

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04220240

Ikkefarmakologisk behandling af patienter med kronisk smerte

Sigrid Juhl Lunde & Lene Vase

Afdeling for Neurovidenskabelig Psykologi, Psykologisk Institut, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V04220240

HOVEDBUDSKABER

- Ikkefarmakologisk smertebehandling har vist lovende effekter på kronisk smerte.
- Der er dog behov for fælles metodiske standarder for, hvordan vi evaluerer effekten af disse behandlinger.
- Bedre evidens er afgørende for, at vi kan vælge den rette behandlingen af smerte – også uden farmakologi.

Kronisk smerte er en omkostningsfuld lidelse – både for den enkelte patient og i et samfundsøkonomisk perspektiv. Omkring 20% af befolkningen i den vestlige verden lider af og lever med kronisk smerte, og det anslås, at kroniske smertepatienter bruger dobbelt så mange sundhedsydelse som personer uden kronisk smerte [1, 2]. Det er imidlertid svært at behandle kronisk smerte. Almindelig smertestillende medicin har ikke ret god effekt på kronisk smerte, og mange patienter oplever derfor utilstrækkelig gavn af de farmakologiske behandlinger, mens andre vælger at afbryde dem pga. bivirkninger.

Alligevel har vi set en global stigning i brugen af opioider og smertestillende medicin generelt. Selvom dette har været mindre udtalt i Europa, hvor tallene desuden har været faldende i de senere år [3], forekommer det i USA i en sådan grad, at det beskrives som en »opioidepidemi«, der de seneste 20 år er blevet kædet sammen med mange tusinde dødsfald [4]. Denne udvikling har medført øget fokus på ikkefarmakologiske alternativer til behandling af kronisk smerte [5].

På nuværende tidspunkt peger forskningen på lovende effekter af ikkefarmakologiske behandlinger som rygmarvsstimulation, akupunktur, psykoterapi og musik til patienter med kronisk smerte [2]. Spørgsmålet er dog, om disse effekter er retvisende, eller om vi – i kraft af den måde, vi undersøger det på – risikerer at overvurdere effekterne af sådanne behandlinger.

Med afsæt i en nyligt publiceret artikel i The Lancet giver denne artikel et indblik i den nyeste

forskning inden for ikkefarmakologisk behandling af kronisk smerte og tydeliggør vigtigheden af en fortsat debat om metodiske standarder og krav til evidens.

STATUS I THE LANCET

Kroniske smertetilstande (i ryg og nakke) har i mange år – og i mange lande – været den førende årsag til funktionsnedsættelse [6]. Alligevel er kronisk smerte først i den nyeste udgave af Verdenssundhedsorganisationens internationale klassifikation af sygdomme (ICD-11) blevet en selvstændig diagnose og dermed en formelt anerkendt lidelse. I artiklen i The Lancet giver Vase et al en status over, hvad vi på nuværende tidspunkt ved om kronisk smerte og om forskellige behandlingsmuligheder [2].

Hvad er kronisk smerte?

Den Internationale Smerteorganisation (IASP) definerer smerte som »an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage« [7]. For at blive kategoriseret som kronisk skal smerten vare ved i mere end tre mdr. [8]. Kronisk smerte kan inddeles i tre typer: nociceptiv, neuropatisk og nociplastisk smerte [2]. Den nociceptive smerte er den hyppigste form for kronisk smerte, der opstår som følge af vævsbeskadigelse af ikke-neuralt væv og skyldes aktivering af nociceptorer med et normalt fungerende somatosensorisk nervesystem [7] – f.eks. ved degenerative processer i forbindelse med gigtsygdomme. Den neuropatiske smerte forårsages af en læsion eller sygdom i det somatosensoriske nervesystem [9] – f.eks. ved beskadigelse af nerveender i forbindelse med en operation. Der er derimod ingen evidens for vævsskade eller nervelæsion ved nociplastisk smerte [10], som opleves ved f.eks. fibromyalgi eller irritabel tyktarm. Sådanne smertetilstande er kendetegnet ved maladaptive ændringer i processeringen af smertesignaler, men uden tegn på beskadigelse af væv eller nerver.

Behandling af kronisk smerte

De tre typer af kronisk smerte responderer forskelligt på farmakologiske smertebehandlinger (for mere information se [2]). I klinisk praksis vil de tre typer af kronisk smerte dog typisk ikke fremstå i den rene form, men derimod overlapper, ligesom behandlingerne kan overlapper og variere – med vigtig hensyntagen til den enkelte patient [11].

Ikkefarmakologisk behandling af kronisk smerte kan inddeles i operative indgreb (f.eks. rygmærvsstimulation), ikkeoperative interventioner (minimalt invasive behandlinger som f.eks. steroidinjektion ved artrose) og integrativ behandling. Den integrative behandling omfatter både psykologisk behandling (f.eks. kognitiv adfærdsterapi eller mindfulness), fysiologisk behandling (f.eks. yoga eller massage) og komplementær og alternativ behandling (f.eks. akupunktur og musik). De nuværende studier viser generelt lovende smertestillende effekt af disse behandlinger. Samtidig er der stor metodisk heterogenitet på tværs af studier og generelle problemer med f.eks. blinding, utilstrækkelige kontrolbetingelser og store nonspecifikke behandlingseffekter [2].

