

haplotyper af gener, der kan være associerede med smerteoplevelse og stress f.eks. *adrenergic receptor beta 2* og neuropeptid y [17, 18]. Det er givet, at en enkelt polymorfi eller haplotype ikke er tilstrækkelig til at forklare al variation i smerteoplevelsen. En sådan forklaring forudsætter et samspil med forskellige »miljøbestemte« forhold [19]. Herunder ser stress ud til at være en vigtig faktor, der ligesom smertefølsomhed med forskelle i det endogene smertemodulende system, tilstedeværelsen af proinflammatoriske faktorer mv. spiller en væsentlig rolle. Opståelsen af kronisk smerte forudsætter muligvis en form for genetisk disposition, som endnu ikke kan identificeres i den daglige klinik. Forskning i geners betydning for smerter kræver en ekstensiv fænotyping af smerteoplevelsen – der tales om nødvendigheden af *pain phenomics*. Derfor bliver karakteristik af somatosensorisk funktion, motoriske reaktioner og det autonome nervesystem sammen med en vurdering af psykologiske faktorer som f.eks. depression, somatisering, katastrofetænkning, stress mv. afgørende for forståelsen af muskuloskeletale smerter.

KONKLUSION

Kronisk muskuloskeletal smerte er ofte forbundet med perifer og central sensibilisering (spredning af smerteoverfølsomhed og smerter), hvor f.eks. genetiske faktorer kan indvirke på smertefølsomheden. Kvantitative eksperimentelle smertemålingsmetoder til vurdering af relevante mekanismer eksisterer og kan bidrage til mere viden på dette felt, hvilket er en forudsætning for at udvikle bedre lægemidler samt optimere diagnose og behandlingsforløb.

KORRESPONDANCE: Thomas Graven-Nielsen, Center for Sanske-Motorisk Interaktion, Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Aalborg Universitet, 9000 Ålborg. E-mail: tgn@hst.aau.dk

ANTAGET: 25. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Mense S, Simons DG. Muscle pain. Understanding its nature, diagnosis, and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
2. Gracely RH. Studies of pain in human subjects. I: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. Textbook of Pain. 5 ed. Elsevier, Churchill Livingstone, 2006:267-89.
3. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Translational aspects of musculoskeletal pain: from animals to patients. I: Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S, eds. Fundamentals of Musculoskeletal Pain, 2008:347-66.
4. Jespersen A, Dreyer L, Kendall S et al. Computerized cuff pressure algometry: A new method to assess deep-tissue hypersensitivity in fibromyalgia. Pain 2007;131:57-62.
5. Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. Scand J Rheumatol 2006;35:1-43.
6. Svensson P, Miles TS, Graven-Nielsen T et al. Modulation of stretch-evoked reflexes in single motor units in human masseter muscle by experimental pain. Exp Brain Res 2000;132:65-71.
7. Babenko V, Graven-Nielsen T, Svensson P et al. Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. Pain 1999;82:1-8.
8. Mørk H, Ashina M, Bendtsen L et al. Experimental muscle pain and tenderness following infusion of endogenous substances in humans. Eur J Pain 2003;7:145-53.
9. Svensson P, Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. J Orofac Pain 2001;15:117-45.
10. Hoheisel U, Mense S, Simons DG, Yu X-M. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? Neurosci Lett 1993;153:9-12.
11. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. Curr Pain Headache Rep 2003;7(5):355-61.
12. Sørensen J, Graven-Nielsen T, Henriksen KG et al. Hyperexcitability in fibromyalgia. J Rheumatol 1998;25:152-5.
13. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP et al. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. Pain 2003;102:87-95.
14. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. Pain 2000;88:69-78.
15. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. Pain 1997;70:41-51.
16. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet 2005;14:135-43.
17. Diatchenko L, Anderson AD, Slade GD et al. Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141B:449-62.
18. Zhou Z, Zhu G, Hariri AR et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. Nature 2008;452:997-1001.
19. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD et al. Idiopathic pain disorders – pathways of vulnerability. Pain 2006;123:226-30.
20. Arbejdstilsynet. Arbejdsbetingede lidelser – Anmeldte arbejdsbetingede lidelser 2003-08. København: Arbejdstilsynet, 2009.

