

FARMAKOLOGISK BEHANDLING VID LÅNGVARIG OCH ÅTERKOMMANDE SMÄRTA AV ICKE MALIGN ORSAK HOS BARN

Dokumentet är framtaget av:

Mats Karling, överläkare, medicine doktor, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Eva Kokinsky, överläkare, medicine doktor, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Smärta i samband med långvarig sjukdom som t.ex. cancer och reumatiska sjukdomar kräver specialistbehandling. Farmakologisk behandling av annan återkommande smärta ingår oftast som ett komplement till annan behandling. Eftersom många långvariga smärttillstånd beror på förändrade mekanismer för smärtöverföring är vanliga analgetika ofta inte lämpliga. Opioider är närmast kontraindicerade vid benign smärta då de hämmar kroppens egen endorfinproduktion och skapar ett fysiskt beroende samt toleransutveckling. Vid vissa sjukdomar där smärtan är av nociceptiv typ t.ex. akut skov av "sickle cell anemi" kan däremot opioider vara indicerade. Även barn med återkommande smärta av funktionell typ kan naturligtvis drabbas av tillstånd där det finns ett nociceptivt inslag, som kräver sedvanlig behandling med analgetika. Vid långvarig smärta bör analgetika ges i första hand per oralt.

Analgetika vid nociceptiv eller inflammatorisk smärta

Icke opioider

Paracetamol (Alvedon[®], Panodil[®], Reliv[®])

Dygnsdosen bör inte överskrida 60 mg/kg/dygn vid behandlingstider > 3-5 dygn (*Litalien 2001*). Preparatet finns även med modifierad frisättning.

Non Steroidal Anti Inflammatory drugs (NSAIDs)

Medlen har analgetiska och antiinflammatoriska effekter och ges oftast som basal terapi vid reumatisk sjukdom. De kan också vara lämpliga att använda vid andra tillstånd såsom återkommande muskelsmärta, migrän och spänningshuvudvärk.

Ibuprofen (Brufen[®], Ipre[®], Ibumetin[®]), är registrerat från 6 månaders ålder. Rekommenderad dos är 30 mg/dag uppdelat på 3-4 doser (*Litalien 2001*). Preparatet finns även med modifierad frisättning.

Diklofenak (Voltaren[®]) är registrerat från 6 års ålder. Den rekommenderade dosen är 2-3 mg/kg/dygn uppdelat på 1-3 doser (*Litalien 2001*).

Naproxen (Pronaxen[®], Naprosyn[®]) är registrerat från 5 års ålder. Vid långvarig behandling på barn har använts 15 mg/kg/dygn. (*Beck 2010*).

Ketoprofen (Orudis[®]) är ej registrerat för barn men har studerats främst vid akut smärta (*Kokki 2003*). Dosen är 3-5 mg/kg/dygn uppdelat på 2-3 doser. Medlet finns bara som tabletter. Erfarenheten vid långvarig behandling på barn är begränsad. Preparatet finns även med modifierad frisättning.

Acetylsalisylsyra rekommenderas ej till barn under 18 år.

OBS Både NSAID och paracetamol kan ge upphov till s.k. läkemedelsutlöst huvudvärk redan vid dosering om 2 gånger/vecka.

Tramadol

Tramadol (Tradolan[®], Nobligan[®], Tiparol[®]) utövar sina analgetiska effekter huvudsakligen genom återupptagshämning av serotonin och noradrenalin. Det har även en svag opioid effekt. Tramadol medför mindre risk för andningspåverkan än t. ex morfin och kan därför vara ett lämpligt medel om paracetamol och COX-hämmare ej har tillräcklig effekt. Medlet är registrerat för barn över 12 år. Dosen för tramadol är 1-2 mg/kg x 4-6 p.o. (Zernikow 2009)

Opioider

Opioider vid benign långvarig smärta kan medföra problem med toleransökning och beroendutveckling. Vid vissa tillstånd där smärtan ändå bedöms vara nociceptiv kan opioider ha en plats.

Oftast börjar man med morfin (Dolcontin[®], Oramorph[®]), som är det billigaste och mest beprövade medlet hos barn och ungdomar. En rekommenderad initial dos oralt är ca 0.3 mg/kg x 4-6 (Zernikow 2009).

