

**Staffan Arnér**, docent, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, multidisciplinärt smärtcentrum, Karolinska sjukhuset, Stockholm ([staffan.arners@ks.se](mailto:staffan.arners@ks.se))

**Björn Meyerson**, professor emeritus, neurokirurgiska kliniken, multidisciplinärt smärtcentrum, Karolinska sjukhuset, Stockholm

## Skilj på smärta och smärta!

**En förutsättning för val av rätt behandling är att smärtgenererande mekanismer differentieras**

II WHO:s välkända s k analgetikastege, som utvecklades redan i början av 1980-talet, har varit av stor betydelse bl a för att legitimera bruket av opioider som behandling av i första hand cancerrelaterad smärta [1]. Den speglar dock en syn på smärta som en entitet – »smärta som smärta« – trots att den är tillämplig huvudsakligen för rent nociceptiva smärttillstånd, medan exempelvis neuropatisk smärta kräver en helt annan behandlingsstrategi.

Därför finns ett stort behov av att den gamla analgetikastegegen revideras. Med ökande kunskap om patofysiologin vid olika typer av smärta har det med rätta hävdats att den ideala behandlingen, såväl farmakologisk som icke-farmakologisk, måste anpassas till de individuella smärtgenererande mekanismerna. Detta kräver i sin tur en mekanismbaserad smärtklassifikation som ersättning för den gängse smärtdiagnostiken, som är syndrom- och organbaserad [2].

### Pålitliga mätmetoder saknas

Dessvärre har vi ännu ej pålitliga metoder och verktyg för att klarlägga och särskilja olika patofysiologiska mekanismer, t ex perifer och central sensitisering. Det finns skäl att i detta sammanhang nämna den metod som utarbetats av pionjären Ulf Lindblom för kvantitativ undersökning av somatosensorisk funktion (QST), något som är av stor betydelse vid analys av neuropatiska smärttillstånd [3]. Utveckling av förfinade analysmetoder och behandlingar är dock en långsiktig målsättning.

I dagens läge måste vi därför i praktiken som regel nöja oss med en förhållandevis grov differentiering mellan nociceptiva, perifera och centrala neuropatiska samt psykogena smärttillståndsmekanismer [4]. Vi har ofta även möjlighet att identifiera sympatikusrelaterade smärtkomponenter.

### Smärta är ingen entitet

Tyvärr är det ofta alltför vanligt att smärta behandlas ensartat och som en entitet. Detta är särskilt uppenbart i läkemedelsföretagens lansering av ny analgetika, som således presenteras som lämpliga för behandling av smärta i allmänhet, endast specificerad med hänsyn till intensitet: lätt, måttlig och svår smärta! Det finns skäl att påminna om att inte ens den

### SAMMANFATTAT

Behandlingsstrategin vid alla smärttillstånd bör relatera till smärtans mekanismer, inte till sjukdomsdiagnosen.

Det rutinmässiga bruket av WHO:s analgetikastege bör ifrågasättas, eftersom den endast relaterar till smärtans intensitet och är relevant huvudsakligen för nociceptiva smärtmekanismer, medan neuropatiska mekanismer bör behandlas annorlunda.

