



Maija Kalliomäki
LL, erikoislääkäri
Tays
maija.kalliomaki@pshp.fi

KUVAT MAIJA KALLIOMÄKI

EFIC

European Federation of IASP Chapters 2015

2.-5.9.2015

Wien

Itävalta

► Kiitän saamastani matka-apurasta. Suoritan tällä hetkellä kivun hoidon erityispätevyyttä, joten tähän kokoukseen pääseminen oli erityisen mielekästä. Luentosessioita oli monin verroin rinnakkain ja tähän olimmekin työyhteisössämme varautuneet suunnittelemalla etukäteen kuka mitäkin kuuntelisi. Kokousjärjestelyt ja Wien kokouskaupunkina olivat positiivinen yllätys.

Neuropaattisen kivun hoidosta

Leikkauksen- tai tapaturmanjälkeinen tai systeemisairauteen liittyvä hermokipu aiheuttaa merkittäviä kansantaloudellisia menetyksiä sairaspäivinä, tuottamattomana työnä ja terveydenhuollon kuormituksena yksilölle koituvan kärsimyksen lisäksi (1-3). Eurooppalainen neuropaattisen kivun erityisryhmä (NeuPSIG, joka on IASP:n alajaos) on tänä vuonna päivittänyt aikuisten neuropaattisen kivun lääkehoidon perustuen systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen ja

meta-analyysiin (4). Suosituksen kirjoittajista Finnerup ja Attal olivat paikalla kertomassa tämän tyyppisen julkaisun ongelmakohdista; julkaisubias johtuen mm. siitä, että negatiiviset tulokset

jäävät useammin julkaisematta kuin positiiviset tulokset, mistä aiheutuu arviolta 10 %:n yliarviointi lääkehoidon tehosta, toisaalta pienet (alle 400 potilaan) tutkimukset siirtävät NNT-lukua ei-merkitykselliseen suuntaan. Lisäksi harva julkaisu täyttää *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) –määrittelyjä. Tulokset ovat heterogeenisiä, eikä syitä ja seurauksia olla osattu perustella, usein annosvaste-asetelma puuttuu, eikä sekoittavia tekijöitä olla huomioitu.

NeuPSIGin meta-analyysi perustuu 229 kaksoissokkoutettuun, randomoituun, prospektiiviseen työhön, jotka on julkaistu tai jotka löytyvät ClinicalTrials.com:sta. Potilasryhmät olivat moninaiset ja lääkityksen kesto oli vähintään kolme viikkoa. Päätemuuttujana Finnerup ja kumppanit käyttivät NNT-lukua, jolla saatiin kivun taso laskemaan 50 % lähtötilanteesta. Ensi linjan lääkkeiksi työryhmä suosittelee gabapentiinia (1 200-3 600 mg/vrk), pregabaliinia (300-600 mg/vrk), SNRI-ryhmän lääkkeitä (150-225 mg/vrk ja trisyklisiä antidepressantteja (25-150 mg/vrk).

Räätälöity lääkehoito

Rolf Baron piti loistavan luennon yksilöllisestä lääkehoidosta ja siitä jäi kotiin tuomisiksi mm. se,

