

## Opdatering vedrørende Fibromyalgi


Nedenstående er en oversættelse af et temanummer fra IASP (International Association for the Study of Pain), Pain Clinical Updates, Volume XVI, Issue 4, June 2008. Update on Fibromyalgia Syndrome. Temanummeret er oversat af journalist Helle Andrés. Artiklen er oversat med venlig tilladelse fra IASP. IASP kan af gode grunde ikke tage ansvaret for oversættelsen af artiklen

### Opdatering vedr. Fibromyalgi

Fibromyalgi (FMS) er en patologisk sygdoms enhed, som først for nylig er blevet anerkendt klinisk og videnskabeligt. Symptomerne på sygdommen fik tidligere etiketter som psykogen reumatisme eller fibrositis, hvilket viser, hvor svært det har været at definere og forklare dette syndrom.

I 1990 besluttede den amerikanske sammenslutning for reumatisme (ACR) (Se tabel.1) nogle kriterier, som blev et vendepunkt i anerkendelsen af FMS. Siden da er antallet af studier i feltet, både kliniske og eksperimenterende, taget til og har bidraget til en bedre forståelse for syndromet. Kriterierne er grundlag for stadig diskussion, men har skabt en vis ensartethed i terminologien og givet en fælles referenceramme for klinikere og forskere.

Indtil nu er fibromyalgi måske en af de mest udfordrende kroniske smertetilstande, der er under grundig undersøgelse blandt smerteeksperter verden over. De seneste fund giver håb for bedre symptomkontrol.

Classification Criteria of Fibromyalgia Syndrome ACR-1990	
1) From clinical history: widespread musculoskeletal pain of at least 3 months duration	
2) From examination: tenderness in at least 11 out of 18 Tender Points (TePs) [pain induced by palpation of TePs with a pressure of 4 kg-f]	
<b>Location of TePs (9 symmetrical sites)</b>	
Occiput:	suboccipital muscle insertion
Low cervical:	anterior aspect of intertransverse space at C5-C7
Trapezius:	midpoint of upper muscle border
Supraspinatus:	near the origins, above the spine of scapula
Second rib:	upper surface just lateral to second costochondral junction
Lateral epicondyle:	extensor muscle, 2 cm distal to epicondyle
Gluteal:	upper outer quadrant of buttock in anterior fold of muscle
Greater trochanter:	posterior to trochanteric prominence
Knee:	medial fat pad proximal to joint line and condyle

TABEL 1:

KRITERIER TIL AT KLASSIFICERE FIBROMYALGI  
Ud fra sygehistorien: Udbredte smerter i muskler og knogler af mindst tre måneders varighed

Ved undersøgelse: Ømhed i mindst 11 ud af 18 Tender Points (TeP), når de palperes med et tryk på fire kg

Lokalisering af Tender Points:

Baghoved: ved den suboccipitale tilhæftning (Lav cervical: "anterior aspect of intertransverse space of C5-C7)

Trapezius: Midt på den centrale muskelkant

Supraspinatus: Tæt på udspringet, over spina scapula

Ribben nr. 2: Øverst, lige lateralt for sammenhæftningen mellem ribben og ribbensbrusk

Lateral epicondyl: extensormusklen, 2 cm distalt for epicondylen

Gluteal: Øvre, ydre kvadrant af balden i forreste muskelfold

Trochanter major: Posterior for trochanterfremmspringet

Knæ: Mediale fedtpude, proximalt for ledlinien og condyl

### Epidemiologi og social betydning

FMS er en kronisk smertetilstand, hvis væsentlige kendetegn er udbredt ømhed, ofte invaliderende ømhed og smerter i muskler og knogler, ofte ledsaget af en række uspecifikke sekundære symptomer. Forekomsten af syndromet strækker sig fra 2% af befolkningen i USA til 4% i Spanien, men hyppigheden af FMS stiger verden over i takt med den voksende opmærksomhed på syndromet og en mere korrekt brug af diagnosekriterier. FMS optræder i alle aldre og i alle etniske grupper og kulturer. Hvor fordelingen

mellem de to køn er næsten ens blandt børn, er syndromet op til syv gange som hyppigere hos kvinder end hos mænd mellem 50-60 år.

Indflydelsen på livskvaliteten og de fysiske funktioner hos et menneske med fibromyalgi er alvorlig og kan sammenlignes med følgerne af reumatoid arthrit.

Mere end 30% af de patienter, der lider af FMS, er tvunget til at acceptere kortere arbejdstid eller mindre fysisk krævende arbejde, hvis de vil blive på arbejdsmarkedet. I USA får ca. 15% af patienterne med fibromyalgi førtidspension.

