



FoUI-centrum
Fyrbodals

Gabapentin mot postherpetisk neuralgi

Emil Cedergårdh, ST-läkare
Maria Alberts vårdcentral
Trollhättan
Rapportnummer 2025-05

Rapport 2025:05

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/284931>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Anna Bergenheim, docent
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Malin Östman, fil. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Bältros är en vanligt förekommande infektion i primärvården och kan ge upphov till efterföljande långvarig smärta, så kallad postherpetisk neuralgi. Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka om Gabapentin är effektivt mot postherpetisk neuralgi, jämfört med placebo, avseende smärtlindring samt biverkningar. En litteratursökning i Pubmed resulterade i sex kliniska randomiserade kontrollerade studier som svarade på frågeställningen. Tre av studierna visade statistiskt signifikant effekt, en visade delvis statistiskt signifikant effekt och två visade ingen statistiskt signifikant effekt på smärta. Flera biverkningar såsom yrsel, dåsigheit och illamående rapporterades. Sammantaget talar resultatet i denna litteraturstudie för att Gabapentin kan ha viss effekt vid postherpetisk neuralgi, särskilt vid långvariga besvär. Dock bör graden av biverkningar och svårigheten att nå terapeutisk dos tas i beaktan vid förskrivning. Resultatet i denna studie ska också tolkas med försiktighet då studien inte är systematiskt genomförd.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En icke-systematisk litteraturstudie med syfte att undersöka om Gabapentin är effektivt mot nervsmärta efter bältros. Sökning i databasen Pubmed gav sex studier som granskades. Resultatet visar att Gabapentin har viss effekt men medför vissa biverkningar. Litteraturstudien är dock begränsad i sin omfattning varför resultatet ska tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Postherpetisk neuralgi, gabapentin.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod	1
Resultat	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser	7

Introduktion

En vanligt förekommande infektion i primärvården är bältros orsakat av herpesviruset varicella-zoster och kännetecknas av unilaterala hudblåsor längs ett dermatom, smärta, feber samt lätta allmänsymptom. Incidensen för sjukdomen har ökat under de senaste åren och är ungefär 400 fall per 100 000 personer per år, men stiger vid ökad ålder. Infektionen behandlas med anti-viral behandling samt tillfällig smärtlindring och läker vanligtvis inom tre veckor (1).

Den vanligaste komplikationen vid bältros är bestående nervsmärta i det infekterade området, s.k. postherpetisk neuralgi (PN), och finns hos ca 10–20% av patienterna tre månader efter infektion (1). Den bakomliggande orsaken till komplikationen är inte helt klarlagd men teorin är att viruset i dorsalrotsgangliet återaktiveras och orsakar en degeneration av spinalnervens känselsystem (2). Flera olika behandlingsmöjligheter finns för symtomlindring såsom smärtlindring med opioider, tricykliska antidepressiva, topikal bedövning eller antiepileptiska läkemedel (1).

Gabapentin är ett antiepileptiskt läkemedel som också har indikation för behandling av perifer neuropatisk smärta såsom diabetesneuropati samt PN (3). Läkemedlet binder till spänningsstyrda kalciumkanaler och minskar frisättning av excitatoriska neurotransmittorer i centrala nervsystemet (4). Läkemedlet medför dock flera biverkningar och omfattande upptrappning av dosen rekommenderas för effekt (3). Detta kan skapa svårigheter vid insättning gentemot patienterna varför det är av intresse att studera läkemedlets effekt för att på ett bättre sätt kunna vägleda patienterna gällande smärtlindring.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka om Gabapentin är effektivt mot postherpetisk neuralgi, jämfört med placebo, avseende smärtlindring samt biverkningar.

Metod

För att besvara frågeställningen ovan gjordes en sökning i den medicinska databasen Pubmed med följande söksträng:

```
("Neuralgia, Postherpetic"[Mesh]) AND "Gabapentin"[Mesh] and placebo)
```

Sökningen genomfördes 2025-01-24 och resulterade i 26 artiklar vars abstract granskades. Endast randomiserade kontrollerade studier (RCT), n=12, valdes ut. Samtliga artiklar granskades och fem inkluderades. Två studier som inte testade Gabapentin ensamt mot placebo och fem som baserades på data från redan inkluderade artiklar, exkluderades.

