

Legemidler i praksis

Fibromyalgi og medikamentell behandling

Fibromyalgi er en generalisert smertetilstand oftest ledsaget av uspesifikke symptomer som dårlig søvnkvalitet, tretthet og stivhet. Et karakteristisk funn er punkter som er ømme ved palpasjon (tender points). Mange pasienter blir uføretrygdet. Det finnes ingen kjent kausal behandling, og tradisjonelle smertestillende medikamenter har liten effekt. Årsaksfaktorene er fortsatt ukjente, men sykdomsmekanismene er i ferd med å bli kartlagt. Dette har skapt grunnlag for utprøving av nye og mer effektive medikamenter.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Karin Øien Forseth

karin.forseth@rikshospitalet.no

Jan Tore Gran

Revmatologisk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Smerte er i utgangspunktet et hensiktsmessig varsel om pågående eller truende vevsskade. Når den ikke kan settes i sammenheng med skade eller påviselig sykdom, og dertil blir kronisk, vil smerten kunne oppfattes som meningsløs og skremmende. Fibromyalgi er et eksempel på en sykdom med slike kroniske smerter.

I motsetning til de fleste andre ikke-nociceptive smertetilstander finnes det internasjonalt anerkjente klassifikasjonskriterier for fibromyalgi (1). Selv om kriteriene ofte er blitt kritisert, har disse gjort det mulig å sammenlikne behandlingsopplegg. I tillegg har identifisering av mulige patogenetiske mekanismer ført til målrettet utprøving av nye klasser medikamenter. Det er et stort behov for nye behandlingstilbud på grunn av dårlig effekt av tradisjonelle smertestillende medikamenter ved fibromyalgi (2)

Patogenese

Uansett årsak er smerteopplevelsen sluttproduktet av impulser fra nevrofysiologisk

smerteledning og kognitive, emosjonelle og endokrinologiske sentre som koordineres i thalamusområdet (3).

Ved fibromyalgi er patofysiologiske forandringer i den nevrofysiologiske smerteledningsveien best undersøkt. Flere studier har vist at mange pasienter har en generelt forhøyet smertesensitivitet som sannsynligvis skyldes sentral sensitivisering og dysfunksjon i nedstigende baner (4). Figur 1 gir en oversikt over de viktigste reseptorene i dorsalhornet og transmittersubstanser i de nedstigende smertemodulerende baner (5). Dysfunksjon i disse systemene kan medføre dramatisk endring av forholdet mellom stimulus og respons, slik at impulser som normalt ikke oppleves som særskilt smertefulle, blir det.

Potensielle intervensjonsmuligheter

Det er utført en rekke medikamentelle intervensjonsstudier ved fibromyalgi. Mange er rettet mot antatte sykdomsmekanismer i sentralnervesystemet og omfatter medikamenter som ulike reseptoragonister og -antagonister, antidepressiver og antiepileptika (6). Resultatene er sprikende, og de fleste studiene har gått over kort tid. Foreløpig er det kun få medikamenter som anbefales i klinisk bruk.

Antidepressiver

Mange medikamenter i denne gruppen øker serotonin- og noradrenalin-konsentrasjonen i sentralnervesystemet ved å blokkere reopptak. Trisykliske antidepressiver har gunstig effekt på smerter og en gunstig søvnregulerende effekt hos mange (7).

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) er en nyere type antidepressiver uten dokumentert smertelindrende effekt ved fibromyalgi. Relativt nytt på markedet er duale serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere. Både milnacipran og duloksetin (8) har vist gode resultater i dobbeltblinde forsøk ved fibromyalgi med hensyn til reduksjon av skåre på ømme punkter og smerteterskel. Duloksetin finnes i Norge og brukes ved alvorlig stressinkontinens hos kvinner og er også godkjent for bruk ved depresjon.

Antiepileptika

Gabapentin har lenge vært brukt ved nevrologiske smerter. Pregabalin er en γ -aminosmørsyreanalog (GABA-analog) og en videreutvikling av gapapentin. Bindingen til GABA-reseptorkomplekset hemmer frisetting av glutamat, substans P og noradrenalin. Medikamentet er prøvd ut på fibromyalgi

i en multisenterstudie og viste signifikant effekt på smerter, søvnproblemer og tretthet ved en daglig dose på 450 mg (9). Pregabalin er nå i klinisk bruk også ved fibromyalgi.

Opioider

Opioider virker på μ -, κ - og δ -reseptorer både perifert og sentralt og er lite utprøvd på fibromyalgipasienter. De anbefales heller ikke rutinemessig til denne pasientgruppen pga. tilvenningsfaren.

Tramadol har moderat effekt på μ -reseptoren. I tillegg inhiberer substansen reopptak av serotonin og noradrenalin. Flere studier har vist til dels meget god effekt på smerter ved fibromyalgi, gjerne i kombinasjon med paracetamol. Tilvenningsfaren er mindre enn ved morfin.

Reseptorantagonister

NMDA-reseptorene er av spesiell betydning ved igangsetting og opprettholdelse av sentral sensitivisering. Det finnes flere NMDA-reseptorantagonister i klinisk bruk, men kun som kombinasjonspreparat sammen med opioidagonister. Spesifikke studier ved fibromyalgi konkluderer med klar effekt på smerter hos en vesentlig del av pasientene (10). Dessverre er disse medikamentene forbundet med betydelige doseavhengige bivirkninger. NMDA-reseptorantagonister som spesifikt kan hemme de spinale NMDA-reseptorene og aller helst bare de som er involvert i nocisepsjon, vil måtte utvikles for å få et analgetikum som kan brukes i klinisk virksomhet ved kroniske smerter.

Serotonin virker henholdsvis smerteforsterkende og smertedempende avhengig av hvilke reseptorer som påvirkes (fig 1). Serotonin virker eksitatorisk på 5-HT₃-reseptorene. Det er utført en rekke studier på fibromyalgipasienter med 5-HT₃-reseptoranta-

Hovedbudskap

- Patogenesen ved fibromyalgi er i ferd med å kartlegges, noe som åpner opp for en mer effektiv medikamentell tilnærming
- Fibromyalgi bør behandles med både ikke-farmakologiske og farmakologiske midler
- Ved farmakologisk behandling er det gunstig med kombinasjon av flere medikamenter og individuell tilpasning

gonisten tropisetron. Det er benyttet ulik dose og administrasjon med til dels lovende resultater med hensyn på smertereduksjon (10). Kraftig obstipasjon er imidlertid en uheldig bivirkning, og ingen av disse antagonistene er foreløpig i rutinemessig bruk ved fibromyalgi. Ondansetron og tropisetron er i bruk som antiemetika, men har foreløpig ikke indikasjon for kroniske smerter.

Strategier for fibromyalgibehandling

Behandlingen av fibromyalgi er en stor utfordring. Tilstanden er assosiert med depresjon og sosiale og økonomiske problemer. Multifaktoriell behandlingsstrategi med vekt på en kombinasjon av moderat regelmessig fysisk aktivitet, deltakelse i mestingsgrupper og medikamentell behandling har vist seg å være optimalt (10). Så fort diagnosen er bekreftet, bør pasientene få grunnleggende informasjon om sykdommens natur. Det er blant annet viktig å presisere at fibromyalgismertene ikke er forbundet med økt risiko for kreft, revmatisk betennelsesykdom eller ødeleggelse av ledd og muskulatur. Flere studier har vist at pasientundervisning har en gunstig effekt sammenliknet med kontrollgrupper som ikke har fått dette.

Generelle råd om medikasjon

Pga. lidelsens heterogenitet varierer effekten av medikamentell behandling fra pasient til pasient. Den kliniske erfaringen er at kombinasjon av medikamenter med ulike virningsmekanismer er gunstig hos de fleste, men det foreligger ikke randomiserte, kontrollerte studier på dette. Det er hensiktsmessig å starte med ett medikament og så legge til andre etter hvert. For å minimalisere bivirkninger bør man begynne med å gi laveste mulig dose og eventuelt øke dosen gradvis. For å oppnå optimalt resultat bør pasientene derfor følges tett i starten, slik at ulike medikamenter kan prøves ut i tur og orden og dosejusteringer foretas.

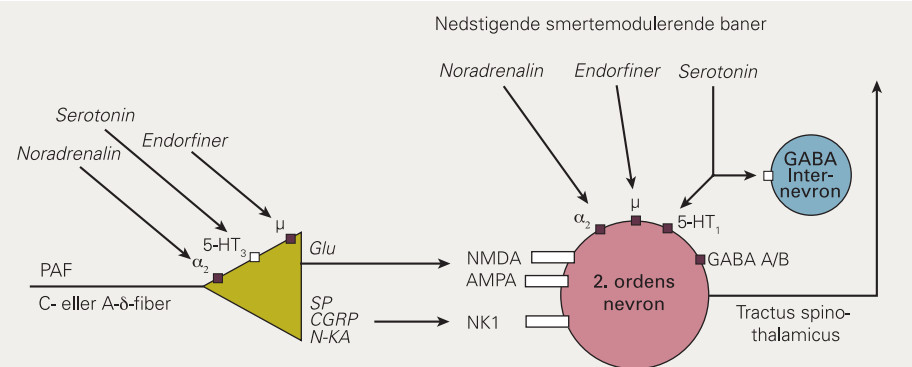
Valg av medikament

Foreløpig er det bare få medikamenter i vanlig bruk ved fibromyalgi (tab 1). Trisykliske antidepressiver har vært lengst i bruk og er fortsatt førstehåndsmedikamentet. Amitriptylin, doksepin, nortriptylin og klomipramin er alle tilgjengelige i 10 mg tabletter. Inntak for nær sengetid kan gi «bakrus» neste morgen, og medikamentet bør derfor tas 3–4 timer før man legger seg. Effekten på søvnforstyrrelsene kommer raskt, mens eventuell reduksjon av smerten først inntreffer etter ukers bruk forutsatt kontinuerlig bruk.

Neste trinn blir å prøve å legge til pregabalin i opptrappende doser.

Ved særlig intense smerter kan tramadol i kombinasjon med paracetamol brukes i tillegg. Pga. hyppig forekommende initiale bivirkninger, slik som kvalme og svimmelhet, bør også tramadol introduseres gradvis. Ved doser på 150 mg og høyere bør depotprepa-

Figur 1



Smerteledningen på dorsalhorns nivå. Hovedeksitatorisk transmittor fra perifere afferente fibrer (PAF) er glutamat (glu), som virker på AMPA- og NMDA-reseptorer. I tillegg blir substans P (SP), CGRP (calcitonin gene-related peptide) og nevrokinin A (NKA) frigjort sammen med glutamat og virker på NK₁-reseptorer. PAF-terminalen mottar modulerende impulser via flere reseptorer, inklusive α_2 og μ (inhibitoriske, svarte bokser) og 5-HT₃ (eksitatorisk, hvit boks). Aktivisering av inhibitoriske impulser forårsaker en reduksjon i glutamat- og substans P-frigjøring, mens påvirkning av 5-HT₃-reseptoren øker frisettingen. Annen ordens nevron påvirkes også via GABA_{A/B}, α_2 , 5-HT_{1A}- og μ -reseptorene. Figuren er modifisert etter Rao og medarbeidere (9) og gjengitt med tillatelse

Tabell 1 Oversikt over strategi for medikamentell behandling ved fibromyalgi

Medikament	Dose	Virkning
Trisykliske antidepressiver	Initialt 10 mg Økende hvert 3. døgn med 10 mg til optimal effekt på søvn	Virker raskt på søvn Virker etter noen uker på smerte
Gabapentin	Initialt 150 mg Økende hvert 7. døgn med 150 mg til maks 450 mg	Virker på smerte Virker på tretthet
Tramadol	Initialt 50 mg Økende hvert 3. døgn med 50 mg til maks 150 mg	Virker raskt på smerte

rat benyttes. Det bør utvises forsiktighet med hensyn til kombinasjon med trisykliske antidepressiver pga. interaksjoner.

Ved koeksisterende, nociceptive smerter forårsaket av for eksempel artrose er det viktig å benytte antiflogistika i tillegg, fordi disse smertene er nociceptive også hos fibromyalgi-pasienter. Ved depresjon kan SSRI-preparater gis i kombinasjon med trisykliske antidepressiver, men det må utvises en viss forsiktighet ved slik kombinasjon. Man må følge opp med serumkonsentrasjoner pga. muligheten for økt konsentrasjon av trisykliske antidepressiver.

Det foregår stadig en utstrakt forskning på patofysiologiske mekanismer på ikke-nociceptiv smerte. I takt med økende kunnskap på dette feltet vil det sannsynligvis utvikles flere nye virksomme smertelindrende medikamenter i de kommende år.

Manuskriptet ble godkjent 17.3. 2006.

Oppgitte interessekonflikter: Karin Øien Forseth har mottatt reisestøtte fra Pfizer, som produserer gabapentin. Jan Tore Gran har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Wolfe F, Smythe H, Yunus M et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160–72.
2. Rao SG, Clauw DJ. The management of fibromyalgia. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 539–54.
3. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ* 2001; 65: 1378–82.
4. Staud R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 299–305.
5. Rao SG. Neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 235–9.
6. Offenbaecher M, Ackenheil M. Current trends in neuropathic pain treatment with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectr* 2005; 10: 285–97.
7. Arnold LM, Keck PE jr., Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104–13.
8. Littlejohn GO, Guymer EK. Fibromyalgia syndrome: which antidepressant drug should we choose. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3–9.
9. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264–73.
10. Forseth K, Gran J. Management of fibromyalgia. What are the best treatment choices? *Drugs* 2002; 62: 577–92.