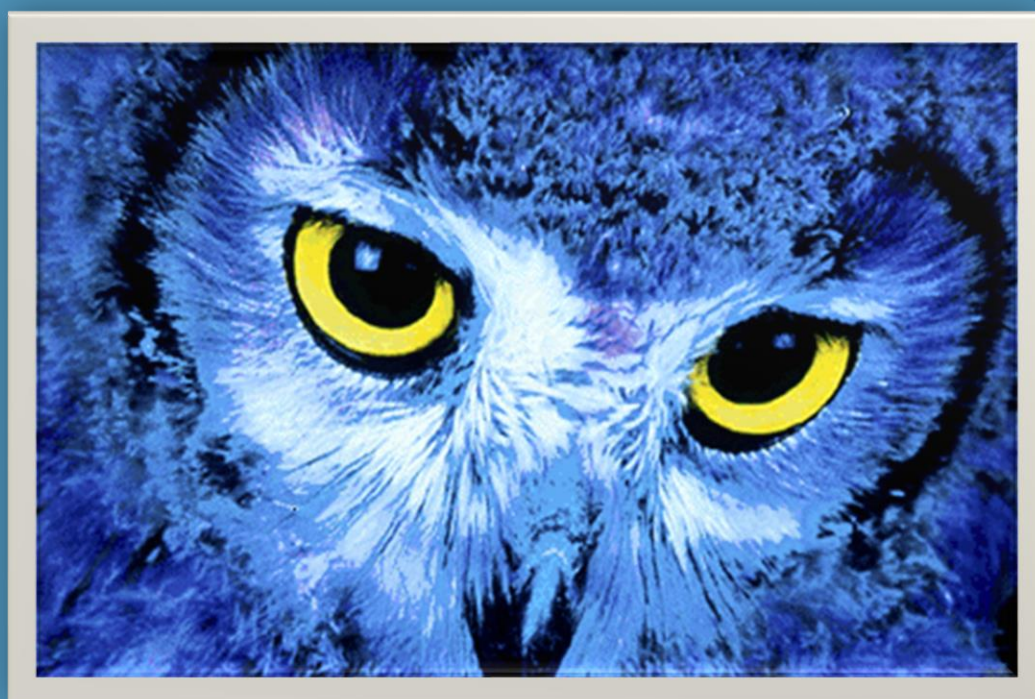


Vilken evidens finns för behandling med Duloxetin för smärtlindring hos personer med fibromyalgi?



Författare:

Charlotta Holmgren, ST-läkare

Neurorehab NU-sjukvården

Rapport 2023:04

FoUI-centrum Fyrbodal

Rapport 2023:04

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280655>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Anna Bergenheim, med.dr, FoU primär och nära vård Fyrbodal
Johan Granlund, med dr, FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka evidens för behandling med Duloxetin i smärtlindrande syfte hos personer med fibromyalgi. Fibromyalgi är ett långvarigt smärttillstånd med diffus, utbredd ömhet och smärta i rörelseapparaten som kan variera i intensitet och migrera mellan olika kroppsdelar. Prevalensen av fibromyalgi beräknas vara 1-2 procent. I Europa finns inget läkemedel som utvecklats och godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten för behandling av smärta vid fibromyalgi men det antidepressiva läkemedlet Duloxetin kan prövas för att lindra smärta men också för att lindra nedstämdhet och ångest. I USA har den amerikanska läkemedelsmyndigheten godkänt Duloxetin för behandling vid fibromyalgi. I litteraturstudien ingår sex randomiserade kontrollerade studier. Resultatet talar för att Duloxetin kan prövas i smärtlindrande syfte hos personer med fibromyalgi men det krävs fortsatt forskning för att säkert kunna fastställa Duloxetins smärtlindrande effekt vid smärta till följd av fibromyalgi.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syftet att undersöka evidens för behandling med Duloxetin i smärtlindrande syfte hos personer med fibromyalgi. Resultatet talar för att Duloxetin kan prövas i smärtlindrande syfte hos personer med fibromyalgi men det krävs fortsatt forskning för att säkert kunna fastställa Duloxetins smärtlindrande effekt vid smärta till följd av fibromyalgi.

