

Legemidler i praksis

Ikke-opioide analgetika ved akutte smerter: Hva virker best?

En nylig publisert systematisk gjennomgang av studier hvor enkeltdoser av analgetika er sammenliknet med placebo ved akutt smerte, påviste betydelige forskjeller mellom de forskjellige midlene. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-preparater) ble funnet å være mest effektive, og bedre enn opioider i vanlige doser. Typiske NSAID-preparater var mer effektive enn acetylsalisylsyre og paracetamol, og selektive COX-2-hemmere gav ikke bedre terapi-effekt enn uselektive NSAID-preparater. Valg av dose var vel så viktig som valg av legemiddel for å oppnå maksimal analgetisk effekt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2078

Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Lars Slørdal

lars.slordal@medisin.ntnu.no

Olav Spigset

Arne Helland

Tarjei Rygnestad

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim

Farmakologisk smertebehandling tar vanligvis utgangspunkt i WHO's smertetrapp. I henhold til smertetrappen skal tilstander med moderat smerte behandles med paracetamol eller et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID-preparat). Ved utilfredsstillende effekt eller økende smerter kan det legges til opioider.

Det finnes få vitenskapelig funderte evalueringer med et omfang og en bredde som kan fortelle oss hvilke NSAID-midler som fortrinnsvis bør anvendes. Nylig publiserte en gruppe britiske smerteforskere «the Oxford league table of analgesic efficacy», hvor en lang rekke forskjellige analgetika og doser er sammenliknet mot placebo (1). Denne «analgetika-tabellen» (tab 1) kan ha implikasjo-

ner for hvordan smertebehandling bør gjennomføres. I det følgende vil vi kort presentere denne sammenstillingen og diskutere hvilke konsekvenser resultatene bør få.

Hva er undersøkt og hvordan?

Basis for tabellen (tab 1) er akutte smertetilstander. Typiske modellsituasjoner i studiene er smertetilstander etter tannekstraksjoner, ortopediske inngrep og annen kirurgi. Man evaluerer i denne sammenstillingen utelukkende legemiddeleffekter på smerteopplevelse over et tidsrom på 4–6 timer etter medikamentinntak med basis i randomiserte, dobbeltblinde studier, hvor enkeltdoser av legemidlene er sammenliknet med placebo.

Smerteopplevelse og grad av smertelindring kan kvantiteres på flere forskjellige måter. De vanligste teknikkene er å bruke kategoriske graderinger (for eksempel at graden av smertelindring er «komplett», «god», «moderat», «liten» eller «fraværende») eller en visuell analog skala (VAS; der graden av smerteopplevelse vanligvis angis på en 100 mm linje). Oxfordtabellen bruker 50% smertelindring i løpet av observasjonstiden (altså 4–6 timer) som mål. Man har altså undersøkt den smertelindrende effekten (angitt enten kategorisk eller med VAS) gjentatte ganger i løpet av disse timene, beregnet arealet under tid/smertelindringskurven og konsekvent brukt 50% smertelindring over det samlede observasjonsintervallet som grense.

«Number needed to treat» (NNT) er brukt som effektmål i studien. NNT-begrepet er enkelt å forstå og gjør sammenlikninger mellom forskjellige behandlinger lettere. NNT er den inverse verdien av den absolutte risikoreduksjonen som intervensjonen (i dette tilfellet aktivt legemiddel) gir. Begrepet uttrykker hvor mange pasienter som må behandles for at ett individ ekstra skal oppnå en bestemt effekt utover den man får i kontrollgruppen (som i dette tilfellet er placebo-gruppen). Eksempler på hvordan NNT beregnes er gitt i ramme 1 (2).

NNT er spesifikk for legemidlet, dosen og den øvrige behandlingssituasjonen, og kan ikke overføres til andre situasjoner. I denne sammenhengen betyr altså NNT-angivelsen det antall pasienter som måtte behandles med aktivt legemiddel for å oppnå ett tilfelle av minst 50% smertelindring som ikke ble observert med placebo over en 4–6-timersperiode. I klinisk praksis vil den reelle responsraten være høyere siden placebo typisk gir en slik smertelindring hos 10–20% av personene i denne typen undersøkelser.

Hva er de viktigste ankepunktene?

Verdien av sammenlikningen begrenses av at det kun er akutt smerte som er studert. Akutt smerte utgjør et langt mindre problem – både for pasient og terapeut – enn kroniske smertetilstander, men likevel finnes det nesten utelukkende data fra korttidsintervensjoner. Det finnes ikke holdepunkter for at resultater fra korttidsstudier gjelder ved kroniske tilstander. Dessuten vil langtidsbehandling assosieres med økende oppreden av legemiddelrelaterte bivirkninger, toleransefenomener og interaksjoner, noe som kan bidra til å forrykke sammenhengene i tabellen i vesentlig grad.

Selv om placebo er brukt som en felles komparator, er placeboeffekten svært forskjellig i de ulike studiene. Dessuten er noen av studiene av eldre dato mens andre er nyere. Disse forholdene vil medføre at det metodologisk sett kan være problematisk å sette dem opp mot hverandre. Videre er indikasjonene for smertebehandlingen forskjellig, og det er lett å tenke seg at smertetilstander med en betydelig inflammatorisk komponent (som etter kirurgiske inngrep) eller der prostaglandiner på andre måter er sentrale i patogenesen (som ved dysmenoré), vil kunne favorisere NSAID-preparater på bekostning av paracetamol.

Utgangspunktet har som nevnt vært enkeltdoser og effektmonitorering over 4–6 timer. Dette betyr at effektive midler med kort virketid kan ha kommet dårligere ut enn hva som ville vært tilfelle ved hyppigere dose-

Hovedbudskap

- En systematisk oversikt av effekten til ulike analgetika ved tilstander med moderat akutt smerte, viste at enkeltdoser med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-preparater) gav bedre analgesi enn paracetamol, acetylsalisylsyre og opioider
- Selektive COX-2-hemmere var ikke mer effektive enn uselektive NSAID-preparater
- Optimal dosering er viktig for å oppnå maksimal effekt av NSAID-preparater
- Forskjeller i bivirkningsprofil mellom NSAID-preparater og paracetamol må også tas i betraktning ved valg av ikke-opioide analgetika

Tabell 1 Sammenstilling av effektiviteten til forskjellige analgetika ved akutt smerte. De analgetiske midlene ble sammenliknet med placebo i randomiserte, dobbeltblinde endosestudier. Data for intramuskulært morfin (nederst) er inkludert for sammenlikningsens skyld

Preparat	Dose (mg)	Antall pasienter	Prosent med > 50 % smertereduksjon	NNT ¹	95 % konfidensintervall
Ibuprofen	800	76	100	1,6	1,3–2,2
	600	203	79	2,4	2,0–4,2
	400	4 703	56	2,4	2,3–2,6
	200	1 414	45	2,7	2,5–3,1
	100	396	31	4,3	3,2–6,3
	50	316	31	4,7	3,3–7,9
Ketorolac	20	69	57	1,8	1,4–2,5
	10	790	50	2,6	2,3–3,1
Diklofenak	100	411	67	1,9	1,6–2,2
	50	738	63	2,3	2,0–2,7
	25	204	54	2,8	2,1–4,3
Piroksikam	40	30	80	1,9	1,2–4,3
	20	280	63	2,7	2,1–3,8
Naproxen	550 ²	169	46	3,0	2,2–4,8
	440 ²	257	50	2,3	2,0–2,9
	220 ² /250	183	58	3,1	2,2–5,2
Celecoxib	400	151	54	1,9	1,5–2,3
	200	322	42	3,6	2,9–4,9
Rofecoxib	50	675	54	2,3	2,0–2,6
Acetylsalisylsyre	1 200	279	61	2,4	1,9–3,2
	600/650 ²	5 061	38	4,4	4,0–4,9
Paracetamol	1 500	138	65	3,7	2,3–9,5
	1 000	2 759	46	3,8	3,4–4,4
	600/650 ²	1 886	38	4,6	3,9–5,5
Morfin	500	561	61	3,5	2,2–13,3
	10 (intramuskulært)	946	50	2,9	2,6–3,6

¹ «Number needed to treat»; se ramme 1 for forklaring

² Dosen markedsføres ikke i Norge

ring. Det kan også bety at midler med virketid langt utover seks timer, noe som i mange kliniske situasjoner vil være en fordel, ikke nødvendigvis har fått «uttelling» for dette. Det er også viktig å merke seg at effektmålet «50 % smertelindring i observasjonsperioden» kan maskere klinisk relevant informasjon: Et preparat som inducerer 49 % smertelindring hos alle vil her komme ut med en NNT lik uendelig (noe som er vesentlig dårligere enn placebo), et annet som inducerer 51 % smertelindring hos alle vil ha en NNT lik 1. Det vil likevel neppe være noen klinisk relevant forskjell mellom midlene når det gjelder effekt. Det kan også metodologisk sett være problematisk å foreta en konvertering av en kontinuerlig smertev variabel, som var effektmålet i mange av originalstudiene, til en dikotom variabel. Til sist kan det argumenteres med at i klinisk praksis er den tiden det tar før effekten kommer og den maksimale effekten som oppnås, vel så viktige mål på om et legemiddel opplever som virksomt som en gjennomsnittlig effekt målt over 4–6 timer (3).

Hva kan vi lære?

NSAID-preparater er effektive midler ved tilstander med moderat, akutt smerte. De har typisk NNT på 2–3, og er gjennomgående

mer effektive enn intramuskulære enkeltdoser med opioider ved slike tilstander. De ble også funnet å være mer effektive enn acetylsalisylsyre og paracetamol. Selektive COX-2-hemmere gir ikke bedre terapieffekt enn eldre NSAID-preparater. Dose/effekt-relasjonene, som ses blant annet for ibuprofen og diklofenak (tab 1), viser at valg av dose er vel så viktig som valg av legemiddel når maksimal analgetisk effekt skal oppnås.

Selv om NSAID-preparatene gjennomgående kom bedre ut enn paracetamol i studien, har den en rekke metodologiske begrensninger som medfører at NSAID-preparater ikke nødvendigvis er mer effektive enn paracetamol i alle sammenhenger. Andre metaanalyser med mer homogene pasientgrupper finner for eksempel at NSAID-preparater har best effekt etter tannkirurgi og ved dysmenoré, mens det ved akutte rygg smerter ikke finnes holdepunkter for at NSAID-preparater er bedre enn paracetamol (3). Behandling med NSAID-preparater kan dessuten inducere en rekke bivirkninger både fra gastrointestinalkanalen (4), nyrene (5) og det kardiovaskulære systemet (6), og kan dessuten gi interaksjoner med blant annet antihypertensiver (6). Eldre pasienter er spesielt utsatt for slike bivirkninger. Til sammenlikning inducerer terapeutiske doser pa-

Ramme 1

Hvordan beregne «number needed to treat» (NNT)?

NNT er den inverse størrelsen av en absolutt risikoreduksjon etter en gitt intervensjon. To eksempler:

Eksempel 1

Et smertestillende legemiddel gis til 100 forsøkspersoner som skal trekke en visdomstann. 65 av personene opplever smertelindring i løpet av de nærmeste timene. Når vi trekker visdomstannen hos 100 andre forsøkspersoner, gir vi dem en placebo-tablett og måler smertelindring hos 15. Det smertestillende legemidlet er altså ansvarlig for effekt hos 65 % minus 15 %, altså 50 %, av forsøkspersonene. Den absolutte risikoreduksjonen blir da 0,5, og NNT er lik 1/0,5, altså 2. Når sammenlikningen er placebo, må vi følgelig behandle to pasienter for å oppnå målet («smertelindring») hos ett individ.

Eksempel 2

I en stor, randomisert studie som sammenliknet bivirkninger etter bruk av henholdsvis rofecoxib og naproxen (2), registrerte man kompliserte magesår hos 0,40 % av pasientene som brukte rofecoxib og 0,92 % av pasientene som brukte naproxen i løpet av ni måneders behandling. Den absolutte risikoreduksjonen er lik 0,92 % minus 0,40 %, altså 0,52 % (0,0052), som gir en NNT på 1/0,0052, altså 192. For å hindre en ulcus-komplikasjon i løpet av ni måneder måtte man altså behandle 192 pasienter med rofecoxib i stedet for naproxen.

racetamol sjelden alvorlige bivirkninger. Det finnes på den annen side lite sammenliknende data om bivirkningsforekomsten ved bruk av disse medikamentene i korttidsbehandling. Oxford-studien ekskluderer neppe paracetamol fra å være førstevalg ved akutte, moderat sterke smerter hvor den inflammatoriske komponenten ikke er fremtredende. Uansett valg av legemiddel er det viktig at dosen optimaliseres.

Litteratur:

1. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/APain.pdf> (20.7.2004).
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of the upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
3. Weak opiate analgesics: modest practical merits. *Prescrire Int* 2004; 13: 22–5.
4. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2001; 323: 1236.
5. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106 (5B): 13S–24S.
6. Slørdal L, Spigset O. Hypertensjon og hjertesvikt forårsaket av NSAID-preparater. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2904–5.