



**Linnéuniversitetet**

Kalmar Växjö

Fakulteten för hälso- och livsvetenskap

## Examensarbete

### Effektivitet av kapsaicin och pregabalin och hur säkert dessa läkemedel är vid behandling av perifer neuropatisk smärta

*En analys av olika beredningsformer, olika doseringar, påverkan på smärtlindring och biverkningar.*



Namn: Leen Hsino  
Handledare: Ulyana Muñoz-Acuña  
Termin: VT25  
Ämne: Farmaci  
Nivå: Grundnivå  
Kurskod: 2FA03E

# Effektivitet av kapsaicin och pregabalin och hur säkert dessa läkemedel är vid behandling av perifer neuropatisk smärta

*Leen Hsino*

**Examensarbete i Farmaci 15hp  
Filosofie Kandidatexamen  
Farmaceutprogrammet 180hp  
Linnéuniversitetet, Kalmar**

## **Handledare**

Ulyana Muñoz-Acuña  
Universitetslektor

Inst. för Kemi och Biomedicin  
Linnéuniversitet SE-391 82  
KALMAR

## **Examinator**

Rikard Unelius  
Professor

Inst. för Kemi och Biomedicin  
Linnéuniversitet SE-391 82  
KALMAR

## **Sammanfattning**

Perifer neuropatisk smärta (PNP) är en kronisk smärtform som uppstår till följd av skador på det somatosensoriska nervsystemet. Tillståndet kännetecknas av symtom såsom brännande smärta, hyperalgesi och dynamisk mekanisk allodyni (DMA), vilket kraftigt kan påverka patientens livskvalitet. Behandlingsalternativen för PNP omfattar både farmakologiska och icke-farmakologiska metoder, men effektiviteten varierar mellan olika preparat och individuella patientförutsättningar. Syftet med detta arbete är att jämföra effektiviteten och säkerheten av kapsaicin i olika formuleringar och doseringar med pregabalin i både omedelbar frisättning (IR) och långsam frisättning (SR). En systematisk litteraturöversikt genomfördes med en sökning i PubMed för att identifiera kliniska studier publicerade mellan 2015 och 2025 som utvärderade kapsaicin och pregabalin vid behandling av PNP. Fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT) inkluderades, där smärtlindring, biverkningar, behandlingstolerans och patientnöjdhet analyserades. Resultaten visade att både kapsaicin-plåster (8 %) och pregabalin var lika effektiva för smärtlindring, men kapsaicin gav snabbare effekt och färre systemiska biverkningar, vilket förbättrade behandlingsföljksamheten. Vid dynamisk mekanisk allodyni (DMA) var kapsaicin signifikant mer effektivt både i att minska smärtintensitet och storleken på det smärtande området. Kapsaicin verkar genom TRPV1-receptorer, vilket gör det mer målinriktat för DMA jämfört med pregabalin. Medan pregabalin ofta gav yrsel och trötthet, hade kapsaicin främst milda lokala biverkningar. Låga koncentrationer av kapsaicin (0,075 %) gav smärtreduktion, medan högre doser (1,25 %) inte visade någon signifikant ytterligare effekt. SR-pregabalin var lika effektivt som IR-pregabalin, men patienter i denna grupp använde mer tilläggsmedicin. Sammanfattningsvis tyder resultaten på att kapsaicin, särskilt i högkoncentrerade plåster, kan vara ett lämpligt behandlingsalternativ för patienter som inte tolererar pregabalin, särskilt vid DMA. Dock krävs fler långtidsstudier för att bedöma effekten över tid samt riskerna vid upprepad användning.

## *Nyckelord*

Kapsaicin, oral pregabalin, perifer neuropatisk smärta (PNP), smärtlindring, biverkningar, dynamisk mekanisk allodyni (DMA).

## **ABSTRACT**

Peripheral neuropathic pain (PNP) is a chronic form of pain that results from damage to the somatosensory nervous system. The condition is characterized by symptoms such as burning pain, hyperalgesia, and dynamic mechanical allodynia (DMA), which can severely impact the patient's quality of life. Treatment options for PNP include both pharmacological and non-pharmacological approaches, but their effectiveness varies between different preparations and individual patient conditions. The aim of this work is to compare the efficacy and safety of capsaicin in different formulations and dosages with pregabalin in both immediate-release (IR) and slow-release (SR) forms.

A systematic literature review was conducted with a search in PubMed to identify clinical studies published between 2015 and 2025 that evaluated capsaicin and pregabalin in the treatment of PNP. Four randomized controlled trials (RCTs) were included, analysing pain relief, side effects, treatment tolerance, and patient satisfaction.

The results showed that both the capsaicin patch (8%) and pregabalin were equally effective for pain relief, but capsaicin provided faster relief and fewer systemic side effects, improving treatment adherence. In dynamic mechanical allodynia (DMA), capsaicin was significantly more effective in reducing pain intensity and the size of the painful area. Capsaicin acts through TRPV1 receptors, making it more targeted for DMA compared to pregabalin. While pregabalin often caused dizziness and fatigue, capsaicin mainly resulted in mild local side effects. Low concentrations of capsaicin (0.075%) provided pain reduction, while higher doses (1.25%) showed no significant additional effect. SR-pregabalin was as effective as the IR-pregabalin, but patients in this group used additional medication.

In summary, the results suggest that capsaicin, especially in high concentrations, could be a suitable alternative for patients who do not tolerate pregabalin. However, its local burning sensation may affect adherence. Further studies are needed to evaluate long-term effects and potential combination therapies.

# FÖRORD

Detta arbete omfattar 15 högskolepoäng, vilket motsvarar tio veckors heltidsstudier. Examensarbetet genomfördes under vårterminen 2025 och utgör en del av farmaceutprogrammet vid Linnéuniversitetet.

Jag vill uttrycka min djupa tacksamhet till mina älskade föräldrar och syskon, som alltid har varit min inspirationskälla och mitt stöd. Tack för deras uppmuntran och för att de alltid har varit vid min sida. Ett särskilt tack riktar jag också till min handledare, Ulyana Muñoz-Acuña, för hennes insats, erfarenhet och stöd. Jag är också tacksam för hennes sakkunniga råd och hjälpsamma idéer under arbetet.

Simrishamn 2025-03-20

*Leen hsino*

## FÖRKORTNINGAR

<b>5-HT</b>	5-Hydroxitryptamin
<b>ADR</b>	Biverkningar relaterade till studieläkemedlet
<b>ATP</b>	Adenosintrifosfat
<b>CGRP</b>	Kalcitonin genrelaterad peptid
<b>CGI</b>	Clinical Global Impression
<b>CRPS</b>	Komplext regionalt smärtsyndrom
<b>DMA</b>	Dynamisk mekanisk allodyni
<b>DPN</b>	Diabetisk smärtsam perifer polyneuropati
<b>DPRS</b>	Daily Pain Rating Scale
<b>DRG</b>	Dorsalrotsganglion
<b>DSIS</b>	Sömnstörningsskalan
<b>EMG</b>	Elektromyografi
<b>EQ-5D</b>	Livskvalitetsmätningarna
<b>FAS</b>	Full analys set
<b>GABA</b>	Gamma-aminosmörsyra
<b>H+</b>	Vätejoner
<b>HIV</b>	Humant immunbristvirus
<b>HRQOL</b>	Hälsorelaterad livskvalitet
<b>IR</b>	Immediate-release
<b>LS</b>	Minsta kvadratmetoden
<b>NGF</b>	Nervtillväxtfaktor
<b>NK1-R</b>	Neurokinin 1-receptorer
<b>NMDA-R</b>	N-metyl-D-aspartat-receptorer
<b>NPRS</b>	Numeric Pain Rating Scale
<b>NRS</b>	Numeric Rating Scale
<b>NSAID</b>	Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel
<b>OTE</b>	Optimal terapeutisk effekt
<b>OR</b>	Odds-ratio
<b>PHN</b>	Post-herpetisk neuralgi
<b>PNI</b>	Post-traumatisk nervskada
<b>PNP</b>	Perifer neuropatisk smärta
<b>PGIC</b>	Patient Global Impression of Change
<b>PPS</b>	Per-protokoll-analysen
<b>SNRI</b>	Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare
<b>SR</b>	Sustained-release
<b>TEAE</b>	Behandlingsbiverkningar
<b>TENS</b>	Transkutan elektrisk nervstimulering
<b>TRPV1</b>	Transient receptorpotential vanilloid 1
<b>VAS</b>	Visuell analog skala

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>INTRODUKTION</b> .....	<b>1</b>
Neuropatisk smärta.....	1
Smärtmekanismer vid perifera neuropatier.....	1
Orsaker och klassificering av neuropatisk smärta .....	2
Symtom vid perifer neuropatisk smärta (PNP).....	3
Dynamisk mekanisk allodyni (DMA).....	3
Utredning och diagnostik av allodyni .....	3
Behandlingsalternativ för neuropatisk smärta .....	3
Leveransmetoder för topikala och orala formuleringar .....	4
Kapsaicin och pregabalin: verkan och biverkningar.....	5
Mätskalor vid undersökning av perifer neuropatisk smärta.....	6
Betydelsen av studien.....	7
Tidigare forskning och kunskapsluckor.....	7
<b>SYFTE</b> .....	<b>8</b>
<b>MATERIAL OCH METOD</b> .....	<b>8</b>
<b>RESULTAT</b> .....	<b>8</b>
Studie 1.....	9
Studie 2.....	12
Studie 3.....	15
Studie 4.....	17
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>19</b>
<b>SLUTSATS</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERENSER</b> .....	<b>22</b>
<b>BILAGOR</b> .....	<b>1</b>
Bilaga A. Detaljerad översikt av smärtreduktionsresultat och skala användning i inkluderade studier .....	1
Bilaga B. Sammanfattning av studier om behandlingar för perifer neuropatisk smärta .....	1

# INTRODUKTION

## Neuropatisk smärta

Denna typ av smärta definieras som ett vanligt förekommande kroniskt smärttillstånd som uppstår till följd av skador på nervsystemet och har en betydande påverkan på livskvaliteten (1). Neuropatisk smärta uppstår ofta några veckor efter ett trauma eller en sjukdom och beror på onormal nervaktivitet i skadade eller komprimerade nerver, nervrötter, ryggmärg eller hjärnområden som thalamus (2).

Utlöst smärta kan sprida sig, och orsaken är förändringar i nervsystemet som leder till ökad känslighet. Detta involverar förändringar i nervceller, immunceller, signalmolekyler och i genreglering (2).

Psykologiska faktorer, såsom känslor av depression, ångest och sömnproblem, är vanligt förekommande hos patienter med neuropatisk smärta. Dessa samsjukligheter har en betydande påverkan på hur smärtan upplevs som helhet (3). Förekomsten av neuropatisk smärta i den allmänna befolkningen ligger mellan 7 % och 10 %, men hos personer med diabetes stiger denna andel till ungefär 20 %–30 % (4).

## Smärtmekanismer vid perifera neuropatier

Smärta är ett vanligt symtom vid perifera neuropatier och en vanlig orsak till att patienter får remisser till neurologiska kliniker. Den kan delas in i akut och kronisk, där akut smärta uppstår som svar på en skada och försvinner när orsaken avlägsnas, vilket har en skyddande funktion. Kronisk smärta, däremot, är inte direkt kopplad till yttre stimuli eller någon skada och orsakar förändringar i nervsystemet. Smärtan fortsätter även utan stimulans och den påverkar hur smärta uppfattas (5).

Under normala förhållanden, överförs impulsaktivitet av nervsmärta i primära afferenta fibrer med liten diameter (C och A $\delta$ ), som finns i perifera nerver. Dessa fibrer har sensoriska ändar i vävnader och aktiveras av olika stimuli. Det kan vara mekaniska, termiska och kemiska stimuli.

Det är C-fibrer, som är icke-myeliniserade, och de förmedlar en dov, diffus smärta, medan A $\delta$ -fibrer, som är myeliniserade, förmedlar en skarp och välavgränsad smärta. Både C- och A $\delta$ -fibrer överför nociceptiv information från muskler, inälvor och hud (6).

Neuropatisk smärta, även kallad nervsmärta, orsakas av en lesion eller sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet, som innefattar perifera fibrer (A $\delta$ - och C-fibrer) och centrala neuronerna (1).

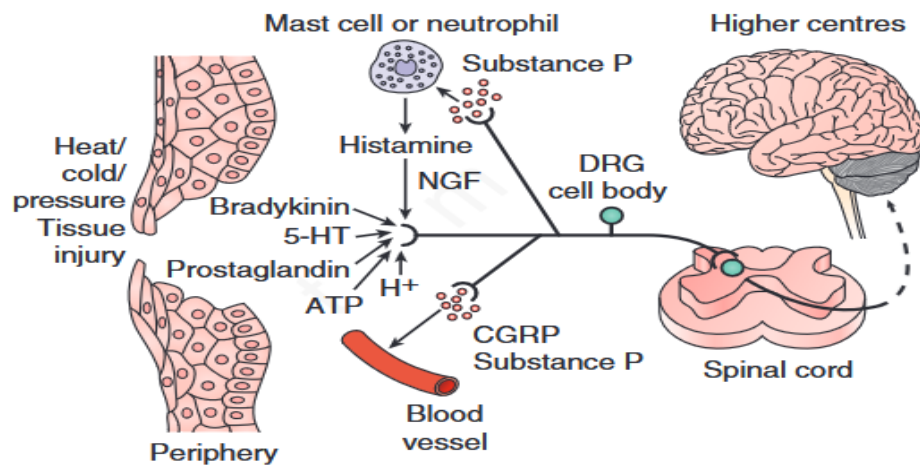
Vid många patologiska tillstånd orsakar en vävnadsskada smärta genom att kroppsegna substanser frisätts lokalt och antingen aktiverar nervterminaler direkt eller gör dem mer känsliga för andra stimuli. Nervsignaler går sedan till ryggmärgen. De nociceptiva afferenta fibernas cellkroppar finns i de dorsala rotganglierna och deras fibrer går in i ryggmärgen via ryggrötter och slutar i det grå området i rygghornen (6).

Nociceptiva neuronerna frisätter glutamat och adenosintrifosfat (ATP) som signalsubstanser i rygghornet (6). Både central och perifer sensibilisering vid neuropatisk smärta underhålls genom glutamat och aktivering av *N*-metyl-D-aspartat-receptorer (NMDA-R), som blir överkänsliga och rubbar balansen mellan excitation och hämning i nervsystemet (5).

Nervskador orsakar en rad processer som leder till smärta och förändrad känsel. Inflammation och vävnadsreaktioner runt skadan skapar en ökad känslighet i nociceptiva nervfibrer. Under inflammationen frigörs ämnen som histamin, bradykinin och prostaglandiner, vilket förändrar blodflöde och aktiverar immunceller (5). Vissa ämnen, som bradykinin, orsakar smärta direkt, medan andra, som prostaglandiner, ökar neuronernas känslighet för smärtframkallande ämnen och stimulerar frisättning av ytterligare inflammatoriska medel som substans P (5).

Substans P är en neurotransmittor som spelar en viktig roll i smärtöverföring genom att binda till neurokinin 1-receptorer (NK1-R) och aktivera NMDA-R, vilket ökar smärtekänsligheten (5).

Neuropatisk smärta kan också bero på skadade axoners förmåga att generera spontan elektrisk aktivitet, vilket gör att normal beröring kan kännas smärtsam. Detta tillstånd av överkänslighet kan bero på förändringar i jonkanaler, som leder till en obalans i smärtsignalernas bearbetning (5).



**Figur 1.** Bilden visar en vävnadsskada och överst en mastcell eller neutrofil som frisätter substans P, omgivande kemikalier som bradykinin, histamin, 5-hydroxitryptamin (5-HT), prostaglandin, kalcitonin genrelaterad peptid (CGRP), nervtillväxtfaktor (NGF), adenosintrifosfat (ATP) och vätejoner (H<sup>+</sup>). Ett blodkärl förbinder dessa signalsubstanser med dorsalrotsganglion (DRG)-cellen och smärtsignalen färdas slutligen till ryggmärgen (6).

### Orsaker och klassificering av neuropatisk smärta

Neuropatisk smärta kan delas in i perifer och central typ (7). Perifer neuropatisk smärta uppstår på grund av skador på nerver utanför hjärnan och ryggmärgen, medan central neuropatisk smärta orsakas av skador i hjärnan eller ryggmärgen (8).

Exempel på centrala orsaker inkluderar stroke, multipel skleros och ryggmärgsskador. Perifera orsaker kan vara mekaniska, såsom nervskador vid trauma eller kirurgi, tryck på nerv vid diskbräck eller tumör, samt infektiösa och inflammatoriska tillstånd som post-herpetisk neuralgi och reumatologiska sjukdomar (8).

Även metaboliska sjukdomar som diabetes och alkoholism, samt behandlingar som cytostatika, strålning och humant immunbristvirus (HIV)-terapi, kan leda till perifer neuropatisk smärta genom påverkan på små myeliniserade C-fibrer och myeliniserade A-fibrer (A $\beta$  och A $\delta$ ) (1).



### **Symtom vid perifer neuropatisk smärta (PNP)**

Symtomen vid perifer neuropatisk smärta börjar ofta med gradvisa domningar eller stickningar i fötter och händer, som kan sprida sig uppåt mot armar och ben. Många upplever en obehaglig intensiv, brännande eller skärande smärta, som kan variera i intensitet och ibland kombineras med en ökad känslighet för beröring (9).

När motoriska nerver påverkas kan muskelsvaghet eller förlamning uppstå. Svårigheter med koordination är också vanliga, vilket kan öka risken för att snubbla eller falla (10).

Vidare kan påverkan på de autonoma funktionerna leda till problem med tarm- eller urinblåsek kontroll, blodtrycksreglering och värmetolerans (10).

### **Dynamisk mekanisk allodyni (DMA)**

Dynamisk mekanisk allodyni (DMA) är ett tillstånd där smärta orsakas av stimuli som normalt inte skulle framkalla smärta, såsom känslan av kläder på huden (11). Tillståndet har inte fått tillräcklig uppmärksamhet i läkemedelsutvecklingen, eftersom andra smärtsyndrom är mer vanliga. Allodyni är ofta kopplat till nervskador, till exempel vid diabetes, och förväntas bli ett växande kliniskt problem i framtiden (12).

DMA uppstår när skador påverkar smärtvägarna och gör att nervceller som reagerar på smärta (nociceptiva neuroner) börjar svara på svaga stimuli, som vanligtvis inte orsakar smärta. DMA tros bero på att A $\beta$ -fibrerna, som normalt inte svarar på lätt beröring, fungerar felaktigt (13).

### **Utredning och diagnostik av allodyni**

För att identifiera orsaken bakom allodyni bör man kartlägga när och hur symtomet började, då det ofta finns en utlösande faktor som t.ex. kemoterapi, herpes, trauma eller diabetes (14).

Smärtan kan utvecklas snabbt, som vid trigeminusneuralgi, eller gradvis, som vid diabetesrelaterad allodyni. Viktiga frågor att ställa inkluderar smärtans progression, dess karaktär och utlösande faktorer samt tidigare behandlingar och deras effekt (14).

En noggrann genomgång av patientens medicinska, kirurgiska och familjehistorik är avgörande för att upptäcka eventuella underliggande sjukdomar som cancer eller läkemedelsbiverkningar (14).

En neurologisk undersökning är central, med tester för beröring, smärta, temperatur, proprioception och reflexer för att upptäcka asymmetrier eller progressiva förändringar. Vid behov utförs ytterligare tester som elektromyografi (EMG) och specifika sensoriska tester för att bedöma smärtans omfattning och distribution (15).

### **Behandlingsalternativ vid neuropatisk smärta**

Neuropatisk smärta är ett svårbehandlat tillstånd och läkemedel ger ofta begränsad effekt när de används ensamma (16).

Behandlingens mål är att lindra smärta, eftersom fullständig smärtfrihet sällan kan uppnås. Effektiviteten kan förbättras genom att kombinera läkemedel eller använda icke-farmakologiska metoder som tillägg (17).

Förstahandsvalet vid behandling av neuropatisk smärta är amitriptylin, som inleds med 10 mg till natten. Dosen titreras gradvis, vanligtvis upp till 50 mg, och det är viktigt att ha tålmod, eftersom effekten ofta dröjer mer än fyra veckor (17). Om förstahandsvalet inte ger önskad effekt rekommenderas serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) som andrahandsval. Duloxetin är ett vanligt alternativ som startas med 30 mg per dag och ökas till 60 mg per dag. Venlafaxin är ett annat alternativ med en dosering mellan 75 och 225 mg per dag. För att undvika utsättningsymtom bör båda dessa läkemedel trappas ut gradvis (17).

Som tredjehandsval används gabapentin, som startas med 100–300 mg och ökas långsamt var tredje dag. För äldre patienter rekommenderas en startdos på 100 mg. Dosen titreras till en effektiv nivå, vanligen mellan 900 och 3 600 mg per dag, fördelat på tre doser. Utsättning av gabapentin bör också ske gradvis för att undvika symtom (17).

Opioider kan i vissa fall vara effektiva, men de används sällan på grund av hög beroenderisk vid långvarig behandling (17).

Pregabalin har också visat effekt vid neuropatisk smärta, men studier visar inga fördelar jämfört med gabapentin (17).

Behandlingar som kapsaicin-plåster (8%), lidokain-plåster och botulinumtoxin typ A kan användas som tilläggsbehandlingar vid perifer neuropatisk smärta, särskilt hos patienter som inte svarar på förstahandsläkemedel. Dessa alternativ har dock begränsad vetenskaplig evidens och deras nytta varierar ofta mellan olika patienter (18).

Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) är ett icke-farmakologiskt alternativ för patienter med perifer neuropatisk smärta, förutsatt att de inte lider av smärta vid beröring (17). Denna behandling använder elektriska impulser via elektroder på huden för att blockera smärta. Impulserna stimulerar musklerna och frisätter endorfiner, kroppens egna smärtlindrande ämnen. Behandlingen är utan biverkningar och kan användas ensamt eller tillsammans med annan smärtlindring (19).

### **Leveransmetoder för topikala och orala formuleringar**

Topikal läkemedelsadministrering innebär att läkemedlet appliceras direkt på huden, vanligtvis i form av krämer, salvor, geler eller plåster. För att läkemedlet ska kunna verka effektivt, måste formuleringen vara utformad för att underlätta absorptionen genom hudens olika lager (20).

Hudens yttersta lager, epidermis, fungerar som en barriär, och läkemedlet måste vara tillräckligt fettlösligt för att kunna tränga igenom denna barriär och nå de djupare vävnaderna. När läkemedlet har passerat epidermis sprids det genom dermis, det mellersta hudlagret, och kan nå de subkutana vävnaderna där det påverkar de underliggande cellerna (20).

I vissa fall kan en del av läkemedlet också tas upp i blodomloppet och få systemiska effekter. Detta är särskilt relevant för transdermala läkemedel, som är avsedda att frisättas långsamt över tid och ge en systemisk verkan (20).

Slutligen kan läkemedlet eller dess metaboliter utsöndras genom svett eller urin, beroende på deras kemiska egenskaper. För att optimera läkemedlets effekt kan

hjälpämnen som penetrationsförstärkare användas, och läkemedlets molekylstorlek samt löslighet påverkar hur effektivt det tränger igenom hudens barriärer (20).

När ett läkemedel tas via munnen, oavsett om det är i form av tabletter, kapslar, sirap eller lösningar, går det genom flera steg för att tas upp och verka i kroppen. Först måste läkemedlet lösas upp i mag-tarmkanalen. De flesta orala läkemedel absorberas huvudsakligen i tunntarmen, där pH och enzymaktivitet hjälper till att lösa upp läkemedlet och underlätta absorptionen (21).