Diagnose, behandling og prognose ved fibromyalgi

Forskningschef Bente Danneskiold-Samsøe, seniorforsker dr.scient. Else Marie Bartels, overlæge Kirstine Amris & professor Henning Bliddal

Fibromyalgi er et multivariat og komplekst syndrom. Viden om epidemiologi, symptomatologi, sygdoms-mekanismer og behandling er især blevet dokumenteret i løbet af de seneste 20 år.

Smerter og ubehag i bevægeapparatet er udbredte symptomer i voksenbefolkningen. I de industrialiserede lande har 40-50% af befolkningen haft

sådanne symptomer inden for en tougersperiode, og 20% betragter problemet som alvorligt [1, 2].

Bevægeapparatssygdomme forårsager sammenlignet med andre sygdomsgrupper flest førtidspensioneringer, flest tilfælde af langvarig sygdom, flest tabte gode leveår samt flest lægebesejg [3]. Nyere befolkningsundersøgelser tyder på, at 10-20% lider af

STATUSARTIKEL

Frederiksberg Hospital,
Parker Institutet og
Reumatologisk
Afdeling H


FIGUR 1

Tender points.



kroniske smerter. Patienter med fibromyalgisyndromet udgør en vigtig del af disse [2, 4].

Fibromyalgi er en tilstand med generaliserede bevægeapparatssmerter. Den optræder typisk sammen med vedvarende træthed og dårlig søvnkvalitet samt generaliseret stivhed i kroppen. Kvinder rammes omkring ti gange hyppigere end mænd.

Fibromyalgi kan ud over muskelsmerterne være en del af et kompleks af smertetilstande, der omfatter hovedpine, tarmirritation, blæreirritation, menstruationssmerter, overfølsomhed for kulde, Raynauds syndrom, uro i benene, atypisk fornemmelse af stikken, prikken og følelsesløshed, forværret muskelsmerte ved fysisk aktivitet og muskelsvækkelse. En varierende andel (22-90%) [5] af fibromyalgi-patienterne føler sig deprimerede eller angste. Dette kan bidrage til symptomernes sværhedsgrad, eller det kan være et resultat af den kroniske smerte.

DIAGNOSE

Medicinske diagnoser er sociale konventioner/konstruktioner, der videregiver medicinsk erfaring imellem læger. Det får både videnskabelige og samfundsmæssige konsekvenser. Diagnosen fibromyalgi er opstået på baggrund af et karakteristisk klinisk billede modsat eksempelvis diagnosen mavesår, der viser patoanatomiske karakteristika. Fibromyalgi diagnosticeres på baggrund af et antal karakteristiske symptomer, og baserer sig på et sæt kriterier [6]. Diagnosen er væsentlig at erkende i den daglige klinik. En engelsk undersøgelse viste, at en stigning i undersøgelser og medicinering kan bremses, når fibromyalgi-diagnosen stilles [7]. I reumatologisk sammenhæng er det desuden væsentligt at erkende en koeksisterende fibromyalgi ved f.eks. reumatoid arthritis, idet patienternes ømhed kan føre til vildledende resultater i forbindelse med ledundersøgelse [8].

Verdenssundhedsorganisationen WHO har inkorporeret fibromyalgi i den 10. version af den internationale sygdomsklassifikation (ICD-10).

Kriterierne for fibromyalgi omfatter ifølge *American College of Rheumatology* (ACR) primært udbredte smerter i mindst tre måneder [6]. Man taler om udbredte smerter, når der er smerter i begge sider af kroppen, smerter både under og over livet samt i det aksiale skelet. Dertil føjes tilstedeværelse af smertereaktion ved palpation i 11 ud af 18 foruddefinerede *tender points* (Figur 1). De enkelte *tender points* og tallet 11 er valgt ud fra en beregning af sensitivitet og specificitet [8]. Palpationen udføres med et fingertryk på ca. 4 kg, og et *tender point* indebærer, at der ved fingertrykket udløses smertereaktion i form af enten lokal muskelsammentrækning, afværgemåne eller verbal reaktion.

