

Smerte og utmattelse

Kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME)

Vegard Bruun Wyller

Professor, Inst. for klinisk medisin, Universitetet i Oslo
Overlege, Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus

Birger (14 år)

Skoleflink, pliktoppfyllende gutt. Aktiv orienteringsløper.

Vedvarende følelse av kraftig utmattelse i etterkant av en skoletur til Auschwitz, der han også hadde en langvarig, influensaliknende sykdom

Innsøvningsvansker

Vekslende varme og kuldefølelse

Hodepine, svelgsmerter

Hjemmeundervisning 1 gang pr. uke. Går 100 meter tur med hunden daglig. Mye TV-titting.

Disposisjon

1. Det kliniske bildet

2. Sykdomsmekanismer

3. Behandling

1. Det kliniske bildet

Symptomer

Hovedplage

- Vedvarende utmattelse/energisvikt
 - Uvanlig kraftig
 - Forverres av beskjedne anstrengelser
 - Lindres ikke av hvile

Ledsagende plager

- Kroniske smerter (hode, muskler, ledd, mave)
- Sviktende konsentrasjon og hukommelse
- Søvnforstyrrelser
- Fordøyelsesbesvær
- Vekslende varme-/kuldefølelse
- Besvimelsestendens
- Ømfintlighet for sanseintrykk

Funksjonsnivå

- Kan variere fra lett plaget til fullstendig invalidisert
- Flertallet faller ut av skole og sosialt liv, men er ikke permanent sengeliggende

Smerter ved CFS/ME

Table 2 Frequency of pain episodes in different locations among patients with CFS and healthy controls

| Frequency | Patients with CFS, n=120 (%) | | | | Healthy controls, n=39 (%) | | | |
|-----------------|------------------------------|---------|---------|---------|----------------------------|---------|---------|---------|
| | Head | Abdomen | Joints | Muscles | Head | Abdomen | Joints | Muscles |
| 0–1 times/month | 9 (8) | 30 (25) | 36 (30) | 21 (18) | 18 (46) | 20 (51) | 35 (90) | 26 (67) |
| 2–3 times/month | 28 (23) | 30 (25) | 19 (16) | 20 (17) | 14 (36) | 15 (39) | 2 (5) | 7 (18) |
| 1–2 times/week | 28 (23) | 21 (18) | 24 (20) | 24 (20) | 4 (10) | 1 (3) | 0 | 2 (5) |
| 3–5 times/week | 20 (17) | 21 (18) | 15 (13) | 17 (14) | 0 | 1 (3) | 0 | 1 (3) |
| ~Every day | 32 (27) | 15 (13) | 23 (20) | 34 (28) | 1 (3) | 0 | 0 | 1 (3) |
| Missing (%) | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 3.3 | 5.1 | 5.1 | 5.1 | 5.1 |

Group comparisons for different pain sites (head, abdomen, joints and muscles); $p < 0.001$ for all four sites.
CFS, chronic fatigue syndrome.

Smerter ved CFS/ME

Table 3 Pain Intensity, Severity and Interference scores among patients with CFS and healthy controls

| | Patients with CFS | | Healthy controls | | p Value* |
|-------------------------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|----------|
| | n | Median (range) | n | Median (range) | |
| Pain worst | 117 | 6 (0–10) | 39 | 3 (0–10) | |
| Pain least | 118 | 1 (0–7) | 39 | 0 (0–7) | |
| Pain average | 118 | 5 (0–9) | 39 | 3 (0–6) | |
| Pain now | 118 | 2 (0–8) | 39 | 0 (0–7) | |
| Total Pain Severity Score | 117 | 14.5 (0–31) | 39 | 6 (0–23) | <0.001 |
| Interference in | | | | | |
| General activity | 118 | 4 (0–10) | 39 | 1 (0–8) | |
| Mood | 118 | 3 (0–9) | 39 | 1 (0–8) | |
| Walking | 118 | 2 (0–10) | 39 | 0 (0–7) | |
| School | 118 | 4 (0–10) | 39 | 0 (0–8) | |
| Relation to others | 118 | 2 (0–9) | 39 | 0 (0–8) | |
| Enjoyment of life | 118 | 2 (0–9) | 39 | 0 (0–10) | |
| Total Pain Interference Score | 118 | 17 (0–49) | 39 | 4 (0–36) | <0.001 |

*Statistical group comparisons; Mann-Whitney-Wilcoxon test.
CFS, chronic fatigue syndrome.

Smerter ved CFS/ME

Pain Pressure Thresholds (N) in CFS patients and Healthy Controls

Fingernail Mean (SD)

Trapezius muscle Mean (SD)

Supraspinatus muscle Mean (SD)

CFS/ME og beslektede tilstander

Depresjon

'Medisinsk uforklarlige sykdommer – MUS'

Angstlidelser



Irritabel tarm

Vekslende avføring
Luftplager

Fibromyalgi

Muskelsmerter
Ømme tryktpunkter

Langvarig utmattelse
Smerter
Nedsatt konsentrasjon



Kronisk
utmattelsessyndrom

Hodepine
Søvnforstyrrelser

Utbredelse

Forekomst i Norge

- Usikre tall
- Voksne: 9000-18000 pasienter
- Barn og unge: 600 pasienter?
- Flest kvinner/jenter (3:1)
- Sjelden under 10 år

Nijhof SL, et al. Pediatrics 2011; 127: e1169-75.
Crawley EM, et al. BMJ Open 2011; 1: e000252.