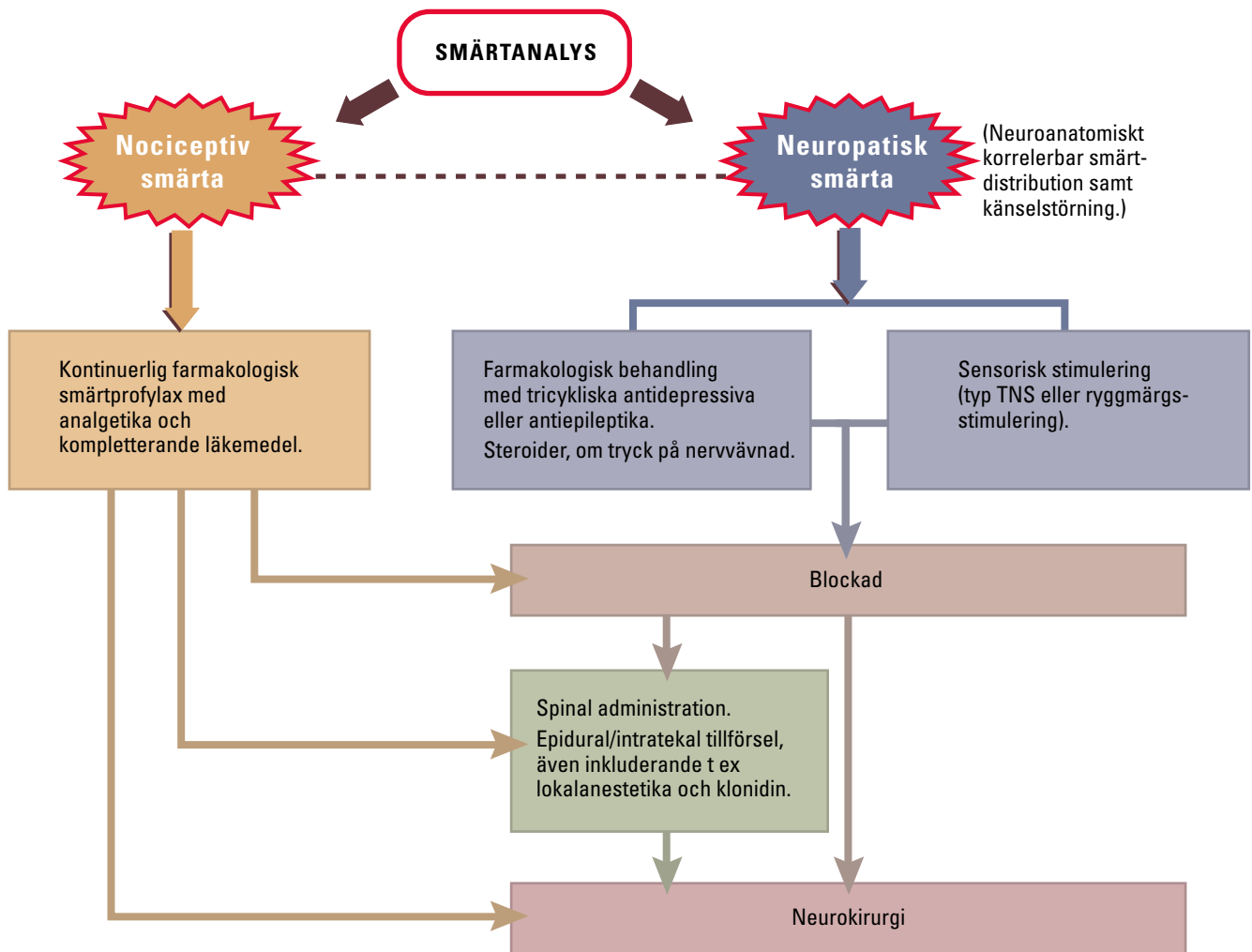
Den gängse smärtklassifikationen, som är i huvudsak syndromorienterad, bör därför mekanismbaseras.

Nuvarande entiteter – såsom både »akut«, »kronisk« och även »cancersmärta« – kan inte längre accepteras som underlag i kliniska forskningsprotokoll utan närmare specifikation. Vissa tillstånd, t ex »low-back pain«, kan ta sig uttryck i en mångfald både nociceptiva och icke nociceptiva mekanismer.

Det är angeläget att vidareutveckla formerna för smärtanalytisk metodik avseende såväl farmakologisk testning som test av somatosensorisk. Målet måste vara att differentiera smärtgenererande mekanismer för att kunna välja rätt behandling för smärtpatienten. Det är tyvärr alltför vanligt att smärta behandlas ensartat, som en entitet

### Serie: Smärta

Se även artiklarna med start på sidan 5170 i detta nummer. Tidigare artiklar i serien har införts i nr 14, 15, 16 och 17/01.