Diagnosen kan ofte pragmatisk stilles, når der er tale om uforklarlige, udbredte smerter, vedvarende træthed, søvnforstyrrelser og generaliseret stivhed, aktivitetsintolerance med smerteforværring og nedsat udholdenhed ved fysisk aktivitet samt mange *tender points*.

Differentialdiagnoser bør udelukkes. Det drejer sig om for eksempel hypothyroidisme, malignitet, polymyalgia rheumatica, osteomalaci, udbredt osteoartrose og Parkinsons sygdom. Fibromyalgi findes med stærkt øget frekvens ved reumatoid arthritis og bindevævssygdomme.

BEHANDLING

Eftersom ætiologi og patogenese er relativt uafklarede, eksisterer der ikke en helbredende behandling. Ofte har patienterne været længe om at få stillet diagnosen fibromyalgi. På baggrund af smertediagnosen anbefaler man i dag multimodale behandlingsoplæg, der er baseret på aktiv patientdeltagelse herunder patientuddannelse, øvelsesterapi, kognitiv adfærdsterapi med henblik på at ændre patientens smerteorienterende adfærd og supplerende farmakologisk smertebehandling. Mange steder har man oprettet fibromyalgiteam, som består af terapeuter, sygeplejerske, psykolog og læge [9]. Undergrupper af fibromyalgi-patienter omfatter: Stor smertefølsomhed uden psykologiske eller kognitive problemer, moderat smerte uden effekt på sindsstemning, og en gruppe i hvilken psykologiske og kognitive faktorer kan spille ind på smertesymptomerne [10].

DEN MEDIKAMENTELLE BEHANDLING

Evidensen for medikamentel behandling af fibromyalgi er tiltagende mht. behandling med sekundære analgetika (antidepressiva og antikonvulsiva). I dag foreligger der resultater af klinisk kontrollerede

undersøgelser, der dokumenterer effekt af disse lægemidler. Virkningen sætter hurtigt ind og mindsker smerter, morgenstivhed, søvnproblemer og antallet af *tender points* hos 2-45% af fibromyalgi-patienterne [11].

De præparater, der senest er godkendt i USA til smertebehandlinger af fibromyalgi-patienter, er pregabalin, duloxetin og milnacipran [12-15]. Meget tyder på, at vi, hvis vi er i stand til at underopdele fibromyalgi-gruppen, med disse produkter bliver i stand til at skræddersy fibromyalgi-behandlingen [16]. Alle tre behandlinger har en velverificeret effekt på smerte.

Pregabalin er en $\alpha_2\delta$ -kalciumkanalantagonist, som dels virker ved at begrænse kalciuminflux i smertesignalerende neuroner i centralnervesystemet, dels begrænser frigivelse af neurotransmittere som glutamat, noradrenalin og substans P. Pregabalin har vist sig at kunne forbedre søvnen gennem en modificering af søvnarkitekturen og har yderligere indikationsområdet generaliseret angst. Mange patienter oplever en del bivirkninger i form af svimmelhed, døsighed, vægtøgning og perifere ødemer. Bivirkningerne er dosisafhængige. Desværre begrænses nettoeffekten af bivirkninger, især forværring af træthed.

Duloxetin og milnacipran er antidepressiva i gruppen af serotonin-/noradrenalinoptagelses-hæmmere. Den smertestillende virkning formodes at blive opnået via de descenderende smertemodule-rende monoaminerge baner og indtræder inden for 3-8 døgn. Milnacipran er godkendt til major depression i Europa, men markedsføres ikke i Danmark. Milnacipran har en højere affinitet til noradrenalin-transporteren end duloxetin og kan derfor være bedre til patienter med svær træthed og/eller kognitiv dysfunktion [17]. Almindelige bivirkninger af de to produkter er kvalme og nedsat appetit.

Tricyklisk antidepressiv (TCA) medicin som amitriptylin har i mange tilfælde en god effekt på fibromyalgi-patienters smerter og søvnproblemer. Cyclobenzaprine er strukturelt en TCA. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede forsøg har vist, at cyclobenzaprine har en generel effekt på fibromyalgisymptomer og har en god tolerabilitet [18].

Der er ikke evidens for behandling med glukokortikoider og morfika ved fibromyalgi, ligesom paracetamol og nonsteroid antiinflammatoriske stoffer ikke har en veldokumenteret effekt.

PROGNOSE

Fibromyalgidiagnosen, der er stillet i hospitalsregi i henhold til ACR-kriterierne, ændres sjældent. Symptomfrihed eller helbredelse forekommer kun kasuistisk. Ifølge longitudinelle studier er det kun få pro-



FIBROMYALGI KLASIFICERES VED

1. Udbredte smerter i mindst tre måneder.
2. Tilstedeværelse af 11 ud af følgende 18 *tender points* ved palpation:
 - Suboccipitale muskelfæster
 - Forsiden af ligamentum intertransversi C5-C7
 - Midten af den øvre kant af musculus trapezius
 - Supraspinatus' mediale udspring
 - Kostokondrale overgang, 2. costa
 - To centimeter under den laterale epikondyl
 - Øvre laterale kvadrant af glutealregionen
 - Bag trochanter major
 - Mediale fedtpude over knæets mediale ledlinje.

Palpationen udføres med et fingertryk på ca. 4 kg

Et *tender point* indebærer, at der ved palpation af området udløses smerter og ikke blot ømhed.

cent, der oplever bedring [19, 20]. Langt de fleste rapporterer forværring. Omkring halvdelen af fibromyalgi-patienterne i Danmark modtager social pension.

KONKLUSION

Fibromyalgi repræsenterer som følge af tilstandens kompleksitet en stor udfordring i klinisk praksis. En hurtig diagnostisk afklaring og tidligt iværksat behandling kan være afgørende for at forebygge kronificering. Resultaterne fra flere studier tyder på, at en individualiseret behandlingstilgang, der omfatter en kombination af nonfarmakologiske og farmakologiske behandlingsmodaliteter vægtes i forhold til patientens behov herunder smerte, funktion og evt. ledsagetilstande, kan anbefales i fremtiden.

Der er håb om inden for en overskuelig tid at kunne afprøve individualiserede behandlinger til fibromyalgi-patienter.

KORRESPONDANCE: Bente Danneskiold-Samsøe, Parker Institutet – Den Reumatologiske Forskningsenhed, Frederiksberg Hospital, 2000 Frederiksberg.
E-mail: bds@frh.regionh.dk

ANTAGET: 12. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Dette studie har modtaget støtte fra Oak Foundation. Henning Bliddal har modtaget vederlag fra Pfizer, Danmark, i forbindelse med afprøvning af et spørgeskema til udredning af smertemønstre. Kirstine Amris har modtaget vederlag for konsulentarbejde for Pfizer, Danmark.

LITTERATUR

1. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:403-25.
2. Sjogren P, Ekholm O, Peuckmann V et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark: an update. *Eur J Pain* 2009;13:287-92.
3. Silverman S, Dukes EM, Johnston SS et al. The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:829-40.
4. Coster L, Kendall S, Gerdle B et al. Chronic widespread musculoskeletal pain – a comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *Eur J Pain* 2008;12:600-10.
5. Pae C-U, Masand PS, Marks DM et al. History of depressive and/or anxiety disorders as a predictor of treatment response: A post hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine controlled release in patients with fibromyalgia. *Progress Neuro-Psychopharmacol Bio Psych* 2009;33:996-1002.