Tendensen i litteraturen er generelt, at jo bedre kontrolbetingelser studierne anvender, jo dårligere behandlingseffekt finder de.

INGEN GULDSTANDARD INDEN FOR IKKEFARMAKOLOGISK SMERTEBEHANDLING

Når man i studier undersøger effekten af farmakologiske behandlinger, anvendes det klassiske randomiserede, dobbeltblindede forsøg som guldstandard. Formålet er her at få adskilt den specifikke effekt af behandlingen (f.eks. morfin) fra den nonspecifikke behandlingseffekt (f.eks. smertelindring, der skyldes patientens forventninger til behandlingen, relationen mellem patient og behandler m.m. [12, 13]).

Der er derimod ikke én standard for studier, hvor man undersøger effekten af ikkefarmakologiske behandlinger.

Nonspecifikke behandlingseffekter ved ikkefarmakologisk behandling

I to nyligt publicerede studier i JAMA Psychiatry og Annals of the Rheumatic Diseases har man undersøgt den smertelindrende effekt af hhv. psykoterapi og fysioterapi ved at sammenligne dem med ikkeblindede saltvandsinjektioner. I begge studier anvendte man dermed en placebokontrol, men patienterne *vidste*, at det var en placebo. I det ene studie fandt man en signifikant bedre effekt af psykoterapi end af én ikkeblindet saltvandsinjektion [14]. I det andet studie fandt man, at fysioterapi og fire ikkeblindede saltvandsinjektioner lindrede smerte lige godt [15]. Men hvad fortæller disse resultater os reelt om den kliniske relevans af de to behandlinger? At psykoterapi, men ikke fysioterapi, har en god effekt på smerte?

I en kommentar til psykoterapistudiet blev det fremhævet, at det var svært at vurdere den reelle effekt af behandlingen, fordi der var så store forskelle i nonspecifikke faktorer - såsom patienternes forventninger og graden af kontakt mellem patient og behandler - mellem den aktive behandling og kontrolbetingelsen [16]. Det er derfor ikke nok, at studier inkluderer en kontrolbetingelse. Det bør også vurderes, hvor god kontrolbetingelsen er, og hvad den dermed kan fortælle os.

Inden for operationer og akupunktur har man gode erfaringer med at matche kontrolbetingelser [17-19]. Her efterligner kontrolbetingelsen den aktive behandling på så mange parametre som muligt, men uden det formodede aktive behandlingselement. Det tilstræbes dermed at holde nonspecifikke behandlingseffekter stabile på tværs af behandlingsbetingelser. Denne tilgang er nu også udvidet til musik [20]. Her er der påvist en lille specifik effekt af musik, men en stor nonspecifik effekt af forventninger. Både musik og den matchede kontrolbetingelse (naturlyd) lindrede smerte, men i begge betingelser var det deltagernes forventninger om smertelindring, der prædikterede, hvor stor en effekt de oplevede [20].

Så længe det ikke er standard at inkludere matchede kontrolbetingelser, når man tester effekten af nonfarmakologisk behandling, er det svært at vurdere, i hvor høj grad behandlingen har en

specifik effekt ud over den nonspecifikke effekt. Dette understøttes af en metaanalyse, der evaluerede effekten af rygmarsstimulation på kronisk smerte: I studier, hvor rygmarsstimulationen blev administreret ikkeblindet, var der store effekter af rygmarsstimulation, mens der i studier, hvor rygmarsstimulation blev sammenlignet med en matchet kontrol, kun var meget små effekter [21]. Ikkeblindet administration introducerer uundgåeligt en større risiko for bias, når effekten af behandling vurderes, og patientens forventninger antages derfor at forklare en stor del af den samlede behandlingseffekt [22]. Samtidig bør man i enkelt- og dobbeltblindede studier undersøge og forholde sig til, i hvor høj grad blindingen faktisk opretholdes [23].

Resultaterne af disse nye studier bekræfter et af hovedfundene fra statusartiklen i The Lancet: Jo bedre kontrolbetingelser studierne anvender, jo mindre effekter finder de af ikkefarmakologisk smertebehandling. Denne pointe understreges yderligere af en ny metaanalyse, hvor man har undersøgt effekten af psykoterapi på psykiske lidelser. Resultaterne viser her, at valget af kontrolbetingelse (f.eks. venteliste eller placebokontrol) er afgørende for den samlede behandlingseffekt og dermed for, hvor effektiv den aktive behandling vurderes at være [24]. Fordi feltet hele tiden udvikles med nye metoder og placebokontroller inden for nye behandlinger, er det vanskeligt at sige noget endegyldigt om, hvad der er den *bedste* kontrolbetingelse. Det står imidlertid klart, at det betyder noget, hvilken kontrol vi vælger, når vi evaluerer effekten af en behandling. Det er derfor vigtigt at få etableret fælles standarder, der følger med denne udvikling af kontrolbetingelser inden for ikkefarmakologisk behandling. Fælles metodiske standarder er en vigtig forudsætning for at kunne vurdere evidensen – også på tværs af studier for forskellige typer af ikkefarmakologisk behandling.

