

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Neuropatiske smerter med fokus på håndtering af farmakologisk behandling i almen praksis

Helge Kasch<sup>1, 2</sup>, Jens Gram Hansen<sup>3</sup>, Marie Lund<sup>4, 5</sup> og Nanna Brix Finnerup<sup>6, 7</sup>

### Indledning

Neuropatiske smerter udredes og behandles ofte i almen praksis. Denne artikel giver et overblik over udredning og behandling af neuropatiske smerter med hovedvægt på den farmakologiske behandling, der kan iværksættes eller følges op i almen praksis. Egnede ikke-farmakologiske tiltag omtales kort. Behandling af trigeminusneuralgi er ikke omfattet af denne artikel.

### Diagnostik af neuropatiske smerter

Neuropatiske smerter opstår med baggrund i en læsion eller sygdom i det perifere og centrale somatosensoriske nervesystem (definition: The International Association for the Study of Pain (IASP)).

For at stille diagnosen neuropatiske smerter kræves en historie med syg-

### Boks 1. Diagnostik af neuropatiske smerter [1, 2].

#### Smerterne er karakteriseret ved følgende:

- A1 En sygehistorie med en relevant neurologisk læsion eller sygdom
- A2 Smerternes distribution er neuroanatomisk plausibel
- B Sensoriske fund i det relaterede neuroanatomiske område
- C En diagnostisk undersøgelse bekræfter, at der er tale om en læsion eller sygdom af det somatosensoriske nervesystem
- D Der er ikke andre og mere sandsynlige forklaringer på de kroniske smerter

dom i eller skade på nervesystemet samt en neuroanatomisk plausibel udbredelse af smerterne. Desuden skal der være ændret følesans i området, herunder hypæstesi eller allodyni uløst af fx berøring eller kulde. Patienterne beskriver ofte smerterne som brændende, isnende, stikkende, strammende og/eller jagende (boks 1).

### Neuropatiske smerter i almen praksis

I almen praksis ses patienter med neuropatiske smerter i både det akutte, subakutte og kroniske forløb. Det drejer sig typisk om lokaliserede neuropatiske smerter/dysæstesier i forbindelse med mononeuropatier såsom karpaltunnelsyndrom. Neuropati-

ske smerter klassificeres i henhold til WHO's kommende ICD 11-version, som det fremgår af boks 2 [3]. Udredning heraf foretages efter de gældende retningslinjer [1, 2] og afhængigt af mulige differentialdiagnoser. I tilfælde af polyneuropati bør man overveje diabetes mellitus, alkoholisk polyneuropati og desuden mulige paraneoplastiske manifestationer, infektioner og vaskulitis.

En standardblodprøvepakke ved udredning af polyneuropati indeholder typisk måling af blodsukker, HbA<sub>1c</sub>, nyre- og levertal, TSH, B<sub>12</sub>-vitamin, homocystein, folat, methylmalonat, M-komponent, sænkingsreaktion, Hb, trombocytter, leukocytter og differentialtælling, CRP, erytrocytvolumen,

1) Vestdansk Center for Rygmarvsskade, Hospitalsenhed Midt Viborg  
 2) Institut for klinisk Medicin, Aarhus Universitet  
 3) Silkeborg  
 4) Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen  
 5) Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital  
 6) Dansk Smerteforskningscenter, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet  
 7) Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

**Boks 2.** Klassifikation af neuropatiske smerter [3].*Perifere neuropatiske smerter*

Neuropatiske smerter ved perifer nerveskade

Neuropatiske postamputations-smerter

Smertefuld polyneuropati, fx pga. diabetes, kemoterapi, hiv eller alkoholmisbrug

Postherpetisk neuralgi

Smertefuld radikulopati

Andre perifere neuropatiske smerter

*Centrale smerter*

Centrale neuropatiske smerter ved:

rygmarvsskade

hjerneskade

apopleksi (post-stroke pain)

multipel sklerose

eller andre centrale neuropatiske smerter

magnesium, IgG, IgA og IgM. Afhængig af den kliniske præsentation kan det være relevant at supplere med andre blodprøver, herunder total og ioniseret calcium, RPR-cardiolipin (syfilisantistoffer) og anti-GM1 [2, 4].

**Behandling**

Behandling af neuropatiske smerter består af ikke-farmakologiske og farmakologiske tiltag. De ikke-farmakologiske tiltag kan være fx kognitiv terapi eller fysisk træning [5].

