

Medikamentell behandling ved kronisk smerte

Analgetika har begrenset effekt ved kronisk smerte

Vellykket behandling = $\geq 50\%$ smertelindring¹
«Failure rates»

- Artroser: $\geq 70\%$ (NSAIDs)
- Lave ryggsmarter: $\geq 80\%$ (NSAIDs)
- Artroser/ lave ryggsmarter: 90-100% (opioider)
- Nevropatisk smerte (PHN,DPN): $\geq 70\%$
(antidepressiva, antiepileptika)
- Fibromyalgi: $\geq 87\%$ (antidepressiva, antiepileptika)

1. Moore A, Derry S, Eccleston C, Kalso E. Expect analgesic failure; pursue analgesic success. BMJ 2013;346:f2690

Farmakologisk behandling av kronisk smerte

- Ingen medikament gir god smertelindring hos alle
- Alle medikamenter har bivirkninger
- Analgetika er kun en del av behandlingen

Individualisert behandling

- Alder
- Smertetype
- Holdninger/ forventninger
- Tidsrom for behandling

Analgetika

- Paracetamol, NSAIDs
- Antidepressiva
- Antiepileptika
- Capsaicin, lidokain
- (Opioider)

Paracetamol

- 1. linje medikamentellbehandling for mild-moderat smerte, spesielt muskel-skjelettsmerte
 - Maks daglig dose for voksne*: 4 g
 - Obs. overforbruk, spes. kombinasjonspreparater ^{1,2}
1. Boudreau DM et al. A survey of adult awareness and use of medicines containing acetaminophen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(3):229-40
 2. Kaufman DW et al. Prevalence and correlates of exceeding the labelled maximum dose of acetaminophen among adults in a US-based internet survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(12):1280-8

NSAIDs

- Systemisk: lavest effektiv dose, kortest mulig behandlingstid ¹
- Ved osteoartritt i kne, fingerledd: god evidens for effekt av lokalbehandling med NSAIDs gel eller krem ³

1. European Medicines Agency:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500074137.pdf

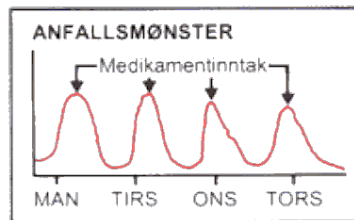
2. Derry S. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 9

Medikament-indusert hodepine

KLINISK BILDE - MEDIKAMENT - INDUSERT HODEPINE

- Smertelindring ved bruk av analgetika eller ergotamin er bare forbigående og sjelden fullstendig
- Pasientene tar analgetika minst én gang hver dag

- Migrenesyntomer kommer ofte i tillegg til symptomene på medikament-indusert hodepine



- Hodepine hver dag
- Hodepinen varer hele dagen

- Hodepinen beskrives som mild til moderat. Den er bilateralt tilstede, gjerne diffust i hele hodet og er jevnt verkende.
- Smerten øker hvis pasienten ikke tar sin daglige dose analgetika
- Smerten er vanligvis tilstede når pasienten våkner

Tricycliske antidepressiva: Amitriptylin (Sarotex®)

- Blandet monoamin reopptaksblokker, antikolinerge bivirkninger. NB. unngå kombinasjonsbehandling med tramadol ell. MAO inhibitorer
- Kan ha smertelindrende effekt, både ved kroniske muskelsmerter (fibromyalgi NNT 4.1) og hos enkelte pasienter med nevropatisk smerte (NNT 5.1)^{1,2}
- (Positiv innvirkning på søvn)
- Ved smertebehandling- doseres en gang for dagen, ca. 2-4 timer før leggetid (10-50 mg), gradvis opptrapping
- Moore RA et al. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015
- Moore RA et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015

Tricycliske antidepressiva: nortriptylin (Noritren®)?

- Lite evidens for effekt ved nevropatisk smerte¹
- Færre antikolinerge bivirkninger enn amitriptylin
- Kan ha stimulerende effekt- unngå kveldsdosering
- Ved nevropatisk smerte: 10-25 mg om morgenen

1. Derry S et al. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane database Syst Rev 2015

SNRI*

- **Duloksetin** (Cymbalta) 60 mg x 1 gir effektiv smertelindring ved smertefull diabetisk polynevropati (12 uker)/ fibromyalgi (12-28 uker)¹
- **Venlafaxin** (Efexor Depot) 150-225 mg x1 for diabetisk polynevropati (?)^{2,3}

(* NB. Unngå kombinasjonsbehandling med tramadol)

1. Lunn MPT et al. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2014
2. Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14(2):162-173
3. Gallagher H et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015

Antiepileptika: gabapentin og pregabalin

- Gjennomgår ikke første passasje metabolisme, utskilles uforandret via nyrene
- Lyrica (og gabapentin) er rapportert å ha misbrukspotensial (risikopopulasjoner)
- Positiv innvirkning på søvn
- **Gabapentin (Neurontin):** langsom doseopptrapping og nedtrapping, initielt 300 mg vesp. Doserer x 3. Godkjent indikasjon: perifer nevropatisk smerte hos voksne
- **Pregabalin (Lyrica):** rask absorpsjon, biotilgjengelighet på 90% → 6 ganger mer potent enn Neurontin. Raskere opptrapping. Doserer x 2. Godkjent indikasjon: perifer og sentral nevropatisk smerte hos voksne

Gabapentin og pregabalin: evidens

- Gabapentin ≥ 1200 mg er effektiv for enkelte pasienter med nevropatisk smerte PHN (NNT 8), PDN (NNT 5.9) ¹
- Pregabalin PHN, PDN, sentralsmerte NNT 4-10 ²
- Pregabalin 300-600 mg gir effektiv smertelindring hos enkelte pasienter med fibromyalgi (NNT 7-14) ³