Prognose

- Langvarig forløp (år)
- Voksne: Mange blir bedre over tid
- Barn og unge: De aller fleste blir nesten/helt friske

Sulheim et al. BioPsychoSocial Medicine 2012, 6:10

Samfunnsøkonomiske konsekvenser

“Den årlige verdien av tapt produktivitet i USA [pga. CFS/ME] var 9.1 milliarder dollar, eller ca. 20 000 dollar per pasient.”

Reynolds KJ et al. The economic impact of chronic fatigue syndrome. Cost Eff Resour Alloc 2004; 2: 4.

Hovedbudskap 1

- Kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) er en **sykdom**
- **Smerter** er en viktig del av det kliniske bildet ved CFS/ME
- CFS/ME har **store negative konsekvenser** for pasienten, de pårørende og samfunnet

«... intet annet problem er så tett forbundet med helse og lykke hos skolebarn som kronisk utmattelse».

Seham M. Chronic fatigue in the school child. A psychophysiologic study. Boston M & S Journal 1926.

2. Sykdomsmekanismer

Hva vet vi fra før?

Genetiske faktorer

Langvarige infeksjoner

Kognitive forstyrrelser

- Svekkede eksekutive funksjoner

Autonome forstyrrelser

- Aktivert sympatikus
- Svekket parasympatikus

Personlighet

Dramatiske livshendelser

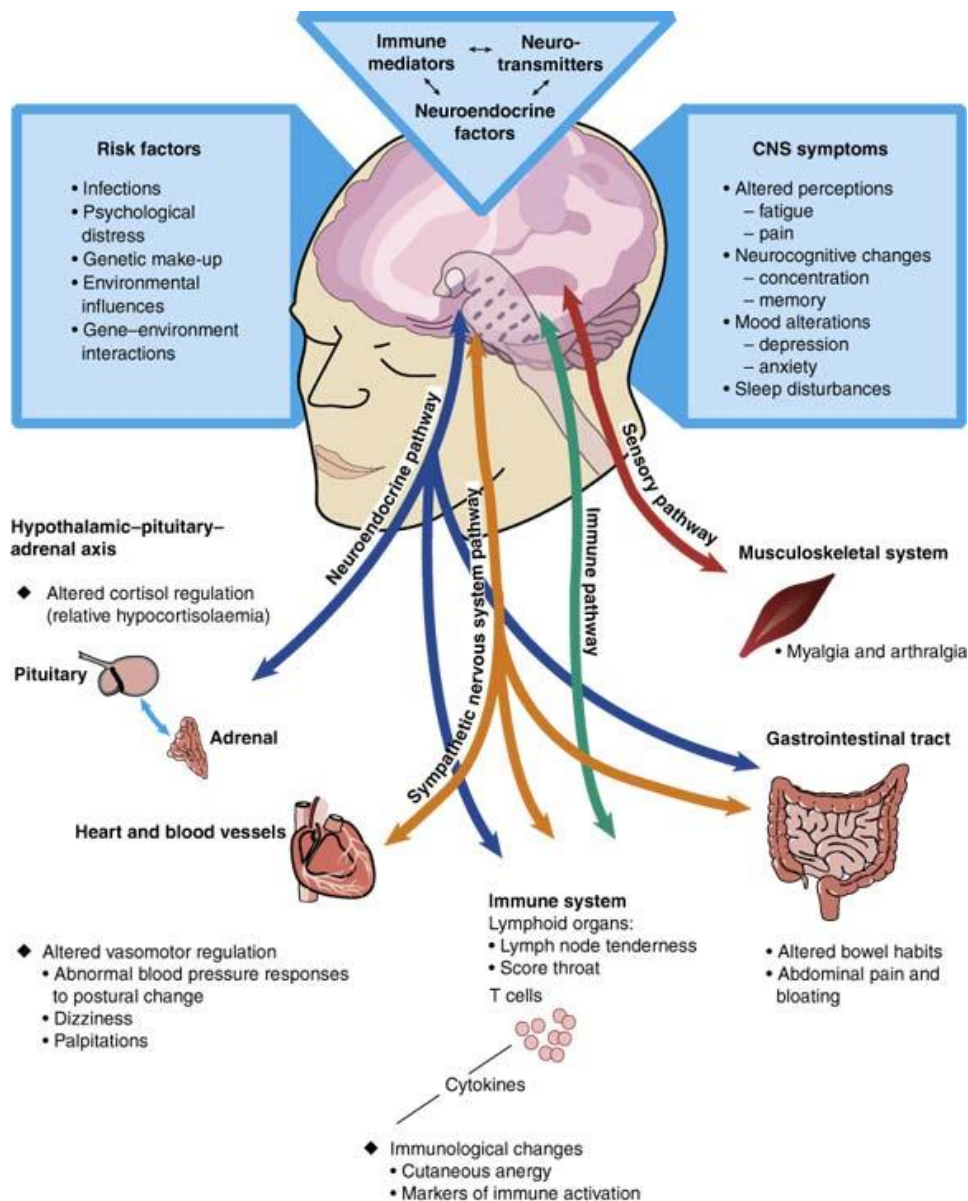
(Immunforstyrrelser)

- Lavgradig generell betennelse

Hormonforstyrrelser

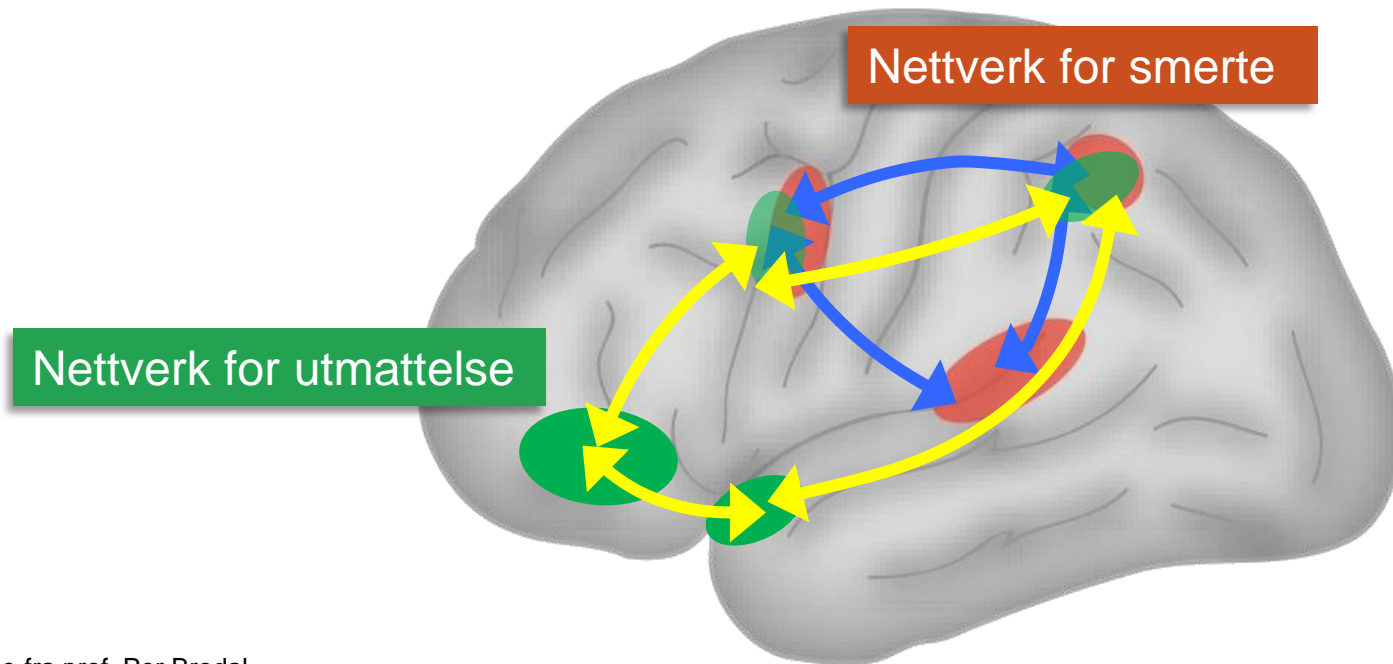
- Svekket kortisolrespons

En integrert modell – med hjernen i sentrum

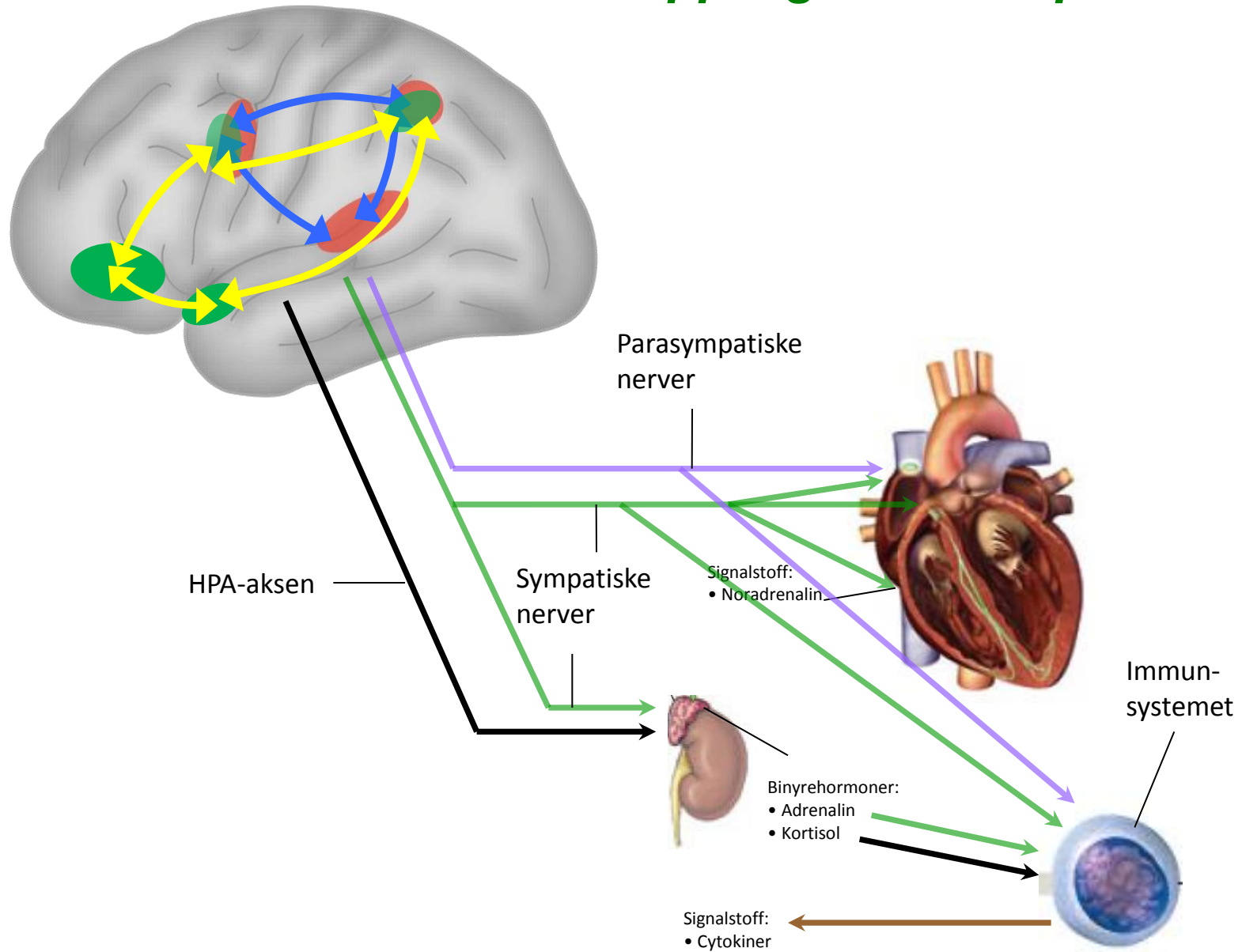


Hjernenettverk for utmattelse og smerte

- Følelsen av smerte og utmattelse oppstår ved synkronisert aktivitet i **oppgavespesifikke nettverk** i hjernen
- Smerte og utmattelse er «**alarmer**» som skal aktiveres ved ulike belastninger, men som også kan i 'vranglås'



Alarmene gir en kroppslig stressrespons



En integrert modell for CFS/ME

Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