6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
7. Hughes G, Martinez C, Myon E et al. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum*.2006;54:177-83.
8. Leeb BF, Andel J, Sautner J et al. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1504-7.
9. Kroese M, Schulpfen G, Bessems M et al. The feasibility and efficacy of a multidisciplinary intervention with aftercare meetings for fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*. 2009;28:923-9.
10. Giesecke T, Williams DA, Harris RE et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:2916-22.
11. Lindner V, Deuschl G. Antidepressants and anticonvulsants. *Schmerz* 2004;18:53-9.
12. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009;145:69-81.
13. Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clin Rheumatol* 2009;28:1035-44.
14. Mease PJ. Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Am J Med* 2009;122:S44-S55.
15. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RH et al. Durability of therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. *Pain Med* 2010;11:180-94.
16. Boomershine CS, Crofford LJ. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:191-9.
17. Pachas WN. Modafinil for the treatment of fatigue of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2003;9:282-5.
18. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.
19. Nørregaard J, Bulow PM, Prescott E et al. A four-year follow-up study in fibromyalgia. Relationship to chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:35-8.
20. Henriksson CM. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol* 1994;23:36-41.

Fysiologiske ændringer ved fibromyalgi

Professor Henning Bliddal, dr.scient. Else Marie Bartels, klinisk assistent Anders Jespersen & professor Bente Danneskiold-Samsøe

STATUSARTIKEL

Frederiksberg Hospital,
Parker Institut

I årevis har man forsøgt at finde en specifik test for fibromyalgi (FM). I lighed med reumatoid arthritis (RA) er diagnosen FM baseret på et antal kriterier, som på ingen måde er specifikke, og som i bedste fald er semiobjektive. Diagnosen har dog en sensitivitet på 0,84 og en specificitet på 0,87. FM optræder som komorbiditet hos andre reumatiske sygdomme, hvilket bidrager til ønsket om at bestemme specifikke målelige biomarkører. For RA findes der således flere objektive parametre til støtte for diagnosen. Adskillige FM-studier har forgæves forsøgt at finde målbare ændringer i blodprøver. Dette gælder for myoglobin [1], hyaluronsyre [2], antipolymere antistoffer [3], prokollagen type III-aminoterminal peptid og visse vira.

Ved reumatologiske inflammatoriske sygdomme er andre biomarkørers diagnostiske og prognostiske værdi blevet intensivt undersøgt gennem de seneste år. Dette har muligvis især været tilskyndet af et stigende forbrug af biologiske lægemidler. Cytokiner er tilsvarende blevet genstand for stor interesse i forbindelse med FM på grund af deres mulige betydning for centrale mekanismer ved kronisk smerte [4].

Forskningen omkring biomarkører retter sig således mod både cytokiner, neuropeptider og autoantistoffer som mulige diagnostika ved FM. Andre målemetoder kan måske anvendes til screening for disposition til FM. Førstegradsbeslægtede til patienter med FM har otte gange større risiko for at udvikle FM end baggrundsbefolkningen, hvilket måske kan relateres til en lavere tærskel for trykudløst smerte

blandt disse slægtninge. Ligeledes viser resultater fra studier med eksperimentel smerte påført ved varme, kulde eller elektrisk stimulation, at der er en nedsat, diffust inhiberende kontrol ved irriterende stimuli givet til områder uden for det normale ekscitatoriske felt (*diffuse noxious inhibitory control*) ved FM [5]. Dette giver en overfølsomhed over for stimulation som f.eks. trykpåvirkning.

Vurdering af søvnforstyrrelser ved FM ved hjælp af *Medical Outcomes Study* (MOS)-skalaen kan også vise sig som diagnostisk redskab i lighed med funktionel, neural billeddannelse [6]. Sådanne undersøgelser kunne give mulighed for undergruppering af FM og dermed for at specificere en FM-behandlingsindsats. I alle tilfælde peger resultaterne fra disse studier på, at der ved FM sker målbare ændringer primært i form af sensibilisering i centralnervesystemet, men også til en vis grad i det perifere system, hvor sensibiliseringen af nociceptorer også synes at spille en vigtig rolle.

Formålet med denne oversigt er at gennemgå de objektive, målbare fysiologiske parametre, der kan vise sig alene eller sammen at kunne bidrage til en revideret diagnose for FM.

CYTKINER VED FIBROMYALGI

Blandt cytokinerne er der beskrevet en smertemodulerende betydning af de proinflammatoriske cytokiner interleukin (IL)-6 og IL-8 [7]. En ændring af cytokinmønstret fra normalområdet er fundet hos