Tricykliske antidepressiva (TCA), serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI), gabapentin og pregabalin er førstevalgspræparater til farmakologisk behandling af neuropatiske smerter [6]. Hvilket lægemiddel, der vælges som det første, bør dog bero på en individuel vurdering ud fra patientens eventuelle komorbiditeter og interaktioner med patientens øvrige medicin. Der skal tages EKG forud for behandling med TCA og venlafaxin til detektering af overledningsforstyrrelser/arytmier [7, 8]. Effekten af disse præparater er moderat, og

ikke alle patienter kan opnå effekt eller opnå tilstrækkelig høj dosis pga. bivirkninger. Det er vigtigt, at patienten er klar over dette, så der kan sættes et realistisk mål for behandlingen. Behandlingen er ofte en *trial-and-error*-proces. Effekten er dosisafhængig, så det er vigtigt at optrappe til fuld eller maksimalt tålt dosis, inden der forsøges præparatskifte efter 1-2 måneder. Se tabel 1 for oversigt over førstevalgspræparater. Hvis der er en delvis, men utilstrækkelig effekt af et

præparat, kan et andet præparat forsøges i kombination med et præparat med en anden virkningsmekanisme, men det er vigtigt at monitorere effekten og bivirkningerne tæt. Forskellige antidepressiva bør ikke kombineres, og de bør ikke kombineres med tramadol pga. risikoen for udvikling af serotonergt syndrom. Iværksættelse af kombinationsbehandling anses for en specialistbehandling [7].

Lidokain- og capsaicinplastre kan forsøges ved perifere neuropatiske

**Tabel 1.** Dosering og hyppigste bivirkninger ved førstevalgspræparater til behandling af neuropatiske smerter.

Præparat	Total daglig dosis og dosisregimer	Hyppigste bivirkninger
<b>TCA<sup>a</sup></b>	25-150 mg (forsigtighed ved doser over 100 mg dagl., ved alder over 65 år maks. 75 mg dagl., enkelt-doser maks. 75 mg, initialt 10-25 mg som øges med 10-25 mg hver 3.-7. dag) Amitriptylin: 1 dagl. dosis til natten, kan evt. fordeles på 2 dagl. doser Nortriptylin og imipramin: 2 dagl. doser	Vægtøgning, kvalme, mundtørhed, obstipation, ortostatisk hypotension, palpitationer, døsighed, hovedpine, sedation, svimmelhed, tremor, svedtendens, nedsat libido, akkommodationsbesvær
<b>Gabapentin</b>	900-3.600 mg 3-4 dagl. doser Initialdosis: enten initialt 300 mg 1 gang dagl. dag 1, 300 mg 2 gange dagl. dag 2 og 300 mg 3 gange dagl. dag 3 eller initialdosis på 300 mg 3 gange dagl. Herefter øgning med 300 mg hver 2.-3. dag indtil maks. 3.600 mg	Feber, træthed, ataksi, svimmelhed, søvnighed
<b>Pregabalin</b>	300-600 mg 2 dagl. doser Initialt 75 mg (25 mg) 1 gang dagl. Øges med 75 mg hver 3-7. dag	Hovedpine, træthed, svimmelhed
<b>SNRI duloxetine</b>	60-120 mg 1 dagl. dosis Initialt 30 mg 1 gang dagl. Øges med 30-60 mg hver 3-7. dag	Kvalme, mundtørhed, hovedpine, somnolens
<b>SNRI venlafaxin<sup>a</sup></b>	150-225 mg 1 dagl. dosis Initialt 37,5 mg 1 gang dagl. Øges med 75 mg hver 7. dag	Kvalme, mundtørhed, obstipation, hovedpine, sedation, svimmelhed, søvnløshed, svedtendens

For udførlig liste over kendte bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, forhold ved amning/graviditet m.v. [www.produktresumé.dk](http://www.produktresumé.dk).

Medicintilskud (pr. august 2018): amitriptylin, nortriptylin, gabapentin, pregabalin, duloxetine, venlafaxin har generelt tilskud. For imipramin skal der søges enkelttilskud.

a) Der skal tages EKG forud for behandling med venlafaxin og TCA [7, 8].

smertes. Lidokainplaster 5% virker lokalt og påsættes det relevante område i 12 timer i døgnet. Capsaicinplaster 8% gives på nogle specialiserede smerteklinikker og kan have en smertelindrende effekt i op til 12 uger. I særlige tilfælde kan botulinum toxin type A administreret subkutant eller intradermalt afprøves ved perifere neuropatiske smerter. Dette er også en specialistbehandling. Opioider, herunder tramadol, bør kun i sjældne tilfælde bruges ved kroniske ikke-

maligne smerter [9]. Hvis der er utilstrækkelig effekt af den farmakologiske behandling, kan man i nogle tilfælde overveje neurostimulation, fx rygmarvsstimulation.