För att utvidga inkluderingen granskades referenslistorna på inkluderade artiklar och ytterligare en RCT studie bedömdes relevant för denna studie och inkluderades.

Sammantaget inkluderades sex RCT studier i denna icke-systematiska litteraturstudie.

Resultat

I en brittisk dubbelblindad RCT publicerad år 2001 studerade Rice et al. (5) effekten av Gabapentin i två olika doser, 1800 resp. 2400 mg/dag (uppdelat i tre doser per dag), jämfört med placebo. Vuxna patienter med smärta, skattad ≥ 4 på en skala från noll till tio (Likertskala), tre månader efter herpes zoster infektion inkluderades. Patienter med kontraindikationer, som tidigare inte haft effekt av Gabapentin eller som stod på annan behandling mot långvarig smärta exkluderades. Totalt 334 patienter randomiserades, varav 41,5% män, 58,5% kvinnor med medelålder 75,3 år (22,5–94,8), till Gabapentin 1800 mg/dag (n=115), 2400 mg/dag (n=108) samt placebo (n=111). Behandlingsgrupperna erhöll behandling i sju veckor inklusive upptitrerad dos i två till tre veckor. Patienter som ej tolererade upptitreringen togs ur studien. Resultatet visade att smärtan sjönk i samtliga grupper, Gabapentin 1800 mg -2,2 (34,5%), Gabapentin 2400 mg -2,3 (34,4%), samt placebo -1,1 (15,7%), och var signifikant större än placebo i båda behandlingsgrupperna ($p < 0,01$). Andelen patienter som upplevde minst 50% förbättrad smärta var statistiskt signifikant större ($p=0,001$) i båda behandlingsgrupperna jämfört med placebo. Vanligaste biverkningarna var yrsel och dåsighet och rapporterades mer i behandlingsgrupperna. Yrsel rapporterades i Gabapentin 1800 mg vs 2400 mg vs placebo, 31% vs 33% vs 10%.

Irving et al. (6) studerade effekten av Gabapentin i depotform (*eng Extended-release Gabapentin*), jämfört med placebo, mot PN i en amerikansk dubbelblindad RCT publicerad 2009. Vuxna patienter med smärta, skattad ≥ 4 på en skala från noll till tio (Numerical Rating Scale, NRS), tre månader efter herpes zoster infektion inkluderades. Patienterna med annan behandling såsom bensodiazepiner, tricykliska antidepressiva, SSRI, muskelrelaxantia m.f. eller som tidigare inte svarat på behandling med Gabapentin, minst 1200 mg/dag, mot PN exkluderades. Totalt 158 patienter randomiserades (46,8% män, 53,2% kvinnor, medelålder 69,3

år) till tre olika grupper, Gabapentin depot 1800 mg till kvällen (n=55), delad dos Gabapentin depot 600mg morgon + 1200mg kväll (n=52) samt placebo (n=51). Båda behandlingsgrupperna fick upptitrerad dos under två veckor därefter två veckors behandling i måldos följt av en veckas nedtrappning. Efter avslutad behandling sågs signifikant lägre skattad smärta i gruppen med delad dos jämfört med placebo, $-2,24 \pm 0,57$ vs. $-1,29 \pm 0,57$, $p=0,014$. Ingen statistiskt signifikant skillnad i smärta noterades mellan gruppen med enkeldos och placebo. Andelen patienter som upplevde minst 50% förbättrad smärta var signifikant större i gruppen med delad dos jämfört med placebo, 28,8% vs 11,8%, $p=0,032$, men andelen var inte signifikant större i gruppen med enkeldos jämfört med placebo. Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs i andel patienter med minst 30% förbättrad smärta när behandlingsgrupperna jämfördes med placebo. Yrsel, dåsighet och illamående var den vanligaste rapporterade biverkningarna men ingen signifikant skillnad sågs mellan någon av behandlingsgrupperna jämfört med placebo.