1. Moore RA et al. Gabapentin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014
2. Wiffen PJ et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia- an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2013
3. Derry S et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016

Opioider

- Kun et begrenset antall nøye selekterte pasienter har god effekt av langvarig behandling med opioider
- De fleste slutter pga. manglende effekt og/eller bivirkninger ¹
- Helsedirektoratets veileder: IS-2014 «Vanedannende legemidler- forskrivning og forsvarlighet»
- Helsedirektoratets veileder: Bruk av opioider i behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter: revidert utgave 2014: Nasjonal faglig veileder

<http://helsedirektoratet.no/sites/bruk-av-opioider/Sider/default.aspx>

1. Kalso E et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain 2004; 112(3):372-80

Nevropatisk smerte: farmakologisk behandling

- Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251
- Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-173

Farmakologisk behandling av nevropatisk smerte

1. linje:

Gabapentin 1200-3600 mg (fordelt på 3 doser)

Pregabalin 300-600 mg (fordelt på 2 doser)

SNRI: duloksetin 60-120 mg (dosert x 1 dose), venlafaxin ER 150-225 mg (dosert x 1)

TCA: 25-150 mg x 1-2

Farmakologisk behandling av nevropatisk smerte

2. linje («weak recommendation»)

For perifer nevropatisk smerte:

Capsaicin 8% plaster (1-4 for 30-60 mins hver
3. måned)

Lidokainplaster (1-3 inntil 12 timer per døgn)

Tramadol (200-400 mg)

Farmakologisk behandling av nevropatisk smerte

3. linje

Botulinumtoxin A SC (50-200 units hver 3. måned) (spesialistbehandling: perifer nevropatisk smerte)

Sterke opioider* (indiv. titrering)

* NB. Retningslinjer for bruk av opioider ved kronisk smerte

Farmakologisk behandling av nevropatisk smerte

«Inconclusive recommendations»

Kombinasjonsterapi, capsaicinkrem, karbamazepin, klonidin, lamotrigin, NMDA-antagonister, okskarbazepin, SSRI, tapentadol

«Recommendations AGAINST use»:

Cannabinoider, valproat, mexilitin

Kombinasjonsbehandling: nevropatisk smerte

- Uansett medikamentell regime vil kun 20-35% oppnår minst 50% smertereduksjon
1. Chaparro LE et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 7 CD008943

Perifer nevropatisk smerte: lokalbehandling

- Lidokain plaster: PHN med allodyni¹
3 studier. N= 314. Plassering på hode- mindre godt tolerert ²
 - Lidokain gel, spray, plaster: 12 studier
N=508 Manglende evidens for effekt ved nevropatisk smerte ³
1. Khaliq et al. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD004846
 2. Nalamachu S et al. Influence of anatomic location of lidocaine patch 5% on effectiveness and tolerability for postherpetic neuralgia. Patient Prefer Adherence 2013;7:551-7
 3. Derry S et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014

Capsaicin for PHN and HIV neuropathy^{1,2}

- Capsina® krem 0,075%: påsmøres x 4 daglig
- Qutenza® plaster 8%: appliseres i en 30-60 mins, ikke oftere enn hver 3. måned
- 6 studier (capsaicinkrem) N= 389. NNT for smertelindring > 6-8 uker: 6.6
- 6 studier (capsaicin 8% plaster) N=2073. NNT for >30% smertelindring i 2-12 uker: 11
- Vanlige bivirkning: hudirritasjon
- NB. Effekt av gjentatte høydose behandlinger ikke kjent

1. Derry S. et al. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;(9):CD 0101
2. Derry S et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013(2) CD007393

Kroniske muskelsmerter- medikamentell behandling?

Kroniske muskelsmerter behandles først og fremst med ikke-medikamentelle tiltak

- Analgetika kun i kortere tidsrom, når smerten er på det verste
- Tricycliske antidepressiva ell. SNRI i begrenset tidsrom
- Unngå opioider (Evt. kan tramadol forsøkes i kortere tidsrom f. eks. ved uttalt fibromyalgiplager)
- Seponere medikamenter kan være god behandling

Hva med cannabinoider?

- Sativex® munnspray: indikasjon: intraktabel spastisitet ved MS
- Cannabinoider er generelt ikke anbefalt i smertebehandling- svak analgetisk effekt, risiko for (alvorlige) bivirkninger ved langtidsbruk

Oppsummering

- Analgetika er kun en del av behandlingen
- Realistiske forventninger
- Generelt forsiktig bruk av medikamenter, ifølge retningslinjer
- Husk å seponere medikamenter som ikke har effekt!
- Tidsbegrenset behandling
- Obs. interaksjoner

Interaksjoner

- Nobligan Retard 200 mg x 3
- Paracet 1 g x 3
- Xanor 2 mg x 2
- Imovane 7.5 mg vesp
- Sarotex 25 mg x 3
- Fontex 20 mg x 1
- Vallergan 30 mg vesp
- Arcoxia 30 mg x 1
- Seroquel 50 mg vesp

Kasus 1

- Mann 35 år, kroniske nakkesmerter og hodepine. Grundig medisinsk utredet. Myofasciell smerte, spenningshodepine. Lite fysisk aktiv. Storrøyker. Søvnvansker. Forstoppelse.
- Bruker Paralgin forte 8 tb. per dag + Nobligan 50 mg x 3- liten effekt
- Imovane 7.5 mg vesp

Kasus 2

- Kvinne 66 år, diabetisk polynevropati, smerte i føttene
- Innsovningsvansker
- Bruker Ibux 400 mg x 3

Kasus 3

- Kvinne 43 år, fibromyalgi
- Utbredte smerter, redusert funksjon
- Irritabel tarm
- Sliten, ligger mye på sofa, klarer lite