När läkemedlet har löst upp sig, absorberas det genom tunntarmens slemhinnor och transporteras till levern via portvenen. I levern genomgår läkemedlet ofta en process som kallas förstapassagemetabolismen, där en del av läkemedlet bryts ner innan det når det systemiska blodomloppet (21). Denna nedbrytning kan dock undvikas via transdermal administration av läkemedel.

Efter denna process distribueras läkemedlet genom blodomloppet till de målorgan där det ska verka. Slutligen utsöndras läkemedlet eller dess metaboliter via urin eller avföring beroende på deras kemiska egenskaper (21).

Effektiviteten av orala läkemedelsleveranssystem påverkas av läkemedlets löslighet, stabilitet, absorption och metabolism (21).

### **Kapsaicin och pregabalin: verkan och biverkningar**

Kapsaicin är en aktiv komponent i chilipeppar, inom släktet *Capsicum*. Det isolerades först på slutet av 1800-talet från paprika och kajennpeppar, och dess kemiska struktur rapporterades 1923 (22).

Kapsaicin är mycket fettlösligt och verkar genom att aktivera transient receptorpotential vanilloid 1 (TRPV1)-receptor på nociceptiva nervterminaler i huden, vilket utlöser smärta. Denna aktivering orsakar ett inflöde av natrium- och kalciumjoner, vilket resulterar i depolarisering och smärtsignaler.

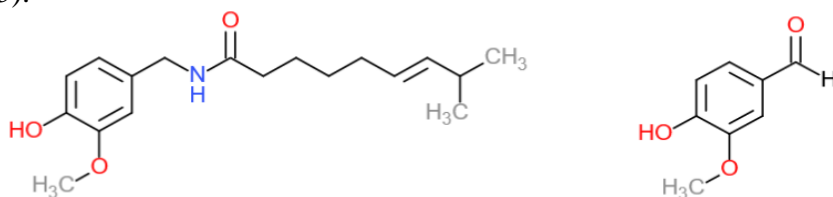
TRPV1-receptorn svarar också på temperaturer över 42°C och lågt pH, vilket även de är stimuli som orsakar smärta (23).

Receptorn-TRPV1 är central för smärtsignaler och kan moduleras genom fosforylering. Dess roll sträcker sig både till nociception och kroppstemperaturreglering, vilket gör den relevant för smärtbehandling (23).

Kapsaicin används i smärtlindrande plåster (Qutenza®) och kräm (Capsina®) som appliceras på huden för att behandla olika typer av smärta hos vuxna (24,25). Det används för att lindra mild värk och smärta i muskler och leder vid tillstånd som artrit, ryggvärk, stukningar och muskelskador, ofta i kombination med andra värmande ämnen. Kapsaicin används även för att lindra symptom vid perifer neuropati, exempelvis post-herpetisk d.v.s. neuralgi efter bältros (26).

Topiska formuleringar med kapsaicin innehåller vanligen koncentrationer på 0,075%, 0,625 %, 1,25 % och 8 % (24, 25). Kapsaicin-plåster (Qutenza®) och kapsaicin-kräm (Capsina®) kan orsaka lokala biverkningar som smärta, rodnad, klåda, brännande känsla på applikationsstället. Qutenza® kan även orsaka blåsor och nässelutslag, medan

Capsina® ibland ger klåda och rodnad. Biverkningarna är oftast milda och övergående (24,25).



**Figur 2.** Kemiska strukturer av både kapsaicin (till vänster) och vanillin (till höger). Bild: Leen Hsino.

Gamma-aminosmörtsyra (GABA) är en neurotransmittor i hjärnan som har hämmande effekter på nervaktivitet. Pregabalin, med det kemiska namnet (S)-3-isobutyl GABA, är en GABA-analog som binder selektivt till  $\alpha_2\delta$ -1-subenheten av spänningsstyrda kalciumkanaler i det centrala nervsystemet. Genom att hämma denna subenhet minskar pregabalin kalciumflödet i nervterminalerna, vilket resulterar i minskad frisättning av excitatoriska neurotransmittorer som glutamat, noradrenalin och substans P (28).

Pregabalin tas oralt, det vill säga via munnen för att behandla bland annat epilepsi och neuropatisk smärta (28). Den säljs under varumärket Lyrica® och finns tillgängligt i kapselform i olika styrkor, inklusive 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg och 300 mg. Pregabalin finns även som oral lösning med en koncentration på 20 mg/ml. Dessa beredningsformer möjliggör en dosering som kan anpassas efter patientens individuella behov och medicinska tillstånd (29).

Lyrica®, i både oral lösning och kapsel, kan orsaka olika biverkningar, men alla användare får inte dessa. Vanliga biverkningar är dåsighet, yrsel och huvudvärk, medan ökad aptit, minnesproblem, dimsyn och viktökning också kan förekomma. Mindre vanliga effekter inkluderar synförändringar, depression och hjärtproblem. Sällsynta biverkningar kan vara krampanfall, leverproblem och allvarliga hudreaktioner, medan mycket sällsynta fall kan innebära leversvikt eller hepatit (29).



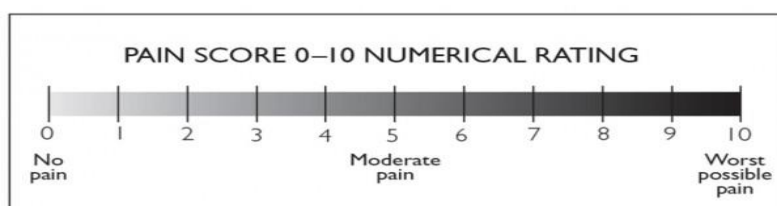
**Figur 3.** Kemiska strukturer av både pregabalin ((S)-3-isobutyl GABA, till vänster) och gamma-aminosmörtsyra (GABA, till höger). Bild: Leen Hsino.

### Mätsskalar vid undersökning av perifer neuropatisk smärta

*Numeric rating scale* (NRS) är en numerisk smärtskattningsskala som används för att mäta smärtintensitet eller andra symptom hos patienter (32). NRS används inte bara för smärta, utan även för att mäta andra symptom som ångest eller trötthet, och är en mer allmänt tillämpad skala (32).

Denna skala tillåter patienter att ange sin smärtnivå på en skala från 0 (ingen smärta) till 10 (värsta tänkbara smärta) med hela nummer. Skalan hjälper även till att fastställa patientens mål för smärtlindring och bedöma hur nöjd de är med behandlingen. Ett betyg på "4" används ofta för att indikera behovet av ytterligare åtgärder eller för att dokumentera att patientens smärtlindringsmål har uppnåtts (33).

*Numeric pain rating scale* (NPRS) är en specifik form av NRS som enbart används för att mäta smärta. Liksom NRS använder NPRS en skala från 0 till 10, men fokuserar uteslutande på smärta. NPRS används främst i sammanhang där man specifikt vill mäta smärtnivåer hos en patient (34).



**Figur 4.** *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) (35).

*Clinical global impression* (CGI) är en bedömning av förändring som görs av en kliniker eller en bedömare baserat på sin kliniska erfarenhet och observationer av patientens tillstånd före och efter behandling (36).

CGI består av två delar: CGI-Svårighetsgrad (CGI-S), som bedömer sjukdomens svårighetsgrad på en 7-gradig skala, och CGI-Förbättring (CGI-I), som mäter förändring i patientens tillstånd efter behandlingsstart. CGI används inom både klinisk praxis och forskning och har visat sig vara ett snabbt och effektivt sätt att få en sammanfattande klinisk bedömning (36).

*Patient global impression of change* (PGIC) är ett självrapporterat mått som fångar en patients egen uppfattning om behandlingens effektivitet. Trots att det används ofta i kliniska studier om kronisk smärta, har PGIC:s validitet inte blivit formellt bedömd (37).

PGIC-skala består av 7 nivåer där patienter anger sin uppfattning om den totala förbättringen. De kan välja mellan alternativen "mycket förbättrad", "något förbättrad", "minimalt förbättrad", "ingen förändring", "minimalt försämrad", "mycket försämrad" eller "mycket mycket försämrad" (37).

*Daily pain rating scale* (DPRS) är ett självskattningsverktyg som används för att mäta intensiteten av smärta som en person upplever under en viss tidsperiod, oftast varje dag. DPRS hjälper till att dokumentera smärtnivåer över tid, vilket gör det möjligt för vårdgivare att övervaka förändringar i smärta och utvärdera effekten av behandlingar eller interventioner (38).

### **Betydelsen av studien**

Att undersöka och jämföra effektiviteten och säkerheten hos kapsaicin och pregabalin vid behandling av perifer neuropatisk smärta är av stor betydelse. Nuvarande behandlingsalternativ för neuropatisk smärta är ofta otillräckliga och kan ha betydande biverkningar. Genom att identifiera mer effektiva och säkra behandlingsalternativ kan livskvaliteten för patienter med perifer neuropatisk smärta förbättras avsevärt (39).

### **Tidigare forskning och kunskapsluckor**

Tidigare forskning har visat att både kapsaicin och pregabalin kan vara effektiva vid behandling av neuropatisk smärta, men det finns begränsad information om deras relativa effektivitet och säkerhet (40). Denna studie syftar till att fylla denna kunskapslucka genom att systematiskt jämföra dessa två behandlingsalternativ.

## SYFTE

Syftet med arbetet är att undersöka och jämföra effektiviteten och säkerheten hos kapsaicin i olika beredningsformer och doseringar med pregabalin, där båda används vid behandling av perifer neuropatisk smärta (PNP). Studien inkluderar pregabalin i både omedelbar frisättning (IR) och långsam frisättning (SR). Fokus ligger på den smärtlindrande effekten och biverkningsprofilerna för att bidra till en bättre förståelse av deras kliniska användning.

## MATERIAL OCH METOD

För att undersöka och jämföra effektiviteten och säkerheten hos kapsaicin och pregabalin vid behandling av PNP genomfördes en systemisk litteraturoversikt. Sökningen utfördes i databasen PubMed med en användning av sökorden "Capsaicin" OR "pregabalin" AND "neuropathic pain" i sökrutan. För att säkerställa att endast aktuella och relevanta studier inkluderades, filterades resultaten till artiklar publicerade under de senaste tio åren (2015–2025), som hade fri fulltexttillgång och som var kliniska prövningar. Denna sökning resulterade i totalt 54 träffar. Efter att titlar och abstrakt granskats valdes fyra artiklar som uppfyllde inklusionskriterierna, se tabell 1.

**Tabell 1.** Sökstrategi och urval av artiklar

Databas	Sökord	Filtrering	Antal träffar	Valda studier
PubMed	"Capsaicin" OR "pregabalin" AND "neuropathic pain"	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Publication date:</b> 10 years</li><li>• <b>Text availability:</b> Free full text</li><li>• <b>Article type:</b> Clinical Trial</li></ul>	54	4

De inkluderade studierna valdes utifrån tydliga inklusions- och exklusionskriterier. Inklusionskriterierna var att studierna skulle vara kliniska prövningar som undersökte effekt av kapsaicin, antingen form av plåster eller kräm och i olika doseringar (t.ex. 0,075%, 0,625 %, 1,25 % och 8 %) eller att det var kliniska studier av pregabalin i omedelbar- (IR) och långsamfrisättningsformer (SR) vid behandling av PNP. Studien skulle också rapportera effekter på smärtlindring, mätt med validerade skalor som NPRS, NRS, PGIC, CIG eller DPRS, samt inkludera data om biverkningsprofiler. Studier exkluderades om de inte fokuserade på PNP, saknade tillräcklig rapportering om smärtlindring eller biverkningar, eller om de var publicerade på andra språk än engelska.

En sammanställning av de valda studiernas metodologi och resultat är presenterad i tabell 2 i bilaga A. I dessa studier har olika smärtskattningsskalor använts för att mäta effekten av behandlingarna. Totalt tre studier använde NPRS/NRS-skalor för att mäta smärtnivåer, medan en studie använde PGIC-skala och en annan studie använde CIG-skala. Dessa två studier använde dessa skalor för att bedöma patienternas övergripande uppfattning av behandlingen. Endast en studie använde DPRS-skalen. En av de viktigaste parametrarna som rapporterades i de valda studierna är andelen patienter med  $\geq 30\%$  smärtreduktion, se tabell 2 i bilaga A.

## RESULTAT

Detta arbete jämförde effektiviteten och säkerheten hos kapsaicin i olika beredningsformer och doseringar samt pregabalin i både omedelbar- (IR) och långsamfrisättningsformer (SR) vid behandling av perifer neuropatisk smärta (PNP).

Fokus lades på smärtlindring och biverkningsprofiler för att bidra till en förbättrad förståelse av deras kliniska användning. Fyra randomiserade kontrollerade studier analyserades och sammanfattades för att bedöma smärtlindring, tid till effekt, biverkningar och patientnöjdhet, se tabell 3 i bilaga B.

## **Studie 1**

### **Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain (41).**

#### *Syfte*

Syftet med studien var att jämföra effektiviteten och säkerheten hos kapsaicin-plåster (8%) och pregabalin vid behandling av perifer neuropatisk smärta (PNP) (41).

#### *Studiedesign*

Denna ELEVATE-studie var en öppen, randomiserad, multicenterstudie som genomfördes på 92 platser i 22 länder och regioner. Totalt inkluderades 629 patienter, varav 568 randomiserades och 559 fick behandling. Av dessa fick 282 kapsaicin-plåster och 277 pregabalin. Deltagarna följdes under åtta veckor för att utvärdera behandlingens effekt och säkerhet. Studien följde etiska riktlinjer och samtycke erhöles från alla deltagare.

#### *Inklusionskriterier*

Inklusionskriterierna var att patienterna var mellan 18 och 80 år och hade en dokumenterad diagnos av perifer neuropatisk smärta (PNP), orsakad av post-herpetisk neuralgi (PHN) i minst sex månader, post-traumatisk nervskada (PNI) i minst tre månader eller icke-diabetisk smärtsam perifer polyneuropati (DPN) i minst tre månader. Smärtnivån skulle vara mätt med den numeriska smärtskalan (NPRS) och patienterna skulle vara obehandlade med kapsaicin-plåster eller ha upplevt otillräcklig smärtlindring med pregabalin eller gabapentin. Kvinnor i fertil ålder behövde ha ett negativt graviditetstest och använda en effektiv preventivmetod under hela studieperioden.

#### *Exklusionskriterier*

Exklusionskriterierna var att patienterna hade annan smärtpåslag än de specificerade, led av komplext regionalt smärtsyndrom (CRPS, typ I eller II), eller hade neuropatisk smärta kopplad till strålning, diabetes mellitus eller humant immunbristvirus (HIV). Smärta enbart i ansiktet, ovanför hårfästet eller nära slemhinnor var också exklusionsgrund. Patienter som rapporterade maximalt smärtvärde (10 på NPRS) under minst fyra dagar under screeningperioden fick inte delta, inte heller de med en nuvarande eller tidigare diagnos av *diabetes mellitus*. Patienterna fick inte ha instabil hypertoni, nyligen genomgången kardiovaskulär händelse, nedsatt njurfunktion eller psykiatriska tillstånd som depression. Hög opioid-förbrukning, användning av topikala smärtstillande medel, nyligt deltagande i annan klinisk studie eller drogmissbruk var också exklusionskriterier.

#### *Metod*

Studien genomfördes under en period som omfattade en initieringsfas på minst 7 dagar, en behandlingsdag (dag 0) och en bedömningsperiod på 8 veckor, med klinikbesök vid 2, 4 och 8 veckor. Patienterna randomiserades i ett förhållande 1:1 till antingen ett högkoncentrerat kapsaicin-plåster (Qutenza®, 8%) eller oral pregabalin (75 mg kapslar), där doseringen anpassades för att spegla klinisk praxis i Europa.

Randomiseringen hanterades centralt via ett automatiserat system som beaktade kön och land.

Pregabalin titrerades upp under fyra veckor, med en initial dos på 75 mg/dag som ökades var tredje till fjärde dag upp till högst tolererad dos eller maximalt 600 mg/dag. Därefter fastställdes en underhållsdos mellan 150–600 mg/dag, administrerad i två till tre doser dagligen.

Kapsaicin-plåstret applicerades efter en lokal anestesi (t.ex., 4% lidokain-kräm) på smärtsamma områden i upp till fyra fläckar, varvid behandlingen varade 30 minuter på fötterna och 60 minuter på andra kroppsdelar. Patienterna hade möjlighet att använda kortverkande smärtstillande läkemedel under och upp till fem dagar efter behandlingen. De kunde också avbryta studien när som helst utan konsekvenser. Om en patient valde att lämna studien innan alla procedurer var slutförda, betraktades det som en återkallelse.

Sekundära bedömningar inkluderade optimal terapeutisk effekt (OTE), som kräver ingen förändring i bakgrundssmärta, intakt behandling fram till vecka 8, minst 30% smärtlindring på minst fyra på varandra följande dagar och inga betydande biverkningar. Tidsperioden för stabilitet var vecka 1–8 för kapsaicin-plåster och vid optimal dosering för pregabalin.

Tid till smärtlindring mättes genom att registrera när patienter uppnådde minst 30% minskning i smärta. Median-tid till pågående lindring definierades som den tid då hälften av patienterna hade uppnått minst 30% minskning under tre på varandra följande dagar. Andelen patienter som uppnådde 30% och 50% smärtlindring mellan vecka 2 och 8 analyserades också.

Ytterligare analyser utfördes på olika patientundergrupper baserat på ålder, kön, tid sedan diagnos, smärtpåslag och tidigare behandling. Behandlingsnöjdhet utvärderades genom säkerheten vid avbrott, patientens vilja att fortsätta behandlingen samt ett frågeformulär. Mätningarna genomfördes vid vecka 4 och 8. PGIC rapporterades separat. Säkerhetsanalyser inkluderade uppföljning av biverkningar (TEAE) och biverkningar relaterade till studieläkemedlet (ADR). Statistisk analys inkluderade en huvudanalys av effekt baserat på både full analys set (FAS) och per-protokoll-analysen (PPS). Primära och sekundära effektmått analyserades med statistiska modeller, justerade för kön, land och smärta vid studiens början.

### *Resultat*

Efter randomiseringen behandlades totalt 559 patienter, men nio av dem fick aldrig någon behandling. I kapsaicin-plåstergruppen var det fyra patienter som inte behandlades, främst på grund av administrativa problem. En patient uppfyllde inte kriterierna eftersom smärtpoängen var 10 i minst fyra dagar under screening, en annan hade en kraftigt nedsatt värmekänsla i det smärtsamma området (C-fiberförnekelse), och en tredje hade högt blodtryck vid studiens start. För den fjärde patienten fanns ingen ytterligare information. I pregabalin-gruppen avstod fem patienter från behandlingen. En patient tog aldrig pregabalin och hoppade av efter sex dagar, medan tre patienter drog tillbaka sitt samtycke efter randomiseringen. För den femte patienten saknades information.



Totalt avbröt 47 patienter studien, där 6 var i kapsaicin-gruppen och 41 i pregabalin-gruppen. Avbrott på grund av biverkningar var vanligare i pregabalin-gruppen, där 24 patienter slutade av den anledningen. Dessutom valde 18 patienter att själva avsluta behandlingen (4 från kapsaicin-gruppen och 14 från pregabalin-gruppen). Fem patienter avbröt på grund av otillräcklig effekt (2 från kapsaicin och 3 från pregabalin). Studien fullföljdes av 96,5 % av patienterna i kapsaicin-gruppen och 83,7 % i pregabalin-gruppen. Patienternas demografiska data, smärtnivåer vid studiens start och tidigare användning av pregabalin eller gabapentin var likartade mellan grupperna.

Mer än hälften av patienterna i kapsaicin-gruppen fick endast ett plåster, med ett genomsnitt på 1,38 plåster per patient, och ingen fick fler än fyra plåster enligt protokollet. I pregabalin-gruppen var den genomsnittliga dagliga dosen 182,7 mg under de första två veckorna, ökade till 364,4 mg mellan vecka 4 och 8, och stabiliserades vid 344,4 mg vid vecka 8. Vid vecka 4 hade 85,2 % av patienterna nått sin optimala dos, och vid vecka 8 hade ytterligare 5,0 % justerat dosen.

Den primära effektanalysen visade att andelen patienter med minst 30 % minskning i smärtpoäng (NPRS) vid vecka 8 var likartad mellan grupperna: 55,7 % för kapsaicin och 54,5 % för pregabalin. Om NPRS-poäng saknades vid vecka 8 räknades patienterna som icke-svarande på behandlingen. Resultaten visade att kapsaicin-plåstret var lika effektivt som pregabalin, med en liten skillnad i andelen patienter som svarade på behandlingen (1,2 % för FAS och 0,3 % för PPS). Odds-ratior (OR) var 1,03 i båda analyserna, och konfidensintervallen visade inga statistiskt signifikanta skillnader.

En högre andel patienter i kapsaicin-gruppen uppnådde optimal terapeutisk effekt (OTE) vid vecka 8 (52,1 % jämfört med 44,8 % i pregabalin-gruppen). Smärtlindringen kom också snabbare med kapsaicin-plåstret, där mediantiden till lindring var 7,5 dagar jämfört med 36,0 dagar för pregabalin.

Under de första tre veckorna var smärtreduktionen större för kapsaicin-plåstret, vilket tyder på snabbare effekt, men vid vecka 8 var skillnaden inte längre signifikant. Totalt sett hade dock kapsaicin en större minskning av smärtpoäng (-37,1 % jämfört med -27,5 % i pregabalin-gruppen).

I undergruppsanalysen svarade fler patienter i gruppen med posttraumatisk nervskada (PNI) på kapsaicin-plåstret (53,4 % jämfört med 40,9 % i pregabalin-gruppen). För post-herpetisk neuralgi (PHN) och icke-diabetisk smärtsam perifer polyneuropati (icke-DPN) var skillnaderna små. Det fanns inga signifikanta skillnader i det primära effektmåttet mellan de olika undergrupperna.

En betydligt större andel patienter i pregabalin-gruppen avbröt behandlingen på grund av bristande effekt eller tolerabilitet (9,7 % jämfört med 0,7 % för kapsaicin). Vid vecka 8 ville fler patienter i kapsaicin-gruppen fortsätta behandlingen (78,4 %) än i pregabalin-gruppen (66,4 %), en skillnad på 12,0 %.

Fler patienter i kapsaicin-gruppen (86,9 %) rapporterade inga biverkningar under de första fyra veckorna, jämfört med 57,7 % i pregabalin-gruppen. Vid vecka 8 var patienternas uppfattning och behandlingstillfredsställelse mer positiv för kapsaicin. Andelen patienter utan behandlingsrelaterade biverkningar var dock högre i pregabalin-gruppen (36,1 % jämfört med 25,5 % i kapsaicin-gruppen). Totalt sett rapporterades färre biverkningar i kapsaicin-gruppen (667 händelser) jämfört med pregabalin-gruppen

(890 händelser). De flesta biverkningar var lindriga till måttliga, och kapsaicin-gruppen hade fler dagar utan biverkningar (94,5 % jämfört med 70,4 % för pregabalin). Endast patienter i pregabalin-gruppen avbröt behandlingen på grund av biverkningar (24 patienter, 8,5 %). Allvarliga biverkningar, såsom hjärtsvikt och svullen tunga, rapporterades endast för pregabalin.

De vanligaste biverkningarna skilde sig mellan behandlingarna. Kapsaicin-patienter rapporterade oftast lokala reaktioner vid appliceringsområdet, såsom smärta, brännande känsla och rodnad, medan pregabalin-patienter upplevde fler systemiska biverkningar, inklusive yrsel, trötthet, illamående och viktökning. Systemiska biverkningar var sällsynta i kapsaicin-gruppen (0–1,1 %) men vanligare i pregabalin-gruppen (2,5–18,4 %). Få allvarliga händelser utan koppling till läkemedlen rapporterades, och inga dödsfall konstaterades (41).

## **Studie 2**

### **Efficacy and safety of 0.625% and 1.25% capsaicin patch in peripheral neuropathic pain: multi-center, randomized, and semi-double blind controlled study (27).**

#### *Syfte*

Syftet med studien var att undersöka effektiviteten och säkerheten av 0,625 % och 1,25 % kapsaicin-plåster (CP) jämfört med 0,075 % kapsaicin-kräm och placeboplåster hos patienter med perifer neuropati (27).

#### *Studiedesign*

Studien var en tidig fas II-, multicenter, randomiserad, halvdubbelblind och placebokontrollerad klinisk prövning som genomfördes vid två medicinska utbildningssjukhus i Seoul. Den pågick i 6 veckor och utvärderade förändringar i daglig smärtskattning (NRS), sömnstörningsskala och CGI-skala. Studien godkändes av etiska kommittéer vid de deltagande sjukhusen och följde Helsingforsdeklarationens riktlinjer. Alla patienter gav skriftligt informerat samtycke innan studiestart. Patientrekryteringen pågick från februari 2009 till april 2010. Totalt deltog 60 patienter som randomiserades till fyra grupper: 0,625 % kapsaicin-plåster (CP), 1,25 % CP, 0,075 % kapsaicin-kräm eller placeboplåster.

#### *Inklusionskriterier*

Inklusionskriterierna för studien inkluderade patienter över 18 år med kronisk perifer neuropatisk smärta (PNP), antingen relaterad till post-herpetisk neuralgi (PHN) eller diabetisk smärtsam perifer polyneuropati (DPN). Patienterna skulle ha haft kronisk PNP i över tre månader och ha en smärtpoäng på minst 4 enligt en 11-punkts numerisk värderingsskala (NRS). För patienter med PHN skulle minst tre månader ha förflutit sedan bältrosen och bildandet av blåsor. DPN-patienter med välkontrollerad diabetes skulle ha bibehållit en stabil dos av oralt hypoglykemiskt medel eller insulin i minst 35 dagar före och under studiens gång. Deltagarna som använde opioider, inklusive tramadol behövde ha en stabil dos under minst 5 veckor innan registrering och under studieperioden. Andra behandlingar som TENS, sjukgymnastik, kiropraktik, massage, biofeedback eller yoga skulle ha upphört minst 5 veckor innan inskrivning och var inte tillåtna under studien. Kvinnor i fertil ålder skulle ha haft ett negativt graviditetstest inom 14 dagar före studiens start och skulle gå med på att använda en effektiv preventivmetod i minst 28 dagar efter senaste exponeringen för studiemedicinen.

### *Exklusionskriterier*

Exklusionskriterierna för studien inkluderade patienter med signifikant smärta från en annan källa än PHN eller DNP, eller de med allvarliga medicinska eller psykiatriska tillstånd som kunde medföra förhöjd risk vid deltagande i studien, eller de som enligt utredarens bedömning inte var lämpliga att delta. Vidare uteslöts patienter med smärtsamma PHN-områden i ansiktet eller ovanför hårfästet i hårbotten, eller de med implanterad medicinsk utrustning för behandling av neuropatisk smärta. Användning av topiska behandlingar som kapsaicin-innehållande produkter, lidokain-plåster (5 %), lokalanestetika eller steroider under de senaste 14 dagarna, samt känd överkänslighet mot kapsaicin, var också exkluderande faktorer. Andra uteslutningskriterier var användning av klass 1 antiarytmiska läkemedel, okontrollerad diabetes mellitus eller hypertoni. Alla patienter som använde orala icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) skulle avbryta dessa minst två veckor före randomisering, medan paracetamol (acetaminofen) var tillåtet upp till 4 g/dag.

### *Metod*

Studien bestod av en 7-dagars screeningsperiod (besök 1), följt av randomisering (besök 2) och en 6-veckors behandlingsperiod med klinikbesök vid vecka 2 (besök 3), vecka 4 (besök 4) och vecka 6 (besök 5). Därefter genomfördes en 4-veckors uppföljning (besök 6). Under screeningsperioden registrerade patienterna dagligen sina NRS-smärtpoäng och sömnstörningsskalan (DSIS). Endast deltagare som fyllde i dagboken minst fyra dagar per vecka och hade ett genomsnittligt NRS-smärtvärde på minst 4 inkluderades, och detta värde användes som utgångsvärde.

Vid besök 2 genomfördes en tvåstegsrandomisering med en slumpmässig urvalstabell. Först tilldelades patienter antingen till en plåsterbehandling eller 0,075 % i ett förhållande av 3:1. Därefter randomiserades plåstergruppen vidare till en av tre undergrupper: 0,625 % CP-plåster, 1,25 % CP-plåster eller placeboplåster, i ett 1:1:1-förhållande. Plåstren var identiska i storlek, form och färg för att bibehålla blindning. Läkare och deltagare var ovetande om plåstergrupperna, men kapsaicin-krämsgruppen kunde inte blindas på grund av formuleringens skillnader.

Patienterna i plåstergrupperna applicerade ett eller flera plåster på det smärtande området under tre dagar, följt av en dags uppehåll i en fyradagarscykel. I kapsaicin-krämsgruppen applicerades krämen tre till fyra gånger dagligen på det smärtande området och masserades in tills den absorberades. Patienterna fick instruktioner om noggrann handtvätt efter applicering samt utbildning om hantering, administrering och förvaring av studieläkemedlen.

Den primära effektparametern var förändringen av NRS-smärtpoängen från början av studien (besök 2) till vecka 6 (besök 5). Patienterna förde dagbok över NRS-smärtpoäng och DSIS dagligen under hela behandlingsperioden. Smärtskattningen utvärderades varannan vecka vid besök 3, 4 och 5, och minst fyra dagliga registreringar per vecka krävdes för att kunna beräkna ett medelvärde.

Sekundära effektmått inkluderade jämförelser av NRS-smärtpoäng vid besök 5 mellan grupperna, andelen patienter som uppnådde minst 30 % eller 50 % smärtreduktion samt förändringar i DSIS över tid. DSIS mätte sömnstörning på en 11-gradig skala från 0 (ingen störning) till 10 (ingen sömn alls föregående natt) och registrerades varje morgon i patienternas dagbok. Vid besök 5 utvärderades den subjektiva smärtförändringen av läkaren med CGI och av patienten själv med PGIC.

Vid besök 2 och 5 fyllde patienterna i EQ-5D *Health Survey*, som mäter hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) i fem dimensioner: aktivitet, egenvård, dagliga aktiviteter, smärta/obehag och ångest/depression. Dessa bedömdes på en 3-gradig skala. Dessutom skattade patienterna sin egen hälsa på EQ-VAS, en 20 cm lång visuell analog skala från 0 (sämsta möjliga hälsa) till 100 (bästa möjliga hälsa).

Säkerhetsbedömningar utfördes under studiens 10 veckor och omfattade registrering av biverkningar, neurologisk undersökning (lätt beröring, nålstick, värme, vibration och allodyni), hud- och mjukdelsundersökning samt användning av kompletterande läkemedel vid obehag. Ett 12-avlednings-EKG togs vid besök 1, laboratorieprover analyserades vid besök 1 och 5. Vid besök 6 utvärderades säkerhet och tolerabilitet, och patienterna instruerades att avstå från alla topikala behandlingar på smärtområdet. Kapsaicin-koncentration i blodet mättes vid tre tidpunkter för att bedöma systemiska effekter. Data analyserades med statistiska tester såsom t-test och Fisher's exakta test, där ett p-värde  $\leq 0,05$  ansågs signifikant.

### *Resultat*

Resultaten av studien visade att av de 60 randomiserade patienterna genomgick 46 den fullständiga analysen. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna i demografiska faktorer. Vid studiens start hade alla deltagare liknande NRS-smärtskalapöng, vilket indikerade måttlig smärta.

De genomsnittliga smärtnivåerna minskade signifikant i gruppen som behandlades med 0,625 % kapsaicin-plåster samt i gruppen som använde 0,075 % kapsaicin-kräm. Däremot observerades inga signifikanta smärtreduktioner i grupperna som fick 1,25 % kapsaicin-plåster eller placeboplåster. När det gäller andelen patienter som uppnådde minst 30 % smärtreduktion vid studiens slut, var det flest i 0,075 % kapsaicin-krämgruppen (n = 6), följt av 0,625 % kapsaicin-plåstergruppen (n = 3), medan endast en patient i både 1,25 % kapsaicin-plåstergruppen och placebogruppen rapporterade liknande förbättring. Dock var dessa skillnader inte statistiskt signifikanta (P = 0,1369). Inte heller fanns det några signifikanta skillnader mellan grupperna när det gällde andelen patienter som uppnådde en smärtreduktion på minst 50 % (en i 0,625 % CP-gruppen, 0 i 1,25 % CP-gruppen, 0 i placebo-plåstergruppen och 3 i gruppen med 0,075 % kapsaicin-kräm; P = 0,2261).

Sömnstörningar (DSIS) förbättrades signifikant enbart i 0,075 % kapsaicin-krämgruppen. När patienternas egna upplevelser av förbättring (PGIC) analyserades, rapporterade 71,7 % (n = 33) någon form av smärtlindring. Av dessa rapporterade 47,8 % en minimal förbättring, 21,7 % en markant förbättring och 2,2 % en mycket stor förbättring. Specifikt svarade 92 % (11 av 12 patienter) i 0,625 % kapsaicin-plåstergruppen att deras smärta förbättrats. Placebogruppen hade flest patienter som rapporterade "ingen förändring" (41,7 %). Läkarbedömda förbättringar (CGIC) överensstämde med patienternas egna rapporter, men ingen av dessa mätningar visade statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna.

Livskvalitetsmätningarna (EQ-5D) visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna vid studiens start eller vid uppföljning, vare sig i rörlighet, smärtobehag eller ångest/depression. Däremot noterades en viss förbättring i livskvalitet (EQ-5D VAS) i samtliga behandlingsgrupper, dock utan statistisk signifikans.

Under den 10 veckor långa studien rapporterades biverkningar hos 46,67 % av patienterna (n = 28) med totalt 44 händelser. Dock förekom inga allvarliga

biverkningar. De flesta biverkningarna var milda till måttliga och relaterade till kapsaicinets applicering på huden. Två patienter i 0,075 % kapsaicin-krämgruppen drabbades av allvarliga biverkningar: en upplevde svår förstoppning och en annan domning (parestesi) vid appliceringsstället, vilket ledde till att den senare patienten avbröt behandlingen och lämnade studien.

För att undersöka om kapsaicin-plåstren hade någon systemisk effekt analyserades kapsaicin-koncentrationer i blodet hos 22 patienter vid tre tillfällen. Inget kapsaicin detekterades i blodet vilket tyder på att plåstrets effekt var lokal och inte systemisk (27).

### **Studie 3**

#### **Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain (42).**

##### *Syfte*

Syftet med studien var att jämföra kapsaicin-plåster (8%) med pregabalin i behandlingen av dynamisk mekanisk allodyni (DMA), ett typiskt symptom på neuropatisk smärta (NP) (42).