Langvarige infeksjoner

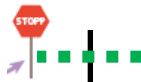
Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'**

**Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse**

**Behandlings-
mulighet?**



Kognitive forstyrrelser
• Svekkede eksekutive funksjoner

Hormonforstyrrelser
• Svekket kortisolrespons

Autonome forstyrrelser
• Aktivert sympatikus
• Svekket parasympatikus

Immunforstyrrelser
• Betennelse

Forskningsresultater



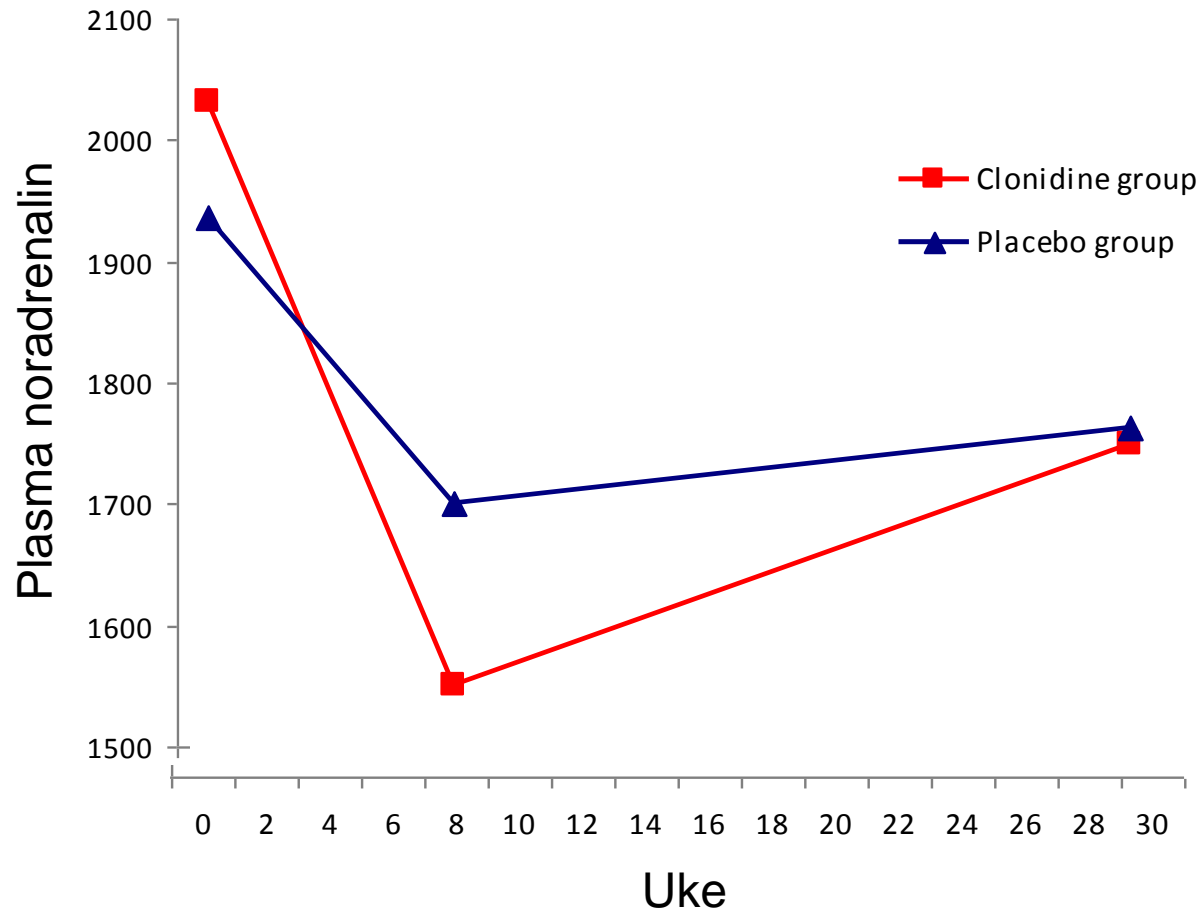
The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents
Pathophysiology and Intervention Trial