että Na-kanavasalpaajat toimivat paremmin sellaisessa neuropaattisessa kivussa, jossa on hyperestesiaa (NNT 4) kuin sellaisessa, jossa on hypoestesiaa (NNT 13). Samaan tapaan, kapsaisiini auttaa parhaiten potilaille, joilla on kylmähyperestesiaa ja hyperalgesiaa. Näin ollen pelkistettykin sensoriikan kartoitusta vastaanotolla saattaa nopeuttaa toimivan lääkityksen löytämistä. Ylipäätään kipulääkitystä kannattaa vaihtaa, jos 2-4 viikon hoidolla ei ole saanut vastetta hoidolle. (5) Toisaalta on hyvä noudattaa käypä hoito-suosituksia, mutta yksilöllistäkään ratkaisua potilaan parhaaksi ei tule karttaa varsinkaan erikoissairaanhoidossa. (6) Näistä asioista luennoinut Andrew Moore tähdensi myös: *"Pain is not an outcome!"* Lääkityksellä, fysioterapialla ja mielenhallinnan keinoilla pyrimme säätelemään tätä kipujärjestelmää, mutta se, mikä on potilaalle oleellista ei ole kivun taso, vaan elämänlaatu. (7) Päämääränä, sekä tutkimuksissa että kliinisessä hoidossa, pitäisi olla kivun tason saavutus potilaan arvioimana alle "ei pahempi kuin lievä kipu". Tällaisen saavuttaneen pystyessään laskemaan kivun taso 40-50 % alkuperäisestä, vastaanotolle ajaneesta tilanteesta.

Na-kanavasalpaajat toimivat paremmin sellaisessa neuropaattisessa kivussa, jossa on hyperestesiaa kuin sellaisessa, jossa on hypoestesiaa.

Neuromodulaatio

Roomalainen Andrea Truni veti yhteen neuromodulaation mahdollisuudet hermokivun hoidossa. Näitä julkaisuja vaivaavat kaiken kaikkiaan pienet otoskoot, sekalaiset tutkimusasetelmat, vaihtelevat päätemuuttajat yhtä lailla kuin julkaisubiaskin. Neuromodulaatio tarjoaa mahdollisuuden silloin, kun lääkehoitovaste jää puutteelliseksi tai sivuvaikutukset estävät lääkehoidon toteuttamisen. Menetelmiä on useita:

1) Liikeaivokuoren stimulaatio (*Motor cortex stimulation, MCS*) epiduraalisesti asetettavilla elektrodeilla stimuloidaan presentraalista gyrusta ja näin (8) aktivoidaan sekä laskevia että nousevia kipuratoja ja nostaa mekaanista ärsytyskynnystä neuroopaattisessa rottamallissa (9). Kuitenkin kliinisten tutkimusten näyttö jää hyvin vaatimattomaksi. Andrea Truni oli koonnut tulokset 16 työstä, käsitäten 400 potilasta. Hiljattain julkaistu työ (10) joka jouduttiin vasteen puutteen vuoksi keskeyttämään, tukee tätä ajatusta. Toisaalta positiivista vastetta on saatu plexusvammoissa ja poststroke-kivussa (11, 12).

2) Syväaivostimulaationkin (*deep brain stimulation, DBS*) näyttö neuroopaattisen kivun hoidossa jää kovin vaatimattomaksi. Suurin osa kliinisistä tutkimuksista on saman ryhmän tekemiä, seuranta-ajat vaihtelevia ja potilasmäärät pieniä. Mahdollisesti sitä voisi ajatella olkavarsipunosvaurion tai amputaatiokivun hoidoksi. (13-17)

3) suoravirtastimulaatio (*transcranial direct current stimulation*), jossa annetaan pientä virtaa toistuvasti kallon läpi, saattaa olla hyödyllistä keskipituuisena sarjana useina annoksina, mutta seuranta-aika on ollut vai yksi kuukausi. Rottatyössä menetelmän on osoitettu poistavan hermopuristusvammaan aiheuttamaa ahdistuskäyttäytymistä, laskevan BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) -tasoa ja lisäävän liikkumista (18). Aiheesta on hiljattain julkaistu katsaus, jossa tutkittiin menetelmää selkäydinvammapotilailla (19)

