



UPPSALA
UNIVERSITET

Uttrappning av läkemedel vid behandling av neuropatisk smärta

En översikt

Bayan Abu Madi

Fördjupningsprojekt i farmakoterapi, 15 hp, HT, 2022

Institutionen för farmaci
Farmaceutiska fakulteten
Uppsala universitet

Abstract

Background: Neuropathic pain is nerve pain that results from damage or disease in the central nervous system. It can be treated with pregabalin and gabapentin and the tricyclic antidepressant amitriptyline. In the Swedish medicines information portal (FASS) and in the book FAS UT 3, there are no clear recommendations for tapering of gabapentin, pregabalin and amitriptyline.

Aim: The aim of this project work is to find evidence-based tapering strategies to minimize withdrawal symptoms after treatment with gabapentin, pregabalin and amitriptyline for neuropathic pain. Further to this project work focused on which withdrawal symptoms the patients get when they stop treatment with these drugs, and the attitudes of doctors about tapering strategies.

Method: The project work was carried out as a systematic literature study according to SBU: s method and was based on previously proposed tapering strategies to minimize withdrawal symptoms after treatment with gabapentin, pregabalin and amitriptyline for neuropathic pain. Data were collected from the databases PubMed and google scholar in the autumn 2022.

Result: Nine articles were included in the results. All references found were not based on clinical studies, but they were based on doctor's own experiences. Care units included in the outcome of tapering strategies for gabapentin, pregabalin and amitriptyline were from the UK, Australia, and Sweden. For withdrawal symptoms of these substances, some case reports were found for patients who stop treatment suddenly, such as nausea and withdrawal. And found studies about doctor's experiences showed difficulties when discontinuing these drugs.

Conclusion: The conclusion is that clinical studies for tapering strategies of gabapentin, pregabalin and amitriptyline are missing. And more research is needed to be able to create evidence-based tapering strategies of these substances. .

Populärvetenskaplig sammanfattning

Neuropatisk smärta är en nervsmärta som beror på skador eller sjukdomar i centrala nervsystemet. Den kan behandlas med anti epileptiska medel (gabapentin och pregabalin) och tricykliska antidepressiva medel (amitriptylin). I FASS och i boken FAS UT 3 saknas det tydliga rekommendationer för utsättning av gabapentin, pregabalin och amitriptylin. I ett vidare perspektiv innebär detta att tillräcklig information om uttrappning av dessa läkemedel saknas. Bristerna kan bero på en rad olika faktorer såsom brister på kliniska studier och undersökningar inom detta ämne. I detta projektarbete var syftet att hitta evidensbaserade studier som beskriver uttrappningsstrategier för dessa läkemedel. Detta utfördes som en systematisk litteraturstudie enligt SBU-metoden för att hitta tidigare föreslagna uttrappningsstrategier för att minimera utsättningssymtom. Projektarbetet fokuserade även på vilka utsättningssymtom patienterna får när de avbryter behandling med dessa läkemedel samt läkares attityder om utsättningsstrategier. Uttrappningsstrategier som togs med i resultatet för gabapentin, pregabalin och amitriptylin var från Storbritannien, Australien och Sverige.

Resultatet visar att det finns bristande bevis för de uttrappningsstrategier som används. Nuvarande strategier baseras i första hand av kliniska erfarenheter och praxis. Kvalitetsgranskningar av dessa uttrappningsstrategier enligt SBU:s metoden gick inte att genomföra eftersom de inte var kliniska studier, vilket gjorde projektarbetets resultat mindre tillförlitligt. Funna fallrapporter visade på allvarliga och kraftiga utsättningssymtom såsom illamående och abstinens hos några patienter vid plötslig utsättning av gabapentin, pregabalin och amitriptylin. Få studier kring läkares upplevelser visade svårigheter vid utsättning av dessa läkemedel. Eller för att läkarna inte vill påverka patientens behandlingshistoria negativt. Slutsatsen är att mer forskning behövs för att kunna skapa evidensbaserade uttrappningsstrategier av gabapentin, pregabalin och amitriptylin.

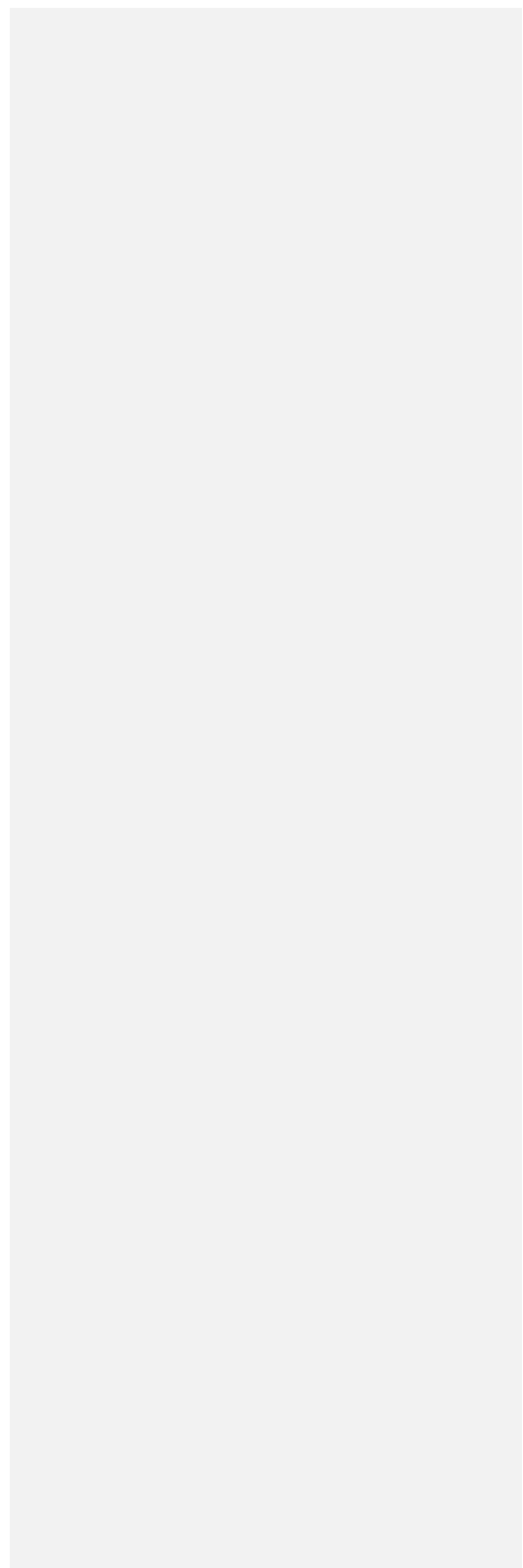
Erkännanden

Jag vill börja med att tacka min handlade Ann-Marie Falk som har hjälpt mig och väglett mig under projektarbetets gång. Jag vill även tacka familjen och vänner som stöttat mig under projektarbetes gång.