Oxykodon (Oxynorm[®], Oxycontin[®]) har en bättre biotillgänglighet per oralt än morfin men detta spelar mindre roll eftersom dosen ändå måste titreras fram individuellt. Vanligtvis räcker det med 0.05-0.1 mg/kg vid behov, alternativt upp till 4 gånger per dygn för Oxynorm[®], medan Oxycontin[®] doseras 2 gånger dagligen (Zernikow 2009).

Fentanyl med transdermal tillförsel (Durogesic[®]) är i första hand avsett för cancer smärta.

Buprenorfin finns med transdermal tillförsel (Norspan[®]). Erfarenheter av behandling på barn med icke malign smärta är begränsade medan det finns en viss erfarenhet vid malign smärta (Zernikow 2009).

Metadon finns begränsat beskrivet på barn och ungdomar. Den har fördelar framför andra opioider, då den även har effekt på NMDA receptorn och kan vara ett alternativ vid svåra smärtor med ett neurogent inslag. Detta medför också att toleransökningen kan bli mindre. Metadon är 2.5-20 gånger mer potent än morfin vilket medför att man måste titrera in dosen. Halveringstiden hos barn är i snitt 19 timmar med en variation mellan 4-62 timmar, varför det kräver tid att titrera in rätt dos. (Zernikow 2009)

Analgetika vid icke nociceptiv smärta

Tricykliska antidepressiva (TCA)

TCA höjer nivån av framför allt transmittorsubstanserna serotonin och noradrenalin men även acetylkolin i centrala nervsystemet, vilket förstärker den smärtinhiberande transmissionen och dämpar smärtsignaleringen/smärtan.

TCA är inte tillvänjande och ger ingen toleransutveckling. De vanligaste biverkningarna är trötthet, tachycardi, förstoppning, torra slemhinnor och viktökning. Det finns avsevärda genetiska variationer när det gäller farmakologiska effekter av TCA. Medlen skall undvikas vid anamnes på rytmstörningar och cardiomyopati.

Den analgetiska effekten kommer snabbare och vid betydligt lägre doser än den antidepressiva effekten. Den sederande effekten används bäst vid dosering till natten, med i bästa fall förbättrad sömn och minskad smärta.

I de fall som smärtan bedöms ha neurogent ursprung är ofta TCA ett förstahandsmedel. Exempel

är smärta i ärr efter operationer och postherpetisk neuralgi. Ett flertal studier på vuxna med olika smärttillstånd har visat att TCA-behandling givit förbättring hos drygt hälften av patienterna.

Dokumentationen är begränsad beträffande TCA-behandling av smärta hos barn, men det finns en stor klinisk erfarenhet (Zeltzer 2005). Profylaktisk behandling med amitriptylin i en successivt ökande dos till 1 mg/kg/dygn gav god effekt hos barn med huvudvärk (Hershey 2000). Signifikant klinisk förbättring med amitriptylin 10 mg dagligen under 3 månader vid ett och två års uppföljning har också påvisats (Andrasik 2007). Fallbeskrivningar har visat på bra effekt av TCA vid CRPS hos barn (Wilder 2002, Low 2007). Klinisk erfarenhet talar för att behandling med amitriptylin vid s.k. ”recurrent abdominal pain” (RAP) kan ha god effekt hos vissa barn.

Amitriptylin (Saroten[®], Tryptizol[®]) har även en central och perifer antikolinerg effekt. Oftast är en dos av 10–20 mg till natten tillräckligt för barn. I sällsynta fall kan dosen ökas upp till 50 mg till natten (Zeltzer 2005). I vuxenvärlden ökas dosen med 10 mg var tredje dag tills bieffekter såsom muntorrhet uppträder.

(Det kan vara en fördel att skriva ut Tryptizol[®] eftersom den enligt FASS har en indikation att användas på barn över 7 år med enures medan motsvarande indikation inte finns för Saroten.)

Nortriptylin (Sensaval[®]) anses ha något mindre biverkningsfrekvens än amitriptylin. Även här är 10 mg till natten en lämplig startdos

Övriga antidepressiva - serotonin- och noradrenalin- återupptagshämmare

Mirtazapin (Remeron[®]) ökar den centrala noradrenerga och serotonerga neurotransmissionen. Hos vuxna har man bl.a. sett effekt av mirtazapin vid fibromyalgi och fantomsmärta (7.5-30 mg/dag), samt profylaktisk behandling av kronisk spänningshuvudvärk (15-30 mg/dag) (Samborski 2004, Kuiken 2005, Bendtsen 2004). En vanlig biverkan är viktuppgång. Inga barnstudier finns.

