

Neuropatisk smärta

En utmaning för klinikern

Neuropatisk smärta uppstår som en direkt konsekvens av en lesion eller sjukdom som påverkar det somatosensoriska systemet, det vill säga känselsystemet¹. Den är en utmaning både när det gäller diagnostik och behandling. Uppskattningsvis lider mellan 1 och 8 procent av befolkningen av ett behandlingskrävande neuropatiskt smärttillstånd men epidemiologiska data är begränsade och förekomsten är därför osäker^{2,3}.

Vid alla typer av skador eller sjukdomar som drabbar det somatosensoriska systemet perifert eller centralt föreligger det en risk för att utveckla neuropatisk smärta. Någon enskild riskfaktor eller prediktor är inte känd. Utredningen måste därför inriktas på att försöka identifiera en bakomliggande sjukdom eller skada.

Det kan vara rimligt med en anatomisk indelning då neuropatiska smärttillstånd orsakade av lesion/sjukdom i centrala och perifera nervsystemet skiljer sig åt avseende underliggande patofysiologi, klinisk fenomenologi och behov av behandling.

Skador eller sjukdomar som involverar det somatosensoriska systemet (känslsystemet) kan resultera i neuropatisk smärta. Endast cirka femtio procent av patienter med neuropatisk smärta kan få värdefull smärtlindring med de behandlingsmetoder som finns tillgängliga i dag, skriver här specialistläkaren **Åsa Landerholm**, Smärtcentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som i den här artikeln ger en överblick över diagnostik och behandling vid neuropatisk smärta.

Tillstånd där perifer och central neuropatisk smärta kan förekomma finns listade i tabell 1⁴.

MEKANISMERNA ÄR OKÄNDA

Bakomliggande patofysiologiska mekanismer för uppkomst och underhåll av neuropatisk smärta är till stora delar okända. Hos en enskild patient kan sannolikt flera olika mekanismer samverka vilket kan förklara varför man ofta en-

dast uppnår partiell smärtlindring vid farmakologisk behandling med ett enskilt preparat.

Vid genomgång av resultat från djurmodeller för perifer neuropatisk smärttillstånd har man kunnat identifiera fyra olika principiella patofysiologiska mekanismer som skulle kunna utgöra underlag för spontan neuropatisk smärta, ensamma eller i olika kombinationer⁵:

1. Förändrat uttryck av spänningsberoende natriumkanaler.
2. Ökat uttryck av och förändrad funktion hos presynaptiska kalciumkanaler.
3. Excitabilitetsökning hos neuron i ryggmärgens bakhorn/spinala trigeminuskärnan.
4. Ökad descenderande facilitering.

MÖJLIGA TILLSTÅND MED NEUROPATISK SMÄRTA

PERIFER NEUROPATISK SMÄRTA	EPIDEMIOLOGI
Radikulopati	37 procent av patienter med långvarig ländryggssmärta
Polyneuropati	16 procent av patienter med diabetes mellitus 26 procent av patienter med typ 2-diabetes
Postherpetisk neuralgi	8 procent incidens hos patienter med herpes zoster
Perifer nervskada vid kirurgi	Okänt (cirka 30–40 procent efter bröstcancerkirurgi)
Nervtrauma	5 procent efter verifierad skada på nervus trigeminus
Nerventrapment	Okänt
Trigeminusneuralgi	Incidens 27/100 000 person-år
CENTRAL NEUROPATISK SMÄRTA	EPIDEMIOLOGI
Central post stroke-smärta	8 procent av patienter med stroke
MS	28 procent av patienter med MS
Ryggmärgsskada	67 procent av patienter med ryggmärgsskada

Tabell 1. Tillstånd där perifer och central smärta kan förekomma efter Haanpää et al., 2009⁴.

Bakomliggande patofysiologiska mekanismer till central neuropatisk smärta skiljer sig troligen avsevärt från de mekanismer som är aktuella vid perifer neuropatisk smärta och här föreligger endast ett mindre antal djurmodeller att studera. Flera olika hypotetiska teorier som till exempel disinhibition sensitisering och plasticitetsförändringar har föreslagits men kunskaperna är än så länge begränsade.