Sulheim D, et al. JAMA Pediatr 2014; 168: 351-60.

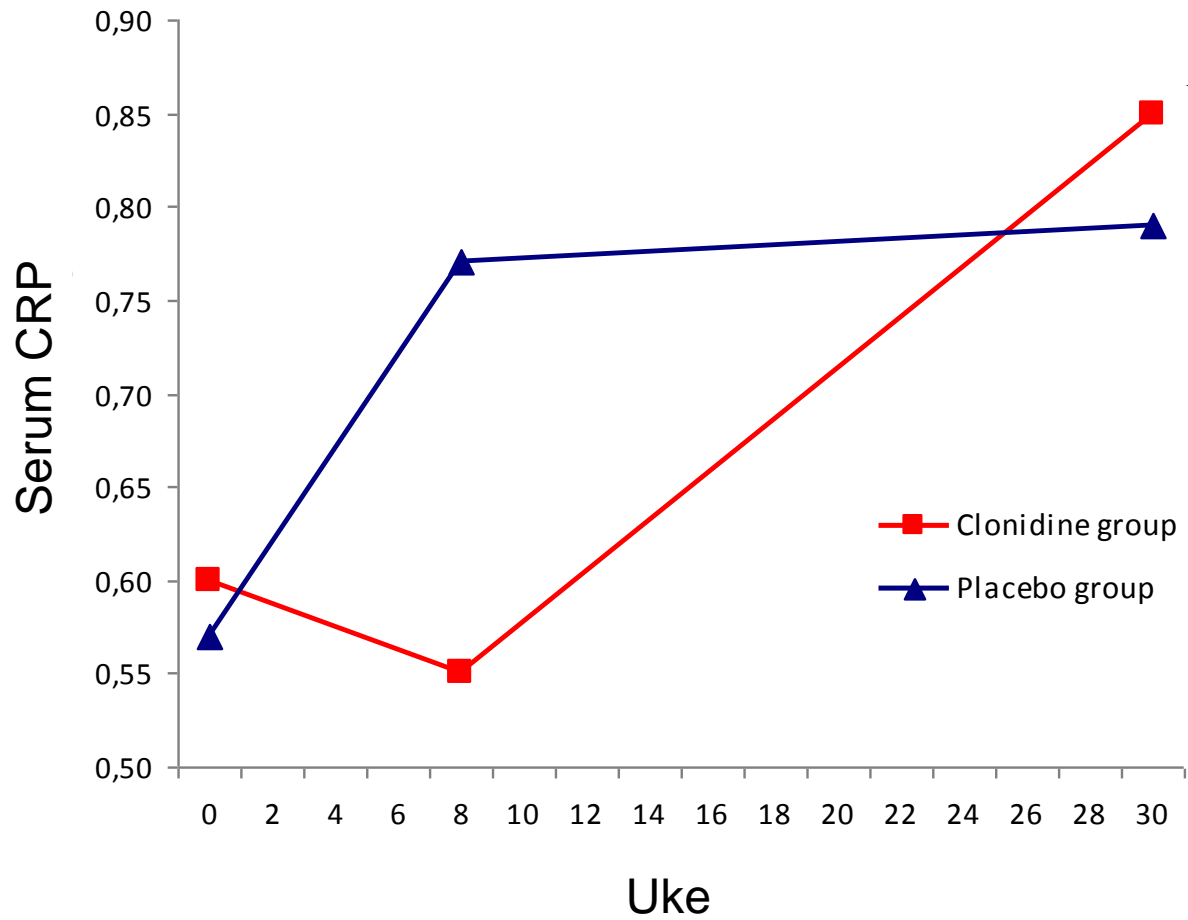
Tverrsnittssammenlikninger, baseline

| <i>Kognisjon, hormonfunksjon, autonom funksjon</i> | <i>CFS- pasienter</i> | <i>Friske kontroller</i> | <i>p-verdi</i> |
|---|---------------------------|------------------------------|----------------|
| Eksekutiv funksjon: Baklengs tallhukommelse - gjennomsnitt (SD) | 5.8 (1.9) | 6.9 (2.0) | 0.003 |
| Serum CRP - mg/L, median (IQR) | 0.43 (0.96) | 0.35 (0.46) | 0.049 |