Innehållsförteckning

1. <i>Introduktion</i>	7
1.1 Allmänt om neuropatisk smärta	7
1.2 Postherpetisk neuralgi (PHN)Fel! Bokmärket är inte definierat.	
1.3 LäkemedelsbehandlingFel! Bokmärket är inte definierat.	
1.4 UtsättningsproblematikFel! Bokmärket är inte definierat.	
2. <i>Syfte och frågeställningar</i>	8
3. <i>Material och metoder</i>	9
3.1 Litteratursökningar och studiedesign	9
3.2 Bedömning av relevans	10
3.3 Kvalitetsgranskning	11
3.4 Etiska överväganden	11
4. <i>Resultat</i> :	12
4.1 Uttrappningsstrategier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin för att undvika utsättningsbesvär	14
4.2 Andra uttrappningsstrategier för att minimera utsättningssymtom	16
4.3 Patienters upplevelse av utsättningssymtom av pregabalin, gabapentin och amitriptylin	17
4.4 Läkares attityder till utsättning av gabapentin, pregabalin och amitriptylin	20
5. <i>Diskussion</i>	21
5.1 Resultatdiskussion :.....	21
5.2 Metoddiskussion :	22

6	Slutsats	23
7.	Referenser	24
8.	Bilaga	27
8.1	Bilaga 1.....	31



1. Introduktion

1.1 Allmänt om neuropatisk smärta

Neuropatisk smärta är en nervsmärta som beror på skador eller sjukdomar i centrala nervsystemet (1). Den är generellt kronisk och utmanande att behandla (2). Cirka 100 000 individer i Sverige har neuropatisk smärta (1). Neuropatisk smärta behandlas ofta med andra läkemedel än de som normalt förknippas med smärtbehandling, som till exempel Alvedon och Ipren (1). Den rekommenderade farmakoterapin för neuropatisk smärta inkluderar användning av vissa antidepressiva medel, vissa tricykliskt antidepressiva medel såsom amitriptylin, nortriptylin och klomipramin, eller anti epileptiska medel såsom gabapentinoidläkemedlen pregabalin och gabapentin (2).

1.2 Postherpetisk neuralgi (PHN)

Postherpetisk neuralgi är ett kroniskt smärtsyndrom som kännetecknas av ihållande smärta efter läkning av herpes (bältros) (3). Smärtan kan pågå i veckor eller månader och kan kvarstå i många år. Smärtan av PHN kan påverka patienternas livskvalitet och andra aktiviteter i det dagliga livet (3). Gabapentin och pregabalin är förstahandsbehandlingar för PHN (3). Amitriptylin kan även användas för att lindra PHN (2).

1.3 Läkemedelsbehandling

Gabapentinoidläkemedlen gabapentin och pregabalin är anti epileptika som är godkända på indikation neuropatisk smärta och förstahandsbehandlingar vid denna sjukdom (2). Gabapentinoider har liknande verkningsmekanismer. Båda läkemedlen blockerar alfa-2-delta-subenheten på spänningsberoende kalciumkanaler (4). Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) som till exempel amitriptylin används som behandling vid neuropatisk smärta

(2). Amitriptylin är en tertiär amin som verkar som en serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (9). Gabapentinoidläkemedlen har en biverkningsprofil. De vanligaste biverkningarna inkluderar yrsel, sömnlöshet, perifert ödem, viktökning och huvudvärk (4). För TCA är biverkningarna bland annat yrsel, muntorrhet, förstoppning och illamående (21).

Gabapentin utvecklades först för att vara ett antikonvulsivt medel men är nu godkänd vid behandling av neuropatisk smärta. Den effektiva dosen är vanligtvis mellan 1200 och 3600 mg/dag fördelat på tre doser och nås gradvis under flera veckor (11). I likhet med gabapentin är pregabalin godkänt vid behandling av postherpetisk eller diabetesrelaterad

neuropatisk smärta och har en väletablerad effekt (12). Pregabalin uppvisar en uttalad dosresponseeffekt med bättre svar vid 600 mg dagligen än 300 mg dagligen (12).

Amitriptylin hämmar återupptaget av noradrenalin och serotonin i hjärnan (13). Bland TCA är amitriptylin (10–100 mg/dag) kliniskt det mest studerade och förskrivna läkemedlet, med demonstrerad effekt vid flera neuropatiska smärttillstånd, inklusive postherpetisk neuralgi och central smärta (13).

1.4 Utsättningsproblematik

När behandling med dessa läkemedel avslutas finns det risk för utsättningssymtom (5). Därför bör behandling sättas ut gradvis (6). . Till exempel har gabapentin risk för beroendeutveckling vid långvarig behandling (2). Amitriptylin har andra symtom som illamående och yrsel (2).

I FASS rekommenderas att båda gabapentin och pregabalin ska avslutas stegvis under minst en vecka vid utsättning hos patienter med neuropatisk smärta för att undvika allvarliga biverkningar (7–8). Vad som gäller för avslutande av behandling med amitriptylin står det i FASS att patienterna ska fråga läkaren om hur detta sker för att undvika obehagliga symtom (9). Det betyder att i FASS saknas det detaljerade rekommendationer för utsättning av dessa läkemedel vid neuropatisk smärta. I boken FAS UT 3 som handlar om skonsamt avsluta läkemedelsbehandling saknas det uttrappningsstrategier av gabapentin, pregabalin och amitriptylin vid behandling av neuropatisk smärta (10).