Som påbyggnad till ovan nämnda studie (6) genomfördes en dubbelblindad amerikansk multicenter RCT av Wallace et al. (7), publicerad 2010, med samma inklusions/exklusionskriterier samt intervention. Totalt 407 patienter randomiserades (51,1% män, 48,9% kvinnor, medelålder 66,7 år) till tre grupper, Gabapentin depot 1800mg enkeldos (n=136), Gabapentin depot 1800mg delad dos (n=137) samt placebo (n=134). Behandlingen gavs under tio veckor, inklusive 15 dagars upptitrering, följt av en veckas nedtrappning. Det primära utfallsmåttet var skillnaden i skattad smärta från inklusion till efter tio veckors behandling. Resultatet visade att smärtan minskade i samtliga tre grupper men ingen skillnad mellan någon av grupperna påvisades. Det var inte heller någon statistiskt signifikant skillnad i antalet patienter som upplevde minst 50% förbättrad smärta. Vanligast rapporterade biverkningar var yrsel och huvudvärk. Statistiskt signifikant ($p < 0,05$) fler patienter med yrsel sågs i behandlingsgrupperna jämför med placebo.

I en amerikansk dubbelblindad RCT, publicerad år 2011 studerade Backonja et al. (8) effekten av Gabapentin Enacarbil (en prodrug till Gabapentin) vid PN jämfört med placebo. Totalt 101 patienter randomiserades (48,5% män, 51,5% kvinnor, medelålder 64,5 år) med PN, skattad medelsmärta ≥ 4 på en skala noll till tio, tre månader efter infektion valdes ut. Patienter som senaste månaden behandlats med tricykliska antidepressiva eller narkotikaklassade smärtlindring, var gravida, eller hade nedsatt njurfunktion exkluderades. Samtliga patienter erhöll elva dagars upptitrerad behandling med Gabapentin (600mg 1 x 3). Randomisering genomfördes därefter till två veckors behandling med Gabapentin Enacarbil (1200mg 1 x 2) (n=47) vs placebo (n=54). Från inkludering till avslutad dubbelblindad behandling var den skattade medelsmärtnan signifikant lägre i behandlingsgruppen jämfört med

placebo, $-2,1 \pm 1,69$ vs. $-1,2 \pm 1,63$, $p=0,0321$. Det var också statistiskt signifikant ($p=0,0073$) fler patienter i behandlingsgruppen som skattade en minst 30% förbättrad smärta jämfört med placebo. Dock sågs ingen skillnad i andel patienter som skattade en förbättring på minst 50%. Yrsel, illamående och huvudvärk var de vanligaste biverkningarna men ingen större numerär skillnad sågs mellan grupperna.

Sang et al. (9) undersökte också effekten Gabapentin i depotform vid PN i en dubbelblindad amerikansk placebokontrollerad RCT, med patienter från USA, Ryssland och Argentina, publicerad 2013. Vuxna patienter med PN efter minst sex månader och mest fem år efter Herpes zoster infektion inkluderades. Patienter som stod på annan behandling mot långvarig smärta, ex Selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), exkluderades. Totalt randomiserades 452 patienter (37,4% män, 62,6% kvinnor, medelålder 74,8 år) till behandling ($n=221$) resp. placebo ($n=231$). Behandlingsgruppen erhöll Gabapentin depot i upptrappning under två veckor, därefter åtta veckor med 1800 mg 1 x 1 följt av en veckas nedtrappning. Samtliga deltagare skattade smärtan enligt NRS vid start samt efter avslutad behandling. Resultatet visade en statistiskt signifikant minskning av skattad smärta i behandlingsgruppen jämfört med placebo, $-2,12$ vs $-1,62$, $p=0,013$. Statistiskt signifikant ($p < 0,05$) skillnad sågs mellan grupperna redan efter en veckas behandling. Yrsel, dåsighet och huvudvärk var de vanligaste biverkningarna där statistiskt signifikant fler patienter rapporterade yrsel i behandlingsgruppen.

