertetilstande, vil det formentlig være forsvarligt i et vist omfang at anvende lægemidler, der er dokumenteret effektive ved én neuropatisk smertetilstand, til behandling af andre neuropatiske smertetilstande.

De ætiologisk forskellige neuropatiske smertetilstande, kan have identiske eller overlappende smertemekanismer (1). Det vil derfor være mere logisk, at behandle patienterne ud fra smertemekanisme end ud fra ætiologi for smertetilstanden. I klinisk praksis

! Hovedbudskab

- Antidepressiva og antikonvulsiva kan anvendes til at lindre smerter ved en række veldefinerede neuropatiske smertetilstande
- Ved anvendelse af antidepressiva bør doseringen vejledes af serumkoncentration af lægemidler
- Gabapentin skal ved smertebehandling ofte doseres højere end foreskrevet ved behandling af epilepsi

Tabell 2 Antal patienter der skal behandles (NNT) for at opnå én patient med mere end 50 % smertelindring

Lægemiddel	Neuropatisk smertetilstand					
	Smertefuld polyneuropati	Postherpetisk neuralgi	Post mastektomi smertesyndrom	Trigeminus neuralgi	Smerter efter medulla spinalis læsion	Smerter efter apopleksi
<i>Antidepressiva</i>						
Tricykliske	2,6	2,3	2,5 ¹	–	Ingen effekt	1,7 ¹
Serotonin-noradrenalin genoptags hæmmer	4,3	–	Effekt	–	–	–
Selektiv serotonin genoptags hæmmere	6,7	–	–	–	–	Ingen effekt
<i>Antikonvulsiva</i>						
Carbamazepin	3,3	–	–	1,7	–	3,4 ¹
Gabapentin	4,1	4,2	–	–	Effekt	–
Lamotrigin	3,2	–	–	2,1 ¹	5,5 ¹	Effekt
Valproat	Ingen effekt	–	–	–	Ingen effekt	–
<i>Opioider</i>						
Tramadol	3,4	–	–	–	–	–
Oxycodon	3,8	2,5	–	–	–	–
<i>NMDA-antagonist</i>						
Dextromethorphan	2,4 ¹	Ingen effekt	–	–	–	–
Memantin	6,7	Ingen effekt	–	–	–	–

¹ Må betragtes som et punktestimat p.gr.a få patienter

er det kun sjældent muligt med de nuværende metoder at fastlægge den eksakte smertemekanisme for den enkelte patient, idet de enkelte symptomer og tegn kan være forårsaget af flere forskellige mekanismer og den enkelte mekanisme kan give anledning til flere forskellige symptomer og tegn (1, 8). Hos en del patienter, vil smerterne formentlig samtidigt være forårsaget af to eller flere smertemekanismer.

Man har tidligere haft den opfattelse, at antikonvulsive lægemidler var effektive ved jagende smerter (smerteparoxysmer), medens antidepressiva var mere velegnede til konstante brændende eller dybe smerter. Data fra kontrollerede undersøgelser kan ikke understøtte denne antagelse (2, 3), f.eks. synes antidepressiva at virke både på konstante og paroxysmiske smerter. Opfattelsen understøttes dog i nogen grad af det faktum, at antikonvulsiva er den eneste dokumenterede behandling af trigeminusneuralgiens smerteparoxysmer (4).

Flere lægemidler med opioidvirkning er fundet effektive ved behandling af neuropatiske smerter (3). Det er åbent for diskussion om sådanne lægemidler bør anvendes ved kroniske non-maligne neuropatiske smertetilstande, idet der vil kunne opstå problemer mht. udvikling af tolerance og afhængighed. Dette er ikke belyst i de foreliggende klinisk kontrollerede undersøgelser og anvendelsen af opioider bør derfor først komme på tale som sekundære valg.

Der findes kun få undersøgelser, der vurderer effekten af kombinationsbehandling. Det er ved smerter efter læsion af medulla spinalis fundet, at kombinationen af gabapentin og dextromethorphan virkede bedre

end hvert enkelt lægemiddel for sig. Endvidere er det fundet, at tillæg af venlafaxin lindrede smerter, hos patienter, der ikke have tilfredsstillende respons på gabapentin (9). Inden man forsøger kombinationsbehandling, bør hver enkelt lægemiddel være afprøvet i en sufficient dosering i en passende tid. Ved påtænkt kombinationsbehandling vil det være fornuftigt at skele til virkningsmekanismen for hvert enkelt lægemiddel, for om muligt at kombinere lægemidler med forskellig virkningsmekanisme (tab 1). Det er muligt, at den observerede tendens til bedst effekt af tricykliske antidepressiva skyldes, at denne gruppe af lægemidler har multiple farmakologiske effekter (tab 1).

Valget af lægemiddel til den enkelte patient må bero på en afvejning af størrelsen af den forventede smertelindring, bivirkninger, kontraindikationer og pris for lægemidlerne. Tricykliske antidepressiva synes generelt effektive, og de er veldokumenterede og billige. Imidlertid findes der kontraindikationer imod deres anvendelse, og en del patienter kan ikke acceptere de bivirkninger, der næsten altid følger med behandlingen. Gabapentin er nok lidt mindre effektivt, men behandlingen er uden kendte kontraindikationer og giver formentlig anledning til færre bivirkninger, idet en vis sederende effekt dog næsten altid ledsager behandling med analgetisk effektive doser. Tramadol udgør et fornuftigt alternativ til disse lægemiddelgrupper, idet det dog har en intermedier effektivitet og delvis virker via opioide mekanismer. Lamotrigin er en lovende behandling af neuropatiske smerter p.gr.a. meget få bivirkninger, når der ses bort fra tendensen til hududslæt

I fremtiden bliver det forhåbentligt i højere grad muligt i klinisk praksis at fastslå de smertemekanismer, der er aktuelle for den enkelte patient, således det mest velegnede lægemiddel eller den mest velegnede kombination af lægemidler kan vælges fra starten.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har modtaget honorar for informationsmateriel, foredrag og møtedeltagelse af Pfizer, Novartis, Grünenthal, Janssen-Cilag og Nordpharma.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–64.
2. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 915–20.
3. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
4. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18: 22–7.
5. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen P, Moore A. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–27.
6. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284–9.
7. Serpell MG, Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557–66.
8. Otto M, Bak S, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Pain phenomena and possible mechanisms in patients with painful polyneuropathy. *Pain* 2003; 101: 187–92.
9. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 3: 53–62.