4) Toistuvan transkraniaalisen magneettistimulaation hyöty jää myös vaatimattomaksi näytön puutteen takia (20), vaikka sen voisi ajatella >>



olevan mekanisminsa puolesta tehokkaampaa kuin edellä mainittu menetelmä: transkraniaalinen magneettistimulaatio todennäköisesti pystyy aktivoimaan tai estämään kortikaalisia ja subkortikaalisia aivoalueita. 5) Selkäydistimulaatio aktivoi selkäytimen Abeta säikeitä ja sen on siten ajateltu sotkevan hermojen välittämää signaalia, jolloin kipuratoihin nouseva viesti ei etenekään aivokuorelle. Kliininen näyttö jää vähäiseksi menetelmien heterogeenisuuden vuoksi. Slangen ja kumpp (21) ovat tutkineet selkäydistimulaatiota diabeteseuropatiapotilailta, mutta tässäkin työssä yksi potilas kuoli epiduraalihakematoomaan, 17:llä oli onnistunut stimulaatio, neljällä epäonnistunut ja 14 potilasta oli lääkkeellisessä hoidossa. Päämuuttujana oli kipu.

"Pain is not an outcome!"

Neuroinflammation

Wieniläinen Jürgen Sandkühler pääsi valloilleen kotikaupungissaan valaistessaan harmillisen niukkaa yleisöä neuroinflammation mekanismeista ja merkityksestä. Elimistön puolustusjärjestelmä "neuvottelee" keskushermoston kanssa edesauttaen "Host defenceä" lisäämällä

unen tarvetta, nostaa kuumetta ja indusoiden hyperalgesiaa. Neurogeenisella inflammaatiolla tarkoitetaan tuntohermojen aktivaation aikaansaamaa aktiopotentiaalin leviämistä alaspäin (antidromisesti) hermon lepotilassa oleviin haaroihin. Samassa yhteydessä myös muut solut aktivoituvat, ja esim. Makrofagit ja mast-solut vapauttavat sytokiineja, prostaglandiineja, serotoniinia ja histamiinia. Suonet laajenevat ja päästävät mediaattoreita seinämiensä läpi (ekstravasaatio) ja paikalle houkuttelevat leukosyyttejä. Erilaiset välittäjäaineet ja leukosyytit puolestaan ärsyttävät hermoa. Noidankehä on valmis. Neurogeeninen neuroinflammatio kuvaa samaa tapahtumaa keskushermostossa ja siellä välittäjinä toimivat gliasolut. (22, 23)

Harvinaiset taudit

Tulihan valittua suppean erityispuoleen erikoisuudetkin kuultavaksi.

Andrew Rice on toiminut kaukomaissa Hansenin taudin, eli lepran aiheuttaman neuropaattisen kivun kimpussa. Mycobacterium leprae tunkeutuu schwannin solujen ja makrofagien sisään ja lisääntyy niissä. Potilaille voi kehittyä kiputila lepran monilääkkeellisestä hoidosta

huolimatta ja joskus vuosienkin kuluttua itse infektiosta. QST:llä ei pysty erottamaan kivuliasta ja kivutonta neuropatiaa, mutta siinä näkyy tyypillisesti kylmän, lämpimän ja liikkeen tunnistustason nousua; kliininen ilmentymä onkin tunnottomuus ja kipu. (24).

Kaliumkanavien vasta-aineet ja kipu: (25). Tyypillisesti perifeerisessä hermostossa esiintyvä sairaus, jossa autovasta-aineet tuhoavat kaliumkanavat solun pinnalta (kanavat internalisoituvat). Potilailla ilmenee mekaanista ja termalista hyperestesiaa sekä tuntuu puutoksia. Hoitona käytetty plasmafereesiä onnistuneesti.

Epidermolysis bullosan aiheuttama kipu johtuu perifeeristen hermojen hypersensitiivisyydestä. Margaretha Calvo on tutkinut näitä potilaita Chilessä. Potilaiden NRS asteikolla 0-10 on 4,3 verrattuna kontrolliryhmän 0:aan. Neuropaattisen kivun kartoituskyselyssä, DN4, yli 71 %:lla täyttyi enemmän kuin 4 kriteeriä. QST:ssä lämpö- ja kylmätunnon heikkenemistä ja mekaanista kipuherkkyttä. Näiden potilaiden ihobiopsioissa on selvästi vähemmän hermosäikeitä dermiksen ja epidermiksen välissä kuin verrokeilla.



Autonomisessa hermostossa ei ole havaittu toiminnan häiriötä.

"The only way of looking at the patient is to look inside the brain of the patient." Dennis Apkarian. ■

Viitteet

1. Attal N, LanteriMinet M, Laurent B, ym. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain* 2011; 152: 2836-43.
2. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 2010; 149: 338-44.
3. Langley PC, Van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ* 2013; 16: 85-95.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, ym. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology* 2015; 14: 162-73.
5. Navarro A, Saldana MT, Perez C, ym. Costs and Health Resources Utilization Following Switching to Pregabalin in Individuals with Gabapentin-Refractory Neuropathic Pain: A post hoc Analysis. *Pain Practice* 2012; 12: 382-93.
6. Lalonde L, Choiniere M, Martin E, ym. Priority interventions to improve the management of chronic non-cancer pain in primary care: a participatory research of the ACCORD program. *J Pain Res* 2015; 8: 203-15.
7. Moore R, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs – no worse than mild pain as a simple, universal outcome. *Anaesthesia* 2013; 68: 400-12.
8. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, ym. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir (Suppl)* 1991; 52: 137-9.
9. Kim J, Ryu SB, Lee SE, ym. Motor cortex stimulation and neuropathic pain: how does motor cortex stimulation affect pain-signaling pathways? *J Neurosurg* 2015.
10. Radic J, Beuprie I, Chiasson P, Kiss Z, Brownstone R. Motor Cortex Stimulation for Neuropathic Pain: A Randomized Cross-over Trial. *Can J Neurol Sci* 2015.
11. Moore NZ, Lempka SF, Machado A. Central neuromodulation for refractory pain. *Neurosurg Clin N Am* 2014; 25: 77-83.
12. Sukul VV, Slavin KV. Deep brain and motor cortex stimulation. *Curr Pain & Headache Reports* 2014; 18: 427.
13. Boccard SG, J, Fitzgerald JJ, Aziz TZ, FMedSci. In Reply: Concerns Regarding Data Collection Timing and Insufficient Follow-up in a Study Investigating the Affective Component of Chronic Pain. *Neurosurgery* 2014; 75: E489.
14. Boccard SGJ, Fitzgerald JJ, Pereira EAC, ym. Targeting the Affective Component of Chronic Pain: A Case Series of Deep Brain Stimulation of the Anterior Cingulate Cortex. *Neurosurgery* 2014; 74: 628-37.
15. Boccard SGJ, Pereira EAC, Moir L, ym. Deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex: targeting the affective component of chronic pain. *Neuroreport* 2014; 25: 83-8.
16. Pereira EACDM, F.R.C.S., Boccard SG, Aziz TZFRCS, F.MedSci. Deep Brain Stimulation for Pain: Distinguishing Dorsolateral Somesthetic and Ventromedial Affective Targets. *Neurosurgery*; 61: 175-81.
17. Keifer OP Jr, Riley JP, Boulis NM. Deep brain stimulation for chronic pain: intracranial targets, clinical outcomes, and trial design considerations. *Neurosurg Clin N Am* 2014; 25: 671-92.
18. Filho P, Vercelino R, Cioato S, ym. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. *Prog Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry*. 2016; 64: 44-51.
19. Mehta S, McIntyre A, Guy S, ym. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord* 2015.
20. Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T, ym. Right secondary somatosensory cortex-a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2015; 156: 1276-83.
21. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, ym. Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 3016-24.
22. Ji R, Xu Z, Gao Y. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nature Rev Drug Disc* 2014; 13: 533-48.
23. Xanthos DN, Sandkuhler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nature Rev Neurosci* 2014; 15: 43-53.
24. Thakur S, Dworkin R, Haroun O, ym. Acute and chronic pain associated with leprosy. *Pain* 2015; 156: 998-1002.
25. Bennett D, Woods C. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurology* 2014; 13: 587-99.