Disse diskussioner er lige nu udgangspunkt for et stort internationalt samarbejde, der udgår fra Imperial College London, og som skal munde ud i en samlet ekspertkonsensus og guideline til udvikling og implementering af matchede kontrolbetingelser i kliniske studier, hvor man undersøger effekten af integrativ behandling af smerte. Samarbejdet forventes at kunne højne de metodiske standarder for undersøgelse af ikkefarmakologisk smertebehandling og dermed hjælpe til at bevæge feltet i retningen af bedre evidens for, hvordan vi kan hjælpe patienter med kronisk smerte bedst muligt – *også* uden brug af farmakologi.

KONKLUSION

Der er øget fokus på ikkefarmakologisk behandling til patienter med kronisk smerte, og disse behandlinger ser ud til at have en lovende effekt. På nuværende tidspunkt er der dog ingen standardiserede krav til evidens for ikkefarmakologisk behandling. Dermed risikerer man at tilskrive behandlingerne langt større effekt, end hvad man f.eks. ville tillade inden for test af farmakologiske behandlinger. Konklusionerne i nyere metaanalyser tyder på, at man i studier, hvor der er anvendt gode kontrolbetingelser, finder langt mindre effekter end i studier, hvor den aktive behandling ikke er matchet med tilstrækkeligt gode kontrolbetingelser. Med øget fokus på

ikkefarmakologisk smertebehandling er det derfor nødvendigt også at øge fokus på evidens og metodiske standarder for, hvordan effekten af disse behandlinger evalueres.

Korrespondance Lene Vase. E-mail: lenevase@psy.au.dk

Antaget 20. juni 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. august 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V04220240

SUMMARY

Non-pharmacological treatment for patients with chronic pain

Sigrid Juhl Lunde & Lene Vase

Ugeskr Læger 2022;184:V04220240

Around 20% of the adult population experience chronic pain. Non-pharmacological pain treatments have shown promising effects. Yet, contrary to pharmacological trials, there are no standardised methods for evaluating the effect of non-pharmacological treatments. Studies implementing matched control conditions have found significantly smaller effects than studies comparing treatments to treatment as usual. These findings, which are summarised in this review, emphasise the importance of standardised methods and more precise estimates of how much pain relieve may be obtained from non-pharmacological pain treatment.

REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen. Afdækning af smerteområdet, 2020:1-59.
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-2097.
3. Bosetti C, Santucci C, Radrezza S et al. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990-2016. *Eur J Pain*. 2019;23(4):697-707.
4. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):3.
5. Garland EL. Treating chronic pain: the need for non-opioid options. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(5):545-50.
6. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.
7. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
8. Treede RD, Rief W, Barke A et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic

- Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
9. Scholz J, Finnerup NB, Attal N et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
 10. Kosek E, Clauw D, Nijs J et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: Clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162(11):2629-2634.
 11. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2016;157(9):1851-1871.
 12. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS et al. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*. 2009;71(7):789-97.
 13. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011;3(70):70ra14.
 14. Ashar YK, Gordon A, Schubiner H et al. Effect of pain reprocessing therapy vs placebo and usual care for patients with chronic back pain: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(1):13-23.
 15. Bandak E, Christensen R, Overgaard A et al. Exercise and education versus saline injections for knee osteoarthritis: a randomised controlled equivalence trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):537-43.
 16. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L. Dissimilar control interventions in clinical trials undermine interpretability. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(3):271-2.
 17. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40.
 18. Beard DJ, Rees JL, Cook JA et al. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*. 2018;391(10118):329-38.
 19. Vase L, Baram S, Takakura N et al. Specifying the nonspecific components of acupuncture analgesia. *Pain*. 2013;154(9):1659-1667.
 20. Lunde SJ, Vuust P, Garza-Villarreal EA et al. Music-induced analgesia in healthy participants is associated with expected pain levels but not opioid or dopamine-dependent mechanisms. *Front Pain Res*. 2022;3:734999.
 21. O'Connell NE, Ferraro MC, Gibson W et al. Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD013756.
 22. Ferraro MC, Gibson W, Rice AC et al. Spinal cord stimulation for chronic pain: modulating our expectations. *Lancet Neurol*. 2022;21(5):405.
 23. Colagiuri B, Benedetti F. Testing for blinding is the only way to determine whether a trial is blind. Rapid response to CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
 24. Faltinsen E, Todorovac A, Staxen Bruun L et al. Control interventions in randomised trials among people with mental health disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):MR000050.