



Er methadon og ketamin en god cocktail mod neuropatiske smerter?

Smerter kan være svære at behandle og neuropatiske smerter (NeuS) er ingen undtagelse. Vi forsøger ofte med de velkendte midler som paracetamol, NSAID og morfika, men ofte uden væsentlig effekt. Der er efterhånden flere studier der tyder på at de NeuS skyldtes en dysfunktion i den μ -opioide receptor (MOR) og N-methyl-D-aspartate receptoren (NMDAR). Både metadon og ketamin rammer NMDAR, udover også at have en vis effekt på den μ -opioide receptor. Der er da også flere studier der viser at begge produkter har en effekt på NeuS. Men hvad med en kombi af præparaterne? Dobbelt op må da være dobbelt så godt? Tjaa... måske.... Og så måske ikke.

I 2013 kom der en case report af Ferreira et al. De havde taget 18 patienter med NeuS refraktære mod konventionel behandling (amantadin, gabapentin, opioider og NSAID). De kom i et 6 måneders behandlingsforløb med methadon og ketamin, oralt administreret (ja også ketaminen!) Resultatet på behandlingsstrategien var yderst vellykket. Massiv reduktion af smerter baseret på Visual Analogue pain (VAS) og nogle endda til smertefrihed. Kun en enkelt havde ikke effekt og kun en måtte udgå pga bivirkninger af behandlingen. Flere af patienterne led herudover af allodyni hvor behandlingen også viste en markant effekt.

Umiddelbart må man mistænke at have vist en super kombinationsbehandling. Ferreira et al. Gik derfor det naturlige videre skridt og lavede en dobbelt blindet randomiseret undersøgelse, igen baseret på patienter med NeuS.

Patienterne blev inddelt i 3 grupper med methadone, ketamine og methadone + ketamine, med hypotesen om at den sidste gruppe ville være superior til de andre.

Alle grupperne viste sig at have effekt på NeuS, men den største effekt mellem grupperne lå i ketamin solo gruppen. Ketamin solo gruppen var også den gruppe der viste bedst effekt på allodyni. Bivirkningsprofilen mellem grupperne varierede, men med overvægt i methadon gruppen.

Man kunne altså IKKE vise at det var bedre at kombinere methadon og ketamin som smertebehandling. Hvorvidt det drejer sig om en form for kompetitiv effekt på NMDAR og MOR er en mulighed, men nogen egentlig konklusion kan vi ikke komme nærmere.

Umiddelbart må vi altså sige at, på et relativt spinkelt grundlag, der ikke er nogen gevinst ved at kombinere produkterne.

MEN.... inden vi lukke helt ned for kombinationen må vi lige kigge på andre anvendelser.

I 2012 kiggede Pacreu et al på brugen af metadon + ketamin versus metadon i det perioperative forløb ved lumbal dese operation. Patienterne blev indledt ens, men fik efter indledningen enten bolus saltvand (metadon gruppen) eller bolus ketamin 0,5mg/kg (metadon+ketamin). Ved afslutningen af kirurgien fik begge grupper bolus metadon 0,1mg/kg. Man benyttede sig efterfølgende af PCA pumper med enten metadon 0,5mg/bolus mod metadon 0,25mg+ketamin 0,5mg/bolus med mulighed for 3 bolus/timen. Studiet var begrænset med i alt 20 inkluderede patienter, men ikke desto mindre viste de et signifikant mindre smerter (via NRS-skala) og mindre behov for smertestillende i ketamin+metadon gruppen ved 24 og 48 timer.

Den kvikke observant vil her nok kommentere, at det måske er den intraoperative ketamin bolus der udgør forskellen. Men der kunne ikke måles en signifikant forskel på NRS score ved ankomst på opvågningen. Altså må vi her, igen på et sparsomt grundlag, sige at der godt kunne være tale om en effektiv kombination i den perioperative setting og med kort behandlingsvarighed.

Konklusionen i denne omgang er altså delt mellem et ja og et nej til ketamin+metadon. Måske er det god kombi, men det skal være under de rette omstændigheder.

Det, der er lige så interessant i denne omgang er forløbet med Ferreira et al. Det at man forsøger at bruge ketamin peroralt og som smertebehandling i hjemmet er i min verden lidt banebrydende. At det så også viser sig med begrænset bivirkningsprofil og høj effekt er lidt en win-win situation.

Herudover demonstrerer det også meget godt behovet for den akademiske tilgang.

Man opsætter en tese og starter en behandling der viser gode resultater (case reporten), men når vi så sætter den op i en randomiseret prøve, så falder det til jorden. Det er en meget god demonstration af hvorfor vi bruger blindede randomiserede undersøgelser som den primære evidens.

Christian Langfrits
Emneredaktør

Referencer

Rigo et al, "Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial", Pain Physician 2017 Mar;20(3):207-215

Pubmed link: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28339433

PMID: 28339433

Pacreu et al, "The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone", Acta 2012 Nov;56(10):1250-6

Pubmed link: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22834921

PMID: 22834921

Aiyer et al, "A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic", Pain in Clinical Practice, 2018 May;34(5):450-467

Pubmed link: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28877137

PMID: 28877137