I en række andre lande er anerkendelsen af de sociale følger af syndromet desværre ikke så klare, og her risikerer patienterne oveni deres andre problemer yderligere at blive marginaliseret.

### **Klinisk præsentation og diagnose**

En detaljeret gennemgang af FMS-patienters sygehistorie viser enten en gradvis eller brat opståen af symptomerne, ofte som følge af fysisk eller psykisk stress. Tidligere har det været beskrevet, at omkring 22% af mennesker med en whiplash-læsion efter en mindre trafikulykke udvikler FMS, skønt flere forskere nu er enige om, at denne udløsende faktor nok er overvurderet.

Forekomsten af angivelige fysiske eller seksuelle overgreb i barndommen har ligeledes ofte været set i gruppen af kroniske smertepatienter, incl. patienter med fibromyalgi og er blevet forbundet med en ringere evne til at håndtere smerte.

Ifølge ACR's definition inkluderer diagnosen spontane, kroniske udbredte smerter, som rammer alle fire ekstremiteter og kroppen. Smerten beskrives som oftest som vedvarende, diffuse, dybe, pulserende, nogen gange stikkende fornemmelser i musklerne; de kan være intermitterende, konstante eller optræde med periodisk forværring.

Smerten kan være så intens, at patienten er ude af stand til at foretage sig selv enkle hverdagsgøremål. Undersøgelser af ømheden på udvalgte steder på kroppen, Tenderpoints (TeP), skal foretages af en fagperson med et standard-almometer.

I modsætning til trigger-punkter (TrP) ved myofascialt smertesyndrom er de ømme områder ved FMS – Tenderpoints steder med udtalt ømhed i bløddele; der udløses ikke reflektorisk muskelkontraktion ved perkussion og oftest er der ikke tale om smerter andre steder ved stimulation af Tenderpoints.

Udover smerter, ses andre kliniske symptomer i forbindelse med fibromyalgi som f.e.x affektiv dysfunktion, søvnproblemer, natlige muskelkramper, tænderskæren, langvarig morgenstivhed af leddene, træthed, indlæringsproblemer og problemer med korttidshukommelsen. Yderligere optræder symptomer som føleforstyrrelser, snurrende og stikkende fornemmelser i hænder og fødder, spændingshovedpine, svimmelhed, besvimelse, mavesmerter, diarré, forstoppelse, hyppige vandladning, urge og steril dysuri.

Desuden forekommer en række andre sygdomme også hyppigere hos FMS-patienter end blandt befolkningen som sådan: Depression beskrives hos 40% af fibromyalgipatienterne, sammenlignet med blot 10% i kontrolgruppen og 20% hos patienter, indlagt med andre medicinske lidelser. 45% af fibromyalgipatienterne lider af angst, hvor det kun gælder for 21% af patienterne med kroniske smerter af andre årsager. Colon irritabile ses hos op mod 70% af FMS-patienterne mod 20% i kontrolgruppen. Dysmenorrhea, cystitis, reumatoid arthrit, Sjögrens syndrom, kronisk træthedssyndrom, myofascial smertesyndrom, lændesmerter og lidelser i temporo-mandibularleddet forekommer signifikant oftere hos mennesker med FMS end blandt befolkningen i almindelighed.

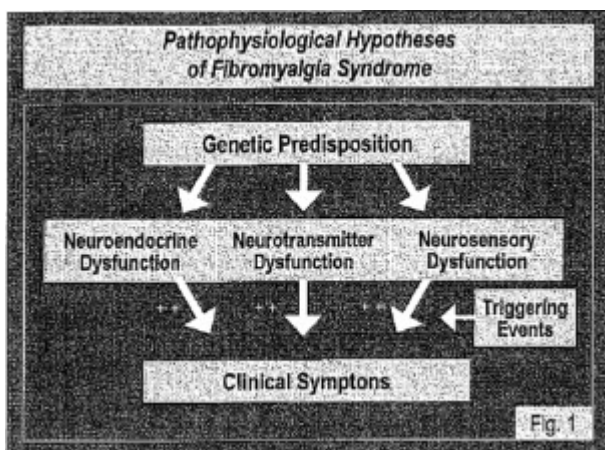
*Der er et antal af veldefinerede kliniske tilstande, som forekommer oftere ved fibromyalgi end hos befolkningen i almindelighed.*

Til det kliniske billede af fibromyalgi hører også symptomer på alle niveauer af somatiske strukturer. Patienterne fortæller ofte, at selv lette berøringer som f.ex. kontakt med tøj kan være ulideligt smertefuldt. Og hverdagsgøremål som at rede hår kan føles ekstremt ubehageligt.