Duloxetin (Cymbalta[®]) är en kombinerad serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare. Duloxetin normaliserade smärtröskeln i flera prekliniska modeller av neuropatisk och inflammatorisk smärta och försvagade smärtbeteendet i en modell av ihållande smärta. I vuxenstudier ses smärtlindring vid diabetesneuropati och fibromyalgi. Doseringen hos vuxna är vanligtvis 15-45 mg dagligen. Det finns ett par fallbeskrivningar där man sett effekt av medlet hos ungdomar med kronisk smärta (Meighen 2007).

Antiepileptika

Gabapentin (Neurontin[®], Gabapentin[®]) är en GABA-analog som bl.a. påverkar kalciumflödet i synapserna med en minskad frisättning av glutamat, noradrenalin och substans P. Gabapentin är indicerat vid epilepsi, perifer neuropatisk smärta, diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna. Registrering för behandling av epilepsi från sex års ålder finns.

Många studier har visat god effekt vid neuropatisk och postoperativ smärta hos vuxna (Gilron 2007). Flera barnstudier har visat effekt vid epilepsi. Farmakokinetiska studier finns gjorda på barn. Gabapentin gav påtaglig förbättring vid neurogen smärta hos fem ungdomar i doser av 10-15 mg/kg/dag i 3 doser (Butkovic 2006). I en annan studie prövades gabapentin på sju barn och ungdomar med fantomsmärta efter benamputation varav sex patienter förbättrades påtagligt. De doser som användes var 15-35 mg/kg/dag (Rusy 2001). I en publicerad studie såg man påtaglig förbättring hos nio barn med svåra neurologiska handikapp och kronisk oförklarlig irritabilitet/smärta (visceral smärta?) vid behandling med gabapentin i en successivt ökande dos

till 15-35 mg/kg/dag (*Hauer 2007*). Fallbeskrivningar på CRPS 1 hos barn finns (*Low 2007*).

Vanlig startdos hos barn är 10 mg/kg/dygn i 3 doser. Man börjar då med att bara ge en dos första dagen, två doser andra dagen och tre doser den tredje dagen. Dosen ökas långsamt pga den sedativa effekten. Vid behov kan doseringen successivt ökas upp till 15-20 mg/kg/dygn, eventuellt ännu högre.

Pregabalin (Lyrica[®]) är en GABA-analog med liknande effekter och biverkningar som gabapentin. Indikationer är perifer neuropatisk smärta, epilepsi samt generaliserat ångestsyndrom.

Hos vuxna har pregabalin varit effektiv vid behandling av neuropatisk smärta och fibromyalgi (*Tasson 2007, Owen 2007*). Hos barn med maligna sjukdomar och kemoterapi inducerad neurogen smärta resulterade behandling med pregabalin 150-300 mg per dygn i en signifikant förbättring (*Vondracek 2008*). I Sverige finns en begränsad klinisk erfarenhet av pregabalin hos barn med en god effekt särskilt vid neuropatisk smärta.

De doser som har använts är 1-2.5 mg/kg två gånger dagligen efter en successiv höjning från 1 mg/kg en gång dagligen.

Övriga analgetika

Ketamin Ketalar[®] (racemiskt ketamin) och Ketanest[®] (S (+)-ketamin) är NMDA-antagonister, som har dämpande effekter i centrala nervsystemets smärtbanor och används som sömnmedel inom anestesi. Även låga doser som inte ger sömn har smärtlindrande egenskaper.

Ketamin har visats ge smärtlindring i ett flertal kliniska studier hos vuxna vid olika kroniska smärttillstånd som rygg-, huvud-, ischemisk-, orofacial-, neuropatisk, fantom-, kronisk postoperativ-, post-traumatisk-, och ryggmärgsskadesmärta, liksom smärta associerad med cancer, fibromyalgi, postherpetisk neuralgi och CRPS smärta (*Bell 2009*).