Med andra ord finns det inte tillräcklig information om uttrappningen av gabapentin, pregabalin och amitriptylin vid neuropatisk smärta. Därför utfördes detta projektarbete för att hitta evidensbaserade studier som beskriver uttrappningsstrategier för dessa läkemedel.

2. Syfte och frågeställningar

Syftet med detta projektarbete var att hitta evidensbaserade uttrappningsstrategier för att minimera utsättningsbesvär efter behandling med gabapentin, pregabalin och amitriptylin mot neuropatisk smärta.

1. Hur trappas gabapentin, pregabalin och amitriptylin ut på bästa sätt för att undvika utsättningsbesvär?
2. Vilka uttrappningsstrategier finns det för att minimera utsättningsymtom?
3. Hur upplever patienter utsättningsymtom av gabapentin, pregabalin och amitriptylin?
4. Hur upplever läkare utsättning av dessa substanser?

3. Material och metoder

3.1 Litteratursökningar och studiedesign

Projektarbetet utfördes som en systematisk litteraturgenomgång i PubMed och Google scholar för att besvara arbetets syfte. Projektarbetets metod följde Statens beredning för medicinsk och social utvärderings (SBU) handbok (27). Detta projektarbete baserades på föreslagna uttrappningsstrategier för att minimera utsättningsymtom efter behandling med gabapentin, pregabalin och amitriptylin mot neuropatisk smärta. Det baserades även på vilka utsättningsymtom patienter får när de avbryter behandlingen.

Dataanalys: Svenska MeSH termer och de avancerade sökfunktioner i PubMed och Google scholar användes för att täcka in alla relevanta sökord för projektarbetets frågeställningar. Sökorden användes vid söktillfället för vetenskapliga artiklar gällande kliniska studier om uttrappningsstrategier. Sökorden var (neuropathic pain) And (Drug Tapering). Urvalet av vetenskapliga artiklar utgjordes primärt via artiklarnas abstrakt/titel och sökorden var då (Tapering) (Neuragia) (Neuropatic pain) (Pregabalin) ELLER (Gabapentin) ELLER (Amitriptyline). Om abstrakt/titel var relevant för att svara projektarbetets syfte lästes sedan hela artikeln. Vissa inklusions och exklusionskriterier bestämdes för att få de mest relevanta artiklarna, se tabell 1 och 5. De sökningarna med sökorden ovan gav 55 träffar men dessa exkluderas eftersom de var irrelevanta och svarar inte arbetets syfte. I stället användes flera andra sökord och vissa inklusions-och exklusionskriterier för att smalna av sökningen och minska antalet träffar. Artiklar med irrelevant innehåll uteslöts i varje steg. De artiklar som

bedömdes vara relevanta gick igenom en kvalitetsgranskning för eventuell granskning av risk för bias enligt statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU):s granskningsmallar (24,25). Se bilaga 1 och 6.

Utifrån resultat från den systemiska litteratursökningen kontrollerades även de erhållna artiklarnas referenslistor, så kallad handsökning, för att ytterligare hitta fler relevanta artiklar. Utöver detta har även andra sökningar gjorts för att besvara syftet på bästa sätt. Sökningar efter specifika uttrappningsstrategier på sjukhus inom någon av Sveriges regioner gjordes också, som till exempel Östersunds sjukhuset.

Projektarbetets fokus var uttrappningsstrategier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin hos människa och därför exkluderades djurförsök. Litteratursökningen begränsades inte till något specifikt kön eller ålder. Läkemedlen som ingick i projektarbetet är redan godkända. Eftersom syftet var att hitta evidensbaserade uttrappningsstrategier för att minimera utsättningsbesvär efter behandling med gabapentin, pregabalin och amitriptylin mot neuropatisk smärta, exkluderades studier som saknade dessa strategier för frågeställningarna 1 och 2.

För att besvara frågeställningarna 3 och 4 hittades artiklar från PubMed och Google scholar (19–23) sökord som användes finns nedan i tabell 5. Ett försök för att kontakta företag som har gabapentin och pregabalin registrerade i Sverige gjordes också för att om möjligt försöka få fram ytterligare vad de har för utsättningsstragier, men kunde inte få tag på det.

3.2 Bedömning av relevans

I SBU:s handbok finns ett verktyg som kallas för PICO. PICO används för att skapa tydliga frågeställningar i bland annat litteraturstudier. PICO står för population, intervention, control och outcome. PICO för detta projektarbete är:

P: Alla patienter som tar gabapentin, pregabalin eller amitriptylin.

I: Utsättning av pregabalin, gabapentin eller amitriptylin och deras utsättningssymtom, samt läkares attityder till utsättning av läkemedel.

C: Utsättning av dessa substanser. Ingen kontrollgrupp har krävts i litteratursökning.

O: Utsättningssymtom efter avslutande med dessa läkemedel och utsättningsstrategier. 3.3 Kvalitetsgranskning

En kvalitetsgranskning gjordes av de artiklarna som bedömdes vara relevanta PICO med hjälp av mallar från SBU, se bilaga 1 och 6. Dessa mallar användes för att kunna bedöma risken för bias (24, 25).

3.4 Etiska överväganden

För detta projektarbete krävs inte ett etisk godkännande av forskningsetiska kommittén eftersom rapporterna och vetenskapliga artiklar som användes i detta projektarbete är redan publicerade och de är anonymiserade.

4. Resultat

Alla inkluderade artiklar hittades från litteraturgenomgångar i databasen PubMed och Google scholar samt med hjälp av handsökning se tabell 1.