På trods af disse mange symptomer viser blodprøver, elektromyografi eller røntgenundersøgelser normale forhold. Derfor stilles diagnosen på fibromyalgi i den medicinske praksis på de kliniske kriterier.

### Patofysiologi

Tidlige undersøgelser af fibromyaliens patogenese havde fokus på de perifere vævs mulige rolle. Imidlertid har forskningen ikke vist muskelabnormiteter, der specifikt kan relateres til syndromet. Skønt FMS' ætiologi ikke er endeligt opklaret, er der udbredt enighed om, at ændringer i opfattelsen af smerte sandsynligvis er den væsentligste årsag. Den ændrede smerteopfattelse skyldes en række neuroendokrine/dysautonome neurotransmittere og neurosensoriske forstyrrelser. Disse forstyrrelser vil kun optræde hos genetisk disponerede individer – arveligheden er formentlig polygenetisk, skønt en række stressfaktorer vil kunne være udløsende årsager. (Fig.1)



Den neuroendokrine forstyrrelse involverer hovedsagelig hypothalamus-hypofyse-binyreaksen. Sammenlignet med kontrolgruppen har FMS-patienter et lavt cortisolspejl på døgnbasis og et abnormt døgnmønster i cortisolkoncentrationen.

De reagerer ligeledes med nedsat serum-cortisol på stimulation med det corticotropin-udløsende hormon (CRH); d.v.s. når CRH frigives af hypothalamus er der disproportional høj frigivelse af corticotropin fra hypofysen og lav frigivelse af cortisol fra binyrerne. Dette resultat kan tyde på, at patienter med FMS reagerer abnormt på stress og derfor inadækvat på forskellige stress-faktorer, incl. traumer og infektioner. Når de samme patienter får injektioner med syntetisk CHR, viser de dog samme stigning i cortisol-niveau som en rask kontrolgruppe. Dette kan være tegn på, at binyrernes følsomhed overfor exo- og endogent tilført CHR er anderledes hos fibromyalgipatienter.

Desuden ser hypothalamus-hypofyse-thyreoidaaksen ud til at være forandret ved FMS, fordi frigivelsen af det thyreotropin-frigivende hormon stimulerer mindre mængder af thyreotropin, triiodthyronin og thyroxin end normalt. Den neuroendokrine forstyrrelse betyder også nedsat sekretion af væksthormon. Niveauer af væksthormon er nedsat under søvn, formentlig fordi de fleste fibromyalgipatienter har dokumenterede forstyrrelser i Stadium 4- søvnen, hvor hormonet normalt frigives. Indgift af væksthormon har vist relativt positive resultater hos visse patienter med FMS, men prisen sammenholdt med administrationsformen, injektion, er betydelige ulemper.

*Fibromyalgi karakteriseres af generaliseret hypersensitivitet overfor smertefulde stimuli, ikke alene på spontant smertefulde områder og tenderpoints, men også i kontrolområder.*

Oven i de neuroendokrine forstyrrelser er FMS karakteriseret ved dysfunktion i det autonome nervesystem med vedvarende overaktivitet af det sympatiske nervesystem og en paradox aktivitet i forbindelse med stress.

Den forstyrrelse af neurotransmittere, der almindeligvis ses hos FMS-patienter består af ændrede koncentrationer af en række substanser, der har at gøre med nedsat niveau af antinociceptive og forhøjede niveauer af pronociceptive substanser.

Både serotoninkoncentrationen og forstadiet tryptofan er nedsat i såvel blod som spinalvæske, sammenlignet med andre patienter, der lider af lændesmerter og en smertefri kontrolgruppe. Koncentrationen af Substans P i spinalvæsken hos fibromyalgipatienter er højere end hos kontrolgruppen og varierer i relation til de symptomer, der giver smerter.

Nervevækst-faktoren er forhøjet i spinalvæsen, hvor imod dopaminfrigivelsen er nedsat hos patienterne med FMS.

Aktuelt er der sandsynlighed for, at genpolymorfisme i de serotonerge, dopaminerge og katekolaminerge systemer har betydning i FMS' ætiologi, men mere forskning er påkrævet.

Hvad angår den neurosensoriske dysfunktion har en række studier vist, at forskellige processer i hjerne og rygmarv er abnorme ved FMS. Klinisk forskning har vist, at syndromet er karakteriseret ved en generel hypersensitivitet, ikke kun på spontant smertende steder, men også i kontrolområder i forbindelse med smertefulde stimuli. Patienterne udviser en lavere tærskel for varme-, mekanisk, elektrisk og kemisk påvirkning af såvel hud, underhud og muskler.

En lavere smertetærskel er også dokumenteret ved brug af en smertemålingsmekanisme, kendt som den nociceptive flexionsreflex (NFR), som måles elektromyografisk som kontraktion af en proximal benmuskulatur som reaktion på elektrisk stimulation af Nervus Suralis. NFR-tærsklen refererer til den grad af stimulus, som genererer en målelig kontraktion. Denne tærskel er signifikant reduceret hos patienter med fibromyalgi i forhold til en kontrolgruppe.

*Alt i alt understøtter forskning, at FMS opstår i centralnervesystemet*

FMS-patienter udviser ligeledes lavere smertetærskel ovenfor gentagen intramuskulær elektrisk stimulation, sammenlignet med ikke-stimulerede personer. Dette tyder på, at den temporale nociceptive summation er mest udtalt hos FMS-patienter. Ydermere får disse patienter længerevarende muskelsmerter og meddelt smerte i et større område end hos kontrolpersoner, når de injiceres med hypertont saltvand. Disse fund tyder på central sensibilisering ved syndromet. Central sensibilisering udtrykkes ved øget excitabilitet af de neuroner i rygmarven, som transmitterer nociceptiv information til højere centre.

Det medfører spontan nerveaktivitet, udvidede følsomme områder, hvis kliniske udtryk er en bredere fordeling af smertende områder og øget stimulusrespons som f.ex. abnorm temporal summation eller wind-up-fænomener i rygmarven.

Forskning i både dyr og mennesker viser, at N-methyl-D-aspartat(NMDA)-receptorer er ansvarlige for både wind-up og central sensibilisering...". Hos FMS-patienter forværrer NMDA- antagonist som ketamin og dextromethorphan muskelsmerter i hvile, meddelt smerte, muskelhyperalgesi og eksperimentelt introduceret wind-up.

*Behandling skal være multi-disciplinær og bestå af en kombination af farmakologisk og ikke-farmakologisk intervention.*

Udover central sensibilisering har FMS-patienter funktionelle abnormiteter i de baner, der går fra hjerne til rygmarv og som normalt sørger for at dæmpe smertepåvirkning. Syndromet er således karakteriseret ved såvel forstærkede smertesignaler og/eller reduceret antinociception.

Afvigende reaktioner på smerter ved fibromyalgi viser sig også ved funktionel hjernebilleddiagnostik. Når man sammenligner med raske personer, viser FMS-patienter aktivering af forskellige områder af hjernen eller en forskellig grad af aktivering af de samme områder.

Alle resultater af hjernebilleddiagnostik er imidlertid ikke ensartede; desuden er adskillige af de erkendte forandringer ikke enestående for FMS, men optræder også ved andre kroniske smertetilstande. Der er nødvendigt med flere og større undersøgelser af dette.

Aktuel forskning tyder på et accelereret tab af den grå hjernemasse ved FMS; disse fund har fået visse forskere til at spekulere på muligheden af tidlig aldring af hjernen ved syndromet, hvilket må undersøges nøjere.

Hvorom alting er, understøtter den overvejende del af forskningen hypotesen om, at FMS udspringer fra det centrale nervesystem.

*Antidepressiva anbefales, da de dæmper smerter og øger funktionsniveauet*

### **Prognose og behandling**

Fibromyalgi er ikke en livstruende lidelse, men kan medføre alvorlig invaliditet og nedsætte patienternes livskvalitet. En fuldstændig fjernelse af alle symptomer kan desværre næsten aldrig opnås, men med en adækvat behandling kan man opnå betydelig bedring.

Selv om almene behandlingsvejledninger har været foreslået af mange forfattere gennem årene, er det nærmest symbolsk, at fælles guidelines fra en officiel institution lod vente på sig helt til sidste år. Den europæiske sammenslutning mod reumatisme (EULAR) offentliggjorde i 2007 en række anbefalinger, baseret på analyser af offentliggjort forskning vedrørende forskellige behandlinger og ekspertudsagn fra 11 europæiske lande. EULAR har til hensigt at opdatere dem hver femte år, sideløbende med udviklingen af nye behandlingsstrategier.

Specifikke anbefalinger i disse guidelines omfatter generelle betragtninger om behandling af FMS. De understreger vigtigheden af en omfattende evaluering af smerte, funktion og de psykosociale rammer for patienter med FMS. Og de lægger vægt på, at behandlingen skal være multidisciplinær og omfatte en kombination af farmakologisk som non-farmakologisk behandling.

Behandlingen skal skræddersyes til den enkelte patient med udgangspunkt i vedkommendes smerteintensitet, funktionsniveau og medfølgende lidelser som depression, træthed og søvnforstyrrelser.

Med hensyn til farmakologisk smerte anbefales Tramadol, specielt i perioder med akut opblussen af smerter. Simple analgetica som ex. Paracetamol og svage opioider kan bruges, men kliniske forsøg med såvel cortikosteroider, stærke opioider og non-steroidale antiinflammatoriske midler (NDAID) har været skuffende.

Antidepressiva anbefales, fordi midlerne dæmper smerter og ofte øger funktionsniveauet. De tricykliske, specielt amitriptylin, rekommanderes, men også SSRI- og SNRI-præparater er virksomme. Antiepileptica er også at anbefale; her kan bl.a. nævnes, at der er særlig fokus på pregabalin, som for nylig er blevet godkendt til behandling af FMS i USA

Pregabalin er et andetgenerations antiepilepticum, som binder sig til og modulerer calciumkanaler, der medfører nedsat calciumtilstrømning i nerveterminaler og derfor reducerer frisætning af adskillige neurotransmittere som glutamat, noradrenalin og Substans P.

Den nedsatte neuratransmitterfrigivelse anses for at være årsagen til den smertestillende, krampestillende og angstdæmpende virkning af medikamentet.

I en række randomiserede, double-blind, placebo-forsøg på 8-14 uger med doser på mellem 300-450 mg pregabalin dagligt viste en mærkbar virkning på FMS-patienter ved effektivt at dæmpe smerter, forskellige ledsagesymptomer og øge deres livskvalitet på flere områder.

Forsøg over seks måneder viste, at medicinens smertestillende effekt holdt og afhjalp symptomer som søvnforstyrrelser og træthed.

Gennemgående tålte patienterne pregabalin godt, og selv om ikke alle FMS-patienter havde glæde af stoffet, ses det som et vigtigt skridt i behandlingen af syndromet.

Specifikke EULAR-rekommandationer indbefatter varmtvandsbade med eller uden øvelser og i nogle tilfælde skræddersyede træningsprogrammer som ex. aerob træning og styrketræning. Visse patienter kan have glæde af kognitiv adfærdsterapi, og med udgangspunkt i patientens specielle behov kan afspænding, revalidering, fysioterapi og psykologbehandling også hjælpe.

Noget, der ikke nævnes i EULAR's guidelines, men ikke desto mindre nævnes som væsentligt i international litteratur, er behandling af de såkaldte perifere triggere eller perifere smertegeneratorer ved FMS.

Kliniske observationer viser, at patienter med FMS, som også har nociceptiv somatisk smerte som f.ex myofascialt smertesyndrom fra triggerpunkter eller et smertende led, får en forværring af deres typiske fibromyalgismerte. Denne situation er ikke sjældnen på grund af den hyppige comorbiditet mellem FMS og andre somatiske smertetilstande.

Fænomenet opstår formentlig p.g.a. en summationseffekt: det øgede input fra periferien forstærker niveauet af central neuronal excitabilitet og udløser således billedet af diffus smerte . Identifikation af disse perifere smertegeneratorer og effektiv behandling – ofte lokal, som f.ex. injektioner på triggerpunkterne – er vigtige indledende skridt i den behandlingsmæssige tilgang til FMS og kan medføre, at det er muligt at reducere dosis af medikamenter, rettet mod central smerte.

*Pregabalin reducerer smerten og de tilhørende symptomer effektivt - hos en signifikant andel (eller del) af FMS patienterne.*

### **Hvad vil fremtiden bringe?**

De kommende år vil givet bringe en række ændringer i den diagnostiske tilnærmelse til fibromyalgi og behandlingen af syndromet. Der vil formentlig komme reviderede kriterier til identifikation af FMS og mere målrettede behandlingsmetoder.

Men hvorom alting er, er den øgede opmærksomhed og anerkendelse både i medicinske og videnskabelige kredse og i befolkningen som sådan med til at give resultater.

For blot få årtier siden blev patienter med fibromyalgi højst sandsynligt afvist af deres læge som neurotiske – specielt hvis de var midaldrende kvinder – med andre ord hypokondere. Denne mangel på anerkendelse af deres situation var en ekstra byrde, de måtte trækkes med.

I dag bliver en patient med FMS i den mindste tillagt fuld troværdighed, forståelse og støtte til at håndtere sine symptomer. Dette skift er en af nøglerne til større viden og effektiv håndtering af dette komplekse syndrom.