Ikke alle lægemidler, der er omtalt i denne artikel, har markedsføringstilladelse til indikationen neuropatiske smerter, men kan alligevel have en plads i behandlingen. Blandt førstevalgspræparaterne gælder dette imipramin og nortriptylin blandt TCA og venlafaxin blandt SNRI. Som overord-

net betragtning gælder, at behandling af neuropatiske smerter med lægemidler, som er *off-label*, bør være forudgået af behandling med lægemidler som er *on-label*. Der kan være specifikke forhold, som gør, at *off-label*-anvendelse er mere hensigtsmæssig [10]. Se tabel 2 for oversigt over førstevalgspræparater, der er markedsført til indikationen neuropatiske smerter.

### Sammenfatning og konklusion

Er diagnostikken klar, kan behandlingen starte hos den praktiserende læge med farmakologisk og ikke-farmakologisk intervention. Er der tale om mere komplekse og behandlingsrefraktære neuropatiske smerter, bør der henvises til en praktiserende neurolog eller et smertecenter. Ved malignitetsproblematik bør et palliativt team eller en palliativ specialist ofte kontaktes.

### Korrespondance

Helge Kasch, helgkasc@rm.dk

### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

**Tabel 2.** Godkendte indikationer for førstevalgspræparater.

Lægemiddel	Indikation, som lægemidlet er markedsføringsgodkendt til <sup>a</sup>
Amitriptylin	Neuropatiske smerter
Gabapentin	Perifere neuropatiske smerter, fx smertefuld diabetisk og postherpetisk neuropati
Pregabalin	Perifere og centrale neuropatiske smerter hos voksne
Lidokainplaster	Neuropatiske smerter efter infektion med herpes zoster
Duloxetin	Perifere diabetiske neuropatiske smerter

a) kun indikationer, der er relateret til neuropatiske smerter, er anført

## Misbrug af gabapentin og pregabalin – forsigtighed ved behandling af personer med opioidmisbrug

Af Hanne Lomholt Larsen<sup>1</sup>

Forbruget af gabapentin og pregabalin har over en tiårig periode været stigende i Danmark [1], især forbruget af gabapentin er steget meget de seneste 5 år med en næsten fordobling i antallet af personer i behandling (Fig. 1). I samme periode stabiliseredes antallet af personer, som indløste mindst en recept på et opioid [2]. Tilsvarende stabile forbrugsmønstre ses for lægemidler mod svage smerter [3]. Det er derfor tankevæk-

kende, at forbruget af især gabapentin stiger så markant. Muligvis bruges pregabalin og gabapentin i stigende grad i behandlingen af smerter som et alternativ til opioider, som blandt andet er udskældte grundet deres afhængighedspotentiale. Men kan gabapentin og pregabalin også misbruges?

I de seneste år er der publicerede flere systematiske litteraturgennemgange af misbrugspotentialet for gabapentin og pregabalin. I dem alle har man primært gennemgået epidemiologiske studier, kliniske *abuse liability* studier og kasuistiske meddelel-

ser [4-7]. Også dyrestudier er gennemgået [4, 5].

Det konkluderes, at der blandt personer med misbrug, især af opioider, er en større risiko for, at gabapentin eller pregabalin misbruges. For patienter, som ikke har et misbrug, synes risikoen for misbrug af gabapentin eller pregabalin at være lav. Det er usikkert, hvorfor det især er personer med opioidmisbrug, der misbruger gabapentin eller pregabalin. Der spekuleres i, om de anvendes til at mindske opioidabstinenssymptomer, til smertebehandling, fordi de er mere tilgængelige, opleves at potentiere effekten af

<sup>1</sup> Indsætter for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen

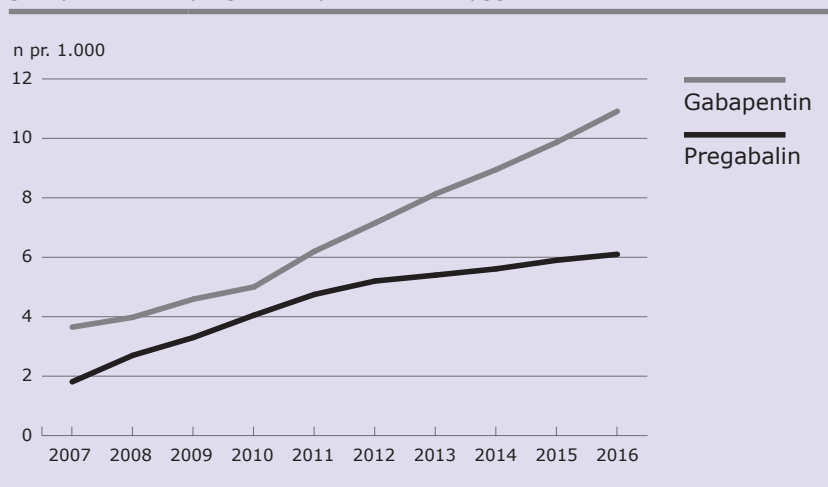
opioider, eller fordi der ønskes en euforisk effekt [6]. Eufori er beskrevet ved både indtag af gabapentin og pregabalin [5, 6], som for pregabalins vedkommende synes at være dosisafhængig [4], mens den for gabapentin ikke nødvendigvis er knyttet til en bestemt dosis og kan forekomme ved terapeutiske doser [7].

Formentligt er der flere, der misbruger pregabalin end gabapentin [5, 6], hvilket muligvis skyldes forskelle i farmakokinetik [4- 6], herunder forskel i, hvor hurtigt det bliver optaget, hvilket kan have en betydning i forhold til at kunne fremkalde eufori [5]. Pregabalin og gabapentin har overordnet den samme virkningsmekanisme [6].

I produktinformationen for pregabalin er der en advarsel om misbrug og afhængighed, og forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter, som tidligere har haft et misbrug. Eufori er beskrevet som en almindelig bivirkning, dvs. at denne bivirkning er blevet observeret hos 1-10 % af patienterne [8]. Samme advarsel er i produktinformationen for gabapentin, men eufori er ikke beskrevet som en bivirkning [9].

Internationalt er der fokus på, at pregabalin og gabapentin kan misbruges. I fx USA er pregabalin klassificeret som et euforiserende lægemiddel dog som et *Schedule V drug* dvs. den laveste risiko for misbrug i forhold til andre euforiserende lægemidler. Til sammenligning er lægemidler som diazepam og tramadol klassificeret som

**Figur 1.** Udviklingen i antallet af personer, der er i behandling med gabapentin eller pregabalin, pr. 1.000 indbyggere.



*Schedule IV drugs* [10]. Gabapentin er ikke klassificeret som et euforiserende lægemiddel [11]. I England overvejes det, om gabapentin og pregabalin bør klassificeres som euforiserende lægemidler – som *Class C drugs* i stil med fx diazepam og tramadol [12, 13].

I Norge ændredes pr. 1. juni 2018 udleveringsgruppen for pregabalin (til *reseptgruppe B*) for at minde lægerne om risikoen for afhængighed [14]. Vanedannende lægemidler, som fx diazepam, er også i denne udleveringsgruppe [15].

I Danmark er gabapentin og pregabalin ikke på listen over euforiserende stoffer [16], og udleveringsgruppen for begge lægemidler er B [9, 17]. Til sammenligning har fx diazepam udle-

veringsgruppen A [18], og de fleste opioider udleveringsgruppe A§4 [19].

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at lægen er opmærksom på risikoen for afhængighed hos visse patienter og konkret vurderer, om der i den enkelte behandlingssituation er behov for særlig opfølgning som beskrevet i Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler, og om den pågældende patient udvikler et afhængigheds- eller misbrugsforhold [20].

#### Korrespondance

Hanne Lomholt Larsen, hlla@sst.dk

#### Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)

## Månedssbladet Rationel Farmakoterapi får ny redaktør

Overlæge Hanne Lomholt Larsen er ny redaktør for Rationel Farmakoterapi. Marlene Øhrberg Krag fortsætter som ansvarshavende redaktør.

Hanne er speciallæge i klinisk farmakologi og kommer fra en overlægestilling i Lægemiddelstyrelsen, hvor hun har arbejdet de sidste otte år. Her har hun blandt andet været den ene af de to danske repræsen-

tanter i den komité (CHMP), der blandt andet tager stilling til godkendelse af nye innovative lægemidler i regi af EMA (European Medicines Agency). »Vi er meget glade for at have fået en klinisk farmakolog med en solid baggrund i vurdering af evidens og lægemiddelgodkendelse på holdet« udtaler Marlene Øhrberg Krag.