För frågeställning 1 och 2: Första sökningen gjordes i PubMed med sökorden ((neuralgia [MeSH Terms]) OR (neuropathic pain*[Title/Abstract] OR neuralgia*[Title/Abstract] OR nerve pain*[Title/Abstract] OR Neurodynia*[Title/Abstract])) AND (((drug tapering [MeSH Terms]) OR (drug tapering [Title/Abstract] OR dose reduction [Title/Abstract])). Där hittades 54 artiklar, men dessa valdes bort eftersom de var irrelevanta artiklarna efter bedömning av fulltext på grund av att de inte svarar arbetets syfte.

I en annan sökning som gjordes i Google scholar för att svara frågeställning 1 och 2 hittades en websida som heter NHS Somerset, som ansvarar för att implementera lokala vårdprogram. Websidan handlade om föreslagna utsättningsstrategier för gabapentioder. Utifrån handsökning i denna sidas referenslista hittades ytterligare åtta studier som dessvärre inte gick att granska eftersom de var inga studier som inkluderar utsättningsstragier. En till sökning gjordes i Google scholar för att hitta utsättningsstrategi för amitriptylin. Där hittades en websida som heter NSW medicinsk forskning i Australien, som handlar om utsättningsstrategi av amitriptylin (se tabell 1).

För frågeställning 3 gjordes en sökning i PubMed och Google scholar, för mer detaljer se tabell 5. Fallrapporter som tas upp var inte kliniska studier utan de togs av patienter som avbröts behandling med gabapentin, pregabalin och amitriptylin plötsligt.

För fråga 4 hittades en studie från Australien (22) och en systematisk review (23). Dessa två artiklar handlade om vad allmänna läkare tycker om utsättning av läkemedel i primärvård. En kvalitetsgranskning av dessa artiklar gjordes enligt SBU-metoden (se tabell 6) för att bedöma risken av bias.

Totalt nio artiklar som inkluderades i resultatet. Alla referenser som hittades baserades inte på kliniska studier utan var baserade på läkares egna erfarenheter.

För frågeställningar 1 och 2:

Tabell 1 Sökningar i databaser (PubMed och Google scholar)

Sökord och Mesh term	Antal träffar I Google scholar	Antal träffar I PubMed	Exkluderades (artiklar som är irrelevanta uteslöts)	Kvalitetes- granskad	Inkluderades
((neuralgia [MeSH Terms]) OR (neuropathic pain*[Title/Abstract] OR neuralgia*[Title/Abstract] OR nerve pain*[Title/Abstract] OR Neurodynia*[Title/Abstract])) AND (((drug tapering [MeSH Terms])) OR (drug tapering [Title/Abstract] OR dose reduction [Title/Abstract])).	1	54	55	0	0
Gabapentiod tapering regimes	5	0	4	0	1 från Google scholar
Deprescribing for TCA:amitriptyline	10	0	9	0	1 från Google scholar
Utsättning av pregabalin i Sveriges regioner	6	0	5	0	1 från Google scholar
Utsättning av gabapentin i Sveriges regioner	8	0	7	0	1 från Google scholar
Utsättning av amitriptylin i Sveriges regioner	4	0	3	0	1 från Google scholar

4.1 Uttrappningsstrategier för pregabalin, gabapentin och amitriptylin för att undvika utsättningsbesvär

För att svara på denna frågeställning gjordes det sökningar i PubMed och Google scholar med sökord som redovisas i tabell 1.

Genom sökningen om utsättning av gabapentioder i Google scholar hittades en websida som heter NHS Somerset som ansvarar om lokala vårdprogram i Storbritannien. Sidan valdes eftersom den svarade på frågeställningarna 1 och 2 för gabapentioder (14).

En websida som inkluderades en utsättningsstrategi för amitriptylin var NSW medicinsk forskning i Australien. Den hittades via sökning i Google scholar och var den enda som hittades för frågeställning 1 och 2 för amitriptylin (15).

Gabapentin

Förslag på uttrappningsstrategi för gabapentin enligt NHS finns i tabell 2 (14). Det utgår från att patienten tar gabapentin 1200 mg tre gånger dagligen. Om patienten tar en lägre dos än 1200 mg, startas processen längre ner i tabellen, det vill säga utsättningen bör anpassas till patientens individuella dos. Minskning sker med 300 mg per dygn.

Tabell 2: Gabapentin uttrappningsstrategi (14):

Utsättningsstrategi i dagar	Morgon gabapentin dos	Middag gabapentin dos	Kväll gabapentin dos
Dag 1	900 mg	1200 mg	1200 mg
Dag 2	900 mg	900 mg	1200 mg
Dag 3	900 mg	900 mg	900 mg
Dag 4	600 mg	900 mg	900 mg
Dag 5	600 mg	600 mg	900 mg
Dag 6	600 mg	600 mg	600 mg
Dag 7	300 mg	600 mg	600 mg

Dag 8	300 mg	300 mg	600 mg
Dag 9	300 mg	300 mg	300 mg
Dag 10	STOP	300 mg	300 mg
Dag 11	STOP	STOP	300 mg
Dag 12	STOP	STOP	STOP

Pregabalin

Föreslag på uttrapningsstrategi för pregabalin enligt NHS finns i tabell 3 (14). Det utgår från att patienten tar gabapentin 300 mg två gånger dagligen. Om patienten tar en lägre dos än 300 mg, startas processen längre ner i tabellen, det vill säga utsättningen bör anpassas till patientens individuella dos. Minskning sker med 50 mg per dygn.

Tabell 3: Pregabalin Utsättningsstrategi (14)i:

Utsättningsstrategi i dagar	Morgon pregabalin dos	Kväll pregabalin dos
Dag 1	250 mg	300
Dag 2	250 mg	250 mg
Dag 3	200 mg	250 mg
Dag 4	200 mg	200 mg
Dag 5	150 mg	200 mg
Dag 6	150 mg	150 mg
Dag 7	100 mg	150 mg

Dag 8	100 mg	100 mg
Dag 9	50 mg	100 mg
Dag 10	50 mg	50 mg
Dag 11	STOP	50 mg
Dag 12	STOP	STOP

Amitriptylin

Baserat på en hittad strategi från australiensiska NSW kan amitriptylin sättas ut gradvis med 25% av den dagliga dosen varje till var fjärde vecka (15). Där anges även att om orsaken för utsättningen är allvarliga biverkningar, bör utsättningen ske snabbare, till exempel med 25% av den dagliga dosen var fjärde dag (15). Det är också viktigt att patient och läkare stämmer av och följer upp uttrappningsstrategin noga med avseende på utsättningssymtom (15).

4.2 Andra uttrappningsstrategier för att minimera utsättningssymtom

För att stärka resultatet mer gjorde ytterligare en sökning i Google scholar och PubMed efter fler utsättningsstrategier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin (se tabell 1).

För gabapentin gäller uttrappningsschemat enligt tabell 4 vid Östersunds sjukhus (16).

Tabell 4: Utsättningsstrategi av gabapentin enligt Östersunds sjukhus (16):

Utsättningsstragier i dagar	Morgon gabapentin dos	Middag gabapentin dos	Kväll gabapentin dos
Dag 1	600 mg	300 mg	600 mg
Dag 2	600 mg	300 mg	600 mg
Dag 3	600 mg	300 mg	300 mg

Dag 4	600 mg	300 mg	300 mg
Dag 5	300 mg	300 mg	300 mg
Dag 6	300 mg	300 mg	300 mg
Dag 7	300 mg	300 mg	300 mg
Dag 8	300 mg	STOPP	300 mg
Dag 9	300 mg	STOP	300 mg
Dag 10	300 mg	STOP	STOP
Dag 11	STOP	STOP	STOP

För pregabalin gäller följande uttrappningsmodell enligt Östersunds sjukhus (17).

Om dosering av pregabalin var 150 mg två gånger dagligen kan dosen sättas ut under en veckas period. Först sänks dosen ned till 75 mg två gånger dagligen under de första tre dagarna. Därefter ges 75 mg pregabalin en gång dagligen i ytterligare tre dagar. Utsättningen av pregabalin sker den sjunde dagen (17).

För amitriptylin gäller följande uttrappningsmodell enligt Östersunds sjukhus (18)

Vid dosering av amitriptylin i högre dos än 20 mg dagligen, sätts läkemedlen gradvis ut under minst två veckors period innan utsättning. Dosen av amitriptylin 20 mg halveras och behålls i en vecka. Därefter halvera dosen igen och behåll den nya dosen i en vecka. Därefter utsätts det (18).

4.3 Patienters upplevelse av utsättningssymtom av gabapentin, pregabalin och amitriptylin

Här presenteras olika utsättningssymtom av gabapentin, pregabalin och amitriptylin utav olika patienter när de plötsligt avbryter behandlingen med dessa läkemedel.

För att svara på frågeställning 3 eftersöktes artiklar och sidor som innehåller hur patienter upplever utsättningssymtom av pregabalin, gabapentin och amitriptylin. Men inga artiklar hittades som svarade på frågeställning 3 med denna sökmetod. Däremot hittades två olika fallrapporter som innehöll olika utsättningssymtom för gabapentin och pregabalin och dessa redovisas i tabell 5. Dessa var just fallrapporter som handlade om utsättningssymtom för dessa substanser efter plötsligt avbrott av behandling med dessa läkemedel (19,20). Dessa fallrapporter

kunde inte kvalitetsgranska enligt SBU-metod eftersom mallar för kvalitetsgranskning av fallrapporter saknas. En artikel som handlade om utsättningssymtom av amitriptylin (21) hittades också i sökningen men kunde inte heller kvalitetsgranska med någon av SBU:s mallar, eftersom mallar för kvalitetsgranskning av fallrapporter saknas.

Tabell 5 sökningen i PubMed och Google scholar.

Sökord och Mesh term	Antal träffar i Google scholar	Antal träffar i PubMed	Exkluderades (artiklar som är irrelevanta med abstrakt eller titel uteslöts)	Kvalitetes-granskad	inkluderades
Antidepressant agents Syndrome amitriptylin.	4	3	6	0	1 från PubMed
Gabapentin withdrawal syndrome of tapering	9	1	9	0	1 från PubMed
Pregabalin-withdrawal encephalopathy	4	5	8	0	1 från PubMed

Utsättningssymtom för gabapentin

Här presenterades en fallrapport av en kvinna 81 år som berättades om hennes historia av gabapentinanvändning för förbättrad bipolär kontroll, som minskat med gabapentin under en vecka (19). Gabapentin används för närvarande i stor utsträckning för kronisk behandling av bipolär sjukdom, smärta och epilepsi (19). Patienten hade en 5-årig historia av användning av gabapentin 400 mg, hon hade påbörjat en nedtrappning av gabapentin. Nedtrappning skedde

under en 5-dagarsperiod med en minskning på 100 mg per dag. Den femte dagen avbröts gabapentin (19).

Patienten visade måttliga luftvägsinfektionssymtom och somatiska besvär första dagen efter avslutad gabapentinsbehandling. Dessa symtom förvärrades gradvis fram till tio dagar efter. Då utvecklade patienten akut allvarliga mentala besvär, svår somatisk bröstsmärta och högt blodtryck. Patienten utvecklade abstinenssymtom efter en gradvis veckolång nedtrappning av gabapentin tillsammans med influensaliknande symtom (19). Efter återinförande av gabapentin återgick patienten till sin normala situation inom en till två dagar.

Utsättningssymtom för pregabalin

Här presenteras en postherpetisk neuralgipatient som plötsligt avbröt pregabalinbehandling (20). Det är välkänt att plötsligt avbrytande av antiepileptika (pregabalin) är kontraindicerat eftersom de ökar risken för anfall.

Trettio timmar efter utsättning utvecklade patienten kraftigt illamående utan kräkningar eller diarré, bara huvudvärk och obalans. Tillskrivet en virusinfektion som senare avskrevs som möjlig orsak. Åtta dagar efter utsättning misstänktes pregabalinabstinens, och 100 mg gabapentin ordinerades. Gabapentin sattes in för att hantera pregabalinabstinens, eftersom båda gabapentin och pregabalin har liknande verkningsmekanismen och liknande effekter (20).

