

Farmakologisk behandling af kroniske noncancersmerter

Gitte Handberg

STATUSARTIKEL

Smertecenter Syd,
Odense
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V01170052

850.000 voksne danskere (19%) lider af kroniske smerter defineret som smerter, der har varet mere end seks måneder og er enten konstante eller hyppigt tilbagevendende [1]. Det drejer sig oftest om smerter fra bevægeapparatet herunder fibromyalgi; lave lænderygsmerter udgør sammen med hovedpine en stor del af smerterne [2, 3].

I almen praksis ses kroniske smerter hyppigt, og langt de fleste smertepatienter behandles hos egen læge. Behandlingen af simple kroniske smerter uden betydende komorbiditet og komplekse kroniske smerter med komorbiditet typisk i form af søvnforstyrrelser, lavt aktivitetsniveau, hukommelses- og koncentrationsbesvær samt isolationstendens er ofte overlappende, og kun for et mindre antal patienter med komplekse kroniske smerter er der behov for henvisning til et smertecenter. Viderehenvisning er relevant for de patienter, der oven i smerterne har dominerende psykosociale problemer, idet de har behov for særlige behandlingsstrategier.

Behandlingen af komplekse kroniske smerter bør foregå i tværfaglige behandlingsmiljøer, hvor man integrerer biopsykosociale behandlingstiltag, der er tilrettet den enkelte patients samlede situation. Det er langt de færreste af de kronisk smertelidende patienter, der er ramt af en kompleks smertetilstand, men de, der er, er vanskelige at behandle og er meget ressourcekrævende. Disse patienter bør så tidligt som muligt henvis-

ses til integreret tværfaglig behandling i et smertecenter [4].

Klinisk lider mange smertepatienter af blandingsformer mellem f.eks. nociceptive og neuropatiske smerter, og det er vanskeligt og til tider umuligt at skelne mellem smertetyperne i daglig praksis [5]. Den farmakologiske behandling af smerterne kan kun vanskeligt målrettes en bestemt patofysiologisk mekanisme.

I praksis kan oversigten fra Institut for Rationel Farmakoterapi over behandling af neuropatiske smerter benyttes som rettesnor for medicinsk behandling af kroniske smerter [6]. At skelne mellem akutte og kroniske smerter er derimod oftest nemt og altid vigtig, idet behandlingen af henholdsvis akutte og kroniske smerter er forskellig. Hvor den akutte smerte typisk er et symptom på en vævsskade, og behandlingen af smerten nok så meget retter sig mod behandlingen af den udløsende årsag til smerten, er den komplekse, generaliserede kroniske smerte at betragte som et selvstændigt smerteproblem [3].

For patienter, der har komplekse kroniske smerter og henvises til et smertecenter, er målet med den farmakologiske behandling smertelindring, mens det i de tilfælde, der behandles i almen praksis, ofte kan lykkes at skabe smertefrihed eller betydelig smertelindring. Hvis man overhovedet skal give medicinsk behandling, skal der være en for patienten acceptabel balance mellem virkning og bivirkninger.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

I daglig praksis ses det ofte, at den farmakologiske behandling ikke giver tilstrækkelig lindring, eller at bivirkningerne langt overskygger effekten. Løsningen er disse situationer ned- eller udtræning af behandlingen, også selv om der ikke er anden farmakologisk behandling at tilbyde patienten.

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) bør ikke benyttes som fast behandling ud over dage eller få uger og vil typisk kun være indiceret ved akutte smerter eller ved akutte smerter oven i en kronisk smerte – f.eks. postoperativt. Vær opmærksom på kontraindikationerne og vær især tilbageholdende hos ældre patienter.

Paracetamol har ikke den samme problematiske bi-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Patienter med kroniske smerter ses hyppigt i almen praksis, og for nogle af de hårdest ramte er smertelindring vanskelig at opnå.
- ▶ Den farmakologiske behandling af kroniske smerter er væsentlig anderledes end behandlingen af akutte smerter. Førstevalgspræparater til behandling af kroniske smerter er tricykliske antidepressiva og gabapentin.
- ▶ Med en fælles forståelse af at patienter med kroniske smerter er en kroni-

kergruppe med samme behov for opfølgning og støtte som andre kronikergrupper, kan de fleste smerteramte få en tålelig tilværelse. Alle patienter har ret til at blive forsøgt behandlet for deres smerter, men for nogle patienter vil den farmakologiske behandling i bedste fald kun lindre lidt i en kortere periode. Behandlingen vil typisk kunne reduceres eller helt udtrappes efter 2-3 år.

virkningsprofil, som NSAID, men klinisk synes fast behandling med paracetamol ved kroniske smerter ikke at have overbevisende effekt. Simple kroniske smerter kan lindres tilfredsstillende med paracetamol ved behov, hvorimod paracetamol sædvanligvis kun har ubetydelig effekt ved komplekse kroniske smerter [7].