Den viktigaste differentieringen mellan nociceptiv och neuropatisk smärta.

GRAFIK: ANNIKA RÖHL

akuta postoperativa smärtan kan ur en mekanismbaserad synvinkel längre betraktas vara en entitet.

Ett bra exempel är smärtan efter diskbräcksoperationer, som ofta innehåller både nociceptiva och neurogena komponenter med olika känslighet för analgetika. Därför måste också den långvariga ryggsmärtan analyseras med hänsyn till olika mekanismer, något som dessvärre ej beaktats i en aktuell SBU-rapport om den onda ryggen och evidensvärdering av möjliga behandlingsmetoder [5].

Ett annat exempel på akut smärta är förlossningssmärtan, som länge rutinmässigt behandlats med opioider, vilket sällan ger äkta analgesi men däremot oönskad sedering [6].

### När är smärtlindringen »äkta«?

Tillgång till nya opioider, ofta marknadsförda på ett okritiskt sätt, innebär en frestelse att urskillningslöst pröva dessa preparat på olika långvariga smärttillstånd, som ofta har en komplex och otillräckligt definierad patofysiologi. Det finns endast ett fåtal studier av den differentiella, rent analgetiska effekten av opioider på smärta av olika genes [7, 8]. I en psyko-fysisk analys av morfinanalgesi har det visats att effekten på affektiv respektive sensorisk smärtintensitet är relaterad till dosen [9], och låga doser av morfin kan resultera i en statistiskt signifikant reduktion i affektiva men inte sensoriska effekter på visuell analog skala VAS [10]. Sådana dubbla effekter av opioider kan förklara odefinierade positiva svar i studi-

er som hävdar succé utan att man har differentierat mellan sensorisk och affektiv analgesi.

Smärtlindring till följd av avslappande eller sedativa effekter av opioider är inte en äkta analgesi i ordets rätta bemärkelse. Med hjälp av placebokontrollerade intravenösa opioid-test med dubbelblind administrering och naloxonkontroll är det i praktiken ofta möjligt att skilja mellan affektiv och sensorisk smärtlindring. Det är vår erfarenhet att patienten med noggrann information kan både bedöma huruvida effekten är en äkta smärtdämpning och bortse från biverkningar i form av sedering och behaglig avslappning. Patienten uttrycker ofta affektiva svar som t ex »smärtan har flyttat ur från kroppen« eller »jag har en ökande mycket behaglig känsla av välbefinnande men smärtan är fortfarande där«.

Vid långtidsbehandling med opioider måste ett minimum av kognitiva sidoeffekter vara en målsättning för att behandlingen skall bli meningsfull. I en studie har man vidare funnit att mönstret av smärtlindring, inte graden av smärtreduktion, var avgörande för patienternas positiva upplevelse av långvarig opioidbehandling [11]. Vi har patienter som har haft kontinuerlig tillfredsställelse av opioidbehandling under mer än 20 år utan annan ogynnsam biverkning än obstipation.

### Att mäta smärta

Under det senaste decenniet har ett flertal studier utförts med syfte att ge legitimitet för opioider vid alla tänkbara kroniska, icke cancerrelaterade smärttillstånd [12]. Tyvärr saknar de

# Annons

# Annons

flesta av dessa arbeten data avseende såväl specifik smärtmekanism som differentiering mellan ovan nämnda sensoriska och affektiva analgesikomponenter. Vanligen har resultaten utvärderats endast med hjälp av visuell analogskala som enda effektparameter. Hur kliniskt relevant är t ex en smärtreduktion från 4 till 2 på en 10-gradig skala? Det är fullt möjligt att en patient med en smärtintensitet på 2 alltså upplever sin smärta som plågsam och invalidiserande.

I stället för smärtlindring i termer av reduktion av smärtintensitet mätt med en visuell analogskala är patientens funktion i termer av livskvalitet eller andra mått på tillfredsställelse samt funktionsnivå mer relevanta faktorer för att utvärdera resultaten av kliniska analgetikastudier. I en aktuell artikel utvecklas dessa och andra ofullkomligheter kring analgetikabehandling [13].

### Tolerans

Utveckling av vad som tolkas som tolerans beror ofta på progression av underliggande patologi, särskilt vid cancersjukdom. Under sådana förhållanden kan problemet lösas med dosökning. Äkta tolerans kan vara en följd av uppreglering av antiopioida interaktioner genom ökad frisättning av kolecytokinin (CCK), N-Metyl-D-Aspartat(NMDA)-aktivering såsom vid nervskada, vissa typer av inflammation, ischemi m m [14]. Ytterligare en orsak till ett sviktande opioidsvar vid cancerrelaterad smärta kan vara att tumörprogressen engagerar nervvävnad och därmed aktiverar andra smärtgenererande mekanismer.

Det finns dock skäl att söka differentiera mellan neuropatisk och nociceptiv nervsmärta [15], eftersom den senare är känslig för antinociceptiv behandling. Reducering av excitabilitet med lokalanestetikum i närvaro av opioider har också befunnits kunna potentiella analgesin vid neuropatisk smärta [16]. Genetiska skillnader och genusperspektiv har sannolikt viss betydelse och har under senare år uppmärksammats inom såväl basal som klinisk smärtforskning.

### Genombrottsmärta

Det är väl känt att s k genombrottsmärta vid cancersjukdom ofta är svår att kontrollera även med höga opioiddoser [17]. För att möjliggöra effektivare behandling av genombrottsmärta bör man sträva efter att söka fastställa om den genereras från somatisk, visceral eller nervös vävnad, och med ledning därav genomföra farmakologiska test, som således ej skall inskränkas till olika typer av opioider [18].

Redan i en studie från 1985 av den differentiella effekten av epiduralt morfin fann man att kontinuerlig, djup somatisk smärta var lättast att kontrollera, och att det förelåg en minskande grad av opioidkänslighet för kontinuerlig visceral smärta, intermittent somatisk och visceral smärta, kontinuerlig och intermittent neurogen smärta samt hudsmärta [19]. Eftersom många av patienterna hade samexisterande definierbara smärtyper och erhöll eskalerande doser kunde känsligheten hos varje smärtyyp sedan jämföras mot en annan smärtyyp hos samma patient, och doserna jämföras med de doser som krävdes för att blockera den mest känsliga smärtan. På så vis är denna studie kontrollerad med patienten som sin egen kontroll.

### Stimulusevokerad smärta

Såväl nociceptiva som neuropatiska smärttillstånd är ofta förknippade med s k stimulusevokerad smärta, dvs smärta som utlöses av beröring och lätt tryck, ett fenomen som brukar benämnas allodyni, samt överdriven smärtperception, som är liktydig med hyperalgesi. Om sådan smärta har nociceptiv genes uppträder den ofta som refererad smärta, som ofta är förknippad med hyperalgesi, vilket kan vara uttryck för både central

och perifer sensitisering. Denna smärta svarar vanligen på opioider.

Stimulusevokerad smärta vid neuropatiska smärttillstånd är däremot som regel opioidresistent. Man måste då pröva farmaka med neurotrofa eller retbarhetssänkande (antiepileptiska) effekter [20].

### Karakterisera smärtan!

Postherpetisk neuralgi kan tjäna som exempel för betydelsen av att söka identifiera olika kliniska karakteristika som kan tänkas motsvara olika smärtmekanismer. Hos en och samma patient kan flera typer av smärta finnas, med både nociceptiva och neuropatiska komponenter. Dessutom förekommer klåda och dysestesi, som ibland kan vara mer besvärande än själva smärtan. I vår rutinanalys söker vi beskriva följande karakteristika:

- Smärtans temporala mönster: kontinuerlig och intermittent med paroxysmal eller lancinerande karaktär.
- Känsl störningar av typ dysestesi, allodyni, hyperpatier eller anaesthesia dolorosa (komplett denervation).