Utsättningssymtom för amitriptylin

Artikeln från PubMed om plötsligt avbrytande av amitriptylin visade att cirka 20 % av patienterna som använt amitriptylin i mer än åtta veckor utvecklade abstinenssymtom. De flesta av dess symtom var milda (21). Abstinenssymtom som rapporterades i samband med utsättning av amitriptylin var:

- Yrsel och huvudvärk.
- Fysiska symtom, såsom illamående, kräkningar, diarré och feber.

- Psykologiska symtom, såsom aptitlöshet, ökad ångest, trötthet och sömnlöshet, koncentrationsproblem, rastlöshet, minnesproblem, överkänslighet för miljöstimulering som ljus eller ljud och humörsvingningar.
- Mer allvarliga psykologiska symtom, inklusive känslor av svår depression och panikattacker.

Dessa abstinensbesvär varade totalt en till tre veckor. Symtomen nådde oftast sin topp inom tre dagar till en vecka och börjar sedan avta, även om detta vara ganska varierande mellan patienter. Abstinenssymtom försvann oftast mycket snabbt, inom 24 timmar, om patienten började ta amitriptylin igen (21).

4.4 Läkares attityder till utsättning av gabapentin, pregabalin och amitriptylin

Här presenteras läkares erfarenheter och attityder till uttrappning av läkemedel utifrån träffarna i litteratursökningen. En studie från Australien (22) och en systematisk review (23) var de närmaste som hittades för att svara på den här frågeställningen. Dessa två artiklar kunde även kvalitetsgranskas (se tabell 6). De handlade inte specifikt om gabapentin, pregabalin och amitriptylin utan allmänt om hur läkare upplever utsättning av svåra substanser.

Studie från Australien handlade om barriärer som finns i primärvården och hur kan dessa möjliggöra för att minimera potentiellt mediciner som kronisk förskrivs till vuxna. Hur läkare kan vara tveksamma till att sluta med en medicin som påbörjades av en specialist eller medan patienten var på sjukhuset. Detta kan bero att läkarna upplever svårigheter vid utsättning av läkemedel. Eller för att läkarna inte vill påverka patientens behandlingshistoria negativt. Dessa barriärer kan dock åtgärdas genom att förstå hur förskrivare uppfattar och reagerar på förskrivningsutsättning som kan vara första steget för att förbättra hälsosystemreformer som kommer att minimera olämplig överförskrivning. (22).

Den systematiska review handlade om direkt kommunikation mellan hälso- och sjukvårdspersonal när förskrivning kan övervägas och vara ovärderlig för att undvika osäkerheter, förhindra motstridiga instruktioner till patienter och säkerställa anpassning av den terapeutiska planen. Om kommunikation saknas bör läkare antingen ta initiativet till bättre kommunikation eller inte tveka till att sätta ut läkemedlet (23).

5. Diskussion

5.1 Resultatdiskussion: I detta arbete samlades data in som fanns i litteraturen för att hitta evidensbaserade utsättningsstrategier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin.

Gabapentinoidläkemedlen gabapentin och pregabalin är antiepileptika som är godkända på indikation neuropatisk smärta och förstahandsbehandlingar vid denna sjukdom (2). Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) som till exempel amitriptylin används som behandling vid neuropatisk smärta (2). När behandling med dessa läkemedel avslutas finns det risk för utsättningssymtom (5). Därför bör behandling sättas ut gradvis (6). Till exempel har gabapentin risk för beroendutveckling vid långvarig behandling (2). Amitriptylin har andra symtom som illamående och yrsel (2). I FASS rekommenderas att båda gabapentin och pregabalin ska avslutas stegvis under minst en vecka vid utsättning hos patienter med neuropatisk smärta för att undvika allvarliga biverkningar (7–8). Vad som gäller för avslutande av behandling med amitriptylin står det i FASS att patienterna ska fråga läkaren om hur detta sker för att undvika obehagliga symtom (9). Det betyder att i FASS saknas det detaljerade rekommendationer för utsättning av dessa läkemedel vid neuropatisk smärta. Men i boken FAS UT 3 som handlar om skonsamt avsluta läkemedelsbehandling saknas det uttrappningsstrategier av gabapentin, pregabalin och amitriptylin vid behandling av neuropatisk smärta (10). Därför utfördes detta projektarbete för att hitta evidensbaserade uttrappningsstrategier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin.

Resultatet visar att det finns likheter i utsättningsstrategier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin i Sverige, Storbritannien och Australien (14–18). Alla dessa länder har liknande uttrappningsstrategier och troligtvis beror det på liknande förekomst av utsättningssymtom hos patienterna. Dessa utsättningsstrategier baserades på läkares erfarenheter och egna strategier. Kvalitetsgranskningar från dessa enheter enligt SBU:s metoden (26) gick inte på grund att de inte var kliniska studier. Ett försök för att kontakta företag som har skapat dessa läkemedel och fråga de om strategier av utsättning, men lyckades inte få tag på det.

Ett annat resultat upplyste om vad patienterna kan få för utsättningssymtom när behandling med gabapentin, pregabalin och amitriptylin avbryts utan nedtrappningen (19–21). Utifrån detta

resultat kan det konstateras att det finns risk för abstinens och andra utsättningssymtom när patienter avbryta behandling med gabapentin, pregabalin och amitriptylin utan uttrappningsstragier under minst en veckas period oavsett indikation (19–21). Det krävs att patienter säkert måste följa uttrappningsstragier när de vill avbryta behandling med dessa substanser för att förhoppningsvis undvika dessa utsättningssymtom. I projektarbetes resultat undersöktes hur läkare upplever utsättning av pregabalin, gabapentin och amitriptylin (22–23), och hur läkare kan vara tveksamma till att sluta med en medicin som påbörjades av en specialist eller medan patienten var på sjukhuset. Detta kan bero att läkarna upplever svårigheter vid utsättning av läkemedel (22–23).

Framtida forskning: I projektarbetet framkom bristen på studier om uttrappning av dessa läkemedel. Det låga antalet träffar för utsättning av gabapentin, pregabalin och amitriptylin visade på en brist av evidensbaserade uttrappningsstrategier i vården eller att sökningen inte lyckades fånga upp dessa. Inga trovärdiga studier som undersökte dessa uttrappningsstrategier hittades. Det enda som hittades var en strategi från Östersunds Sjukhus i Sverige och två olika strategier från Australien respektive Storbritannien. Detta innebär att det fortfarande finns behov för framtida forskning inom området. Det bör finnas mer framtida studier behöver undersöka hur man bäst sätter ut dessa läkemedel. Till exempel studier som undersöker hur olika utsättningsstragier har mest effektivitet och mindre allvarliga utsättningssymtom.

5.2 Metoddiskussion:

PubMed och Google scholar användes i detta projektarbete för att följa SBU metoden gällande att minst två databaser bör användas vid en systematisk litteraturgenomgång. För att besvara arbetets syfte användes dessa två databaser som har ett stort utbud av artiklar och sidor som kan vara relevanta att besvara frågeställningar i detta arbete. Svenska MeSH termer och de avancerade sökfunktioner i PubMed och Google scholar användes för att täcka in alla relevanta sökord projektarbetes frågeställningar. Databaserna och sökorden sammantaget gjorde att arbete generellt genomfördes med en god kvalitet och lämpad för en strukturerad systematisk litteraturarbete. Litteratursökningen i detta arbete var komplicerad och krävde många sökord och många sökningar eftersom studier som presenterades utsättningsstragier till stor del saknades. Trots flera sökningar med olika sökorden i PubMed hittades inga relevanta och trovärdiga

artiklar som svarade på frågeställningarna. Endast de sidor som hittades i Google scholar (14–15) svarade på frågeställning 1–2, men på grund av deras karaktär gick träffarna inte att kvalitetsgranska med SBU:s granskningsmallar. Ett försök gjordes att söka i deras referenslistor efter originalkällor att kvalitetsgranska, men även här var det inte möjligt.

En av projektarbetes största styrkor var att detta projektarbete hade förhållit sig till SBU-metoden även om det fattades relevanta artiklar och kliniska studier. Enligt denna metod bör minst två personer utföra relevansbedömning och kvalitetsgranskning. Detta görs för att garantera en noggrann och samstämmig bedömning av kvalitet. En svaghet med detta projektarbete var att denna kvalitetsgranskning endast utfördes av en person.

En svaghet av alla referenser som inkluderades i detta arbete var att de baserades på läkares erfarenheter och egna tankar, inte på kliniska undersökningar som stärker detta projektarbete. Vilket innebär att det saknas evidensbaserade studier som undersöker utsättningsstragier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin.

6. Slutsats

Slutsatsen som verkar dras utifrån detta projektarbete är att kliniska studier för utsättningsstragier av dessa substanser saknas. Vissa vårdenheter från Storbritannien, Australien och Sverige har föreslagna utsättningsstragier för gabapentin, pregabalin och amitriptylin som baseras på första hand av kliniska erfarenheter och praxis. En till slutsats från detta projektarbete är att funna fallrapporter visade på allvarliga och kraftiga utsättningsymtom såsom illamående och abstinens hos några patienter vid plötslig utsättning av gabapentin, pregabalin och amitriptylin. Funna studier kring läkares visade svårigheter vid utsättning av dessa läkemedel, som till exempel att läkarna kan vara tveksamma till att sluta med en medicin som påbörjades av en specialist. Framtida studier behöver undersöka hur man bäst sätter ut gabapentin, pregabalin och amitriptylin.

7. Referenser

1. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. 2019; 23;(1): CD007076.
2. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. 2016; 3; 338:183–206.
3. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. 2006; 31 (5):393-406.
4. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. 2006; 6(1):108–13.
5. Region Uppsala. Utsättning av läkemedel. [Långsam utsättning av läkemedel \(regionuppsala.se\)](https://regionuppsala.se). 2022-12-20.
6. Elfving Susanne. Läkemedel inte självklart vid långvarig smärta. Stockholm: Janus info, Region Stockholm. 2022-11-15. <https://janusinfo.se/nyheter/nyheter/2017/lakemedelintesjalvklartvidlangvarigsmarta.5.49dbd9b15dd603782872fc6.html>. 2022-12-04.
7. Fass.se. Gabapentin. <https://www.fass.se/LIF/product?npId=20040607008430&userType=0>. 2022-09-25.
8. Fass.se. Pregabalin. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npId=20140826000076>. 2022-09-27.
9. Fass.se. Amitriptylin. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npId=20170428000020>. 2022-09-28.
10. Lundgren, Claes. FAS UT 3. 2010-12-01.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, E.A. et, al. Inter management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. 2013; 154(11): 2249-2261.
12. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009; 8;(3):CD007076.
13. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007; 17;4:CD005454.

formaterade: Engelska (Australien)

formaterade: Svenska (Sverige)