En randomiserad studie på vuxna med CRPS 1 har visat god effekt av ketamin som givits intravenöst dagligen i medeltal 4 dagar. Effekten satt i ca 12 veckor. (*Sigtermans 2009*)

Andra effekter av ketamin är synergism med opioider, minskad toleransutveckling av opioider, samt effekt vid neuropatisk smärta. Det finns visst belägg för att ketamin kan ha effekt på amputationssmärta (*Nikolajsen 1996*)

Alla former av ketamin finns enbart för parenteralt bruk men man kan dricka lösningen (*Kronenberg 2002, Fitzgibbon 2002*). Vanlig oral dos av racemiskt ketamin är 0.2-0.5 mg/kg per os 1-3 ggr dagligen, initialt enbart till kvällen.

Endast en specialistläkare i smärta bör initiera, ordinera och ansvara för uppföljning och avslutande av behandling med ketamin.

Klonidin (Catapresan[®]) är en α_2 -agonist med centralt dämpande effekter på sympatiska nervsystemet. Den sänker blodtryck, puls och är sederande. Klonidin enbart ger en måttlig smärtlindring men medlet förstärker den smärtlindrande effekten av opioider. Det motverkar även abstinenssymtom vid nedtrappning av opioider. Klonidin har troligen också effekt på ångest och kan användas som sömnmedel hos ungdomar med insomningsproblem.

Klonidin finns som injektionsvätska Catapresan[®] 150 µg/ml, tablett Catapresan[®] 75 µg (licenspreparat) och oral lösning Klonidinhydroklorid (apotekstillverkat läkemedel) 5 µg/ml och 20 µg/ml. Vanlig dos är 1-3 (5) µg/kg 1-3 ggr dagligen.

REFERENSER

- Andrasik F *et al.* Pharmacological treatment compared to behavioural treatment for juvenile tension-type headache: results at two-year follow-up. *Neurological Sciences* 2007; 28 Suppl 2: S235-8.
- Beck C *et al.* Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther.* . 2010;12:R7
- Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009; 141:210-214. Review.
- Bendtsen L. Jensen, R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62:1706-11.
- Butkovic D. Toljan S. Mihovilovic-Novak B. Experience with gabapentin for neuropathic pain in adolescents: report of five cases. *Paediatric Anaesthesia* 2006; 16: 325-9.
- Fitzgibbon E. *et al.* Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Management* 2002; 23:165-170.
- Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20: 456-72.
- Hauer *et al.* Gabapentin successfully manages chronic unexplained irritability in children with severe neurologic impairment. *Pediatrics* 2007; 119: 519-22.
- Hershey AD *et al.* Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40:539-49.
- Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs.* 2003;5(2):103-23.
- Kronenberg RH Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002; 16: 27-35. Review.
- Kuiken T. A. Schechtman, L. Harden, R. N. Phantom limb pain treatment with mirtazapine: a case series Phantom limb pain treatment with mirtazapine: a case series. *Pain Practise* 2005; 5: 356-60.
- Litalien C. Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatric drugs* 2001; 817-858
- Low *et al.* Pediatric complex regional pain syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2007; 27:567-572.
- Meighen KG. Duloxetine treatment of pediatric chronic pain and co-morbid major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007; 17:121-7.
- Nikolajsen *et al.* The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996;67:69-77.
- Owen RT. Pregabalin: Its efficacy, safety and tolerability, profile in fibromyalgia syndrome. *Drugs today* 2007; 43: 57-63. Review.
- Rusy L. M. Troshynski T. J. Weisman S. J. Gabapentin in phantom limb pain management in

children and young adults: report of seven cases. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21:78-82

Samborski W. Lezanska-Szpera M. Rybakowski JK. Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 168-170

Sigtermans MJ *et al.* Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. 2009 Oct;145(3):304-11.

Tassone D. *et al.* Pregabalin: A novel gamma-butyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorder. *Clin. Ter.* 2007; 29:26-48.

Wilder RT *et al.* Reflex sympathetic dystrophy in children. Clinical characteristics and follow-up of seventy patients. *J Bone Joint Surg*. 1992; 74: 910-9

Vondracek P. *et al.* Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J paediatr neurol*. 2008;13:332-336.

Zeltzer L. Blackett C. *Conquering your child's chronic pain*. New York: Harper Resource, 2005.

Zernikow B *et al.* *Pediatric Palliative Care. Use of opioids for the management of pain*. 2009, *Pediatric Drugs* 2009;1: 129-151