Nyckelord: Fibromyalgia. Duloxetine hydrochloride

Innehållsförteckning

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

Introduktion

Fibromyalgi är ett långvarigt smärttillstånd med diffus, utbredd ömhet och smärta i rörelseapparaten [1]. Smärtan kan variera i intensitet och det typiska är att den kan migrera mellan olika kroppsdelar [2]. Prevalensen av fibromyalgi beräknas vara 1-2 procent [3]. De kriterier som används främst vid diagnostik är de som American Collage of Rheumatology ställde upp 1990 (ACR 1990) [2]. Symtom med påverkat stämningsläge, trötthet, minnesstörning och sömnstörning är vanligt förekommande hos patienter med fibromyalgi. Patofysiologi är inte känd men en teori är att personer med fibromyalgi har en ökad smärtekänslighet som orsakas av hämmad aktivitet i det nedåtgående smärtinhibitoriska systemet i kombination med en ökad central sensitisering genom ökad retning av sekundära neuron i ryggmärgens bakhorn. Fibromyalgi är vanligare hos kvinnor med en könkvot på 2:1 [1]. En hög andel har sedan tidigare levt med ett begränsat smärttillstånd och ofta tar det många år innan en generaliserad smärta utvecklas. Tidigare psykisk belastning påverkar troligen också sjukdomsutvecklingen [4].

De europeiska rekommendationerna för behandling av fibromyalgi innehåller en behandlingsalgoritm som har utarbetats av European League Against Rheumatism (EULAR) där patienten som första steg får information och undervisning om fibromyalgi. Vid otillräcklig effekt får patienten individanpassad fysioterapi med gradvis stegrad aktivitet. Om det föreligger kvarstående otillräcklig effekt följs patienten upp för en fortsatt individualiserad behandling där symtom med smärtrelaterad depression eller ångest, katastroftankar, överdrivet aktiva eller passiva copingmekanismer behandlas med kognitiv beteendeterapi eller farmakologisk behandling. Hög smärtintensitet eller uttalad sömnstörning behandlas med farmakologisk behandling och uttalad funktionsnedsättning behandlas med multimodal rehabilitering [5].

I Sverige diagnostiseras och behandlas flertalet personer med fibromyalgi i primärvården. Remiss till specialistvårdens multimodala smärteam blir aktuellt först om det föreligger kvarstående betydande funktionsnedsättningar som inte svarat på sedvanlig behandling [6].

I Europa finns inget läkemedel som utvecklats och godkänts för behandling av smärta vid fibromyalgi. Duloxetin, Pregabalin och Milnacipran har prövats för behandling av fibromyalgi men den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) underkände ansökan då man bedömde avsaknad av klinisk relevant effekt samt ogynnsam nytta-riskbalans. I USA har den amerikanska läkemedelsmyndigheten godkänt dessa läkemedel för behandling av fibromyalgi [7].

Duloxetin är ett antidepressivt läkemedel, serotonin och noradrenalin återupptagshämmare. I Sverige är Duloxetin registrerat för behandling av depression, generaliserad ångest och smärta vid diabetesneuropati och den rekommenderade doseringen är 60-120 mg. Vid fibromyalgi kan Duloxetin prövas för att lindra smärta men också för att minska nedstämdhet och ångest [6].

Hos fibromyalgipatienter har forskare sett en ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet och framfört teorin att dysfunktionen i det nedåtgående smärtinhibitoriska systemet skulle kunna orsakas av en obalans mellan de noradrenerga och serotonerga systemet [1]. Man tror att Duloxetins analgetiska effekt kan orsakas av ett bättre fungerande nedåtgående smärthämmande systemet genom en ökad aktivitet av serotonin och noradrenalin [8].

Då man misstänker att patofysiologin hos fibromyalgipatienter orsakas av en obalans mellan de noradrenerga och serotonerga systemet [1] vore det intressant att undersöka Duloxetins smärtlindrande effekt på dessa patienter.

Syfte

Undersöka evidens för behandling med Duloxetin i smärtlindrande syfte hos personer med fibromyalgi

Metod

En litteratursökning gjordes i PubMed 230127 med söksträngen (fibromyalgia [MESH Terms]) AND (Duloxetine hydrochloride[MESH Terms]) +filter Randomiserade kontrollerad studier (RCT). Inklusionskriterier var RCT studier som studerade behandling med Duloxetin jämfört med placebo med utfallsmått smärta för personer 18 år och äldre med fibromyalgi. Sökningen gav 28 träffar varav 6 RCT studier bedömdes relevanta för forskningsfrågan och inkluderades i studien.

Resultat

Samtliga studier utom en hade smärta som primärt utfallsmått.

I en randomiserad kontrollerad studie utförd av Arnold et al 2012 i USA, Mexico, Argentina och Israel studerades Duloxetins effekt på smärta hos patienter med fibromyalgi med dosering Duloxetin 30 mg/dygn jämfört med placebo [9]. Studiepopulationen var 308 vuxna med diagnos fibromyalgi diagnostiserat enligt ACR 1990 kriterierna [2] med 4 poäng eller mer på 24 timmars genomsnittlig smärta skattat på Brief pain inventory (BPI) -modifierad kortversion. Patienter med eller utan egentlig depression eller med eller utan generaliserat ångestsyndrom (GAD) inkluderades i studien. Studien utfördes på 29 polikliniska forskningscentra under en 12 veckors behandlingsperiod där deltagarna randomiserades till Duloxetin eller placebo. Det primära utfallsmåttet var 24 timmar genomsnittlig smärta skattat på BPI- modifierad kortversion som är en självskattningsskala som bedömer allvarlighetsgraden av smärta där patienterna

skattar värsta smärta, minsta smärta, den 24 timmars genomsnittliga smärtan och smärta just nu samt smärtans påverkan på daglig funktion. Skalan har 11 skalsteg där 0 innebär ingen smärta och 10 värsta tänkbara smärta. Studien visade ingen statistiskt signifikant reduktion av 24 timmars genomsnittlig smärta hos patienterna som fick Duloxetin 30 mg/dag jämfört med placebogrupperna (-2.04 vs -1.70; p=0.202).

I en randomiserad kontrollerad studie utförd av Russel et al 2008 i USA och Puerto Rico studerades Duloxetins effekt på smärta på patienter med fibromyalgi diagnostiserat enligt ACR 1990 kriterierna [2] och de randomiserades till 4 grupper med dosering Duloxetin 20 mg /dag, 60 mg/dag, 120mg/dag och placebo [10]. Patienter som fick dosering 20 mg Duloxetin fick deras dos blint ökad till 60 mg efter 3 månader. Studiepopulationen var 520 vuxna med fibromyalgi med 4 poäng eller mer på 24 timmar genomsnittlig smärta på BPI – modifierad kortversion. Patienter med eller utan egentlig depression var inkluderade. Studien utfördes på 38 polikliniska forskningscentra. Det primära utfallsmåttet var genomsnittlig smärta de senaste 24 timmarna skattat på BPI modifierad kortversion. Studien visade ingen statistiskt signifikant reduktion av den genomsnittliga smärtan skattat på BPI efter 3 månader hos de patienter som behandlades med 20 mg Duloxetin jämfört med placebo. En statistiskt signifikant reduktion av genomsnittlig smärta på BPI sågs hos de patienter som behandlades med Duloxetin 120 mg/dag jämfört med placebo, efter 3 månader (-2.31 vs -1.39 p< 0.001) och efter 6 månader(-2.26 vs -1,43 p=0.003). En statistiskt signifikant reduktion av genomsnittlig smärta på BPI sågs även hos de patienter som behandlades med Duloxetin 60 mg efter 3 månader (-1.99 vs -1.39 p≤0.05) och efter 6 månader (-1.98 vs -1.43 p ≤ 0.05). Analyser visade att majoriteten av Duloxetins effekt på smärta var direkt och inte orsakad av reduktion av symptom på egentlig depression.

I en randomiserad kontrollerad studie utförd i Japan av Marakami et al 2015 studerades effekten av Duloxetin 60 mg på smärta på patienter med fibromyalgi jämfört med placebo [11]. Studiepopulationen var 393 polikliniska patienter från 42 olika kliniker eller sjukhus. Patienterna var mellan 20 och 75 år med fibromyalgi diagnostiserat enligt ACR 1990 [2] och med 4 poäng eller mer på genomsnittlig smärta senaste 24 timmarna skattad på BPI- modifierad kortversion. Patienterna randomiserades till behandling med Duloxetin 60 mg eller placebo och erhöll behandling under 14 veckor. Det primära utfallsmåttet var skillnaden i genomsnittlig smärta senaste 24 timmarna skattat på BPI självskattningsskala. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan Duloxetin och placebogrupperna i reduktion av genomsnittlig smärta skattad på BPI (p=0.0988) när man använde den primära analysmetoden men när man använde andra analysmetoder sågs en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.

I en randomiserad kontrollerad studie utförd av Arnold et al 2005 i USA studerades Duloxetins effekt på smärta på kvinnliga patienter med fibromyalgi med eller utan egentlig depression [12]. Studiepopulationen var 354 kvinnliga

patienter 18 år eller äldre med diagnos fibromyalgi enligt ACR 1990 kriterierna [2] med 4 poäng eller mer på genomsnittlig smärta senaste 24 timmarna skattad på BPI modifierad kortversion. Patienter med eller utan egentlig depression inkluderades. Studien utfördes på 21 polikliniska forskningscentra i USA under en 12 veckors behandlingsperiod. Patienterna randomiserades till behandling med Duloxetin 60 mg, Duloxetin 60 mg två gånger dagligen och placebo. Det primära utfallsmåttet var genomsnittlig smärta senaste 24 timmar skattad på BPI. I jämförelse med placebo fick de som behandlades med 60 mg Duloxetin en statistiskt signifikant reduktion av genomsnittlig smärta skattad på BPI (-1.44 [95%KI -2.16,-0.72] $p < 0.001$.) och det sågs även en statistiskt signifikant reduktion av genomsnittlig smärta hos dem som behandlades med 60 mg två gånger dagligen (-1.31 [95%KI -2.05, -0.58] $p < 0.001$). Analyser visade att majoriteten av Duloxetins effekt på smärta var direkt och inte orsakade av reduktion av symtom på egentlig depression.

I en randomiserad kontrollerad studie utförd av Arnold et al 2004 i USA studerades Duloxetins effekt på smärta på patienter med fibromyalgi med eller utan egentlig depression jämfört med placebo [13]. Studiepopulationen var 207 kvinnor och män över 18 år med diagnos fibromyalgi enligt ACR 1990 kriterierna [2] med 4 poäng eller mer i smärtintensitet på Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) smärtskattningsdelen som har ett poängintervall 0 till 10 där 10 indikerar väldigt allvarlig smärta. Patienter med eller utan egentlig depression inkluderades i studien. Patienterna randomiserades till behandling med Duloxetin 60 mg två gånger dagligen eller placebo. Det primära utfallsmåttet var smärtintensiteten skattad på FIQ smärtskattningsdelen. Ett av de sekundära utfallsmåtten var BPI modifierad kort version där man mätte genomsnittliga smärtan senaste 24 timmarna. Skillnaden i smärtintensitet skattat på FIQ var inte statistiskt signifikant vid jämförelse av placebogrupperna och behandlingsgruppen (-0.63 [95% KI -1.45,0.19] $p = 0.130$). Jämfört med placebogrupperna hade duloxetingruppen en signifikant större reduktion i genomsnittsmärta senaste 24 timmar skattad på BPI (-0.89 [95%KI -1.55,-0.23] $p = 0.008$). Analyser visade att majoriteten av Duloxetins effekt på smärta var direkt och inte orsakad av reduktion av symtom på egentlig depression.