##### *Studiedesign*

Denna studie bygger på den tidigare genomförda ELEVATE-studien och var en 8-veckors jämförande, öppen och randomiserad studie. Patienter behandlades antingen med ett kapsaicin-plåster (8%) eller en optimerad dos av pregabalin (41). Studien utvärderade behandlingens effekt på intensiteten och utbredningen av DMA samt antalet patienter som uppnådde en fullständig lindring av tillståndet (42). Patienterna gav skriftligt samtycke till att delta (41). Totalt deltog 488 patienter med perifer neuropatisk smärta, varav 253 behandlades med kapsaicin-plåster (8%) och 235 med pregabalin (42).

##### *Inklusionskriterier*

Inklusionskriterierna var att deltagarna var mellan 18 och 80 år och hade en dokumenterad diagnos av NP orsakad av post-herpetisk neuralgi (PHN), post-traumatisk nervskada (PNI) eller icke-diabetisk smärtsam perifer polyneuropati (icke-DPN). De hade också en genomsnittlig smärtskattning på minst 4 enligt NPRS-skala och var tidigare obehandlade med kapsaicin (8%) (39).

##### *Exklusionskriterier*

Exklusionskriterierna omfattade andra smärttillstånd än PHN, PNI eller icke-DPN samt sjukdomar som diabetes, HIV-associerad neuropati eller komplext regionalt smärtsyndrom (CRPS). Smärtområden i ansiktet, hårbotten eller nära slemhinnor uteslöts också (41).

Mer detaljerad information om inklusions- och exklusionskriterier samt patientdemografi beskrevs utförligt ovan under studie 1.

##### *Metod*

Patienterna delades slumpmässigt in i två grupper för att antingen få en engångsapplicering av ett kapsaicin-plåster (8%) eller en optimerad daglig dos av pregabalin (150–600 mg, fördelat på två eller tre doser) (41).

Studien fokuserade på att analysera förändringar i intensitet och utbredning av allodyni från studiestart till vecka 8. Dessa analyser utfördes på alla randomiserade patienter som

påbörjade behandlingen och hade allodyni i början av studien, definierat som smärtintensitet över 0 och ett känsligt område större än 0 cm<sup>2</sup> (42).

Området för DMA identifierades av patienterna och kartlades av läkaren vid tre tillfällen: screening, i början av studien och slutet av studien. Kartläggningen genomfördes genom att försiktigt stryka huden med en borste från olika riktningar mot det smärtande området. Den exakta platsen där smärtan uppstod markerades och dess gränser ritades på ett acetatark, vilket sedan användes för att beräkna områdets storlek.

För att mäta smärtintensiteten vid DMA utförde undersökaren tre penseldrag i mitten av det allodyniska området med en konstant hastighet och riktning. Efter det tredje svepet ombads patienten att betygsätta smärtan på en 11-gradig skala (0 = ingen smärta, 10 = värsta tänkbara smärta).

Statistiska analyser utfördes genom en kovariansmodell, där behandlingsgrupperna jämfördes med justering för kön, utgångsvärden och land. Skillnader mellan grupperna beräknades med hjälp av minstakvadratmetoden (LS) och 95 % konfidensintervall. För saknade data användes en metod där den senaste tillgängliga observationen fördes vidare.

### *Resultat*

Vid screening och i början av studien var patientegenskaperna för DMA jämförbara mellan kapsaicin-plåstergruppen och pregabalin-gruppen. För patienter som fick kapsaicin-plåster (n = 240) var den genomsnittliga intensiteten och området av DMA vid screening 6,59 och 223,0 cm<sup>2</sup>, medan motsvarande siffror för pregabalin-behandlade patienter (n = 225) var 6,70 och 237,5 cm<sup>2</sup>. Vid studiestart var de genomsnittliga värdena för kapsaicin-plåster 8 % (n = 253) 6,60 och 228,3 cm<sup>2</sup>, och för pregabalin (n = 235) var det 6,71 och 234,0 cm<sup>2</sup>. Inga signifikanta skillnader fanns mellan grupperna vid screening eller studiestart, eller mellan dessa tidpunkter för intensitet och område av DMA. Antalet patienter med mild allodyni (NPRS-poäng <4) var lika i båda grupperna (n = 8).

Vid bedömning av förändring i intensiteten av DMA var den genomsnittliga LS-förändringen från startvärdet till vecka 8 för kapsaicin-plåstret -2,98, medan den för pregabalin var -2,35, vilket gav en signifikant skillnad på -0,63 till förmån för kapsaicin-plåstret.

När det gäller förändring i området för DMA var LS-förändringen från startvärdet till vecka 8 för kapsaicin-plåstret -72,6 cm<sup>2</sup>, medan för pregabalin var den -33,1 cm<sup>2</sup>, vilket gav en skillnad i LS-medel på -39,5 cm<sup>2</sup>. Fler patienter i kapsaicin-gruppen upplevde fullständig upplösning av allodyni vid vecka 8 jämfört med pregabalin-behandlade (24,1 % jämfört med 12,3%; p = 0,001).

När det gäller tolerabilitet observerades färre systemiska biverkningar i kapsaicin-gruppen jämfört med pregabalin. De flesta biverkningarna vid användning av kapsaicin-plåstret var milda eller måttliga, såsom smärta på appliceringsstället, hudrodnad (erytem) och en brännande känsla. Endast pregabalin ledde till permanent vårdavbrott i form av behandlingsrelaterade biverkningar (n = 24; 8,5%) (42).

## Studie 4

### **Efficacy and safety of a new sustained-release pregabalin formulation compared with immediate-release pregabalin (38).**

#### *Syfte*

Syftet med studien var att undersöka om en ny långtidsverkande (sustained-release, SR) formulering av pregabalin är lika effektiv som den snabbverkande (immediate-release, IR) formuleringen för att lindra PNP hos koreanska patienter (38).

#### *Studiedesign*

Studien var en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad, multicenter och fas 3-studie som genomfördes på 41 olika platser i Sydkorea mellan februari 2017 och maj 2018. Protokoll och övriga relevanta dokument granskades och godkändes av den institutionella granskningsnämnden vid varje plats innan studien påbörjades. Studien följde Helsingforsdeklarationens etiska riktlinjer, god klinisk praxis enligt den internationella harmoniseringskonferensen och tillämpliga lokala lagar och regler. Alla deltagande patienter gav skriftligt informerat samtycke innan någon studierelaterad procedur utfördes. Totalt screenades 501 patienter från 41 olika institutioner för att delta i studien. Av dessa randomiserades 371 patienter till behandling med antingen SR-pregabalin (185 patienter) eller IR-pregabalin (186 patienter).

#### *Inklusionskriterier*

Inklusionskriterierna var att deltagarna skulle vara mellan 19 och 80 år gamla, ge skriftligt informerat samtycke, ha diabetisk smärtsam perifer polyneuropati (DPN) med ett glykerat hemoglobin  $\leq 9,5\%$  och ha haft smärta i minst sex månader eller post-herpetisk neuralgi (PHN) med smärta i minst tre månader efter att ha diagnostiserats med *herpes zoster*. De skulle även ha ett DPRS-poäng  $\geq 4$  minst tre gånger per vecka från en månad före screeningsbesöket och ha stabil behandling för underliggande sjukdomar. Kvinnor i fertil ålder skulle ha ett negativt graviditetstest vid screening och vara villiga att använda lämpligt preventivmedel under studien.

#### *Exklusionskriterier*

Exklusionskriterierna var att patienter med instabil diabetes, smärta från andra orsaker än DPN eller PHN, eller med neuropati från andra tillstånd inte fick delta. Patienter som tidigare behandlats med SR-pregabalin, var överkänsliga mot pregabalin eller liknande läkemedel, eller hade allvarliga sjukdomar som hjärtsvikt, allvarliga infektioner eller psykiska sjukdomar uteslöts också. Vidare uteslöts patienter med missbrukshistoria, gastrointestinala störningar, samt gravida och ammande kvinnor. Andra förbjudna behandlingar och läkemedel, som opioider, muskelavslappande medel och lokalanestetika, gjorde att patienterna inte kunde delta i studien.

#### *Metod*

I studien randomiserades patienter med DPRS-poäng  $\geq 4$  under placeboinkörningsperioden och utan självmordsförsök enligt *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*. Randomiseringen skedde via ett webbresponssystem i ett 1:1-förhållande mellan SR-pregabalin (150 mg/dag) och IR-pregabalin (150 mg/dag två gånger dagligen). Behandlingen var dubbelblindad, där SR-pregabalingruppen fick SR-pregabalin-tabletter en gång dagligen och IR-placebokapslar två gånger dagligen, medan IR-pregabalingruppen fick IR-pregabalin-kapslar två gånger dagligen och SR-stoschomp-tabletter en gång dagligen.

Behandlingen startade med en 1-veckas placeboinkörningsperiod där patienter fick placebo två gånger dagligen. Därefter påbörjades en 12-veckors dubbelblind behandlingsperiod som inkluderade tre faser: en initial dosperiod (dag 1–7), en dosökning (dag 8–28), och en fast dosperiod (dag 29–84). Under dosökningen justerades dosen beroende på DPRS-poängen, med ökning upp till 600 mg/dag om poängen inte minskade med 30 % från baslinjen. Vid behov justerades dosen även nedåt för patienter som rapporterade outhärdliga biverkningar. Under den fasta dosperioden administrerades den optimala dosen, och alla patienter följdes under ytterligare en vecka fram till dag 92.

Under studieperioden var patienter tillåtna att använda räddningsmedicin vid oacceptabel smärta, men användning inom 8 timmar innan registrering av DPRS-poäng i patientdagboken var förbjuden. Den maximala dosen av paracetamol(acetaminophen) var 4000 mg/dag. Utöver de föreskrivna studiemedicinerna och räddningsmedicinen var all annan behandling som kunde påverka studiens resultat förbjuden.

För effekt- och säkerhetsbedömningar planlades sex besök under behandlingsperioden, med fyra besök med ett veckovis intervall och två besök vid 4 veckors intervall. De primära effektmåten var den genomsnittliga DPRS-poängen vid slutet av behandlingen, beräknad från de senaste 7 DPRS-poängen under 12 veckors behandlingsperiod. Sekundära effektmått inkluderade förändring i genomsnittlig DPRS-poäng från baslinjen, andelen patienter med  $\geq 30\%$  minskning av DPRS-poängen, samt användning av räddningsmedicin. Säkerhet mättes genom biverkningar, inklusive de som orsakade utsättning av behandling, samt förändringar i fysik, neurologiska tester och laboratorieprover.

Statistiska analyser fokuserade på att visa att SR-pregabalin var icke-underlägset IR-pregabalin. Huvudanalysen genomfördes med modellen för blandade effekter för upprepade åtgärder och inkluderade variabler som behandling, startvärden och stratifieringsfaktorer (DPN eller PHN). För att bekräfta att SR-pregabalin inte är sämre än IR-pregabalin, måste den lägsta gränsen för det 95% konfidensintervall som beräknats för skillnaden mellan behandlingsgrupperna vara högre än den förbestämda gränsen på  $-0,78$ .

Data om behandlingsöverensstämmelse och demografi sammanfattades med deskriptiv statistik, medan saknade värden hanterades med förväntad metod för kontinuerliga variabler och framåtmetod för kategorivariabler. För säkerhetsanalyser gjordes ingen justering för saknade data. Statistiska analyser utfördes med SAS-programvara, och ett p-värde  $<0,05$  ansågs vara statistiskt signifikant.

### *Resultat*

En patient i SR-pregabalin-gruppen avbröt behandlingen innan den började, och 30 patienter i SR-gruppen samt 21 patienter i IR-gruppen avbröt under behandlingen. Totalt fullföljde 319 patienter (86%) behandlingen i 12 veckor (154 i SR-gruppen och 165 i IR-gruppen). Patienterna i de två grupperna hade liknande bakgrund. De var i genomsnitt under 70 år gamla och det var fler män än kvinnor i båda grupperna (67,1% i SR-gruppen och 52,0% i IR-gruppen). Den genomsnittliga DPRS-poängen var ungefär 6 för båda grupperna. Båda grupperna följde behandlingen i hög grad, med en genomsnittlig efterlevnad på 93,42% i SR-gruppen och 96,17% i IR-gruppen.



Vid slutet av behandlingen var den genomsnittliga DPRS-poängen 3,01 i SR-gruppen och 3,06 i IR-gruppen, med en liten skillnad på 0,06 poäng. Eftersom den nedre gränsen för konfidensintervallet för skillnaden mellan grupperna var över den fördefinierade gränsen, visade resultaten att SR-pregabalin inte var sämre än IR-pregabalin när det gällde att minska smärtintensiteten. Båda grupperna visade en betydande minskning av DPRS-poängen vid alla besök, med den största förbättringen vid vecka 12. Andelen patienter som svarade på behandlingen ökade successivt från vecka 1 till vecka 12. I SR-pregabalin-gruppen ökade andelen från 15,1% vid vecka 1 till 78,8% vid vecka 12, medan andelen i IR-pregabalin-gruppen ökade från 20,0% till 76,7%.

Bara en liten andel patienter behövde tilläggsmedicin under behandlingen. I SR-pregabalin-gruppen var andelen 9,6%, och i IR-pregabalin-gruppen var andelen 12,7%. SR-pregabalin-gruppen använde räddningsmedicin under en längre tid (16 dagar i genomsnitt) än IR-gruppen (8 dagar i genomsnitt), men doserna var lika mellan grupperna. Analyserna av undergrupperna DPN och PHN visade liknande resultat som för hela gruppen. SR-pregabalin var inte sämre än IR-pregabalin i någon av undergrupperna, och det fanns inga signifikanta skillnader i de sekundära effektmåten mellan grupperna.

Biverkningarna visade att de var få i båda grupperna. En liten andel patienter (2,7% i SR-gruppen och 1,1% i IR-gruppen) avbröt behandlingen på grund av läkemedelsrelaterade biverkningar. Inga allvarliga biverkningar eller dödsfall inträffade. De vanligaste biverkningarna var yrsel (28,8% i SR-gruppen och 17,7% i IR-gruppen) och trötthet (8,7% i SR-gruppen och 5,9% i IR-gruppen), och dessa var oftast milda eller måttliga i svårighetsgrad (38).

## **DISKUSSION**

Flera studier har jämfört effektiviteten och säkerheten hos olika behandlingar för PNP. I den första och tredje studien, som båda jämförde kapsaicin-plåster (8 %) och pregabalin vid behandling av PNP och DMA, framkom viktiga skillnader i behandlingseffektivitet och biverkningsprofil mellan de två behandlingarna (41, 42).

I den första studien jämfördes kapsaicin-plåstret och pregabalin vid behandling av PNP. Resultaten visade att kapsaicin-plåstret var lika effektivt som pregabalin i att minska smärtintensiteten, även om kapsaicin hade en snabbare smärtlindring. För båda behandlingarna rapporterades en liknande andel patienter som uppnådde en 30 % smärtreduktion vid vecka 8, men kapsaicin-gruppen uppvisade snabbare smärtlindring, vilket tyder på en snabbare effekt, även om denna skillnad inte längre var signifikant vid studiens slut. Dessutom uppnådde en större andel patienter i kapsaicin-gruppen optimal terapeutisk effekt vid vecka 8. En ytterligare fördel var att färre patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar, och fler rapporterade att de skulle vilja fortsätta behandlingen jämfört med pregabalin-gruppen (41).

I den tredje studien, som fokuserade på DMA, var skillnaden mellan kapsaicin 8% plåster och pregabalin mer uttalad. Kapsaicin-plåstret visade en signifikant större minskning av både intensitet och utbredning av DMA jämfört med pregabalin. Plåstret ledde till en större minskning av DMA och fler patienter upplevde fullständig upplösning av DMA. (42).

Den överlägsna effekten av kapsaicin-plåstret vid DMA kan förklaras genom dess specifika verkningsmekanism. Kapsaicin är en potent stimulator av TRPV1-receptorer,

som spelar en central roll i neuropatisk smärta och allodyni. Genom att binda till dessa receptorer och inducera en lokal nedreglering av smärtsignaleringen reduceras känsligheten för smärtsamma stimuli. Vid DMA, där smärta uppstår genom lätt beröring av huden, är denna effekt särskilt fördelaktig. Pregabalin verkar genom att dämpa nervsystemets aktivitet, men detta kan vara mindre effektivt för att specifikt påverka de perifera mekanismerna bakom DMA (41, 42).

Vidare observerades att pregabalin hade fler systemiska biverkningar, såsom trötthet och yrsel, vilket ledde till att fler patienter avbröt behandlingen. I jämförelse rapporterade kapsaicin-gruppen oftast lokala biverkningar, såsom smärta och rodnad vid appliceringsområdet, vilket var mer tolererbart och resulterade i färre behandlingsavbrott. Detta innebär att kapsaicin-plåstret inte bara var mer effektivt vid DMA utan också orsakade färre problem med biverkningar, vilket bidrog till en högre behandlingsföljsamhet (41, 42).

Studierna av Haanpää *et al.* (2016) (41) och Cruccu *et al.* (2018) (42) är baserade på samma kliniska studie men har publicerats i två olika artiklar med olika fokusområden. Haanpää *et al.* (2016) utvärderade den övergripande smärtlindrande effekten av kapsaicin-plåster och pregabalin vid PNP (41), medan Cruccu *et al.* (2018) specifikt analyserade effekten på DMA (42). Dessa studier kompletterar varandra, där Cruccu *et al.* (2018) erbjuder en mer detaljerad insikt i en specifik aspekt av PNP-symptomatologin (41, 42).

Den andra studien undersökte effekten av olika kapsaicin-koncentrationer (0,625 % och 1,25 %) jämfört med kapsaicin-kräm (0,075 %) och placeboplåster hos patienter med PNP. Resultaten visade att kapsaicin-plåster (0,625 %) gav en signifikant smärtlindring, men inga signifikanta resultat sågs för kapsaicin-plåster (1,25 %) eller placeboplåster. Kapsaicin-kräm (0,075 %) visade de bästa resultaten, med flest patienter som uppnådde 30 % smärtreduktion, men skillnaderna mellan grupperna var inte statistiskt signifikanta (27).

Sömnstörningar förbättrades signifikant endast i (0,075 %) kapsaicin-krämgruppen, och 92 % av patienterna i (0,625 %) kapsaicin-plåstergruppen rapporterade förbättrad smärta. Det fanns inga signifikanta skillnader i livskvalitet mellan grupperna, men vissa förbättringar noterades i alla behandlingsgrupper (27). Säkerheten var god, och inga allvarliga biverkningar rapporterades. En patient avbröt behandlingen på grund av domning (parestesi) i (0,075 %) kapsaicin-krämgruppen. Kapsaicin-koncentrationerna i blodet visade inga signifikanta systemiska effekter, vilket indikerar att effekten var lokal. Resultaten tyder på att kapsaicin-kräm (0,075 %) kan vara ett bättre alternativ för behandling av PNP (27).

NNT-talet för kapsaicin-kräm (0,075 %) beräknades till 3, vilket innebär att för varje tre patienter som behandlades, uppnådde en patient en smärtreduktion på minst 30 % jämfört med placebo. Detta gör kapsaicin-kräm (0,075 %) till den mest effektiva formuleringen i studien (27). För kapsaicin-plåster (0,625 %) beräknades NNT-talet till ungefär 8, vilket innebär att för varje åtta patienter som behandlades, skulle en uppnå en 30 % smärtreduktion. Däremot var kapsaicin-plåster (1,25 %) ineffektivt med ett NNT på noll (27).

Den fjärde studien undersökte effekten och säkerheten hos en ny långsamverkande (SR) formulering av pregabalin jämfört med den snabbverkande (IR) formuleringen för behandling av PNP hos koreanska patienter. Resultaten visade att SR-pregabalin inte

var sämre än IR-pregabalin när det gällde att minska smärtintensiteten, med en mycket liten skillnad i DPRS-poäng (38). Båda grupperna visade signifikanta förbättringar i smärtlindring, men SR-pregabalin-gruppen använde räddningsmedicin under en längre period. Vanliga biverkningar för båda formuleringarna var yrsel och trötthet, men behandlingsavbrott på grund av biverkningar var lågt (38).

De studier som har genomförts är kortvariga och få till antalet, vilket begränsar förståelsen av långsiktig effekt och säkerhet vid behandling av PNP. För att belysa dessa aspekter behövs framtida forskning som undersöker kombinationsbehandlingar och långtidseffekter. Ytterligare studier krävs även för att fastställa den optimala doseringen och behandlingsstrategin för både kapsaicin och pregabalin (27, 38, 41, 42).

## **SLUTSATS**

De studier som granskades i detta examensarbete visar att kapsaicin-plåster (8 %) är ett effektivt alternativ för behandling av perifer neuropatisk smärta (PNP), särskilt för patienter som önskar snabb smärtlindring och för dem som inte tål pregabalin. Kapsaicin-plåstret gav snabbare smärtreduktion och högre patientnöjdhet, trots milda lokala biverkningar som rodnad och smärta vid appliceringsområdet. Jämfört med oral pregabalin, som hade fler systemiska biverkningar, visade kapsaicin-plåstret sig vara ett bättre val för många patienter, särskilt för dem som lider av dynamisk mekanisk allodyni (DMA).

Vid jämförelse av olika kapsaicin-koncentrationer var kapsaicin-kräm (0,075 %) den mest effektiva, med en signifikant smärtlindring och ett NNT på 3, vilket innebär att den gav snabbast och mest påtaglig smärtreduktion. Kapsaicin-plåster (0,625 %) visade också positiva resultat men var mindre effektivt än krämen, medan kapsaicin-plåster (1,25 %) inte gav någon statistiskt signifikant förbättring.

Studien om långsamverkande (SR) jämfört med snabbverkande (IR) pregabalin visade att SR-pregabalin var lika effektivt som IR-pregabalin, men krävde en längre användning av räddningsmedicin. Båda formuleringarna hade liknande biverkningar, såsom yrsel och trötthet.

Trots lovande resultat är studierna begränsade i antal och varaktighet, vilket gör det svårt att dra slutsatser om långsiktig effekt och säkerhet. Framtida forskning behövs för att bättre förstå långtidseffekter, optimala doser och eventuella fördelar med kombinationsbehandlingar för både kapsaicin och pregabalin.

## REFERENSER

1. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, m.fl. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17002.
2. Simpson DM, McArthur JC, Dworkin RH. Neuropathic pain: mechanisms, diagnosis and treatment. OUP USA; 2012. 544 s.
3. Bussa M, Mascaro A, Sbacchi E, Dourandish M, Rinaldi S. Understanding peripheral neuropathic pain in primary care: diagnosis and management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(4):1990–6.
4. Baskozos G, Hébert HL, Pascal MMV, Themistocleous AC, Macfarlane GJ, Wynick D, m.fl. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain Rep*. 2023;8(2):e1066.
5. Vanotti A, Osio M, Mailland E, Nascimbene C, Capiluppi E, Mariani C. Overview on pathophysiology and newer approaches to treatment of peripheral neuropathies. *CNS Drugs*. 2007;21(1):3–12.
6. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang & Dale's Pharmacology. Elsevier Health Sciences; 2018. 809 s.
7. Argoff CE, Dubin A, Pilitsis J. Pain management secrets e-book: pain management secrets e-book. Elsevier Health Sciences; 2017. 315 s.
8. Toth C, Moulin DE. Neuropathic pain: causes, management and understanding. Cambridge University Press; 2013. 385 s.
9. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):732–9.
10. Wiesman JF. Peripheral neuropathy: what it is and what you can do to feel better. JHU Press; 2016. 132 s.
11. Cervero F, Jensen TS. Pain. Newnes; 2006. 954 s.
12. Lolignier S, Eijkelkamp N, Wood JN. Mechanical allodynia. *Pflugers Arch*. 2015;467(1):133–9.
13. Truini A. A review of neuropathic pain: from diagnostic tests to mechanisms. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):5–9.
14. He Y, Kim PY. Allodynia. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citerad 23 januari 2025]. Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537129/>
15. FSB SM FMedSci, FRCP MK MD, Tracey I, PhD DCT. Wall & Melzack's textbook of pain: expert consult - online and print. Elsevier Health Sciences; 2013. 1507 s.

16. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al . Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol.*-2015;14(2):162–73.
17. Neuropatisk smärta | Smärta hos vuxna [Internet]. [citerad 24 januari 2025]. Tillgänglig vid: <https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/smarta/smarta-hos-vuxna/behandling/lakemedelsbehandling/neuropatisk-smarta/>
18. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev.* 2021;101(1):259–301.
19. Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): research to support clinical practice. OUP Oxford; 2014. 314 s.
20. Benson HAE, Watkinson AC. Topical and transdermal drug delivery: principles and practice. John Wiley & Sons; 2012. 393 s.
21. Kostewicz ES, Vertzoni M, Benson HAE, Roberts MS. Oral drug delivery for modified release formulations. John Wiley & Sons; 2022. 516 s.
22. Yang F, Zheng J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell.* 2017;8(3):169–77.
23. Swamy MK, Kumar A. Capsaicinoids: from natural sources to biosynthesis and their clinical applications. Springer Nature; 2024. 574 s.
24. Qutenza (Kutant plåster 179 mg) • Bipacksedel | FASS Patient [Internet]. [citerad 26 januari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20071101000019>
25. Capsina® (Kräm 0,075 %) • Bipacksedel | FASS Patient [Internet]. [citerad 26 januari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19961115000010>
26. Fattori V, Hohmann MSN, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. *Mol Basel Switz.* 2016;21(7):844.
27. Moon JY, Lee PB, Kim YC, Lee SC, Nahm FS, Choi E. Efficacy and safety of 0.625% and 1.25% capsaicin patch in peripheral neuropathic pain: multi-center, randomized, and semi-double blind controlled study. *Pain Physician.* 2017;20(2):27–35.
28. Levy RH. Antiepileptic drugs. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 1000 s.
29. Resultat → FASS Patient på FASS.se [Internet]. [citerad 26 januari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/result?query=Lyrica&userType=2>
30. LYRICA® (Kapsel, hård 25 mg) • Bipacksedel | FASS Patient [Internet]. [citerad 26 januari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20040607000717#side-effects>

31. LYRICA® (Oral lösning 20 mg/ml) • Bipacksedel | FASS Patient [Internet]. [citerad 26 januari 2025]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&npIId=20090211000122>
32. Turk DC, Melzack R. Handbook of pain assessment. Guilford Press; 2011. 562 s.
33. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2003;3(4):310–6.
34. Baranoski S, Ayello EA. Wound care essentials: practice principles. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 532 s.
35. Numeric pain rating scale - Physiopedia [Internet]. [citerad 26 januari 2025]. Tillgänglig vid: [https://www.physio-pedia.com/Numeric\\_Pain\\_Rating\\_Scale#cite\\_note-p0-2](https://www.physio-pedia.com/Numeric_Pain_Rating_Scale#cite_note-p0-2)
36. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale. *Psychiatry Edgmont*. 2007;4(7):28–37.
37. Scott W, McCracken LM. Patients' impression of change following treatment for chronic pain: global, specific, a single dimension, or many? *J Pain*. 2015;16(6):518–26.
38. Han KA, Lee YH, Son HS, Song KH, Kim SY, Chung CH, m.fl. Efficacy and safety of a new sustained-release pregabalin formulation compared with immediate-release pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2022;38(5):343–50.
39. Thouaye M, Yalcin I. Neuropathic pain: from actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons. *Pharmacol Ther*. 2023;251:108546.
40. Brooks KG, Brooks TLK author KG. The Pharmaceutical Journal. 2017 [citerad 05 februari 2025]. Treatments for neuropathic pain. Tillgänglig vid: <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/treatments-for-neuropathic-pain>
41. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelarad A, Bosilkov A, m.fl. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain Lond Engl*. 2016;20(2):316–28.
42. Cruccu G, Nurmikko TJ, Ernault E, Riaz FK, McBride WT, Haanpää M. Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain Lond Engl*. 2018;22(4):700–6.

## BILAGOR

### *Bilaga A. Detaljerad översikt av smärtreduktionsresultat och skala-användning i inkluderade studier*

**Tabell 2.** Översikt över användningen av smärtmätningsskalor (NPRS/NRS, PGIC, CGI, DPRS) och andel patienter med  $\geq 30\%$  smärtreduktion i de inkluderade studierna

<b>Studie</b>	<b>NPRS/NRS-skalar användes</b>	<b>PGIC-skala användes</b>	<b>CGI-skala användes</b>	<b>DPRS-skala användes</b>	<b>Andel patienter med <math>\geq 30\%</math> smärtreduktion</b>
Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain.	Ja	Nej	Nej	Nej	55,7% (kapsaicin) och 54,5% (pregabalin)
Efficacy and safety of 0.625% and 1.25% capsaicin patch in peripheral neuropathic pain: multi-center, randomized, and semi-double blind controlled study.	Ja	Ja	Ja	Nej	6 patienter (i 0,075% kapsaicin-krämgruppen). 3 patienter (i 0,625% kapsaicin-plåstergruppen). 1 patient (i 1,25% kapsaicin-plåster- och placebogrupper)
Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain.	Ja	Nej	Nej	Nej	Ej rapporterat
Efficacy and safety of a new sustained-release pregabalin formulation compared with immediate-release pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain: a randomized noninferiority phase 3 trial.	Nej	Nej	Nej	Ja	Ej rapporterat

**Bilaga B. Sammanfattning av studier om behandlingar för perifer neuropatisk smärta**

**Tabell 3.** Översikt av studier om effektivitet och säkerhet vid behandling av perifer neuropatisk smärta

Studiens huvudförfattare och publiceringsår	Artikelns titel	Artikelns uppbyggnad	
Haanpää <i>et al.</i> 2016	Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain.	Syfte	Syftet med studien var att jämföra effektiviteten och säkerheten mellan kapsaicin-plåstret och pregabalin vid behandling av perifer neuropatisk smärta (PNP) i en direkt jämförelse, det vill säga en head-to-head studie.
		Antal deltagare	Totalt deltog 559 patienter, varav 282 fick kapsaicin 8% plåster och 277 fick pregabalin.
		Studiedesign	Öppen, randomiserad, multicenterstudie för att testa att kapsaicin icke är en underlägsen behandling till pregabalin. Patienterna, i åldrarna 18–80 år, randomiserades till kapsaicin 8% plåster eller optimerad dos av pregabalin och patienterna följdes under 8 veckor.
		Resultat	Enligt NPRS-resultaten var kapsaicin 8% plåster icke-underlägset pregabalin för smärtlindring ( $\geq 30\%$ minskning i NPRS: 55,7% för kapsaicin jämfört med 54,5% för pregabalin). Plåstret gav snabbare smärtlindring (7,5 dagar mot 36 dagar för pregabalin), och patienterna upplevde högre nöjdhet, färre biverkningar (0–1,1% för kapsaicin jämfört med 2,5–18,4% för pregabalin) samt inga behandlingsavbrott, medan 24 avbrott rapporterades i pregabalin-gruppen.
Moon <i>et al.</i> 2017	Efficacy and safety of 0.625% and 1.25% capsaicin patch in peripheral neuropathic pain: multi-center, randomized, and semi-double blind controlled study.	Syfte	Syftet med studien var att undersöka effektiviteten och säkerheten av 0,625 % och 1,25 % kapsaicinplåster (CP) jämfört med 0,075 % kapsaicinkräm och placeboplåster hos patienter med perifer neuropati.
		Antal deltagare	Totalt deltog 60 patienter som randomiserades till fyra grupper: 0,625 % CP, 1,25 % CP, 0,075 % kapsaicinkräm eller placeboplåster.
		Studiedesign	Tidigt fas II, multicenter, randomiserad, semidubbelblind och placebokontrollerad klinisk studie genomförd på två medicinska högskolesjukhus. Behandling pågick i 6 veckor, och utvärderingar omfattade förändringar i dagligt



			smärtskattningspoäng (NRS), sömnstörningsskala och CIG.
		Resultat	NPRS-resultaten visade att 0,625% CP och 0,075% kapsaicin-kräm ledde till signifikanta smärtreduktioner, medan 1,25% CP och placebo inte gav några signifikanta resultat. Förbättring av sömnstörningar sågs endast hos patienter som använde 0,075 % kapsaicin-kräm. När det gäller patientnöjdhet rapporterade 11 av 12 patienter i 0,625 % CP-gruppen förbättrad smärtlindring enligt CIG. Vad gäller säkerheten rapporterades två allvarliga biverkningar i gruppen som använde 0,075 % kapsaicin-kräm, medan mindre hudreaktioner som brännande känsla, rodnad, klåda och blåsor observerades hos 28 patienter (46,67 %).
Crucchi <i>et al.</i> 2018	Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain.	Syfte	Syftet med studien var att jämföra kapsaicin-plåster (8%) med pregabalin i behandlingen av DMA, ett typiskt symptom på neuropatisk smärta (NP).
		Antal deltagare	Totalt deltog 488 patienter med perifer neuropatisk smärta, varav 253 behandlades med kapsaicin-plåster (8%) och 235 med pregabalin.
		Studiedesign	En 8-veckors jämförande, öppen och randomiserad studie där patienter behandlades antingen med ett kapsaicin-plåster (8%) eller en optimerad dos av pregabalin. Studien utvärderade behandlingens effekt på intensiteten och utbredningen av dynamisk mekanisk allodyni (DMA) samt antalet patienter som uppnådde en fullständig lindring av tillståndet.
		Resultat	NPRS-resultatet visade att antalet patienter med mild allodyni (NPRS-poäng <4) var lika i alla behandlingsgrupper (n = 8). Kapsaicin-plåster (8%) visade en signifikant större minskning av DMA-intensiteten jämfört med pregabalin. Kapsaicin-plåster (8%) var också överlägset pregabalin när det gäller att minska området för DMA. En större andel patienter uppnådde fullständig upplösning av DMA med kapsaicin 8% plåsterbehandling (24,1 % jämfört med 12,3 % för pregabalin; p = 0,001).

Han <i>et al.</i> 2022	Efficacy and safety of a new sustained-release pregabalin formulation compared with immediate-release pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain: a randomized noninferiority phase 3 trial.	Syfte	Syftet med studien var att undersöka om en ny långtidsverkande ( <i>sustained-release</i> , SR) formulering av pregabalin är icke-underlägsen den snabbverkande ( <i>immediate-release</i> , IR) formuleringen för att lindra perifer neuropatisk smärta (PNP) hos koreanska patienter.
		Antal deltagare	Totalt randomiserades 371 patienter, varav 319 (86,0 %) fullföljde 12-veckors behandlingen.
		Studiedesign	Randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad fas 3-studie genomförd på 41 platser i Sydkorea under 2017–2018. Patienter med diabetesrelaterad perifer neuropati eller post-herpetisk neuralgi randomiserades (1:1) till SR pregabalin en gång dagligen eller IR pregabalin två gånger dagligen (150–600 mg/dag) i 12 veckor.
		Resultat	Daily Pain Rating Scale (DPRS) visade att den nya långsamfrisättande (SR) formuleringen av pregabalin var icke-underlägsen den omedelbarfrisättande (IR) formuleringen för att minska smärta (skillnad: 0,06; 95 % KI: -0,31 till 0,42; $P < 0,0001$ för icke-underlägsenhet). Förekomsten av behandlingsrelaterade biverkningar (TEAEs) var likartad mellan grupperna, och endast en låg andel av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar (SR: 2,7 %; IR: 1,1 %). Inga allvarliga biverkningar eller dödsfall rapporterades.