Det är också viktigt att identifiera olika modulerande faktorer, som fysisk aktivitet, triggerpunkter, sympatikusunderhållna eller sympatikusoberoende komponenter, eventuellt också samband mellan smärta och emotionella stimuli. Samtliga dessa smärtkarakteristika, symptom och yttre faktorer bör utvärderas i en analys av analgetiska effekter.

### Kan smärtbehandling göras evidensbaserad?

Alla försök att skapa en evidensbaserad smärtvård är naturligtvis välkomna, men »beprövad erfarenhet« har dock alltid ett värde oavsett om placebo mekanismer är verksamma eller ej [21]. Under vissa förhållanden kan även statistiska data till stöd för en viss behandling vara biologiskt ovidkommande.

En viktig studie har påpekat att stora mängder data behövs för att reducera slumpartad påverkan på uppskattning av riktning och magnitud av behandlingseffekter inom smärtvård [22]. Författarna konkluderar att ett stort antal patienter behövs i varje studiegrupp. Det finns goda statistiska argument för detta, men författarna glömmer helt att diskutera relevansen av det faktum att smärta inte är någon entitet. Därför har vi föreslagit att ett bättre sätt att reducera det »statistiska bruset« är att i görligaste mån försöka applicera en mekanismbaserad klassifikation av smärta, varvid man kan förvänta sig mer specifika och entydiga effekter av en viss behandling [23].

### Prediktion av behandlingsutgång

I en diskussion i tidskriften Pain ställdes frågan »The bigger the better or small but perfectly formed?« [23]. Svaret är givet. Vi kanske överskattar statistikens betydelse men glömmer inklusionssidans. Man måste idag inse att uttrycket »kronisk smärta« inte längre kan accepteras över huvud taget som ett inklusionskriterium baserat enbart på smärtans duration. Det är därför som vi i Sverige har valt uttrycket »långvarig smärta« i Socialstyrelsens utredning [24] just för att understryka att åtminstone delar av smärtan eller smärtorna kan vara känsliga för olika behandlingar ur en neurobiologisk synvinkel.

Inte heller »cancersmärta« kan längre accepteras som en entitet. Det belyses av det enkla faktum att patienter med cancer kan uppleva flera olika och samexisterande smärtyper, ofta utan relation till den underliggande patologin. Vi talar därför hellre om tumörrelaterad, behandlingsrelaterad, associerad eller oberoende smärta, och vi måste därför mer uppmärksamma behovet av en mekanismbaserad klassifikation

av smärta som ett mer relevant kriterium för kliniskt validerbar smärtforskning.

Om opioidterapi diskuteras finns i Sverige möjlighet att också på sikt erhålla en »second opinion« från multidisciplinära smärtkliniker i tveksamma situationer, inte bara för test av huruvida smärtan är opioidkänslig eller ej, vilket både kan tillstyrka eller avråda från opioidbehandling, utan även för att ta reda på om alla andra möjliga försök att åstadkomma smärtlindring verkligen har gjorts. Detta förutsätter naturligtvis den utbyggnad som föreslagits [24]. Vi måste också anstränga oss mer för att skapa standardiserade mått på utgången, t ex livskvalitetsundersökningar m m.

Det är också rimligt att en identifiering av ett stort antal patientparametrar kan bli en bas för prediktion av behandlingsutgång. Sådan prediktiv analys har egentligen endast använts när det gäller psykosociala faktorer. I en översikt över 109 studier kunde man emellertid konstatera att psykosocialt orienterad smärtlindring endast reducerar faktorer som rädsla och depression men dessvärre inte påverkar smärtan i sig [25]. Om man vill åstadkomma en modulering av smärtan i sig föreligger alltså ett stort behov av nya analytiska metoder.