I en randomiserad kontrollerad studie utförd av Arnold et al 2010 i USA och Puerto Rico studerades Duloxetins effekt på patienter med fibromyalgi [14]. I denna studie var BPI genomsnittlig smärta senaste 24 timmarna ett sekundärt utfallsmått. Studiepopulationen var 530 män och kvinnor 18 år eller äldre med fibromyalgi diagnostiserat enligt ACR 1990 kriterierna [2] och med genomsnittlig smärta 4 poäng eller mer skattat på BPI modifierad kortversion. Studien genomfördes på 48 olika forskningscentra. Patienterna randomiserades till behandling eller placebo. Behandlingsgruppen fick behandling med Duloxetin i dosering 60mg-120mg. Duloxetin gavs i dosering 30 mg och efter en vecka ökades dosen till 60 mg. Vid vecka 4 och vecka 8 ökades dosen med 30 mg om patienten hade mindre än 50 procent reduktion från baslinjen i 24 timmar

genomsnittlig smärta och om undersökaren hade godkänt dosökningen. Total behandlingstid var 12 veckor. Vid vecka 12 hade 52.1% i duloxetingruppen dosering 60 mg, 23.6 % 90mg och 24.3% 120mg. Efter 12 veckor behandling såg man en signifikant reduktion av genomsnittlig smärta hos de patienter som fick behandling med 90 mg Duloxetin och 120 mg Duloxetin jämfört med placebogruppen.

Diskussion

Den här litteraturstudien undersökte evidensen för behandling med Duloxetin i smärtlindrande syfte. I översikten inkluderades sex randomiserade kontrollerade dubbelblindade studier som jämförde olika doseringar av Duloxetin med placebo. Det primära utfallsmåttet smärta skattades på BPI modifierad kortversion [9,10,11,12] och FIQ smärtskattningsskala [13]. En av studierna [14] hade dock smärta endast som ett sekundärt utfallsmått.

Två av studierna visar att Duloxetin i dosering 20 mg respektive 30 mg inte ger någon statistiskt signifikant reduktion i genomsnittlig smärta [9-10]. Två studier [10,12] visade statistiskt signifikant smärtreduktion vid behandling med Duloxetin i dosering 60 mg och 120 mg där smärta var ett primärt utfallsmått. I en japansk studie [11] där behandlingsgruppen fick 60 mg Duloxetin såg man ingen statistiskt signifikant smärtreduktion i den primära analysen men statistiskt signifikant reduktion av smärta i sekundäranalysen. I en ytterligare studie [13] såg man ingen statistiskt signifikant smärtreduktion med Duloxetin 120 mg vid skattning på det primära utfallsmåttet men man såg en statistiskt signifikant smärtreduktion på det sekundära utfallsmåttet. I en studie [14] där man hade smärta som ett sekundärt utfallsmått såg man en signifikant reduktion av smärta vid dosering 90 mg och 120 mg Duloxetin. Med denna litteraturstudie kan man inte med säkerhet säga att Duloxetin har en smärtlindrande effekt men den ger grund för att man kan prova Duloxetin i dosering 60 mg-120 mg i smärtlindrande syfte på patienter med fibromyalgi.