Symptom Neuropatiska smärttillstånd karakteriseras vanligtvis av spontansmärta och/eller abnorm stimulusutlöst smärta samt andra känselstörningar av någon typ som till exempel minskad/ökad känsel för någon modalitet, domningar eller obehagliga sensationer inom utbredningsområdet för den perifera nerven/nervroten eller det centrala bansystemet. Spontansmärtan är oftast ständigt pågående men kan också vara intermittent eller anfallsvis. Ibland saknas spontansmärta helt och endast stimulusutlöst smärta föreligger.

En undergrupp av patienter lider av smärta som är utlöst av en normalt icke-smärtsam retning, så kallad allodyni, vilket kan vara mycket besvärande för patienten. Den vanligaste formen är dynamisk mekanisk allodyni (DMA), vilket innebär smärta utlöst av en lätt strykning av huden. Detta leder till påtagliga besvär i det dagliga livet för drab-

bade patienter då lätt beröring av till exempel kläder inom det överkänsliga området framkallar smärta. Den beröringsutlösta smärtan som kan variera i intensitet över tid, beskrivs ofta av patienter som onaturlig och obehaglig och är ibland pålagrad med autonoma symtom som illamående och svettningar.

Även smärta som är utlöst av ett ihållande, normalt icke smärtsamt, tryck mot huden, så kallad statisk mekanisk allodyni (SMA), utgör ett problem med svårigheter att bära skor/strumpor eller att belasta fotsulorna vid gång. Smärtsam överkänslighet för icke smärtsam kyla, köldallodyni, rapporteras ofta av patienter med neuropatisk smärta medan smärtsam överkänslighet för värme förekommer mer sällan.

Diagnostik Neuropatisk smärta kan förekomma tillsammans med nociceptiva smärttillstånd som vid cancer, efter operativa ingrepp och efter trauma. Den differentialdiagnostiska upparbetningen är därför viktig då neuropatisk smärta behandlas annorlunda än till exempel nociceptiv smärta. Utredningen skall utöver att fastställa smärtypp också identifiera eventuell behandlingsbar orsak till smärtan som till exempel nerv-/nervrotsinklämning eller neuroborrelios.

Inget enskilt symtom eller undersökningsfynd är karakteristiskt för diagnosen neuropatisk smärta. Vid central

smärta efter stroke har man visat att skada på det spinothalamiska bansystemet, vilket förmedlar smärta och temperatur, sannolikt har betydelse för uppkomsten av smärta⁶. Alla patienter som har en påverkan på sensibiliteten för smärta och/eller temperatur som följd av denna typ av skada utvecklar dock inte central neuropatisk smärta. Vad gäller perifer neuropatisk smärta har någon sådan gemensam nämnare inte kunnat påvisas.

Följande diagnostiska kriterier skall vara uppfyllda för diagnos i de flesta fall⁷:

- Anamnes som talar för skada eller sjukdom i nervsystemet som huvudsaklig orsak till smärtan.
- Smärtutbredningen är neuroanatiskt korrelerbar till innervationsområdet eller projektionsområdet för den skadade nervstrukturen (perifer nerv, plexus, nervrot, central struktur).
- Sensibilitetsstörning av någon typ skall föreligga inom smärtans utbredningsområde med tydliga och reproducerbara gränser.

Ovanstående kriterier är dock inte alltid uppfyllda som till exempel vid trigeminusneuralgi, vid skada på nerver med avsaknad av kutan sensorisk representation (till exempel radialisnervens djupa gren) och ibland vid långvariga neuropatiska smärttillstånd där smärtan över

tid kan sprida sig utanför det ursprungliga innervationsområdet. Utbredningen av eventuella sensoriska störningar är viktig, eftersom sensibiliseringsstörningar utan neuroanatomisk utbredning även kan förekomma vid nociceptiva smärttillstånd⁸.

Tabell 2 visar ett schematiskt förslag över den diagnostiska upparbetningen.

Behandling Neuropatiska smärttillstånd är svårbehandlade och endast 40–50 procent av alla patienter med långvarig neuropatisk smärta kan för närvarande behandlas på ett tillfredställande sätt med de behandlingsmetoder som finns tillgängliga⁹. Ofta uppnås endast en partiell men för patienten inte desto mindre värdefull smärtlindring. De behandlingsalternativ som finns tillgängliga är farmakologi, elektrisk stimulering (exempelvis transkutan elektrisk nervstimulering och ryggmärgsstimulering) och vissa invasiva neurokirurgiska ingrepp (exempelvis termokoagulation och glycerolblockad vid trigeminusneuralgi och DREZ-kirurgi vid plexus avulsioner).

Behandling av neuropatisk smärta har bäst effekt på ständigt närvarande spontansmärta/vilovärk, medan smärta som har utlösts av rörelse och belastning svarar sämre på behandling. Tillstånd med allodyni, i synnerhet dynamisk mekanisk allodyni, är ofta mycket svårbehandlade.

Man kan inte förvänta sig någon effekt på icke smärtsamma symptom som domningar, pinnningar, köld- och tyngdkänsla vilket ofta föreligger tillsammans med smärtan. Dessa symptom kan snarare framträda ännu tydligare efter att eventuell smärtlindring har uppnåtts och kan för vissa patienter utgöra ett kvarstående och ibland stort obehag.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Det vetenskapliga underlaget för farmakologisk behandling av neuropatiska smärttillstånd bygger i stor utsträckning på randomiserade placebokontrollerade studier av patienter med smärtsam diabetespolyneuropati och postherpetisk neuralgi. Enstaka studier finns också på smärta efter ryggmärgsskada, smärta ef-

ter amputation och central post-stroke-smärta. Klinisk erfarenhet talar dock för att studerade preparat också kan ha effekt vid andra neuropatiska smärttillstånd.

Studier har visat att tricykliska antidepressiva medel (amitriptylin) är mest effektiva, följt av gabapentin/pregabalin och serotonin- och noradrenalin-återupptagshämmare (duloxetin, venlafaxin). Även opioider (morfin, oxicodon, metadon) har visat sig ha en dokumenterad smärtlindrande effekt vid neuropatisk smärta liksom tramadol. Topikal behandling med lidokain eller capsaicin kan ha effekt vid vissa specifika tillstånd liksom behandling med cannabinoider¹⁰.

Det saknas prediktorer för positivt behandlingsutfall och man får därför för varje enskild patient prova sig fram med ett preparat åt gången i monoterapi. Substanserna har olika interaktionsrisk och biverkningsprofil vilket kan påverka valet av preparat. Särskild hänsyn måste också tas till om patienten är äldre eller om andra komplicerande sjukdomstillstånd (till exempel njursvikt och kardiella arytmier) föreligger.

SCHEMA ÖVER FÖRSLAG TILL DIAGNOSTISK UPPARBETNING AV NEUROPATISK SMÄRTA

DIAGNOSTISK UPPARBETNING	
1. Smärtteckning	Aktuell lokalisation och utbredning inklusive smärtskattning.
2. Anamnes	Bakomliggande sjukdomar.
	Tidsförlopp för debut av smärta. Latens?
	Neurologiska symptom.
	Psykosocial komorbiditet.
	Tidigare utredning.
	Tidigare behandlingsförsök.
3. Klinisk neurologisk undersökning	Identifiera symptom/fynd som talar för lesion/sjukdom i nervsystemet.
	Lokalisation av lesion/sjukdom (perifer/central).
	Övriga neurologiska symptom/fynd (motorisk svaghet, dysautonomi).
	Definiera typ av smärta.
4. Sensibilitetstestning bedside	Vid unilateral smärta jämför med kontralaterala sidan.
	Jämför proximalt vid bilateral smärta.
	Gränstirring viktigast – neuroanatomisk korrelation.
5. Kompletterande undersökningar	Bilddiagnostiska undersökningar.
	Neurofysiologiska undersökningar.
	Klinisk kemiska analyser.

Tabell 2. Tabellen visar ett schematiskt förslag över den diagnostiska upparbetningen.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING VID NEUROPATISK SMÄRTA

TYP AV NEUROPATISK SMÄRTA	FÖRSTAHANDSMEDEL	ANDRA- OCH TREDJEHANDSMEDEL
Diabetespolyneuropati	Amitriptylin Gabapentin Pregabalin Duloxetin, Venlafaxin	Opioider Tramadol
Postherpetisk neuralgi	Amitriptylin Gabapentin Pregabalin Lidokain topikalt (hos äldre)	Opioider Capsaicin topikalt
Perifer neuropatisk smärta med beröringsallodyni i mindre område	Lidokain topikalt	
Trigeminusneuralgi	Karbamazepin Oxkarbazepin	Neurokirurgi (ev Lamotrigin)
Central neuropatisk smärta (stroke, ryggmärgsskada, MS)	Amitriptylin Gabapentin Pregabalin	Opioider Tramadol
Stroke		Lamotrigin
Ryggmärgsskada (inkomplett)		Lamotrigin
MS		Cannabinoider

Tabell 3. Farmakologisk behandling vid neuropatisk smärta efter Attal et al., 2010⁹.

Nyligen har European Federation of Neurological Societies (EFNS) föreslagit en algoritm för i vilken ordning olika farmaka kan prövas vid olika tillstånd vilket sammanfattas i tabell 3¹⁰.

FÖRSIKTIG DOSÖKNING

Vid farmakologisk behandling av neuropatisk smärta är kontinuerlig uppföljning av största vikt. Viktigt är också att diskutera med patienten angående förväntningar på behandlingen och tydligt informera om möjligt men också realistiskt behandlingsutfall.

Då det endast finns ett fåtal preparat att tillgå är det viktigt att undvika biverkningar som är orsakade av för snabb upptrappning eftersom det kan resultera i behandlingsavbrott. Därför bör behandlingen inledas med en låg dos, oftast lägre än den som rekommenderas i Fass för valt preparat. Försiktig dosökning kan ske en gång per vecka om biverkningsprofilen så tillåter.

Uppföljning bör ske veckovis eller varannan vecka per telefon. Vid varje kontakt med patienten skall eventuell smärtlindrande effekt vägas mot förekomst av biverkningar, med mål att er hålla optimal smärtlindring med lägsta möjliga dos och avsaknad av besvärande biverkningar. Initialt bör behandling

ske i monoterapi för att behandlingseffekten för varje enskilt preparat skall kunna utvärderas. Om ett preparat ger en smärtlindrande effekt som är otillräcklig kan man prova att kombinera behandlingen med ett annat preparat.

Det finns endast ett fåtal studier på effekt vid polyfarmaci men positiv effekt har påvisats vid kombinationsbehandling med gabapentin och tricykliska antidepressiva samt gabapentin och opioider⁹. Ovanstående råd sammanfattas i tabell 4.

Vid långvarig neuropatisk smärta där farmakologiska behandlingsförsök har optimerats så långt det går kan även multimodala behandlingsinsatser och smärtehabilitering vara nödvändigt. För patienter med långvarig neuropatisk smärta kan rehabilitering med inriktning på beteendemodifikation, till exempel kognitiv beteendeterapi, vara ett alternativ.

ELEKTRISK STIMULERING

Vid neuropatiska smärttillstånd kan i vissa fall också elektrisk stimuleringsbehandling av nervsystemet vara effektivt för att lindra smärta¹¹.

Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) kan ha en smärtlindrande effekt vid perifera neuropatiska smärt-

tillstånd. En förutsättning för effekt är att det finns kvarvarande beröringssensibilitet i det smärtande området som ska stimuleras och att stimuleringen inducerar en pirrande känsla i huden som täcker det smärtande området.

Den smärtlindrande effekten förmodas bero på att aktivitet i grova myeliniserade beröringsfibrer hämmar smärtsignalernas fortledning i ryggmärgens bakhorn, den så kallade gate-teorin. Patienter med beröringsallodyni kan ha svårt att tåla TENS då stimulering av grova beröringsfibrer ofta ökar den beröringsutlösta smärtan.

Ryggmärgsstimulering har ett begränsat vetenskapligt underlag men har använts i fyrtio år för behandling av perifer neuropatisk smärta. Metoden har visat sig ha effekt vid så kallad failed back surgery syndrome (FBSS) där neuropatisk smärta kan föreligga som del-fenomen och komplext regionalt smärtsyndrom (CRPS) typ I (utan påvisbar nervskada). Små studier har visat viss smärtlindrande effekt även vid CRPS typ II (med påvisbar nervskada), perifer nervskador, diabetes-polyneuropati, postherpetisk neuralgi och stump- och fantomsmärta.

Mekanismerna bakom metodens smärtlindrande effekt är till många de-

ALLMÄNNA RÅD VID FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV NEUROPATISK SMÄRTA

RÅD VID FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV NEUROPATISK SMÄRTA
• Diskutera patientens förväntningar på behandlingen.
• Informera om möjligt och realistiskt behandlingsutfall.
• Starta med låg initial dosering, oftast lägre än den som rekommenderas i Fass.
• Långsam upptitrering för att minska risken för biverkningar och behandlingsavbrott.
• Tätt kontakt för utvärdering av effekt och biverkningar, gärna veckovis.
• Antidepressiva kan ta 3–4 veckor till full effekt, andra preparat ger smärtlindring tidigare.
• Prova och utvärdera ett preparat åt gången, det vill säga monoterapi.
• Dosen minskas successivt vid eventuell utsättning för att undvika utsättningssymptom.
• Vid partiell smärtlindrande effekt av ett preparat kan eventuell kombinationsbehandling av flera preparat provas.
• Utsättningsförsök efter 3–6 månaders god behandlingseffekt.
• Överväg rehabiliteringsinsatser efter optimerad behandling.

Tabell 4.

lar okänd. Antidrom aktivering (bakåtleddning in mot cellkroppen) av de grova nervfibrerna i ryggmärgens baksträngar förmodas aktivera gate-mekanismen i ryggmärgens bakhorn vilket skulle bidra till smärtlindring. Vi saknar prediktorer för att förutspå positivt behandlingsutfall. Klinisk erfarenhet visar att metoden fungerar bäst på icke-medellinjenära perifer neuropatiska smärttillstånd (till exempel efter perifer nervskador i arm/ben eller polyneuropati) där cirka 60 procent av patienterna kan erhålla en 50-procentig smärtlindring.

Motorcortexstimulering innebär stimulering av epiduralt belägna elektroder som är lokaliserade över motorcortex med representation som motsvarar det smärtande området. Mekanismerna bakom den smärtlindrande effekten är ännu hypotetiska och inbegriper bland annat möjlig aktivering av descenderande smärtlindrande system och hämning av smärtans affektiva komponenter.

Patienter med central post stroke-smärta med begränsad utbredning i arm/hand och ansikte kan vara lämpliga kandidater liksom patienter med annan neuropatisk ansiktssmärta till exempel smärtsam trigeminusneuropati. Patienter med neuropatisk smärta i ben/fot lämpar sig inte för motorcortexstimulering med hänsyn till att den kortikala representationen är belägen interhemisfärt.

SAMMANFATTNING

Trots i dag tillgängliga farmakologiska och neurostimulatoriska behandlingsalternativ kan kliniskt värdefull smärtlindring hos patienter med perifer och/eller central neuropatisk smärta endast uppnås i cirka 50 procent av fallen. För att möjliggöra ett positivt behandlingsutfall i högre grad behövs:

- Fler studier på andra neuropatiska tillstånd än postherpetisk neuralgi och diabetespolyneuropati.
- Fler studier avseende kombinationsbehandling med olika farmaka.
- Studier på kombinationsbehandling med neurostimulering och farmakologisk behandling.
- Subgruppering av patienter med neuropatisk smärta för att kunna studera prediktorer för positivt behandlingsutfall.

REFERENSER

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;18:1630-1635.
2. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull*. 1991;47(3):644-666.
3. Torrance N, Smith BH, Bennet MI et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7(4):281-289.
4. Haanpää ML, Backonja M, Bennet MI et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009;122:13-21.

5. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005;113:251-254.

6. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain--a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989;2:173-185.

7. Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain* 2002;47-50.

8. Leffler AS, Kosek E, Hansson P. The influence of pain intensity on somatosensory perception in patients suffering from subacute/chronic lateral epicondylalgia. *Eur J Pain* 2000;1:57-71.

9. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

10. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS-guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;9:1113-e1188.

11. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;9:952-970.



ÅSA LANDERHOLM
specialistläkare, Smärtcentrum,
Karolinska universitetssjukhuset, Solna,
asa.landerholm@karolinska.se