Langvarig behandling med paracetamol og NSAID – også i doser, der ligger inden for det anbefalede – kan give medicininduceret hovedpine. Denne form for hovedpine vil forsvinde, når behandlingen med paracetamol og/eller NSAID ophører [8].

Kroniske smerter behandles først og fremmest med nortriptylin/amitriptylin (tricykliske antidepressiva) og gabapentin/pregabalin. Alternativt kan antidepressiva som venlafaxin eller duloxetin forsøges [9].

Tricykliske antidepressiva er effektive til behandling af kroniske smerter, men behandlingen giver ofte bivirkninger i form af mundtørhed, obstipation, urinretention og risiko for kardiale overledningsforstyrrelser. Inden behandlingsstart bør der foreligge ekg til afklaring af eventuelle overledningsforstyrrelser, og ekg'et skal gentages, når døgndosis når 50 mg. Til smertebehandling anvender man lavere døgndosis end til depressionsbehandling. Startdosis for amitriptylin er 10 mg, og behandlingen gives oftest til natten pga. præparatets sedative effekt. Derefter øger man langsomt hver 4.-7. dag til en terapeutisk dosis på 50-100 mg. Analgetisk effekt kan forventes inden for 4-8 dage, og der tilrådes forsigtighed ved behandlingen af ældre, hvor der skal foretages hyppige kontroller for svimmelhed (faldtendens) og konfusion [10].

Nortriptylin optrappes også fra 10 mg, men gives om morgenen, idet nogle patienter føler en opkvikkende effekt af præparatet. Det er en klinisk iagttagelse, at amitriptylin og nortriptylin kan gives samtidigt, og en evt. sedativ effekt af amitriptylin kan modvirkes af nortriptylin. Når den samlede døgndosis for amitriptylin og nortriptylin overstiger 50 mg, anbefales det at lave et nyt ekg og måle den samlede koncentration af amitriptylin og nortriptylin. Blodprøven tages inden morgenmedicinen indtages (dalværdi).

Gabapentin og pregabalin har bivirkninger i form af sedation, svimmelhed og vægtøgning. Startdosis for gabapentin til patienter med normal nyrefunktion er 300 mg \times 1 dagl. i tre dage derefter 300 mg \times 2 dagl. i tre dage og herefter fortsat gradvis øgning med 300 mg hver tredje dag til slutdosis nås på 600-900 mg \times 3-4 dagl., i alt 3.600 mg og i sjældne tilfælde 4.800 mg.

For pregabalin er startdosis 25-75 mg dagl., og derefter gradvis øgning med 75 mg hver 3.-5. dag til højst 600 mg i døgnet fordelt på to doser. Hvis man omlægger fra gabapentin til pregabalin, divideres den samlede døgndosis af gabapentin med 6; f.eks. omlægges 3.600 mg gabapentin til 600 mg pregabalin [11]. Der er intet rationale i at give gabapentin og pregabalin



For patienter med kroniske smerter er målet med den farmakologiske behandling smertelindring, ikke smertefrihed.

samtidigt, idet pregabalin er et prodrug af gabapentin.

Samtidig behandling med tricykliske antidepressiva og gabapentin eller pregabalin kan med fordel forsøges. Virkningsmekanismerne er forskellige, man kan derfor forvente optimeret smertebehandling ved at kombinere behandlingen. Tricykliske antidepressiva hæmmer bl.a. genoptaget af serotonin, noradrenalin og dopamin, og gabapentin hæmmer calciumkanalerne og mindsker frisætningen af glutamat, noradrenalin og substans-P. Hvis der er indikation for behandling med opioider, kan dette godt forsøges oven i behandlingen med tricykliske midler og/eller gabapentin/pregabalin.

Ved svigt i behandlingen med tricykliske antidepressiva eller gabapentinoideer hver for sig eller i kombination kan man overveje antidepressiva af serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmer-gruppen (venlafaxin, duloxetin). Vær dog opmærksom på den øgede kardiovaskulære risiko, der er ved behandling med især venlafaxin [12]. SSRI-præparater er sjældent tilstrækkeligt effektive i smertebehandlingen og anvendes ikke til smertelindring. Man bør ved kombinationsbehandling være opmærksom på risikoen for udvikling af serotonergt syndrom ved samtidig behandling med antidepressiva og tramadol, og samtidig behandling med tricykliske antidepressiva og SSRI-præparater anbefales ikke [10].