I 3 av studierna [10,12,13] kunde man konstatera att patienterna upplevde en reduktion av smärta som var oberoende av diagnosen egentlig depression och analyser visade att majoriteten av Duloxetins effekt på smärta var direkt och inte orsakad av reduktion av symptom på egentlig depression. Detta skulle kunna indikera att Duloxetin faktiskt har en direkt analgetisk effekt på patienter med fibromyalgi men det är för få studier för att säkert kunna konstatera detta.

I fem av studierna [9,10,11,13,14] var kvinnor överrepresenterade med en procentandel mellan 84-95 procent och i en av studierna [12] deltog endast kvinnor. Även om fibromyalgi är överrepresenterade hos kvinnor [1] så kan detta ha en negativ effekt på generaliserbarheten av resultatet på män.

Samtliga studier har finansierats av läkemedelsföretag som tillverkar Duloxetin vilket kan ha en negativ påverkan på studiernas tillförlitlighet. Fyra studier

[9,12,13,14] av sex har samma huvudförfattare och denne författare är även medförfattare i ytterligare en av studierna [10]. Detta kan göra att forskaren blir skicklig på det den undersöker men risk finns också för upprepade metodfel.

Studiernas behandlingslängd är mellan 12-24 veckor. Då fibromyalgi är ett kroniskt tillstånd som kräver längre behandlingsperioder är det svårt att med studiernas resultat avgöra Duloxetins långvariga smärtlindrande effekt på personer med fibromyalgi.

Nackdelen med denna litteraturstudie är att den inte är systematiskt genomförd och därmed inte heltäckande vilket leder till att studier missas att tas med samt att bias inte upptäcks.

Det skulle vara intressant med ytterligare forskning för att studera Duloxetins smärtlindrande effekt på personer med fibromyalgi. Det hade då varit intressant att göra studier på patienter med fibromyalgi i primärvården och specialistvårdens smärtenheter då studierna i denna litteraturstudie till största delen utförts på olika forskningscenter. Det hade också varit intressant att studera Duloxetins analgetiska effekt på fibromyalgipatienter över en längre tid då fibromyalgi är ett kroniskt smärttillstånd.

Konklusion/slutsats

Resultatet av denna litteraturstudie talar för att Duloxetin kan prövas i smärtlindrande syfte hos personer med fibromyalgi men det krävs fortsatt forskning för att säkert kunna fastställa Duloxetins smärtlindrande effekt till följd av fibromyalgi. Resultaten i denna litteraturstudie skall tolkas med försiktighet då den inte är systematiskt genomförd.

Referenser

1. Bäckryd E, Werner MU. Långvarig smärta smärtmedicin vol.2. 1:a upplagan. Stockholm:Liber AB;2021.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. Arthritis and Rheumatism. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. 1990. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33(2):160-72.
3. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, et al. Fibromyalgia syndrome: etiologi, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat.* 2012; 2012:426130.
4. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Reyes Del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag* 2019;12:117-27.
5. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheuma Dis* 2017; 76(2):318-28.
6. SBU. Behandling och rehabilitering vid fibromyalgi: en systematisk översikt och utvärdering av effekt på hälsa. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU);2021. SBU Utvärderar 340.
7. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna-behandlingsrekommendationer. Information från läkemedelsverket. 2017(3)
8. Jones CK, Peters SC, Shannon HE. Efficacy of Duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and akute pain models in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:726-32.
9. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and Safety of Duloxetine 30mg/d in Patients With Fibromyalgia A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Clin J Pain* 2012; 28:775-781.
10. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al. Efficacy and safety of Duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder. Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008; 136:432-444.
11. Murakami M, Osada K, Mizuno H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of Duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy* 2015; 17:224.
12. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119:5-15.
13. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Duloxetine With Placebo in the Treatment of Fibromyalgia Patients With or Without Major Depressive Disorder. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2004; 50:2674-2984.

14. Arnold LM, Clauw D, Wang F, et al. Flexible Dosed Duloxetine in the Treatment of Fibromyalgia: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *The Journal of Rheumatology* 2010; 37:2578-86.



FoUUI-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal