

PERAN DULOXETINE DALAM KOMORBID NYERI DAN DEPRESI KRONIK

Hanik Badriyah, Ahmad Nur Fikri Abror

¹Departmen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya Indonesia

² Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya Indonesia

Email : hanikhidayati@fk.unair.ac.id

Received 18 Juli 2023; accepted 16 Agustus 2023; published 1 September 2023

Abstrak

Nyeri merupakan keluhan yang paling sering membawa pasien untuk mencari dokter. Nyeri kronik biasanya didefinisikan sebagai nyeri intermiten atau persisten yang berlangsung lebih dari 3 bulan. Nyeri kronik merupakan beban sosial maupun finansial baik bagi individu maupun negara. Nyeri kronik merupakan salah satu faktor penting yang menentukan adanya depresi. Hubungan dua arah komorbiditas nyeri kronik dan depresi sudah diketahui dengan baik, akan tetapi manajemen klinisnya sampai saat ini masih merupakan tantangan tersendiri. Pembahasan tentang duloxetine untuk manajemen komorbiditas nyeri kronik dan depresi masih belum diketahui dengan baik. Makalah kami akan membahas tentang duloxetine untuk manajemen komorbiditas nyeri kronik dan depresi.

Kata Kunci: nyeri kronik, depresi, faktor risiko, SNRI.

The Role of Duloxetine in Comorbid Chronic Pain and Depression

Abstract

Pain is the most common complaint making patients seeking the doctor. Chronic pain is usually defined as any intermittent or persistent pain that lasts more than 3 months. Chronic pain is a social and financial burden for both individuals or country. Chronic pain is one of the critical factors for determining depression. The bidirectional relationship between depression and chronic pain is well-recognized, but their clinical management remains challenging. The discussion about duloxetine for the management of comorbid chronic pain and depression is still not well understood. Our paper will discuss duloxetine for the management of comorbid chronic pain and depression.

Keywords: chronic pain, depression, risk factors, SNRIs

1. Pendahuluan

Nyeri menurut definisi dari *International Association for the Study of Pain* (IASP) adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan aktual dan potensial atau yang digambarkan oleh kerusakan itu sendiri.¹⁻⁶ Nyeri dapat dikategorikan menjadi nyeri akut dan kronik.⁷ Nyeri kronik adalah nyeri intermitten atau persisten yang berlangsung melebihi waktu 3 bulan.⁸ Nyeri kronik merupakan alasan terbanyak pasien mencari pertolongan medis.^{4,7,9}

Studi epidemiologi melaporkan bahwa sekitar seperlima dari populasi umum di Amerika Serikat dan Eropa mengalami nyeri kronik.¹⁰ Sekitar 30,7% dewasa Amerika, 17,1% laki-laki dewasa, dan 20% perempuan dewasa Australia menderita nyeri kronik.¹⁰ Prevalensi nyeri kronik bervariasi antara 11% dan 40%, dengan studi oleh Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit AS memperkirakan titik prevalensi sebesar 20,4%. Tinjauan sistematis di Inggris melaporkan prevalensi nyeri kronik adalah sebesar 43,5%, dengan derajat nyeri sedang hingga berat mulai dari 10,4 – 14,3%. Sebuah penelitian yang mengevaluasi nyeri kronik pada tunawisma, mendapatkan prevalensi nyeri kronik berkisar antara 47-63%. Studi longitudinal skala besar selama 4 tahun di Inggris menemukan bahwa kejadian tahunan untuk nyeri kronik adalah 8,3%, dengan tingkat pemulihan 5,4%.⁴

Nyeri kronik masih merupakan masalah yang terabaikan dan sulit diobati, penyebab utama kecacatan, mengganggu kemampuan bekerja seseorang dan dapat menyebabkan konsekuensi pada keuangan pasien.^{10,11} Nyeri kronik mempengaruhi hubungan sosial dan harga diri pasien, berhubungan dengan peningkatan angka perceraian dan bunuh diri, serta peningkatan risiko penyalahgunaan obat terlarang.⁴ Nyeri kronik mempengaruhi kualitas hidup pasien, meliputi: *mood*, tidur dan proses kognitif.⁵ Saat variabel lain dikontrol, nyeri kronik berhubungan dengan penurunan angka harapan hidup.⁴

Nyeri kronik memiliki hubungan bidireksional yang telah dikenal dengan baik dengan depresi.^{12,13} Hubungan erat keduanya adalah dalam hal kejadian, perkembangan, dan saling meningkatkan derajat keparahan.^{8,9,14} Studi klinis mengungkapkan bahwa nyeri kronik sering memicu terjadinya depresi. Sebanyak 85% pasien yang mengalami nyeri kronik mengalami depresi berat, dan sebaliknya hingga 85% pasien nyeri kronik dipengaruhi oleh depresi berat.^{8,14} Nyeri kronik dan depresi masih merupakan masalah utama kesehatan masyarakat.^{8,14} Terapi biomedis seperti pemberian opioid dan prosedur bedah untuk nyeri kronik tidak memberikan keuntungan jangka panjang. Penggunaan opioid untuk nyeri dapat meningkatkan masalah psikologi dan risiko penyalahgunaan. Selain itu, disabilitas juga merupakan hal yang perlu diperhatikan pada pasien nyeri kronik yang menjalani pembedahan.

Makalah kami akan membahas tentang pengobatan komorbiditas nyeri kronik dan depresi yang kami fokuskan pada *duloxetine*. Kebaruan tulisan kami adalah pada dosis yang bisa mengontrol polineuropati diabetik. Pada penelitian terdahulu menyebutkan bahwa *duloxetine* bermanfaat sebagai pengobatan polineuropati diabetik pada dosis 60 mg, sedangkan penelitian terbaru pada dosis 60 – 120 mg sebagaimana yang tertera pada tulisan kami.

2. Pembahasan

2.1. Nyeri Kronik

Nyeri kronik adalah nyeri intermitten atau persisten yang berlangsung selama beberapa bulan, melebihi waktu 3 bulan.^{5,8} Nyeri kronik berdasarkan jalur mekanismenya memiliki dual dimensi yaitu nyeri nosiseptif dan neuropatik.¹⁴ Literatur lain menyebutkan bahwa kategori nyeri kronik berdasarkan mekanismenya ada 3, yaitu: nyeri nosiseptif, neuropatik dan nociplastik.^{4,6,15}

Nyeri nosiseptif, merupakan bentuk nyeri kronik yang paling umum, dihasilkan dari aktivitas jalur saraf sekunder terhadap

rangsangan aktual atau rangsangan yang berpotensi merusak jaringan. Contohnya antara lain: artritis dan nyeri pada sebagian besar tulang belakang.⁴ Keganasan, trauma, gangguan autoimun, infeksi, dan penuaan semuanya merupakan gambaran umum pada timbul dan eksaserbasi nyeri nosiseptif.¹⁶ Nyeri neuropatik menurut IASP adalah nyeri yang diakibatkan oleh lesi atau penyakit atau disfungsi pada sistem saraf somatosensorik baik perifer maupun sentral.^{15,16} Nyeri nosiplastik menurut IASP adalah nyeri yang muncul akibat perubahan nosisepsi, meskipun tidak didapatkan bukti yang jelas dari kerusakan jaringan aktual atau potensial atau penyakit atau lesi pada sistem somatosensorik yang menyebabkan aktivasi nosiseptor perifer sehingga menyebabkan nyeri. Nyeri nosiplastik dianggap umum dan berperan dalam banyak kondisi nyeri kronik yang umum seperti fibromyalgia, nyeri punggung bawah, *irritable bowel syndrome*, dan nyeri kepala.^{4,6}

2.2. Komorbiditas Nyeri Kronik dan Depresi

Gangguan *mood*, seperti kecemasan dan depresi, sering ditemukan ada pada pasien dengan nyeri kronik.⁵ Ada hubungan mekanisme patofisiologi antara nyeri, cemas dan depresi.¹⁴ Makalah kami memfokuskan pada pembahasan komorbiditas antara nyeri dan depresi. Depresi, sebagai salah satu gangguan mental yang paling umum dan melumpuhkan, telah dilaporkan merupakan kontributor utama ke tiga beban penyakit global. Pasien yang menderita depresi akibat induksi nyeri kronik menunjukkan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang hanya menderita nyeri kronik.⁸

Secara umum telah diterima bahwa nyeri kronik memiliki karakteristik berupa kecemasan, gangguan tidur, gangguan sosial, dan depresi, namun kurang diketahui bahwa faktor ini semua merupakan predisposisi terjadinya nyeri kronik.⁴

2.3. Faktor Risiko Nyeri Kronik dan Depresi

Pengenalan faktor risiko nyeri kronik dan depresi penting dilakukan. Nyeri kronik dipengaruhi atau berhubungan dengan banyak faktor seperti faktor fisik (biologi), psikologis, dan sosial.^{17,18} Secara historis, faktor risiko nyeri kronik diklasifikasikan sebagai 'dapat dimodifikasi' dan 'tidak dapat dimodifikasi'. Pendekatan biomedis untuk epidemiologi ini tidak selalu memperhitungkan interaksi kompleks antara elemen yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi dari setiap faktor risiko. Misalnya: pengalaman kekerasan atau pelecehan di masa lalu sering dianggap 'tidak dapat diubah' karena peristiwa atau kejadian tersebut telah terjadi, dan riwayat pasien tidak dapat diubah, namun interpretasi individu terhadap peristiwa ini dan dampaknya terhadap kehidupan dan kesehatan mereka terus berkembang dan akan mempengaruhi dampaknya terhadap kesehatan dan kehidupan mereka di masa depan. Intervensi yang meningkatkan determinan biopsikososial kesehatan juga dapat mencegah atau mengurangi paparan populasi di masa mendatang terhadap faktor risiko yang terlibat pada awal mula terjadinya nyeri kronik. Pendekatan multidisiplin dan berpusat pada pasien adalah kunci keberhasilan manajemen nyeri kronik.¹⁷

Ada beberapa faktor yang berhubungan dengan perkembangan nyeri kronik, antara lain: faktor demografi (usia, jenis kelamin, etnis dan latar belakang budaya, latar belakang sosio-ekonomi, status dan faktor pekerjaan); perilaku dan gaya hidup (merokok, alkohol, aktivitas fisik, nutrisi, sinar matahari dan vitamin D), klinis (nyeri, multi morbiditas dan mortalitas, kesehatan mental, pembedahan dan intervensi medis, berat badan, gangguan tidur, dan genetik); dll (*attitude* dan kepercayaan terhadap nyeri), riwayat jejas *violent* (Tabel 1).¹⁷ Komorbiditas nyeri kronik dan depresi berhubungan erat dengan peningkatan penggunaan tembakau dan antinyeri.¹³ Perempuan, usia muda, dan dewasa dengan dukungan sosial yang kurang merupakan faktor risiko tingginya *symptom severity class* nyeri kronik dan depresi.¹⁹

2.4. Pengobatan Nyeri Kronik dan Depresi

Rasa nyeri merupakan konsekuensi dinamis dari sejumlah faktor biologis, psikologis, dan

Tabel 1. Faktor yang berhubungan dengan perkembangan nyeri kronik.¹⁷

Table 1 Factors associated with the development of chronic pain

Factor	
Demographic	Age
	Gender
	Ethnicity and cultural background
	Socio-economic background
	Employment status and occupational factors
Lifestyle and behaviour	Smoking
	Alcohol
	Physical activity
	Nutrition
	Sunshine and vitamin D
Clinical	Pain
	Multi-morbidity and mortality
	Mental health
	Surgical and medical interventions
	Weight
	Sleep disorders
	Genetics
Other	Attitudes and beliefs about pain
	History of violent injury, abuse, or interpersonal violence

sosial; oleh karena itu *guideline* yang ada merekomendasikan pengobatan dilakukan secara interdisipliner, yang idealnya menggunakan pendekatan personalisasi dengan model keputusan bersama. Model perawatan bertahap, dimulai dari perawatan awal dengan layanan yang paling tidak dilakukan secara intensif dan banyak membutuhkan sumber daya yang kemudian berlanjut ke perawatan khusus dan pendekatan yang kurang konservatif melalui kerangka kerja biopsikososial. Pendekatan multimodal mencakup perawatan diri, yang mungkin terdiri dari penurunan berat badan jika sesuai; gaya hidup sehat, termasuk olahraga, nutrisi yang baik, dan pola tidur yang baik; berhenti merokok; dan modifikasi ergonomis bila diindikasikan.⁴

Perawatan lain meliputi pengobatan farmakologis opioid dan non-opioid, terapi

psikologis, prosedur dan perawatan integratif.⁴ Pengobatan golongan antidepresan merupakan salah satu pilihan pengobatan nyeri kronik, contohnya antara lain: *amitriptyline*, *imipramine*, *venlafaxine*, *sertraline*, *escitalopram*, *mirtazapine*, *desvenlafaxine*, *citalopram*, *fluoxetine*, *paroxetine*, dan *duloxetine*.^{13,20} Makalah kami memfokuskan pada pembahasan pemakaian *duloxetine* pada komorbiditas nyeri kronik dan depresi.

2.5. Indikasi dan Efektifitas Duloxetine

Duloxetine merupakan obat golongan *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI) yang berpotensi menghambat *5-HT transporter* (SERT) dan *norepinephrine transporter* (NET).^{14,21,22} Dual mekanisme ini yang membedakannya dengan cara kerja SSRI yang selektif hanya menghambat SERT.¹⁴ Pada studi *in vivo*, *duloxetine* memiliki preferensi inhibisi SERT dan memiliki afinitas rendah terhadap *hitamine-H1*, *alpha-1-norepinephrine*, *5-HT(1A,1B,1D)*, *muscarinic acetylcholine*, dan reseptor opioid.¹⁴

Duloxetine merupakan obat farmakologi yang direkomendasikan untuk berbagai macam kondisi klinis termasuk untuk pengobatan nyeri kronik seperti misalnya: kondisi nyeri neuropatik dan nyeri muskuloskeletal kronik.^{11,14} *Duloxetine* efektif 80% untuk mengobati nyeri kronik dan depresi.¹⁴ *Duloxetine* menurut *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) merupakan pilihan obat farmakoterapi lini pertama, sedangkan menurut *Canadian Pain Society* (CPS) dan *Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) tidak masuk dalam pilihan obat farmakoterapi lini pertama.²³⁻²⁶

Duloxetine telah disetujui sebagai terapi pasien dengan *fibromyalgia*, *major depressive disorder* (MDD), *generalized anxiety disorder* (GAD), dan nyeri neuropatik (NN).¹⁴ *Duloxetine* efektif untuk mengobati MDD, GAD, NN, *fibromyalgia syndrome* (FMS), dan *stress urinary incontinence* (SUI).¹⁴ *Duloxetine* menginduksi penurunan yang kuat dalam *mood* depresi. Efek menguntungkan

pada suasana hati yang tertekan sudah ada setelah satu minggu.²⁷ *Duloxetine* banyak digunakan karena memiliki dual mekanisme yang dapat memperbaiki simptom yang berhubungan dengan kondisi klinik yang bersamaan seperti MDD dan NN di mana ada hubungan yang kuat antara nyeri dan MDD.¹⁴

Terdapat data pendukung yang menunjukkan bahwa *duloxetine* bermanfaat untuk pengobatan neuropati perifer akibat induksi kemoterapi.²⁰ Menurut *American Academy of Neurology* (AAN) *duloxetine* bisa digunakan untuk mengobati kasus nyeri neuropati diabetik. Sebagai pengobatan nyeri neuropati diabetik *duloxetine* masuk dalam kategori level B, sedangkan menurut *American Diabetes Association* (ADA) *duloxetine* masuk dalam kategori level A.²³⁻²⁶ Kanker merupakan salah satu penyebab nyeri kronik. *Duloxetine* merupakan pengobatan standar untuk nyeri terkait kanker.²⁸

Pada kasus osteoarthritis lutut dan panggul, tidak ada efek *duloxetine* manakala ditambahkan pada pengobatan biasanya dibandingkan dengan pengobatan biasa yang tidak ditambahkan *duloxetine*.⁴ Hasil sebuah penelitian yang membandingkan antara *duloxetine* dan *Cognitive Behavioural Therapy* (CBT) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan keduanya dalam hal penurunan nyeri, perbaikan kesehatan-kualitas hidup, *mood* negatif, maupun penerimaan terapi.¹¹

2.6. Dosis dan Efek Samping Duloxetine

Duloxetine untuk dosis awal bisa diberikan dengan dosis 20-30 mg/ hari atau 60 mg/ hari dan selang 1 minggu dinaikkan menjadi 60 mg selama diperlukan dan bisa ditoleransi dengan maksimal dosis 120 mg per hari yang bisa diberikan dengan 60 mg 2 kali sehari.^{20,23-26} Dosis 120 mg mungkin bermanfaat untuk pasien dengan gangguan *mood*.²⁰ Dosis efektif *duloxetine* adalah 60-120 mg/hari dalam dosis terbagi.²³⁻²⁶ Ada bukti yang cukup kuat bahwa *duloxetine* dengan dosis 60 mg dan 120 mg setiap hari berkhasiat untuk mengobati nyeri akibat neuropati diabetik perifer dan fibromyalgia, di mana *duloxetine*

meningkatkan simtomatologi, mengurangi dampak nyeri yang didaftarkan oleh BPI.¹⁴

2.7. Respon dan Interaksi Duloxetine

Alkohol, rokok dan kopi merupakan zat psikoaktif yang banyak dikonsumsi di dunia. Bukti-bukti yang ada menduga bahwa kadar *duloxetine* menurun sekitar 15% pada pasien yang merokok akibat adanya induksi CYP1A2. Hepatotoksisitas secara signifikan terjadi pada pasien yang mengkonsumsi alkohol. Kafein dimetabolisme di CYP1A2, tempat yang sama dengan *duloxetine* mengalami metabolisme. Hal ini menyebabkan pasien yang mengonsumsi *duloxetine* sekaligus kafein akan meningkat kadar *duloxetine* dalam serum. Bagaimana pun hubungan ini memerlukan bukti dukung yang lebih lanjut.¹⁴

2.8. Efek Samping Duloxetine

Efek samping yang biasa muncul akibat pemberian *duloxetine* adalah: mual, berkeringat, nggilyeng, konstipasi, dispepsia, diare, *xerostomia*, anoreksia. Efek samping utama *duloxetine* yang perlu diwaspadai yaitu munculnya: *Stevens-Johnson syndrome*, hepatotoksisitas, krisis hipertensi, perdarahan gastrointestinal, delirium, infark miokard, aritmia jantung, glaukoma, pikiran dan tingkah laku bunuh diri, mania atau hipomania pada pasien dengan gangguan bipolar, kejang, hiponatremia berat, *fragility bone fractures*, sindroma neuroleptik, sindroma serotonin.²³⁻²⁶ Penyesuaian dosis diperlukan untuk *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRIs) pada pasien dengan insufisiensi ginjal dan/ liver).²⁰ Efek samping akibat pemberian *duloxetine* adalah gangguan kardiovaskular seperti hipertensi dan peningkatan denyut jantung.¹⁴

3. Kesimpulan

Nyeri kronik dan depresi berhungan erat satu sama lain dan masih merupakan beban dunia. *Duloxetine* merupakan salah satu pilihan obat golongan antidepresan yang direkomendasikan untuk pasien dengan nyeri

kronik dan depresi. Dosis antara 60-120 mg per hari dalam dosis terbagi menunjukkan efektivitas pada kebanyakan studi. Ada bukti yang cukup kuat bahwa *duloxetine* dengan dosis 60 mg dan 120 mg setiap hari berkhasiat untuk mengobati nyeri akibat neuropati diabetik perifer dan fibromyalgia, akan tetapi dosis 20 mg setiap hari tidak. Efek samping bisa muncul, sehingga perlu diwaspadai. Penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan insufisiensi ginjal dan/ liver).

Daftar Pustaka

- Zarei M, Tabatabaee A, Roshan Ravan M. The effect of wet-cupping on the severity of migraine headaches: Randomized controlled clinical trial. *Biomed Res Ther.* 2019;6(2):2992–5.
- Gebke KB, McCarberg B, Shaw E, Turk DC, Wright WL, Semel D. A practical guide to recognize, assess, treat and evaluate (RATE) primary care patients with chronic pain. *Postgrad Med [Internet].* 2021;00(00):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.2017201>
- Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:1–11.
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet [Internet].* 2021;397(10289):2082–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Kremer M, Becker LJ, Barrot M, Yalcin I. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):236–70.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976–82.
- Balgah NP, Atanga MBS. Acute and Chronic Pain: Best Management Approaches in Resource Limited Setting, Cameroon. *Pain Stud Treat.* 2022;10(01):1–8.
- Raffaeli W, Tenti M, Corrado A, et al. Chronic Pain: What Does It Mean? A Review on the Use of the Term Chronic Pain in Clinical Practice. *Journal of Pain Research* 2021;14:827–835.
- Rapti E, Damigos D, Apostolara P, Roka V, Tzavara C, Lionis C. Patients with chronic pain: Evaluating depression and their quality of life in a single center study in Greece. *BMC Psychol.* 2019;7(1):1–11.
- Banerjee N, DE R, Basu R. Chronic Pain and Depression: A Community Based Study in a Rural Area of West Bengal. *J Clin Diagnostic Res.* 2021;17–20.
- Afrina R, Karimah A. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Pain. *Biomol Heal Sci J.* 2019;2(2):129.
- Zheng CJ, Van Drunen S, Egorova-Brumley N. Neural correlates of co-occurring pain and depression: an activation-likelihood estimation (ALE) meta-analysis and systematic review. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):1–16.
- Roughan WH, Campos AI, García-Marín LM, Cuéllar-Partida G, Lupton MK, Hickie IB, et al. Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Front Psychiatry.* 2021;12(April):1–13.
- Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry.* 2020;11(October).
- BEHAVIORAL ASSESMENT OF THE PERIPHERAL NEUROPATHIC PAIN MODEL: RAT WITH CCI (CHRONIC CONSTRICTION INJURY).
- Seth B, de Gray L. Genesis of chronic pain. *Anaesth Intensive Care Med [Internet].* 2016;17(9):431–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.06.011>
- Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain : a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth [Internet].*

- 2019;123(2):e273–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
18. Grünenwald I, Kaluza AJ, Schultze M, van Dick R. Stress Mindset and Social Identification in Chronic Pain Patients and Their Relationship to Coping, Well-Being & Depression. *J Clin Psychol Med Settings* [Internet]. 2022;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10880-022-09883-8>
 19. Kim S, Lee J, Boone D. Protective and Risk Factors at the Intersection of Chronic Pain, Depression, Anxiety, and Somatic Amplification: A Latent Profile Approach. *J Pain Res*. 2022;15:1107–21.
 20. NCCN. Adult Cancer Pain Guidelines. Guidelines. 2016;
 21. Ammitzbøll N, Arendt-Nielsen L, Bertoli D, Brock C, Olesen AE, Kappel A, et al. A mechanism-based proof of concept study on the effects of duloxetine in patients with painful knee osteoarthritis. *Trials*. 2021;22(1):1–11.
 22. van den Driest JJ, Schiphof D, Koffeman AR, Koopmanschap MA, Bindels PJE, Bierma-Zeinstra SMA. No Added Value of Duloxetine in Patients With Chronic Pain due to Hip or Knee Osteoarthritis: A Cluster-Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(5):818–28.
 23. Murnion BP. Neuropathic pain: Current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr*. 2018;41(3):60–3.
 24. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther* [Internet]. 2017;6(S1):35–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40122-017-0087-0>
 25. Kessler TL, Brooks KG. Treatments for neuropathic pain. *Clin Pharm*. 2017;9(12):1–16.
 26. Practice C. Neuropathic pain – pharmacological management The pharmacological management of neuropathic pain in adults in. NICE clinical guideline 173. <http://guidance.nice.org.uk/CG173>. 2013.
 27. Lisinski A, Hieronymus F. Item-based analysis of the effects of duloxetine in depression : a patient-level post hoc study. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019;(September). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0523-4>
 28. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2019;23(4):660–8.