14. NHS Somerset NHS Foundation Trust. Gabapentinoider suggested tapering regimes. 01-03-2021. [Tapering-gabapentinoid-1.pdf \(somersetccg.nhs.uk\)](https://www.somersetccg.nhs.uk/Tapering-gabapentinoid-1.pdf).
15. Deprescribing guide for tricyclic antidepressants (TCAs). NSW Health Translational Research Grant Scheme 274; 2018. <https://www.nswtag.org.au/wp-content/uploads/2018/06/1.4-Deprescribing-Guide-for-Tricyclic-Antidepressants-TCAs.pdf>.
16. Green, Gunnar; överläkare; Östersunds sjukhuset. JÄMTLAND HÄRJEDALEN. Gabapentin. 2021-02-17. <https://centuri.regionjh.se/H%C3%A4lso-%20och%20sjukv%C3%A5rd/ExportedFiles/08934.pdf>.
17. Green, Gunnar; överläkare; Östersunds sjukhuset. JÄMTLAND HÄRJEDALEN. Pregabalin. 2020-02-14. <https://centuri.regionjh.se/H%C3%A4lso-%20och%20sjukv%C3%A5rd/ExportedFiles/08935.pdf>.
18. Green Gunnar; överläkare; Östersunds sjukhuset. JÄMTLAND HÄRJEDALEN. Amitriptylin. 2019-10-29. <https://centuri.regionjh.se/H%C3%A4lso-%20och%20sjukv%C3%A5rd/ExportedFiles/08938.pdf>.
19. Tran KT, Hranicky D, Lark T, Jacob NJ. Gabapentin withdrawal syndrome in the presence of a taper. *Bipolar Disord* 2005; 7(3): 302–4.
20. Oaklander AL, Buchbinder BR . Pregabalin-withdrawal encephalopathy and splenic edema: A link to high-altitude illness. 2005; 58(2):309-12.
21. Warner CH, Bobo W, Warner CM, Reid S, Rachal J. Antidepressant Discontinuation Syndrome. 2006; 1;74(3):449-56.
22. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014; 8;4(12): e006544.
23. Anderson K, Foster M, Freeman C, Luetsch K, Scott I. Negotiating "Unmeasurable Harm and Benefit": Perspectives of General Practitioners and Consultant Pharmacists on Deprescribing in the Primary Care Setting. *Qual Health Res* 2017; 27(13):1936-1947.
24. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 15; 7:10.

formaterade: Engelska (Australien)

Ändrad fältkod

formaterade: Engelska (Australien)

formaterade: Engelska (Australien)

25. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). 2007; 26;2(12):e 1350.
26. SBU:s HANDBOK - Utvärdering av metoder i hälso-och sjukvården och insatser i socialtjänsten. 2020. <https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>.

8. Bilaga

Bilaga 6. Mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt AMSTAR [1,2]

reviderad 2014

AMSTAR ger en beskrivning av hur författarna har genomfört en systematisk översikt och om översikten uppfyller grundläggande kvalitetskrav.

Författare: _____ År: _____ Artikelnummer: _____

	Ja	Nej	Kan inte svara	Ej till- lämpligt
--	----	-----	----------------	----------------------

1. Redovisas en förutbestämd metod för genomförandet?

Forskningsfrågan och inklusionskriterierna ska vara fastställda innan översikten genomförs.

2. Gjordes studieurval och dataextraktion av två oberoende granskare?

Minst två oberoende granskare ska ha utfört dataextraktionen, och ett konsensusförfarande bör vara definierat för att lösa oenigheter.

3. Var litteratursökningen av tillfredsställande omfattning?

Sökningen bör göras i minst två elektroniska databaser.

Översikten ska ange de årtal och databaser som ingår (t ex Central, Embase och Medline). Ämnesord (keywords) och/eller MeSH-termer ska anges och i tillämp- liga fall sökstrategin.

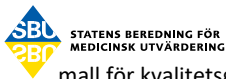
Alla sökningar bör kompletteras med genomgång av översiktsartiklar, läroböcker, aktuella innehållsförteckningar, ämnesspecifika databaser och register eller rådfrågning av experter, samt av referenslistorna i de framtagna studierna.

-
4. Användes studiernas publikationsform som ett inklusions-/exklusionskriterium?

Författarna bör ange om alla typer av publikationer omfattades av litteratursökningen. Om litteratur har exkluderats pga publikationsform (t ex ”grå litteratur”) eller pga språk, etc ska detta anges.

-
5. Finns förteckningar över inkluderade och exkluderade studier?

En förteckning över medtagna respektive uteslutna studier bör finnas i rapporten.



**Ja Nej Kan inte Ej till-
svara lämpligt**

6. Har de inkluderade studiernas karakteristika och resultat redovisats?

Kända faktorer hos deltagarna i de utvärderade studierna (patient characteristics), såsom ålder, etnicitet, kön, relevanta socioekonomiska data, sjukdomstillstånd, varaktighet, svårighetsgrad och andra sjukdomar, bör anges i rapporten. Uppgifter om deltagarna, åtgärd/behandling och utfall i studierna bör presenteras i sammanfattad form, t ex i en tabell.

7. Har den vetenskapliga kvaliteten hos de ingående studierna utvärderats och dokumenterats?
Förutbestämda metoder för kvalitetsvärderingen ska anges.

För effektstudier bör exempelvis framgå om författarna valt att bara ta med randomiserade, dubbelblindade studier med kontrollgrupper som får placebo. För andra studietyper gäller andra ställningstaganden.

-
8. Har vederbörlig hänsyn tagits till de inkluderade studiernas vetenskapliga kvalitet vid formulering av slutsatserna?

Utvärderingen av metodologisk stringens och vetenskaplig kvalitet ska framgå i översiktens analys och dess slutsatser, och tydligt anges vid utformning av rekommendationer.

-
9. Användes lämpliga metoder för sammanvägning av studiernas resultat?

Lämpligheten i att lägga samman resultaten från de olika studierna bör säkerställas genom bedömning av de ingående studiernas homogenitet (dvs Chi²-test för beräkning av homogenitet, I²). Om heterogenitet finns bör man använda en modell som tar hänsyn till slump effekter (random effects model) och/eller överväga om det ur klinisk synpunkt är lämpligt att slå ihop resultaten.

-
10. Har sannolikheten för publikationsbias* bedömts?

En bedömning av publikationsbias bör omfatta en kombi- nation av grafiska hjälpmedel (t ex med funnel

plot eller andra tester) och/eller statistiska metoder (t ex Eggers regressionsanalys).

11. Är eventuella intressekonflikter angivna?

Eventuella sponsorer och bidragsgivare bör tillkännages både i den systematiska översikten och i de ingående studierna.

* SBU:s kommentar: Publikationsbias leder till snedvriden publikation, t ex att positiva resultat publiceras oftare än negativa resultat.

8.1 Bilaga 1

Tabell 6: Kvalitetsgranskningar av artiklar

Kvalitetsgranskning	Låg kvalitet	Medelhög kvalitet	Hög kvalitet
Anderson K, Foster M, et al,		●	
Anderson K, Stowasser D., et al,		●	