Bulilete et al. (10) publicerade 2019 en dubbelblindad RCT studie genomförd på 17 primärvårdsmottagningar på Mallorca, Spanien. Gabapentin testades jämfört mot placebo gällande effekt mot akut smärta vid bältros samt om behandling kan skydda mot utvecklande av PN. Patienter med debut av Bältros inom 72h med skattad smärta, visuell analog skala (VAS) ≥ 4 , inkluderades. Patienter med pågående behandling med Gabapentin eller tricykliska antidepressiva, tidigare känslighet mot Gabapentin, samt njur- eller leversvikt exkluderades. Samtliga 97 patienter (40,2% män, 59,8% kvinnor, medelålder 65,5 år) erhöll antiviral behandling samt tillfällig smärtlindring och randomiserades till två grupper, behandling ($n=49$) samt placebo ($n=48$). Den behandlade gruppen erhöll fem veckors behandling med Gabapentin i uppitrering till dos 1800 mg/dag (600mg 1 x 3). Dosen ökades oavsett upplevd effekt men vid biverkningar minskades dosen till högsta tolererbara dos. 27,3% av patienterna i interventionsgruppen kom upp i maxdos. Totalt slutförde 75 patienter behandlingen, 33 i interventionsgruppen samt 42 i placebogruppen. Resultatet visade att tio personer uppvisade någon smärta överhuvudtaget (VAS > 0) efter tolv veckor, sex i interventionsgruppen och fyra i placebogruppen. Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna sågs, $p=0,144$, odds ratio (95% konfidensintervall) = 2,59(0,59–11,28). Ingen statistiskt signifikant

skillnad gällande smärta sågs heller vid uppföljningen efter sex veckor. Medelvärdet av skattad smärta i respektive grupp minskade kontinuerligt under studietiden och var statistiskt signifikant större ($p < 0,05$) i placebogrupperna efter fyra-, sex- respektive tolv veckor. Vanligaste rapporterade biverkningarna i interventionsgruppen var yrsel (tio patienter) samt dåsighet (åtta patienter).

Diskussion

I denna icke-systematiska litteraturstudie inkluderades sex placebokontrollerade RCT som samtliga testade olika former av Gabapentin jämfört med placebo mot PN. Två studier testade ordinarie Gabapentin (5,10), tre studier Gabapentin depot (6,7,9) och en studie Gabapentin Enacarbil (8). Tidigare studier (11,12) har visat samma biotillgänglighet för samtliga av dessa typer av Gabapentin varför det är rimligt att likställa dessa vid jämförelse. Andelen kvinnor i de studerade populationerna varierade mellan 48,9–62,6%, sammanslaget medelvärde 56%, snittålder 70,6 år. Detta är väl överensstämmande med incidens av herpes zoster i Västra Götalandsregionen varför resultatet bedöms applicerbart på denna population (13).

Fem av studierna testade behandlingseffekt vid manifest PN (minst tre månader efter infektion) (5–9) samt en studie testade behandlingseffekt mot akut smärta vid herpes zoster infektion (10). Den sistnämnda visade ingen statistiskt signifikant behandlingseffekt mot akut smärta och att Gabapentin inte förhindrar uppkomst av PN. I tre av övriga fem studier sågs statistiskt signifikant effekt av behandling (5,8,9), icke statistiskt signifikant effekt i en studie (7) och delvis statistiskt signifikant effekt, beroende på fördelning av dos, i en studie (6). I studierna med statistiskt signifikant effekt minskade den skattade smärtan mellan 2,1–2,3 (placebo 1,1–1,62), skala från noll till tio, motsvarande en minskning mellan 32–35% (placebo 17–24%). En reduktion med 30% av smärtan ses ofta som ett kliniskt relevant behandlingssvar (14) och studierna med statistiskt signifikant resultat ligger strax ovan detta. Intressant att notera är dock att de två största studierna (7,9) med 407 respektive 452 inkluderade patienter drar helt olika slutsatser trots att interventionen är densamma. I studien som ej påvisade statistiskt signifikant effekt av Wallace et al. (7), som inkluderar patienter redan tre månader efter infektion, sågs tydlig spontan förbättring av smärtan även i placebogrupperna, mest tydlig bland patienter som mer nyligen (inom 3–6 månader) haft infektion. Detta kan jämföras med Sang et al. (9) som inkluderar patienter först sex månader efter infektion men som visar statistiskt signifikant behandlingseffekt. Troligt är att Gabapentin har bättre effekt vid mer långdragen PN.

I samtliga inkluderade studier var yrsel, dåsighet, illamående och huvudvärk de vanligaste rapporterade biverkningarna med statistiskt signifikant ökad frekvens av yrsel i två studier (7,9). Noterbart är att andel av patienter i respektive placebogrupp som rapporterade någon form av biverkning var relativt hög, mellan 40–50% (5,7–9) vilket möjligen kan orsakas av att patienterna oftast var tvungna att ta flera tabletter per dag. I studien av Bulilete et al. (10) lyckades endast 27% av deltagarna komma upp i måldos, 1800 mg per dag, på grund av biverkningar. Sammantaget belyser detta svårigheten att lyckas titrera upp dosen till studerade nivåer, särskilt då upptrappning ofta medför att patienterna behöver ta upp till sex tabletter per dag.

Denna litteraturstudie är en begränsad icke-systematisk litteraturstudie där sökning av relevanta studier endast är gjort med en kort söksträng i en databas. Metoden har en stor begränsning i att endast MeSH (Medical Subject Headings) termer använts vid sökning i syfte att begränsa litteraturstudiens omfattning. Detta medför att relevanta artiklar som inte är indexerade enligt MeSH ej innefattas med denna sökning, vilket är tydligt då flera för ämnet relevanta artiklar finns i referenslistorna på inkluderade artiklar. Sammantaget tyder denna litteraturstudie på att Gabapentin kan ha viss effekt vid PN men resultatet bör tolkas med försiktighet med tanke på dess begränsningar. Värt att ta i beaktan vid förskrivning är att de studerade doserna är relativt höga, biverkningarna ej försumbara och effekten relativt begränsad. Intressant vore med ytterligare studier på behandling i lägre doser både avseende effekt och biverkningar.

Konklusion/slutsats

Denna litteraturstudie visar att Gabapentin kan ha viss effekt vid postherpetisk neuralgi. Dock rapporteras flera biverkningar och det framkommer att patienter har svårt att nå adekvata doser varför, om möjligt, andra behandlingsalternativ kan övervägas. Studien genomfördes inte systematiskt varför resultatet skall tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Folkhälsomyndigheten. Bältrosvaccination till vuxna med ökad risk för sjukdomen på grund av ålder, sjukdom eller läkemedelsbehandling. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2024. Artikelnummer; 23170.
2. Philip A, Thakur R. Post Herpetic Neuralgia. *J Palliat Med.* 2011 Jun 01;14(6):765–73.
3. Yasaei R, Katta S, Patel P, Saadabadi A. Gabapentin [Internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; 2025 [citerad 20 mars 2025]. Hämtad från: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493228/>
4. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology.* 2002 Feb;42(2):229–36.
5. Rice ASC, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain.* 2001 Nov;94(2):215–24.
6. Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Tark M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain.* 2009;25(3):185–92.
7. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(11):765–76.
8. Backonja MM, Canafax DM, Cundy KC. Efficacy of gabapentin enacarbil vs placebo in patients with postherpetic neuralgia and a pharmacokinetic comparison with oral gabapentin. *Pain Med Malden Mass.* 2011 Jul;12(7):1098–108.
9. Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M, DM-1796 Study Investigators. Gastroretentive gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia (PHN). *Clin J Pain.* 2013 Apr;29(4):281–8.
10. Bulilete O, Leiva A, Rullán M, Roca A, Llobera J, PHN Group. Efficacy of gabapentin for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: A double blind, randomized controlled trial. *PloS One.* 2019;14(6):e0217335.
11. Gordi T, Hou E, Kasichayanula S, Berner B. Pharmacokinetics of gabapentin after a single day and at steady state following the administration of gastric-retentive- extended-release and immediate-release tablets: a randomized, open-label, multiple-dose, three-way crossover, exploratory study in healthy subjects. *Clin Ther.* 2008 Maj;30(5):909–16.

12. Cundy KC, Sastry S, Luo W, Zou J, Moors TL, Canafax DM. Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. *J Clin Pharmacol*. 2008 Dec;48(12):1378–88.
13. Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K, Bergström T, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke--a population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015 Okt 31;15:488.
14. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001 Nov;94(2):149–58.

FoUII-centrum Fyrbodai
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodai