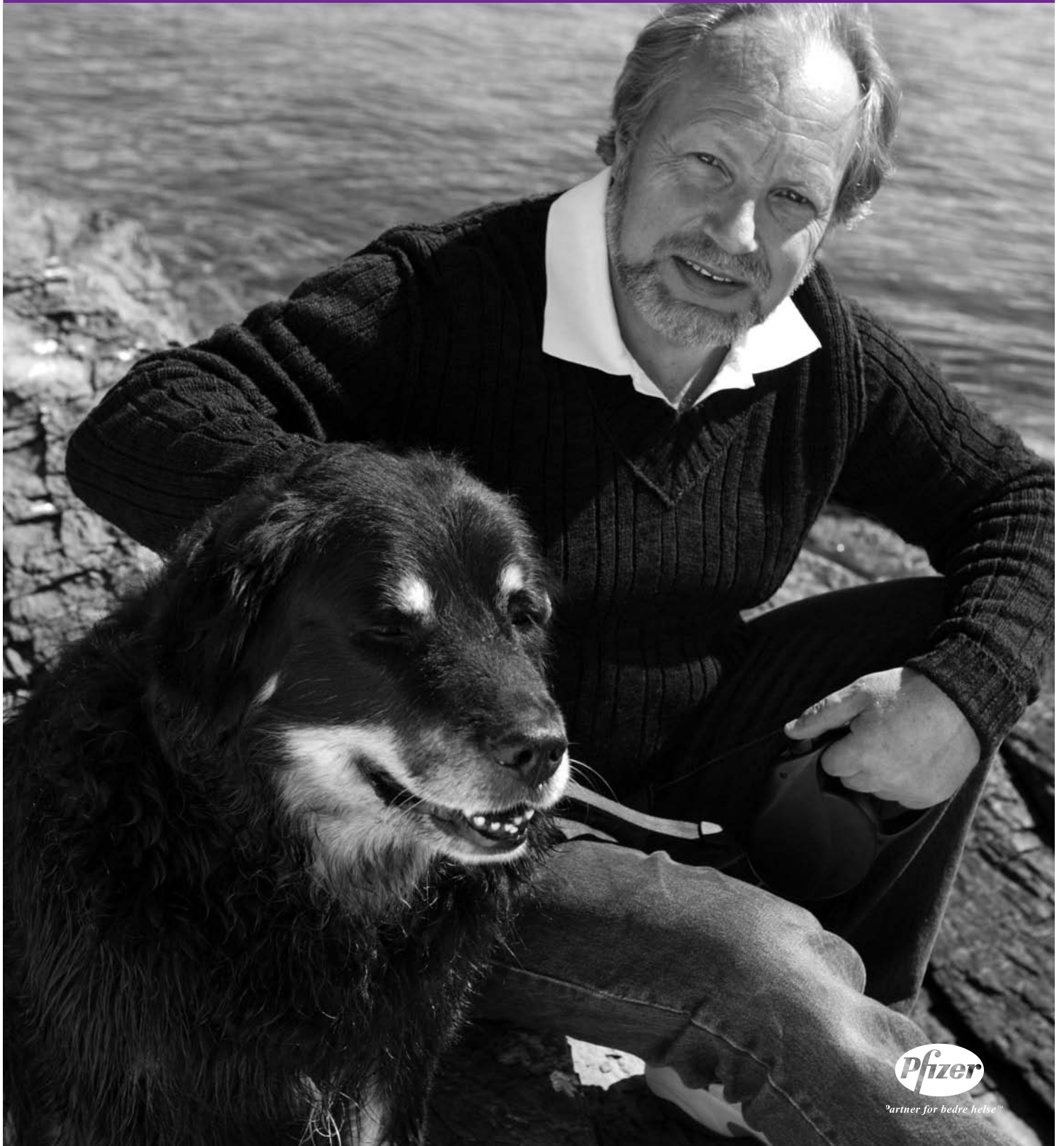


smertefokus

Et fagblad om smerte nr. 3 – 2008



Pfizer

Partner for bedre helser

INNHOOLD:

SIDE 3

Beste nakkebehandling – finnes den?

Identifying the Best Treatment Among Common Nonsurgical Neck Pain Treatments

Spine 2008; 33: 184-191

SIDE 4

Placebo – en oversikt

Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought

Annu Rev Psychol 2008; 59:565-90

SIDE 6

Radiofrekvens denervering av sideledd i nakkevirvelsøylen gir langvarig lindring av smerter i nakken med utstråling subocciputalt, til skuldre, eller rygg.

Kirpalani D, Mitra R. Cervical facet joint dysfunction: A review.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2008; 89:770-774.

SIDE 8

Adrenerg stimulering forverrer termal hyperalgesi hos pasienter med nevropatisk smerte og sensitiserte C-fibre.

Schattschneider J, Scarano M, Binder A, Wasner G, Baron R.

Modulation of sensitized C-fibres by adrenergic stimulation in human neuropathic pain.

Eur J Pain 2008; 12: 517-524

SIDE 10

Kan mat påvirke smerte hypersensitivitet?

Rivat C, Richebe P, Laboureyras E, Laulin J-P, Havouis R, Noble F, Moulinoux J-P, Simonnet G.

Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity.

Pain 2007 Epub ahead of publication.

SIDE 12

EULAR (European League Against Rheumatism) evidens-baserte anbefalinger for behandling av fibromyalgia.

Norbury, TA, MacGregor AJ, Urwin J, Spector TD, McMahon SB.

Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study.

Brain 2007; 130: 4041-49.

SIDE 14

Økning av aminosyrene glutamat, glycine og arginin hos pasienter med komplekst regionalt smertesyndrom type 1 (CRPS – type 1).

F. Wesseldijk, D. Fekkes, F.J.P.M.Huygen, M. van de Heide-Mulder and F. J Zijlstra.

Increased plasma glutamate, glycine and arginine levels in complex regional pain syndrome, type 1.

Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2008; 52, No.5:688-694.

Alle henvendelser vedrørende SMERTEFOKUS rettes til:

Pfizer AS

Postboks 3

N-1324 Lysaker

Tlf: 67 52 61 00 Faks: 67 52 61 92

E-post:

lars.christian.andresen@pfizer.com

© Gjetrykk av hele eller deler av Smertefokus er ikke tillatt uten samtykke av Pfizer AS

Redaksjonsmedarbeidere:

Rae Frances Bell, Haukeland universitetssykehus

Harald Breivik, Rikshospitalet

Hilde Berner Hammer, Diakonhjemmet sykehus

Ellen Jorum, Rikshospitalet

Aage Indahl, Spesialsykehuset for rehabilitering Stavern

Lars Rustad, Sentralsykehuset i Vestfold

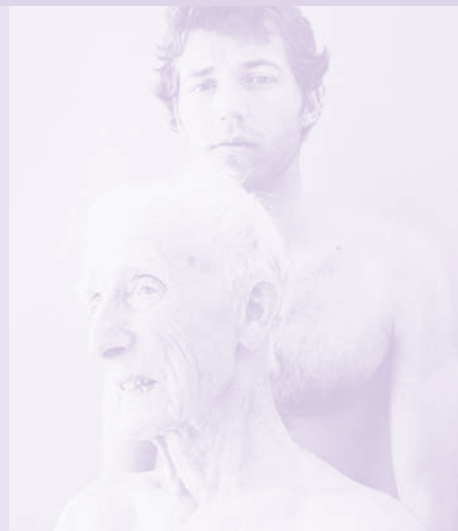
Borrik Schjødt, Haukeland universitetssykehus

Lars Christian Andresen, Pfizer AS

Grafisk produksjon: ByråserviceGruppen

Design: Lene Lehre Andersen

Foto: Richard Hauglin s. 2, 3 og 13, Pfizer s. 1, 4, 6, 7, 9, 10, 14 og 15



BESTE NAKKEBEHANDLING – FINNES DEN

Bakgrunn

NSAID, øvelser og manuell terapi er de vanligst foreskrevne behandlingene for nakkesmerter i Canada og USA. Å avgjøre hvilken behandling som er best er vanskelig fordi avveiningen mellom nyttig og skadelig effekt er komplisert, og fordi det er usikkerhet om disse effektene. En beslutningsanalysemodell ble brukt for å finne ut hva som var beste behandling av vanlige uspesifikke nakkesmerter.

Metode

Det ble bygget en beslutning-analytisk modell som fulgte en simulert populasjon med nakkepasienter. Pasientene ble utsatt for 6 ukers behandling. I modellen ble vanlige NSAID, Cox-2 NSAID, øvelser, mobilisering og manipulering evaluert. Studien tok sitt utgangspunkt i en simulert kohort av 45 år gamle individer som hadde hatt nakkesmerter i mer enn 2 uker for å gjenspeile alder og varighetsfordelingen fra tidligere kliniske studier. Vurderinger om utvikling av nakkesmerter, bakgrunnsrisiko for uheldige effekter i den vanlige befolkningen, behandlingseffekter og -risiko, og pasientpreferanser ble lagt inn i modellen. Disse data ble hentet blant annet fra kohort studier, helseregistre og høykvalitets randomiserte studier.

Resultat

Det ble ikke funnet noen vesentlige forskjeller mellom behandlingene. Forskjellen mellom den høyest og lavest rangerte behandlingen i forhold til risiko (trening, mobilisering vs. manipulasjon, NSAIDs og Coxibs) forutsagt av grunnlagsmodellen var 4.5 dager av livsutsikter og 3.4 dager kvalitetsjustert livsdager. Forskjellen mellom den høyest og lavest rangerte behandlingen forutsagt av den andre modellen var 7.3 dager kvalitetsjustert livsdager.

Konklusjon

Når målet er å maksimere livsutsikter og kvalitetsjustert livsdager er ingen av behandlingene i denne analyse klart overordnet.

Egne kommentarer

Dette er en av en rekke artikler utgitt i forbindelse med publisering av rapporten som "The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders" har utarbeidet. Denne rapporten er nyttig lesning for alle som er interessert i behandling av nakkesmerter. Imidlertid er det

utfordrende lesning da den kort og godt konkluderer med at våre teorier om nakkesmerter sannsynligvis er feile, våre undersøkelsesmetoder holder ikke mål, våre konklusjoner og diagnoser er feile og effekten av våre behandlinger usikre. Kort og godt: vi aner ikke hva vi driver med når det gjelder



vanlige nakkesmerter. Rapporten har fått bemerkelsesverdig lite publisitet og grunnen er nok at det er ingen helseaktører som kommer ut av dette med æren i behold. Forskergruppen som har arbeidet frem denne rapporten har vært bredt sammensatt av flere legespesialiteter, kiropraktorer og fysioterapeuter samt andre relevante forskere, slik at det er vanskelig å angripe rapporten. Det er kanskje best å tie den i hjel slik at vi uforstyrret kan drive videre med ting vi ikke kan?

Aage Indahl

Overlege, Spesialsykehuset for rehabilitering, Stavern

PLACEBO

– EN OVERSIKT

Tidligere var interessen for placebo konsentrert om hvordan uvirksomme tiltak kunne ha en fysiologisk effekt. Når man i dag studerer placebo rettes fokus mot pasientens psykososiale kontekst og hvilken effekt denne har på pasientens opplevelser, hjerne og kropp. Fokus har skiftet til simulering av aktive tiltak innen en psykososial kontekst. En vesentlig del av placebo-forskningen har forekommet innen smertefeltet.

Artikkelen er en gjennomgang av nyere viten om placebo-mekanismer og en oversikt over mulige implikasjoner for klinisk praksis.

Kontekstuelle faktorer

En placebo-respons kan defineres som forskjellen mellom hva som skjer uten intervensjon (naturlig historie) og responsen man ser hos en person etter administrering av en placebo. Forhold ved omgivelsene – eller kontekstuelle faktorer – antas å spille en vesentlig rolle i forhold til placeboresponsen. Dette inkluderer blant annet betinging, verbale suggesjoner og helsearbeideres atferd.

Et eksempel på betydningen av kontekstuelle faktorer er studier der man har skilt mellom *åpen* og *skjult administrasjon* av medikamentell behandling. Dersom analgetika blir administrert åpent

(synlig gjennom sprøyte) har den langt større effekt enn gjennom skjult administrering (automatisk eller skjult gjennom sprøytepumpe). Denne forskjellen reflekterer direkte placebo-effekten.

Responsens størrelse påvirkes både av *type verbal instruksjon* og av personens *tidligere erfaring*. Tre subgrupper ble gitt tre forskjellige instruksjoner, den første med minst og den siste med størst respons: (1) ingen spesifikk instruksjon, (2) instruksjon om at de fikk en effektiv eller placebo-behandling, (3) instruksjon om at de fikk en svært potent behandling. Informasjonen som gis har betydning på behandlingens effekt, sannsynligvis mediert via kognitive variabler.

Kognitive og emosjonelle faktorer

spiller en vesentlig rolle gjennom tolkning av kontekst eller av placebo. En sentral faktor synes å være *forventninger*, det vil si opplevd sannsynlighet for et visst utbytte eller effekt. Dersom man tror at et tiltak har effekt, er det vesentlig økt sjanse for at tiltaket vil ha en slik effekt. Denne effekten kan forsterkes ytterligere dersom personen har et sterkt ønske om endring. Man finner med andre størst placebo-effekt hos en person som forventer og har sterkt ønske om endring.

Grad og type av *somatisk fokus* har også betydning. Hvis forsøkspersonen blir oppfordret til å kjenne etter symptomer på bedring, ser det ut til at effekten er større. Omvendt gir fokus på mulige bivirkninger flere rapporterte negative effekter.

Placebo-respons synes å ha sammenheng med å se mulighet til å kunne føle seg vel (eller mindre dårlig), kombinert med opplevd sannsynlig symptomlette eller økt behag, og når dette assosieres med behandlinger eller medikamenter. Hvor sterkt en ønsker en forandring og hvilke forventninger en har påvirker responsen hver for seg eller i kombinasjon.

Noen reagerer mer enn andre

I studier der placebo brukes som kontrollbetingelse finner man liten gjennomsnittlig placebo-respons. Det er imidlertid en betydelig variabilitet: En gruppe placebo-respondere har forholdsvis stor placebo-respons (i refererte studier – mellom 27 og 56%). Sammenligner man aktiv behandling med placebo, er det typisk å se en gjennomsnittlig bedring på 2 poeng på en numerisk vurderingsskala fra 0-10. Undersøker man kun placeborespondere er imidlertid endringen typisk rundt 5 poeng på en skala fra 0 til 10.

Placebo, psykologiske faktorer og neurobiologi

Ved bruk av fMRI har man kunnet se på endringer i aktivitet i ulike hjernestrukturer, samtidig med administrering av placebo. Foreløpige funn tyder på en samvariasjon mellom placebo-respons og aktivitet i deler av hjernen som assosieres med angst, smerte og emosjonell vurdering.

Placebo-analgesi, opioide- og andre mekanismer

Man har også funn som tyder på at forventninger øker produksjon av endogene opioider. Denne effekten kan reverseres ved administrasjon av naloxone. Det er i tillegg vist høyere konsentrasjon av endogene opioider i cerebrospinalvæsken hos placebo-respondere enn hos ikke respondere. Placebo-respons knyttet til smerte kan med andre ord ha sammenheng med endogene opioider.

Klassisk betingning kan avstedkomme placebo-lignende responser. Klassisk betingning innebærer at man gjentatte ganger presenterer et i utgangspunktet nøytralt stimulus (BS – betinget stimulus, for eksempel en sprøyte eller en pille) samtidig med et aktivt stimulus (US – ubetinget stimulus, for eksempel et virksomt medikament i pillen eller sprøyten). Etter gjentatte administrasjoner vil det nøytrale stimulus i seg selv framkalle en fysiologisk respons som ligner responsen på det aktive stimulus. Sprøyten eller pillen gir samme fysiologiske respons, uten aktive virkestoffer.

Hos mus har man for eksempel betinget immunologiske responser til et nøytralt stimulus (sodium-sakkarin). Man har vist lignende effekter hos mennesker – ved kombinerende av aktive immunologiske medikamenter med spesielle smaker (for eksempel ananas-smak). Gjennom klassisk betingning kan man med andre ord oppnå lignende effekter som ved placebo.

Implikasjoner for kliniske studier og for praksis

Spørsmålet om bruk av placebo-respons reiser etiske problem-

stillinger. I klinisk praksis er det uetisk å forlede pasienten til å tro at man får aktiv behandling, når man administrerer en inaktiv substans. Imidlertid vet vi fra studier av placebo-respons en del om faktorer som kan bidra til å styrke effekten av behandlingen som gis, og dette må man kunne nytte i større grad.

I kliniske studier bør man være svært nøye med hensyn til placebo-responser. Undersøkelser har vist at forsøkspersonenes responser kan forsterkes ved hvorvidt de tror de er i gruppen som får aktiv behandling, men også hvis de har stor tro på behandlingen som utprøves. Forsøkspersoner bør med andre ord spørres om hvilken gruppe de tror de er fordelt til, og hvilke forventninger de har til behandlingen – slik at disse faktorene kan tas hensyn til i vurdering av effekt.

Konklusjon

I forståelsen av placebo-effekten er fokus flyttet fra uvirksomt innhold i en fysisk placebo, og til den totale simuleringen av terapeutiske intervensjoner. Gjennom forskning er det identifisert mange placebo-responser som sannsynligvis er drevet av ulike psykologiske og neurobiologiske mekanismer, og som er avhengig av i hvilken kontekst placebo gis. Vi er langt unna full forståelse av sammenhengen mellom identifiserte psykologiske variabler og underliggende neurobiologiske forhold. Det er imidlertid beskrevet visse emosjonelle og kognitive faktorer og en rekke biokjemiske og nevroanatomiske faktorer som bidrar til placebo-responser.

Økt kunnskap om dette har gitt muligheter til å se på etisk forsvarlige måter å utnytte mekanismene i klinisk praksis.

Egne kommentarer

Forståelsen av placebo-fenomener har beveget seg fra det mystiske, uforklarlige eller forstyrrende ved at noe som ikke virker har en effekt, og til fokus på kontekstuelle, psykologiske og biologiske faktorer som samhandler. Vi vet at placebo-respons har opphav i en rekke forskjellige mekanismer, og at det ikke er ett avgrenset fenomen. Så omfattende er beskrivelsene av placebo, at det er problematisk å samle det hele i ett begrep. Det er foreslått å kalle det kontekst-sensitive endringer, men det er en formulering som ikke i stor nok grad ivaretar involverte psykologiske og fysiologiske prosesser.

Økt kunnskap om placebo-mekanismer gjør det mulig å foreslå forsvarlige og etisk holdbare måter å benytte fenomenet. Ta for eksempel kunnskapen om at forventninger til effekt og tiltro til behandlingen øker placebo-respons. Oversatt til en klinisk virkelighet betyr det at man ved å ha en god relasjon til pasienten, legge fram behandlingen på en måte som styrker tillit og tiltro, og nøye gir tilbakemelding om forhold som tyder på effekt, vil bidra til at behandlingen faktisk får bedre effekt. Placebo-forskningen understreker mulighetene til å styrke behandlings-effekt ved bruk av effektive psykologiske og sosiale faktorer, herunder vektlegging av en god behandlingsrelasjon.

Borrik Schjødt

Psykolog, Smerteklinikken, Haukeland Universitetssykehus

Radiofrekvens denervering av sideledd i nakkevirvelsøylen gir langvarig lindring av smerter i nakken med utstråling subocciputalt, til skuldre, eller rygg.

Kirpalani D, Mitra R. Cervical facet joint dysfunction: A review. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2008; 89:770-774.

Dette er en oversikt over litteraturen som omhandler patofysiologi, klinikk, diagnose og behandling av artrogene nakke-smerter utgått fra facett-ledd (sideledd) i nakkevirvelsøylen. De fant 45 artikler og et lærebok kapittel av tilfredsstillende kvalitet.

Mellom 1/4 og 2/3 av alle aksial nakkesmerter utgår fra cervikale facettledd (arthros zygoapophyseales). Lignende smerter kan komme fra spinalstenose eller degenerasjon (ruptur/prolaps) i mellomvirvelskiver.

Diagnosen

Smertene sitter sentralt i nakken med utstråling subocciputalt, til skulder eller rygg. Kliniske særtrekk ved slike artrogene smerter i nakkeregionen finnes ikke. Heller ikke ved undersøkelse av en erfaren fysioterapeut er det mulig å stille riktig diagnose. CT eller

MR undersøkelser vil utelukke annen (alvorlig) patologi – e.g. metastaser, fraktur, abscess. Diagnosen kan fastslås med rimelig sikkerhet bare ved å gjøre røntgenveiledete diagnostiske blokader av mediale gren av ramus dorsalis til spinalnerven over og under leddet. Blokaden skal helst gjøres dobbelt blindt med lokal anestesi med kortvarig virkning (lidokain) eller lengre varende virkning (bupivakain).

Patofysiologi

Sideleddene er synoviale ledd med fibrøs kapsel og leddmenisk. De er rikelig innervert fra de mediale grenene av de bakre grener av de spinale nerver over og under leddets nivå. Smerter oppstår etter traumer eller degenerative forandringer i leddene. Hyperekstensjon-fleksjons-traumer kan dels overstrekke leddkapsler, dels komprimere leddflater. Fra 30-40 årsalderen er det



vanlig med degenerative forandringer i leddbrusk ("tynnslitt" leddbrusk) og benvev (utvekst og deformiteter), men de fleste med slik aldersrelatert "slitasje" har ingen smerter.

Behandling

Analgetika, fysioterapi, manipulering av ryggspylen er ikke dokumentert å ha effekt. Intraartikulær injeksjon av depotsteroider og lokalanestesi gir bare kortvarig effekt. Det er dokumentert i dobbelblindete, randomiserte forsøk at radiofrekvens nevrolyse av nervegrenene til leddet med temperatur opp til 80 grader C i 60-90 sekunder gir smertelindring som varer i flere måneder til ett år. Såkalt pulset radiofrekvensbehandling med temperatur opp til 42 grader C gir effekt som varer i gjennomsnitt 4 måneder. Denne metoden er ikke dokumentert med kontrollerte studier.

Egne kommentarer

Radiofrekvensbehandling er effektiv, men er bare indisert når spesifikk, røntgenveiledet, blokada med lokalanestesi lindrer pasientens nakkesmerter. Uten sikker diagnose, er denne behandlingen ikke indisert: Risiko for komplikasjoner er liten, men ikke neglisjerbar fordi de anatomiske forhold er komplekse og særdeles viktige strukturer kan skades om radiofrekvensnålen treffer andre strukturer enn den mediale gren av bakre gren av spinalnerven.

Harald Breivik

Universitetet i Oslo, Anestesiavdelingen, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF



Bakgrunn

Flere dyremodeller har vært benyttet til å undersøke en mulig sammenheng mellom det sympatiske nervesystem og smerte ved nerveskade. Resultatene har ikke vært entydige, men har stort sett vist at sympatisk intervensjon (kirurgisk sympatektomi) kan påvirke distinkte deler av nevropatisk smerte som for eksempel mekanisk og termal hyperalgesi.

Man regner med at den kroniske konstriksjonsskademodellen på dyr tilsvarer kliniske nerve-entrapment tilstand som for eksempel canalis carpi syndrom. Selv om smerte er et framtrедende symptom hos pasienter med nerve-entrapment, er det ikke kjent om det sympatiske nervesystem bidrar til generering av spontan smerte eller spesielt varme hyperalgesi hos disse pasienter.

Metode

Pasienter med lesjon av nervus medianus som følge av en kronisk nervekompresjon (canalis carpi syndrom) ble spurt om å delta i studien. Pasienter med en nevrofysiologisk bekreftet diagnose ble inkludert dersom de hadde symptomer tydende på nevropatisk smerte innenfor innervasjonsområdet til den affiserte nerven. Pasientene hadde vært uten smertestillende medikasjon minst 24 timer før eksperimentet. Ti friske frivillige deltok som kontroller. Termotest ble utført på pekefinger, bilateralt hos pasientene og unilateralt hos de friske kontrollene. Alle fire termale terskler ble målt, det vil si varme- og kuldedeteksjon, samt varme- og kuldesmerte. Areal av både allodyni til lett berøring og punktatt hyperalgesi ble målt ved hjelp av vonFrey hår og lett børsting av huden. Hvis stimuleringen ga smerte, ble intensiteten målt ved en numerisk skala fra 0-10.

En viktig del av studien var å undersøke hvordan en generell sympatisk aktivering kunne endre smerte-parametre. Sympatisk aktivering eller hemning ble oppnådd ved å endre temperaturen i ekstremitetene. Pasientene lå i en termisk drakt hvor temperaturen i sirkulerende vann kunne endres mellom 12°C og 50°C. Høy sympatisk aktivitet hos personen ble definert som et fall av hudtemperatur under 26°C under avkjøling og lav sympatisk aktivitet som en økning av hudtemperaturer til verdier over 35°C under oppvarming.

I tillegg utførte man iontoforese av enten noradrenalin (0.1 %) eller placebo (0.9 % saltvann) på palmarsiden av pekefinger.

Klinisk undersøkelse og nevrofysiologi ble utført i løpet av den første undersøkelsesdagen. Under undersøkelse nr. 2 ble det utført kvantitative sensoriske tester samt vurdering av smerte-tilstand og sympatisk aktivering ved hjelp av kroppskjøling. Forandringer i spontan og provosert smerte ble målt, både ved sympatisk aktivering (kjøling) og hemming (oppvarming). Lokal hudtemperatur på test-stedet ble holdt konstant på 35°C. Under et tredje besøk, ble forandringer i spontan og provosert smerte målt før og etter iontoforese av noradrenalin eller placebo.

Resultat

Tyve pasienter deltok i studien (7 menn og 13 kvinner). Alle pasientene klaget over smerte og smertefulle parestesier innen innervasjonsområdet for nervus medianus. Gjennomsnittlig varighet av nevropatisk smerte var 21.5 måneder. Varme-deteksjonsterskel var signifikant høyere på den affiserte siden sammenlignet med den uaffiserte. Det ble ikke påvist signifikant endring i kulde- eller kuldesmerteterskel. Mekanisk allodyni eller punktatt hyperalgesi var ikke tilstede hos noen av pasientene. Pasientene ble videre inndelt i to grupper, de som hadde varme-hyperalgesi og de som ikke hadde varme-hyperalgesi. Nødkjøling av hele kroppen førte ikke til mekanisk allodyni eller punktatt hyperalgesi. Det ble ikke rapportert noen signifikant forandring av spontan smerte. Varme-deteksjonstersklene ble ikke endret av øket vasokonstriktor aktivitet i noen av gruppene. Det var en tendens til økning av varme-smertetersklene. Applikasjon av noradrenalin ga ingen endring av spontan smerte. Mekanisk allodyni eller hyperalgesi ble heller ikke observert. Iontoforese av noradrenalin ga en senkning av varmesmerteterskel i begge grupper. Denne senkningen var signifikant høyere hos pasienter som hadde en varme-hyperalgesi i utgangspunktet.

Diskusjon

Adrenerg stimulering påvirket ikke spontan smerte eller mekanisk eller termal hyperalgesi. I den subgruppen av pasienter som hadde en varme-hyperalgesi i utgangspunktet, ble det imidlertid funnet en forverring av termal varme-smerte ved både farmakologisk adrenerg og fysiologisk sympatisk stimulering. Den farmakologiske effekten er tenkt formidlet via alpha-1 og alfa-2 receptorer. Fordi det var en klar effekt av noradrenalin på varme-smerte tersklene hos de som hadde en varme-hyperalgesi i utgangspunktet, vil en tenke seg at det er en øket sensitivitet til adrenerg stimulering i de tilfelle hvor det allerede har intrådt en perifer sensitisering (varme-hyperalgesi).

Egne kommentarer

Dette er, som vanlig for denne forskergruppen, en vel gjennomtenkt, grundig og elegant studie. Det er interessant at de påviser en sammenheng mellom det sympatiske nervesystem og smerte. Sammenhengen er der åpenbart, og vi trenger flere ulike studier som kan belyse dette nærmere. Undertegnede stiller seg likevel tvilende til valg av pasientgruppe. Canalis carpi syndrom er ikke den tilstand som man i første rekke ville forbinde med verken perifer nervøs sensitisering eller sympatikus-mediert smerte. Pasientene har smerte ut i innervasjons-området for nervus medianus, men de har ikke verken allodyni for lett berøring eller punktatt hyperalgesi, hvilket er svært vanlig ved nevropatisk smerte. Spørsmålet er om denne pasientgruppen har en nevrogen og ikke en nevropatisk smerte. Man kunne tenke seg at funnene i denne studien hadde blitt tydelige dersom de hadde valgt en gruppe med mer uttalt nevropatisk smerte eller også kompleks regionalt smertesyndrom.

Ellen Jørum

Overlege, klinisk nevrofysiologi, Neurologisk avdeling, Rikshospitalet

Adrenerg stimulation forverrer termal hyperalgesi hos pasienter med nevropatisk smerte og sensitiserte C-fibre.

Schattschneider J, Scarano M, Binder A, Wasner G, Baron R. Modulation of sensitized C-fibres by adrenergic stimulation in human neuropathic pain.
Eur J Pain 2008; 12: 517-524





Kan mat påvirke smerte hypersensitivitet?

Rivat C, Richebe P, Laboureyras E, Laulin J-P, Havouis R, Noble F, Moulinoux J-P, Simonnet G. Polyamine deficient diet to relieve pain hypersensitivity
Pain 2007 Epub ahead of publication.

Målsetning

NMDA reseptoren er sentral for utviklingen og vedlikehold av smertehypersensitivitet. NMDA reseptor antagonister har ubehagelig bivirkninger og brukes sjeldent til langtidsbehandling.

Polyaminer (spermin, putrescin og spermidin) modulerer NMDA reseptor funksjon og fasiliterer smerte hypersensitivitet. Polyaminer tilføyes kroppen i kostholdet og via bakteriell metabolisme i tarmen. I denne dyrestudien har man undersøkt effekten av en polyamin fattig (PD) kost i en rekke smertemodeller.

Metode

Dobbeltblind studie hvor rottene i testgruppen fikk syntetisk kost med lavt innhold av polyaminer (< 10 µg/kg av kost) og fritt tilgang til neomycin supplert drikkevann. Rottene i kontrollgruppen fikk normal kost og drikkevann. Følgende smertemodeller ble undersøkt: inflammatorisk smerte (carrageen), smerte etter incisjon, monoartritt, nevropati, opioid- induisert hyperalgesi, og ikke-nociceptiv stress.

Resultater

Det var ingen forskjell i vekt mellom rotter som fikk vanlig kost og rotter som fikk PD kost. PD kost reduserte langvarig hyperalgesi forårsaket av inflammasjon eller incisjon, spesielt hos dyr behandlet testdagen med fentanyl. PD-kost forbygget langvarig hyperalgesi etter annen-gangs inflammasjon 7 dager etter den første. PD-kost reverserte smertehypersensitivitet i forbindelse med monoartritt eller nevropati og reverserte morfintoleranse. Det ble ikke påvist bivirkninger ved PD-dietten. Forfatterne foreslår at PD-diett kan være et potensielt effektivt og trygt tillegg til pre-emptive analgesi, med målsetning bedre postoperativ smertelindring, og for å forbygge at akutt smerte blir kronifisert.

Egne kommentarer

WHO har påpekt følgene av globale endringer i kosthold som har skjedd i løpet av siste delen

av 20 århundre, og sammenhengen mellom kostholdsendringer og kroniske lidelser (1). Også innenfor smertemedisin er det økende fokus på temaet mat og smerte. Et godt kosthold er grunnleggende mtp nervesystemets behov for essensielle aminosyrer f. eks. tryptofan, vitaminer med mer. Det er velkjent at vitamin B mangel kan gi smertefull polynevropati, mens det er kanskje mindre kjent at vitamin D mangel kan gi muskel- og skjelettsmerter. Spisevaner kan også være av betydning- for eksempel kan uregelmessige spising utløse spenningshodepine. Etter min mening bør kostholdskartlegging inngå i anamneseopptak vedr. pasienter med vanskelige smertetilstander (2). Det som nå er nytt er at det fokuseres på kostholdsintervensjoner. Det er foreløpig lite klinisk dokumentasjon. Vedrørende PD-dietten finnes noen små observasjonsstudier hos menn med metastaserende ca. prostatae som rapporterer mindre smerte, redusert morfinbruk og økt livskvalitet (3,4). Studiene viser at dietten er godt tolerert og lett å følge over tid (4). Det trengs kontrollerte kostholdsintervensjoner med større antall pasienter før en kan trekke konklusjoner vedrørende effekten av PD-dietten i klinikken.

Rae Frances Bell

Seksjonsoverlege, Smerteklinikken, Haukeland Universitetssykehus

1. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series; 196, Geneva, 2003.
2. Bell RF. Food and pain: should we be more interested in what our patients eat? Editorial. Pain 2007; 129:5-7
3. Cipolla B, Guille F, Moulinoux J-Ph. Polyamine reduced diet in metastatic hormone-refractory prostate cancer patients. Biochem Soc trans 2003; 31:384-387
4. Cipolla BG, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine contents in current foods: a basis for polyamine reduced diet and a study of its long term observance and tolerance in prostate carcinoma patients. Amino Acids 2007; 33:203-212

EULAR (European League Against Rheumatism)

evidens-baserte anbefalinger for behandling av fibromyalgia.

EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome.

Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JAP, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH.

Bakgrunn

Fibromyalgi (FM) er en hyppig forekommende tilstand med kronisk generaliserte smerter, redusert smerteterskel, hyperalgesi (økt smerteopplevelse ved smertefulle stimuli) og allodyni (smerteopplevelse ved stimuli som normalt ikke er smertefulle). Tilleggsymptomer inkluderer fatigue, depresjon, angst, søvnforstyrrelser, hodepine, migrene, irriterbar tarm, diffuse magesmerter og pollakisuri. Selv om en ikke kjenner den eksakte patogenesen, ser det ut til at pasientene har perifer og sentral hypereksitabilitet på spinalt og hjernestamme-nivå, endret smerteopplevelse og somatiseringstendens.

Metode

19 eksperter fra 11 europeiske land deltok i denne oversiktsstudien. Alle tilgjengelige databaser ble benyttet for å lete opp studier på FM ved bruk av søkeordene: "fibromyalgia", "treatment or management" og "trial" med inklusjon av studier publisert inntil slutten av 2005. En krevde bruk av ACR 1990 kriteriene for FM. Tidligere oversiktsartikler hadde identifisert to hovedutfallsmål; smerte bedømt ved visuell analog skala (VAS) og funksjon bedømt ved bruk av "fibromyalgi impact questionnaire" (FIQ), og disse to utfallsmålene ble krevd ved vurdering av utførte studier. Grad av effekt ble vurdert som liten, middels eller stor. Det var stor variasjon i utfallsmål i studiene, og dataene kunne ikke samles for å lage meta-analyser. I stedet ble studiene klassifisert i henhold til om de var randomiserte og blindede, med følgende rang-

ordning: 1. Randomiserte, dobbeltblinde studier, 2. Randomiserte, blindet, "crossover" studier, 3. Randomiserte, enkel blindet studier, 4. Randomiserte, åpne studier/ikke-randomiserte enkelt blindet og 5. Ikke-randomiserte, åpne studier. Anbefalingene bygget på resultater fra studiene, men ved få/manglende studier, ble temaene diskutert og stemt over i plenum for å oppnå enighet.

Resultater

I det primære søket ble 508 studier identifisert, mens 146 studier ble funnet å tilfredsstille kriteriene, og av disse var det 39 med farmakologiske og 59 med ikke-farmakologiske intervensjoner. Gruppens anbefalinger (basert på styrke; A: Høyeste grad av evidens (randomiserte, dobbeltblinde studier) til D: "Expert opinion" (der det var manglende studier, men hvor erfaring og teoretisk bakgrunn ga holdepunkt for ekspertenes oppfatninger).

Generelle anbefalinger

- Full forståelse av FM krever omfattende vurdering av smerte, funksjon og psykososial sammenheng. FM må oppfattes som en kompleks og heterogen tilstand hvor det er en unormal smerte-prosessering og andre sekundære tilstander (D).
- Optimal behandling krever en multidisiplinær tilnærming i samråd med pasienten, med en kombinasjon av ikke-farmakologisk og farmakologisk behandling, vurdert på bakgrunn av smerteintensitet, funksjon og assosierte tilstander slik som depresjon, fatigue og søvnforstyrrelser, (D).



Ikke-farmakologisk behandling

- Varmtvannsbehandling med eller uten trening er effektivt ved FM (B).
- Individuelt tilpassede treningsprogrammer, inkludert aerob trening og styrketrening, kan være fordelaktig for noen pasienter med FM (C).
- Andre behandlinger slik som avspenning, rehabilitering, fysioterapi og psykologisk støtte kan bli benyttet, avhengig av behovet hos den enkelte pasient (C).
- Kognitiv adferdsbehandling kan være fordelaktig for noen pasienter med FM (D).

Farmakologisk behandling

- Tramadol anbefales for behandling av smerte ved FM (A).
- Antidepressive medikamenter: Amitriptylin, fluoxetin, duloxetin, milnacipran, moclebemid og pirlindol, reduserer smerte og vil ofte forbedre funksjonen, og anbefales derfor i behandlingen av FM (A).
- Tropisetron, pramipexol og pregabalin reduserer smerte og anbefales i behandlingen av FM (A).
- Enkle analgetika slik som paracetamol, og svake opioider kan vurderes ved behandlingen av FM, men steroider og sterke opioider er ikke anbefalt (D).

Diskusjon

Disse EULAR anbefalingene er basert på ekspert-meninger samt forandringer i smerte (VAS) og funksjon (FIQ) i kliniske studier. De behandlingene som ble anbefalt, hadde fra medium til høy grad av effekt. Positiv effekt i andre utfallsmål ble ikke vurdert i denne oversiktsartikkelen, og heller ikke hvis smerte eller funksjon ble målt på annen måte enn VAS og FIQ. Dermed ble mange studier ekskludert. Den store variasjonen i utfallsmål, rapporteringen av resultatene og inadekvat metodekvalitet hindret muligheten for å lage en meta-analyse (summering av data for å få større grupper). Dette var årsaken til at det var vanskelig å lage strengt evidens-baserte anbefalinger i denne oversiktsartikkelen.

Egne kommentarer

FM er et syndrom som mange fastleger møter i sin hverdag, og det er derfor prisverdig at EULAR har forsøkt å lage evidensbaserte anbefalinger. Imidlertid er denne oversiktsartikkelen preget av at det ikke er utført så mange gode studier på FM. De har angitt at disse retningslinjene må oppdateres hvert 5. år. Forhåpentligvis har det innen den tid blitt publisert studier som gir ytterligere kunnskap om behandling av denne pasientgruppen som har så stor grad av plager.

Hilde Berner Hammer

Overlege, Diakonhjemmet sykehus, Revmatologik avdeling

Bakgrunn

Komplekst regional smertesyndrom (complex regional pain syndrome CRPS - type1) er en sykdom som gir alvorlige smerter i en ekstremitet, ofte etter et traume eller kirurgi. I tillegg til smerter er CRPS1 karakterisert av sensoriske og autonome tegn (endring i hudtemperatur, ødemer, hyperalgesi, allodyni). I kronisk fase kan man se trofiske forandringer i hud og negler i tillegg til kontrakturer i muskulatur. CRPS1 kan være svært vanskelig å behandle og er ofte en invalidiserende tilstand.

Alle symptomer og tegn kan tyde på en lokal nevrogen inflammasjon. Denne inflammasjonen kan forklares med dannelse av neuropeptider eller proinflammatoriske cytokiner. I tillegg har flere studier vist at pasienter med CRPS1 kan ha nytte av NMDA-reseptor antagonist hvilket har blitt tolket som ulike aminosyrer (som glutamate og glycine) spiller en rolle i patofysiologien ved CRPS1.

Det har også vært diskutert om ischemi har en betydning i utviklingen av dette smerte-syndromet. Det er nylig vist en ubalanse i endotel-derivert endothelin-1 og NO i CRPS1. Dette kan skyldes aktivering av endothel-celler eller glatt muskulatur som produserer proinflammatoriske cytokiner eller kan det skyldes endringer i arginin nivået.

Målet for denne studien var å undersøke plasmakonsentrasjonen av en rekke aminosyrer for å se om disse endret seg spesifikt hos pasienter med CRPS1. Plasmakonsentrasjonen i pasientgruppen ble sammenlignet med en kontrollgruppe som var sammenfallende / matchet i forhold til alder og kjønn.

Metode

64 pasienter med CRPS1 i en ekstremitet ble rekruttert til studien. De fleste var i en tidlig kronisk-fase av sykdommen (gjennomsnittelig sykdomsvarighet 34,7 måneder). Diagnosen CRPS1 var stilt med bakgrunn i anamnese, symptomer og tegn og fysisk undersøkelse. Kontrollgruppen bestod av 51 friske mennesker, alders- og kjønnsmatchet.

Det ble målt plasmakonsentrasjon av 16 ulike aminosyrer hos pasientene med CRPS1 og hos kontrollgruppen. Hos CRPS1-pasientene ble det tatt blodprøve i affisert ekstremitet og på kontralateral side. Dette for eventuelt å få frem hvis det var en lokal forskjell i produksjon av aminosyrer.

For å undersøke smerteintensitet ble det brukt VAS, McGill Pain Questionnaire og livskvalitetsmålinger (SCL-90).

F. Wesseldijk, D. Fekkes, F.J.P.M.Huygen, M. van de Heide-Mulder and F. J Zijlstra.
Increased plasma glutamate, glycine and arginine levels in complex regional pain syndrome, type 1.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2008; 52, No.5:688-694.

ØKNING AV AMINOSYRENE GLUTAMAT, GLYCINE OG ARGININ HOS PASIENTER MED KOMPLEKST REGIONALT SMERTESYNDROM TYPE 1 (CRPS – TYPE 1)





Resultater

Plasmakonsentrasjon av aminosyrene målt hos CRPS1-pasientene viste ingen forskjell på prøver tatt i affisert ekstremitet eller på kontralateral side. Det ble funnet signifikante forskjeller på aminosyrenivåer hos CRPS1-pasientene sammenliknet med kontrollgruppen. De aminosyrene som skilte seg mest ut var glutamat, glutamin, arginin, taurine, serine og glycine. Korrelasjoner mellom disse 6 aminosyrene ble også undersøkt og det ble funnet en invers korrelasjon mellom glutamat og glutamine i pasientgruppen, men ikke i kontrollgruppen.

Det ble også utført en analyse på om sykdomsrelaterte medikamenter kunne påvirke aminosyrenivåene. Ingen korrelasjon ble funnet.

Smerteintensitet hos CRPS1 pasientene korrelerte ikke til aminosyrenivået i plasma. SCL-90 score var lik i begge gruppene.

Konklusjon

Studien viste stor forskjell i plasmakonsentrasjonen av glutamat, arginin, glycine og taurine, mellom CRPS1-pasientene og i kontrollgruppen. Dette kan tyde på at både arginine-NO systemet i endothelet og NMDA-reseptor systemet er involvert i CRPS1. Om blodprøven ble tatt i affisert ekstremitet eller på kontralateral side hadde ingen betydning. Nivået av aminosyrene korrelerte ikke med de subjektive parametre på smerteintensitet (VAS), psykologiske tester (McGill) og livskvalitetsmålinger SCL-90).

Egne kommentarer

CRPS1 er en lidelse som gir alvorlige invalidiserede smerter. Behandlingen er vanskelig og mye tyder på at jo tidligere man kommer til med smertebehandling desto bedre er prognosen. Derfor bør pasienter med klar CRPS1 bli prioritert på smerteklinikkene i Norge.

Denne og kommende studier kan avdekke de patofysiologiske mekanismene og at vi ut i fra dette kan komme frem til effektive behandlingsformer for denne hardt rammede pasientgruppen.

Lars Rustad

Klinikkssjef, Klinikk Medisinsk service. Sykehuset i Vestfold.



I N N H O L D

S M E R T E F O K U S 3 / 2 0 0 8

Ref. nr.: E2008-0044

SIDE 3

Beste nakkebehandling – finnes den?

SIDE 4

Placebo – en oversikt.

SIDE 6

Radiofrekvens denervering av sideledd i nakkevirvelsøylen gir langvarig lindring av smerter i nakken med utstråling subocciputalt, til skuldre, eller rygg.

SIDE 8

Adrenerg stimulering forverrer termal hyperalgesi hos pasienter med nevropatisk smerte og sensitiserte C-fibre.

SIDE 10

Kan mat påvirke smerte hypersensitivitet?

SIDE 12

EULAR (European League Against Rheumatism) evidens-baserte anbefalinger for behandling av fibromyalgia.

SIDE 14

Økning av aminosyrene glutamat, glycine og arginin hos pasienter med komplekst regionalt smertesyndrom type 1 (CRPS – type 1).