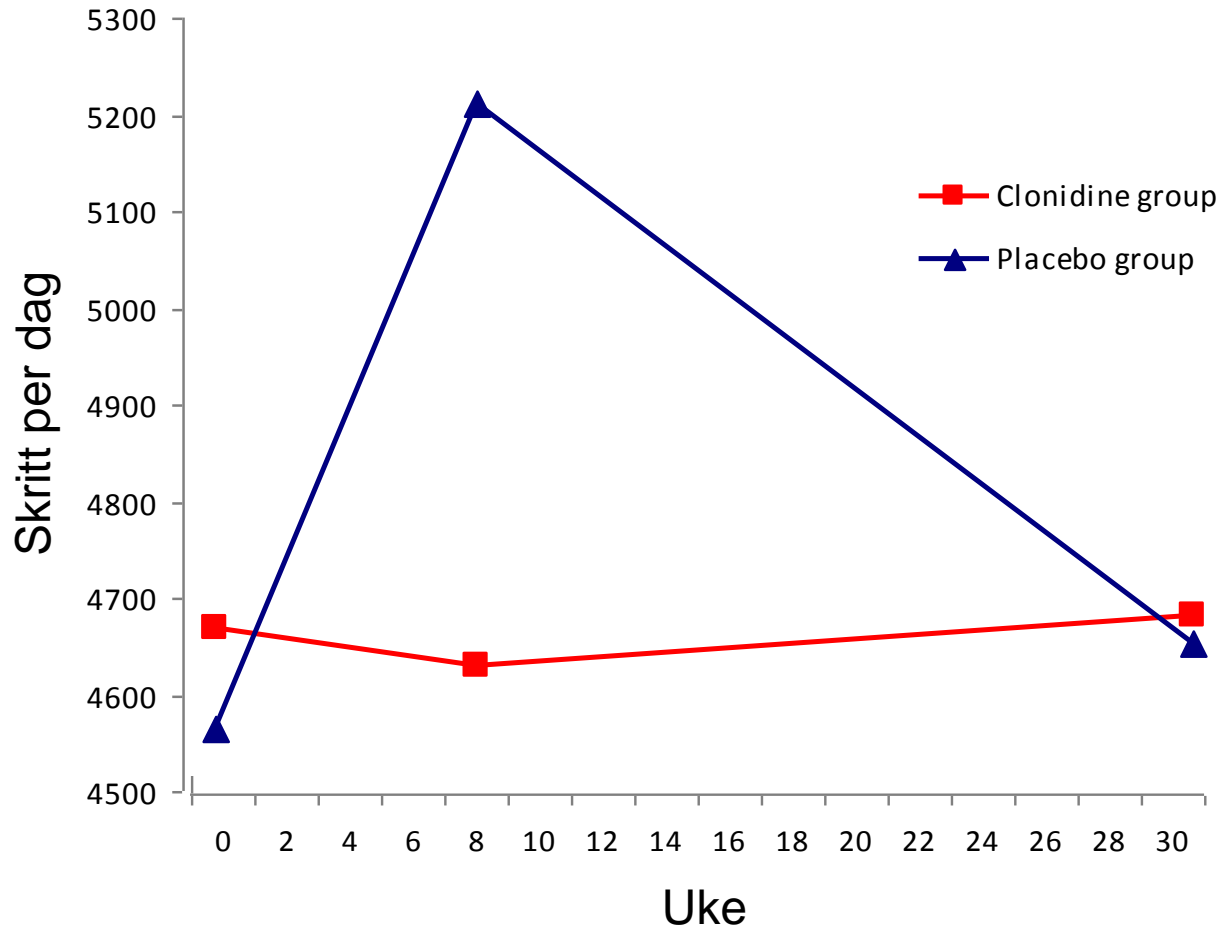
Behandling med klonidin



Behandling med klonidin



Behandling med klonidin



Oppsummering NorCAPITAL

Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

Langvarige infeksjoner

Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'**

**Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse**



Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

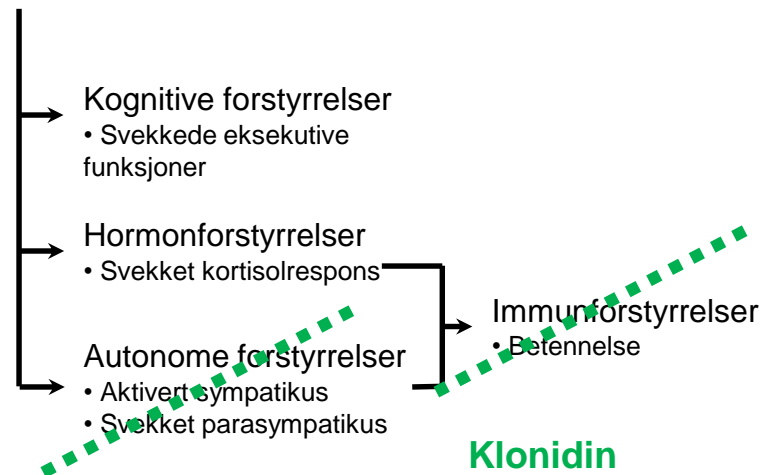
Langvarige infeksjoner

Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'**

**Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse**



Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

Langvarige infeksjoner

Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'**

**Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse**

Klonidin

→ Kognitive forstyrrelser
• Svekkede eksekutive funksjoner