Ved trigeminusneuralgi er carbamazepin førstevalg [6]. Ved utilstrækkelig behandlingseffekt eller uacceptable bivirkninger kan man som alternativ forsøge med tricykliske antidepressiva og gabapentin/pregabalin. Hvis den medicinske behandling ikke er tilstrækkelig eller med tiden mister sin virkning, bør patienten henvises til en neurokirurg med henblik på operativt indgreb.

Opioider, inklusive tramadol, beskrives i nedenstående afsnit under ét, men der kan være individuelle variationer, der gør, at en patient har bedre effekt/færre bivirkninger af et opioid end af et andet, og der bør der-

TABEL 1

Omregningstabell for præparater af perorale opioider. Tabellen giver en oversigt over styrkeforholdet mellem de forskellige opioider. Hvis en behandling omlægges fra et opioid til et andet, må man forvente en hvis tilretning af dosis for den enkelte patient. Det anbefales ikke, at praktiserende læge omlægger til metadon, da særlig opfølgning af handlingen er tilrådelig.

Fra	Til	Omregningsratio
Ketogan	Contalgin	1:2
	Metadon	5:1
	OxyContin	1:1
Tramadol/Dolol/ Mandolgin/Gemadol	Contalgin	5:1
	Metadon	50:1
	OxyContin	10:1
Contalgin	Metadon	10:1
	OxyContin	1,5:1
OxyContin	Contalgin	1:1,5
	Metadon	5:1
Kodein	Contalgin	10:1
	Metadon	100:1
	OxyContin	15:1
Petidin	Contalgin	8:1
	Metadon	80:1
	OxyContin	12:1
Opidol	Contalgin	1:8
Metadon	Contalgin	1:5
	Ketodur	1:5
	Ketogan	1:3
Temgesic	Contalgin	1:50
Targin	Contalgin	1:1,5
Palexia	Contalgin	3:1
	OxyContin	5:1
Durogesicplastre	Contalgin	25 µg/t.: 60 mg/døgn
Norspanplastre	Contalgin	5 µg/t.: 7 mg/døgn
Transtecplastre	Contalgin	35 µg/t.: 45 mg/døgn

for om nødvendigt tilbydes patienten omlægning af behandlingen [13]

Hvis opioider tages i anvendelse ved smertetilstande, der behandles i almen praksis, startes behandlingen med korttidsvirkende opioider i så små doser som muligt [14]. Hvis behandlingen skal fortsætte ud over 2-4 uger, bør den omlægges til et langtidsvirkende opioid; døgn dosis startes så lavt som muligt eller svarende til den gennemsnitlige samlede døgn dosis i den seneste uge, og dosis fordeles i 2-3 ens doser jævnt fordelt over døgn. Administrationsmåden er primært oral [15], men for udvalgte patienter kan transdermal administration være at foretrække. Intravenøs, subkutan, intramuskulær eller rektal administration og behovsdosering bør så vidt muligt undgås ved kroniske smertetilstande, da risikoen for udvikling af afhængighed er udtalte ved disse typer behandling [7].

Når der påbegyndes behandling hos en patient, der har haft længerevarende smerter og ikke forud er i opioidbehandling, lægger man ud med depotmorphin 5-10 mg × 2-3 dagl., og patienten følges tæt mht. effekt og bivirkninger. Der er principielt ikke en maksimal do-

sis for opioider, men døgn doser over 90 mg morphin eller morphinækvivalenter [14] bør være undtagelsen (Tabel 1). Problemer som kognitiv dysfunktion og tilvænning er hyppige [16], og patienterne bør følges med jævne mellemrum, så længe behandlingen med opioider pågår. Opioidbehandlede patienter med smerter bør kontrolleres hos egen læge med 3-6 måneders intervaller med henblik på, om behandlingen stadig har effekt, og om der er opstået generende bivirkninger. Den eneste måde at undersøge for effekt af behandlingerne på er ved langsomt at forsøge at reducere døgn dosis. Efter halve til hele års behandling med opioider kan dosis reduceres hos mange.

Ved kroniske smertetilstande med tilbagevendende akutte smerter som f.eks. kronisk pankreatitis eller osteoporose med sammenfald af ryghvirvler, oven i konstante kroniske baggrundssmerter kan der være behov for at kombinere principperne for behandling af de kroniske og de akutte smerter. Der kan i disse tilfælde være indikation for oven i behandlingen med depot opioider at tillægge korttidsvirkende opioider, paracetamol og NSAID i kortere perioder. Hvis patienten ikke allerede er i behandling med gabapentin, kan dette forsøges anvendt oven i den øvrige behandling i perioderne med akutte smerter. Dosis for gabapentin er da 300 mg × 3-4 uden optrapning [17].

Kroniske smerter svinger meget i intensitet. De kan provokeres, f.eks. når en patient med kroniske rygsmerter forårsager sin have, men intensiteten svinger også spontant. Det er psykologisk meget belastende for patienter med smerter, at de aldrig på forhånd ved, hvordan de har det »om lidt«. Der er gode og dårlige perioder, og svingningerne kan være af kortere varighed (timer/dage) eller af længere varighed (uger/måneder). Det er meget vigtigt, at både patienter og behandlere gør sig klart, om en exacerbation er et udsving i den kroniske smertetilstand eller en akut smerte i den kroniske som nævnt ovenfor. En variation i den kroniske smerte er ikke en akut smerte og skal ikke behandles med korttidsvirkende midler. Patienten skal i stedet beroliges med, at det er ubehageligt med den øgede smerte, men at der ikke er fare på færde.

Buprenorfin, som er en blandet agonist-antagonist, har i de doser, der anvendes til smertebehandling, ren agonistvirkning. I behandling af misbrugspatienter kan den antagonistiske virkning udnyttes, ved at man administrerer så høje doser, at et sidemisbrug af opioider bliver uinteressant [14, 18].

Når det drejer sig om patienter med kroniske smerter, skal man generelt sikre sig, at der er god effekt af opioidbehandlingen, før man begynder at behandle eventuelle bivirkninger. Hvis patient og behandler er i tvivl om, hvor godt opioidbehandlingen virker, er en reduktion af opioidet den eneste måde at undersøge virkningen på. Bivirkninger af behandlingen vil ofte redu-

ceres og måske elimineres helt ved dosisreduktion og i sidste ende udtræning.

Bivirkninger i form af trægh afføring og forstoppelse er meget hyppige i forbindelse med behandling med såvel tricykliske antidepressiva som opioider. Der bør derfor ved hver kontakt med patienten spørges til dette, og behandling skal straks sættes ind ved symptomer på obstipation.

SUMMARY

Gitte Handberg:

Pharmacological treatment of chronic non-cancer pain
Ugeskr Læger 2017;179:V01170052

19% of the grown-up Danish population suffer from a chronic pain condition. Most patients are treated by general practitioners (GPs), and only a smaller group need specialist treatment. This article goes through the pharmacological possibilities available with a special focus on treatment by GPs. For chronic pain as fibromyalgia and low back pain non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol are not recommended on a regular basis. The main pharmacological treatment is tricyclic antidepressants and gabapentinoids. If opioids are needed, long acting drugs are preferred.

KORRESPONDANCE: Gitte Handberg, E-mail: gitte.handberg@rsyd.dk

ANTAGET: 29. maj 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T et al. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health* 2013;13:1229.
- Sygdomsbyrden i Danmark. Sundhedsstyrelsen, 2015.
- National klinisk retningslinje for udredning og behandling/rehabilitering af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Sundhedsstyrelsen, 2015.
- Linton SJ, Shaw WS. Impact of psychological factors in the experience of pain. *Phys Ther* 2011;91:700-11.
- Vægter HB, Andersen PG, Madsen FM et al. Prevalence of neuropathic pain according to the IASP grading system in patients with chronic non-malignant pain. *Pain Med* 2014;15:201-7.
- Neuropatiske smerter. Institut for Rationel Farmakoterapi, 2011.
- Ennis ZN, Dideriksen D, Vægter HB et al. Acetaminophen for chronic pain: a systematic review on efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;118:184-9.
- Jensen RH, Bendtsen L. Medicinoverforbrugs-hovedpine. Institut for Rationel Farmakoterapi, 2011
- Stannard C, Kalso E, Ballantyne J. Evidence-based chronic pain management. *BMJ Books*, 2010.
- Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Australia* 2007;187:361-5.
- Fudin J. How gabapentin differs from pregabalin. *Pharmacy Times* 21. Sep 2015.
- National Center for Biotechnology Information. Venlafaxine: more dangerous than most »selective« serotonergic antidepressants. *Prescrire Int* 2016;25:96-9.
- Stærke opioider – rekommandation. Institut for Rationel Farmakoterapi, 2011.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-49.
- Irrationalt brug af stærke opioider. Institut for Rationel Farmakoterapi, 2011.
- Sjøgren P, Thomsen AB, Olsen AK. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Man* 2000;19:100-8.
- Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:322-7.

- Zinck L, Sonne NM, Madsen SL et al. Akut smertebehandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin. *Ugeskr Læger* 2015;177:V10140557.