Hanne Lomholt Larsen



## Referencer

1. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016;157:1599-606.
2. Biering-Sørensen B, Finnerup NB, Kasch H. Diagnostik af neuropatiske smerter. Strategidokument 2017. <http://neuro.dk/wordpress/nnbv/diagnostik-af-neuropatiske-smerter/>
3. Scholz J, Finnerup NB, Attal N et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2018 (i trykken).
4. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934-44.
5. Larsen C, Lund M, Kragh MØ et al. Behandling af kroniske nonmaligne smerter – hvordan kan nonfarmakologiske tiltag indgå i behandlingen? *Rationel Farmakoterapi, Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen*, 2017.
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
7. Biering-Sørensen B, Finnerup NB, Kasch H. Dansk Neurologisk Selskab. Behandling af neuropatiske smerter 2017. <http://neuro.dk/wordpress/nnbv/behandling-af-neuropatiske-smerter/>
8. Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab. Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka 2011 Nr.1 (udgivet februar 2011, med ændring december 2011). <https://www.cardio.dk/arytmi-risiko-ved-anvendelse-af-psykofarmaka>
9. IASP statement on opioids: The International Association for the Study of Pain, 2018. <http://www.iasp.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=7194>.
10. Sundhedsstyrelsen, Indsatser for Rationel Farmakoterapi: Den Nationale Rekommandationsliste. Farmakologisk behandling af perifere neuropatiske smerter. 2018. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/rekommandationsliste/oversigt/smerte/~~/media/3AA/B3E58BF5A40ABBD6FF8B5E2A832EE.ashx>.

## Referencer

1. Antal personer pr. 1000 indbyggere der har indløst en recept på gabapentin eller pregabalin. <http://www.medstat.dk/> (29. aug 2018). Egne beregninger baseret på tal fra medstat.dk.
2. Færre langtidsbrugere af opioider i 2017. Sundhedsdatastyrelsen, 24. 08 2018. [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/laegemidler/andre-laegemiddelanalyser/smertestillende-medicin/medicinforbrug\\_indblik\\_opioider\\_2017.pdf?la=da](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/laegemidler/andre-laegemiddelanalyser/smertestillende-medicin/medicinforbrug_indblik_opioider_2017.pdf?la=da) (30. aug 2018).
3. Forbrug i DDD af svagesmertestillende lægemidler. medstat.dk (30. aug 2018). Egne beregninger baseret på tal fra medstat.dk.
4. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A et al. Abuse potential of pregabalin: a systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:9-25.
5. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:1185-215.
6. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs* 2017;77:403-26.
7. Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction* 2016;111:1160-74.
8. Produktresumé Lyrica. Europa Kommissionen, 30. 07 2018. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730142035/anx\\_142035\\_da.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730142035/anx_142035_da.pdf) (29. aug 2018).
9. Produktresumé Gabapentin Pfizer. Lægemedelstyrelsen, 22. 01 2018. <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=GABAPENTIN&button=S%C3%B8g> (29. aug 2018).
10. Drug Scheduling. DEA United States Drug Enforcement Administration. <https://www.dea.gov/drug-scheduling> (29. aug 2018).
11. Controlled Substances. DEA - United States Drug Enforcement Administration, 12. 07 2018. [https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c\\_cs\\_alpha.pdf](https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf) (29. aug 2018).
12. Pregabalin and gabapentin: proposal to schedule under the Misuse of Drugs Regulations 2001. <https://www.gov.uk/government/consultations/pregabalin-and-gabapentin-proposal-to-schedule-under-the-misuse-of-drugs-regulations-2001#history> (29. aug 2018).
13. Misuse of Drugs Act 1971. legislation.gov.uk. <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1971/38/schedule/2/part/III> (29. aug 2018).
14. Pregabalin (Lyrica) flyttes til reseptgruppe B. Statens legemiddelverk, 09. 05 2018. <https://legemiddelverket.no/nyheter/pregabalin-lyrica-flyttes-til-reseptgruppe-b> (29. aug 2018).
15. Stesolid – 2 mg. Statens legemiddelverk. <https://www.legemiddelverk.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=09704c48-6159-428a-b2d1-5a6a4d9f1fea&searchquery=diazepam&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0> (29. aug 2018).
16. BEK nr 557 af 31/05/2011 om euforiserende stoffer. retsinformation.dk. <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=137169> (29. aug 2018).
17. Lyrica. MEDICINPRISER.DK. <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=126544> (29. aug 2018).
18. Diazepam "Alternova". MEDICINPRISER.DK. <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=461864> (29. aug 2018).
19. Ny udleveringsstatus for visse opioider træder i kraft den 1. januar 2018. Lægemedelstyrelsen, 10. 11 2017. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/ny-udleveringsstatus-for-visse-opioider-traeder-i-kraft-den-1-januar-2018/> (29. aug 2018).
20. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler nr. 9166 af 19/03/2018 . retsinformation.dk. <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=200176> (29. aug 2018).