→ Hormonforstyrrelser
• Svekket kortisolrespons

→ Autonome forstyrrelser
• Aktivert sympatikus
• Svekket parasympatikus

→ Immunforstyrrelser
• Betennelse

Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

Langvarige infeksjoner

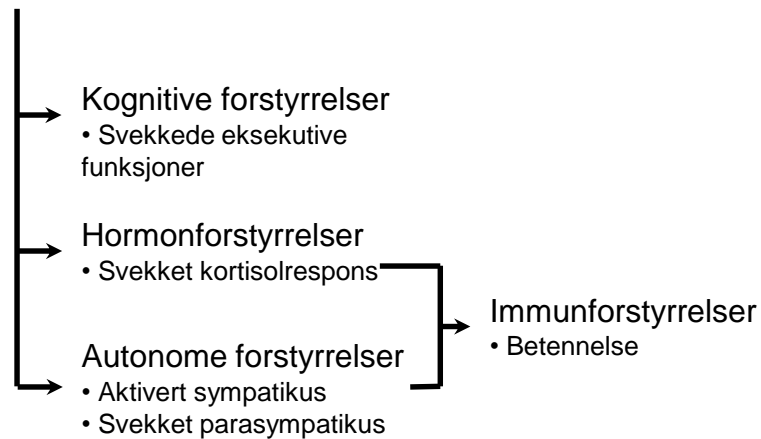
Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

Skreddersydd
kognitiv terapi??

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'**

**Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse**



Hovedbudskap 2

- Kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) er *hverken* en tradisjonell kroppslig eller en tradisjonell psykisk lidelse
- En moderne modell for CFS/ME fokuserer på
 - Hjernens *nettverk* for smerte og utmattelse
 - Hjernens *automatiske* fortolkninger og forventninger
 - Hjernens kontroll med den kroppslige *stressreaksjonen*