## Sammanfattning

En utveckling mot en mer mekanismbaserad klassifikation/analys och behandlingsstrategi innebär ett trendbrott inom den kliniska smärtforskningen som på sikt förhoppningsvis kommer att ge oss möjlighet att erbjuda våra patienter bättre smärtlindring. Behovet att söka ersätta en syndromorienterad smärtklassifikation med en mekanismbaserad framfördes ursprungligen av företrädare för basal smärtforskning, och vi kan sannolikt förvänta oss att nya djurmodeller av olika typer av smärta och smärtmekanismer ger möjlighet att utveckla läkemedel med mer selektiva effekter.

Det är uppenbart att termer som »cancersmärta« och »kronisk smärta« utan närmare specifikation inte längre är meningsfulla och möjliga som entiteter för kliniska smärtforskningsprotokoll. En vidareutveckling av standardiserade och validerade instrument för smärtanalys är en förutsättning för att kunna identifiera och utvärdera den relativa betydelsen av enskilda smärtmekanismer. En fascinerande och högaktuell forskning kan komma att ge en mekanismbaserad förklaring till nämnda skillnader i sensorisk respektive affektiv analgesi [26, 27].

## Referenser

- Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, second edition. Seattle: IASP Press; 1994.
- Lindblom U. Assessment of abnormal evoked pain in neurological pain patients and its relation to spontaneous pain: A descriptive and conceptual model with some analytical results. In: Fields HL, et al, editors. Advances in Pain Research and Therapy, vol. 9. New York: Raven Press; 1985.
- Arnér S. Pain analysis in prediction of treatment outcome. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42 suppl 113:24-8.
- Olofsson CH, Ekblom A, Ekman-Ordeberg G, Hjelm A, Irestedt L. Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidin on labour pain. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:968-72.
- Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic form of pain. Pain 1988;33:11-23.
- Price DD, Vondergruen A, Miller J, Rafii A, Price C. Psychophysical analyses of morphine analgesia. Pain 1985;22:261-9.
- Gracely RH, Dubner R, McGrath PA. Narcotic analgesia. Phentanyl reduces the intensity but not the unpleasantness of painful tooth pulp sensations. Science 1979;203:1261-3.
- Ward S, Gordon D. Patients' satisfaction and pain severity as outcomes in pain management: A longitudinal view of one setting's experience. J Pain Symptom Manage 1996;11:242-51.
- Kalso E. Opioids in chronic non-cancer pain. Situation and guidelines in Nordic countries. Tampere, Finland: National Agency for Medicines; 1999.
- Arnér S. Opioids and long lasting pain conditions; 25 years perspective on mechanism based treatment strategies. Pain Reviews 2000; 7:81-96.
- Vecht C. Nociceptive nerve-pain and neuropathic pain [letter to the editor]. Pain 1989;39:243-4.
- Sindrup S, Jensen T. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999;83:389-400.
- Arnér S, Gustafsson L, Hansson P, Kinnman, E, Sollevi A, Sörensen J. Farmakologisk smärtanalys hjälp vid diagnostik och terapival. Läkartidningen 1998;95:2824-8.
- Arnér S, Arnér B. Differential effects of epidural morphine in the treatment of cancer related pain. Acta Anaesthesiol Scand 1985;29: 32-6.
- Price D. Assessing placebo effects without placebo groups: an untapped possibility? Pain 2001;90:201-3.
- Moore A, Gavaghan D, Tramer M, Collins S, McQuay H. Size is everything – large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. Pain 1998;78:209-16.
- Arnér S, Meyerson BA. Comments on Moore et al [letter to the editor]. Pain 2000;84:444-5.
- Behandling av långvarig smärta. SoS-rapport 1994:4.
- Murtra P, Sheasby AM, Hunt SP, De Felipe C. Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. Nature 2000;405:180-3.
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivasa R, Carman J, Sramek JJ, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. Science 1998;281:1640-5.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.