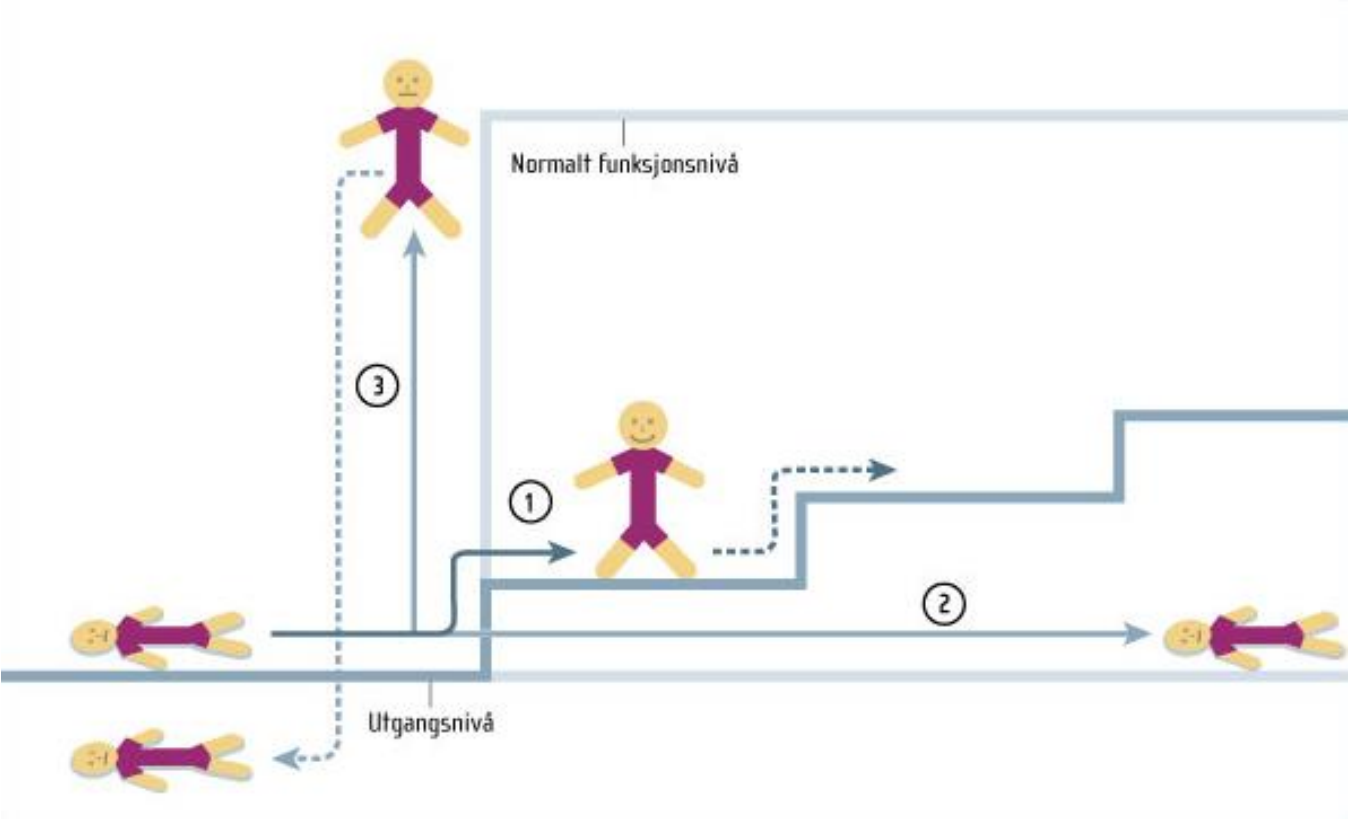
3. Behandling

Kognitiv atferdsterapi (CBT)

Innhold – enkelte hovedpunkter

- Grundig **forklaring** av sykdomsmekanismer, prognose osv.
- Diskusjon om **automatiske tanker**
- **Praktiske oppgaver** med fokus på mestring (integrert med gradert aktivitetstilpasning)

Gradert aktivitetstilpasning - prinsippskisse



Dokumentasjonsgrunnlag

PACE trial

- 641 pasienter
- Signifikant **bedre fatigueskåre og skåre for fysisk funksjon** hos pasienter med CBT 52 uker etter randomisering
- Ingen økning av bivirkninger

White PD, et al. Lancet 2011; 377: 823-36.

Barn og unge - 1

- 71 pasienter 10-17 år
- Signifikant bedre fatigueskåre og skåre for fysisk funksjon hos pasienter med CBT etter 5 måneder
- Vedvarende **bedring ved oppfølgingsstudie 2 år senere.**

Stulemeijer M, et al. BMJ 2005; 330: 14

Knoop H, et al. Pediatrics 2008; 121: e619-25.

Barn og unge - 2

- 135 pasienter 12-18 år
- **CBT gitt via e-post!**
- Signifikant bedre skoledeltakelse, fatigueskåre og funksjonsskåre etter 6 måneder
- Ingen alvorlige bivirkninger

Nijhof SL, et al. Lancet 2012; March 1 (online)

| | FITNET (n=67) | Usual care (n=64) | Mean difference (95% CI) | p value |
|--|------------------|----------------------|-----------------------------|---------|
| School attendance | 84.3% (29.5) | 51.7% (34.1) | 32.6% (21.5 to 43.6) | <0.0001 |
| Fatigue severity (CIS-20, range 8–56) | 24.0 (13.4) | 42.3 (13.1) | -18.3 (-22.9 to -13.7) | <0.0001 |
| Physical functioning (CHQ-CF87, range 0–100) | 88.5 (13.8) | 70.1 (17.6) | 18.4 (12.9 to 23.9) | <0.0001 |

Data are mean (SD), unless otherwise indicated. FITNET—Fatigue In Teenagers on the interNET. CIS-20—checklist individual strength-20. CHQ-CF87—child health questionnaire.

Table 2: Effect of treatment at 6 months on fatigue severity, functional impairment, and school attendance in FITNET and usual care groups

Konklusjon CBT

- Den **best dokumenterte behandlingsform** ved CFS/ME
- Bør tilbys **alle!** (Men selvsagt ingen tvang)
- Ikke dokumentert for de aller sykeste pasientene
- Sier intet om underliggende sykdomsmekanismer

Annen behandling

Farmakologisk behandling

- **Ingen** sikker dokumentert effekt i randomiserte undersøkelser
- Legemidler kan likevel være nyttig for **symptomkontroll**
 - Melatonin mot innsovningsvansker
 - Paracetamol/ibuprofen mot smerter

Andre tiltak

- Klar diagnose, ”**bli tatt på alvor**”, realistisk prognose
- Forebygge komplikasjoner
- Assistanse i forhold til trygd, arbeid, skole

Hovedbudskap 3

- **Kognitiv terapi** (mental trening) hjelper ved CFS/ME.
- Legemidler (inkludert klonidin) har ingen dokumentert effekt.



“Neurasthenia, indeed, has been *the Central Africa of medicine* - an unexplored territory into which few men enter...”

Takk for oppmerksomheten!