

Allmennt medisinske utfordringer

Utposten publiserer artikkelserien under denne fellesbetegnelsen. Vi ønsker å sette lys på felter av allmennt medisinen som kan virke vanskelige, uklare og diffuse, og som man kanskje ikke lærte så mye om på doktorskolen, men som vi stadig konfronteres med i vår arbeidshverdag. Redaksjonen ønsker også innspill fra leserne.

Kronisk utmattelsessyndrom

■ VEGARD BRUUN WYLLER *Overlege, førsteamanuensis dr. med., Kvinne- og Barneklubben, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet*

Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) er et omfattende og alvorlig helseproblem. Tilstanden karakteriseres av gjennomgripende utmattelse/energivikt, kombinert med symptomer som ortostatisk svimmelhet, muskelsmerter, hodepine, konsentrasjons- og hukommelsesproblemer og innsovningsvansker (1–3). Pasientene har vanligvis et dramatisk funksjonstap med betydelig fravær fra arbeid eller skole og andre sosiale aktiviteter; enkelte er vedvarende senliggende. Selv om mange blir bedre eller

friske over tid, får lidelsen et kronisk forløp hos et betydelig antall pasienter. Hos barn og ungdom er imidlertid langtidsprognosen svært god, selv om forløpet også her kan være langvarig (ofte flere år) (4).

Epidemiologi

Prevalensen i Norge er uavklart, men anslag basert på utenlandske studier tilsier omlag 9000–18 000 pasienter, hvorav 5–600 er under 18 år (2, 3). Ca. 75 prosent er kvinner. CFS/ME er påvist i en rekke forskjellige land og kulturer, men forekomsten synes å være klart høyest i vestlige i-land. Det er også mye som tyder på at det i flere land, inkludert Norge, har vært en reell økning av antall tilfeller i løpet siste tiåret, i alle fall blant ungdom. CFS/ME er likevel ingen «ny» sykdom. Begrepet ME oppstod i mellomkrigstiden, og mange – inkludert undertegnede – mener at tilstanden nevrasteni, som først ble beskrevet på 1860-tallet, er så nært beslektet med det vi nå kaller CFS/ME at det i virkeligheten dreier seg om samme tilstand.

Diagnostikk

Diagnostikk av CFS/ME baserer seg i første rekke på å utelukke andre tilstander der utmattelse kan være et fremtredende symptom. Dette inkluderer blant annet hypotyreose, hjertesvikt, kreftsykdommer, revmatiske lidelser og depresjon. Samtidig er det viktig å understreke at den diagnostiske prosessen også dreier seg om positiv identifikasjon av typiske symptomer; pasientenes beskrivelse av *utmattelse* i etterkant av en fysisk eller mental belastning, der de nærmest pådrar seg en «gjeld», er for eksempel karakteristisk. For å sikre at alle differensialdiagnoser utelukkes med rimelig grad av sikkerhet og samtidig unngå tidkrevende og meningsløse «overutredning», kan det være hensiktsmessig med et fast utredningsprogram. Det finnes både norske (2) og internasjonale (5) retnings-

linjer tilgjengelig; begge egner seg for bruk i primærhelsetjenesten. For barn og ungdom med mistanke om CFS/ME er det publisert egne retningslinjer (6, 7); her anbefales det at utredningen gjennomføres av spesialist i pediatri.

Diagnostiske kriterier

Det finnes ulike diagnostiske kriteriesett for CFS/ME; mest brukt i forskning er de amerikanske kriteriene fra Centers for Disease Control and Prevention (8). Enkelte fagmiljøer har argumentert sterkt for at de såkalte Canadakriteriene, publisert første gang i 2003, gir opphav til en mer homogen pasientpopulasjon (9). Validiteten av begge disse kriteriesettene og av andre forslag til kriteriesett er imidlertid ikke tilstrekkelig etablert (10).

En beslektet problemstilling er hvilke kriterier som bør ligge til grunn for *klinisk praksis*. Her vil mange argumentere for en ganske pragmatisk tilnærming, noe som gjenspeiles i internasjonale (5) så vel som norske (7) retningslinjer. Som en tommelfingerregel må tre hovedkrav må oppfylles for å kunne stille diagnosen CFS/ME:

- Utmattelsen må være *langvarig* – for voksne er kravet seks måneder, mens det hos barn og unge er enighet om at tre måneders sykehistorie er tilstrekkelig.
- Utmattelsen må være *uforklarlig* – den kan ikke med rimelighet forklares av en annen veldefinert sykdomsprosess, og det må være gjennomført en tilstrekkelig grundig utredning i forhold til differensialdiagnoser.
- Utmattelsen må gi et *omfattende funksjonstap* – den må føre til en vesentlig endring av daglige aktiviteter, og ramme både lystbetonte og pliktmessige gjøremål.

Behandling

Pasienter med CFS/ME representerer en behandlingsmessig utfordring. Både kognitiv terapi og gradert aktivitetstilpasning har

ILLUSTRASJONSFOTO: FLICKR/DITTO



(CFS/ME)

imidlertid dokumentert nytteverdi for mange pasienter, såvel voksne som barn/unge (1, 2, 5, 6). Dokumentasjonen er sterkest for pasienter med minst funksjonstap; mange mener imidlertid at tilsvarende behandlingsprinsipper bør legges til grunn også for de aller sykeste, forutsatt at man tar nøye hensyn til individuelt funksjonsnivå. For en sengeliggende pasient kan for eksempel gradert aktivitetstilpasning innebære fem minutters sittende stilling et par ganger i døgnet som en begynnelse. Så er målsetningen en gradvis og forsiktig opptrapping av alle aktiviteter over tid.

Enkelte fagfolk og pasienter har stilt spørsmål ved både effekten og sikkerheten av gradert aktivitetstilpasning. Ferske forskningsrapporter gir liten støtte til dette synet (11, 12). Samtidig er det viktig å understreke at hard kondisjonstrening er kontraindisert ved CFS/ME. Enkelte pasienter får velmenende råd om å «svette ut» sykdommen, men dette gjør vondt verre; prinsippet ved gradert aktivitetstilpasning minner snarere om den rehabiliteringsformen man anvender ved overtrening hos idrettsutøvere, der individuelt tilpasset dosering av både belastninger og hvile er avgjørende for å komme til målet.

Usikker etiologi

Det finnes så langt ingen etablert farmakologisk behandling for CFS/ME, til tross for tallrike behandlingsstudier. Dette skyldes blant annet at man fremdeles har ufullstendige kunnskaper om de underliggende sykdomsmekanismene. Fremtidig forskning på behandlingsalternativer må derfor gå hånd i hånd med studier av etiologi og patofysiologi. Her er det tildels betydelig uenighet mellom ulike forskningsmiljøer, men følgende fakta er de fleste enige om:

- Langvarige infeksjoner (som mononukleose og giardiasis) er en viktig utløsende årsak til CFS/ME (13). Sammenhengen synes imidlertid å være uspesifikk – så langt har det ikke vært mulig å knytte CFS/ME di-

rette til én bestemt mikroorganisme. Det nylig oppdagede XMRV-viruset, som i enkelte amerikanske studier ble satt i sammenheng med CFS/ME (14), synes ikke å representere det gjennombruddet som mange hadde håpet (15).

- Dramatiske livshendelser kan også være en utløsende faktor, ofte i kombinasjon med en infeksjon (16).
- Genetiske forhold kan virke predisponerende, men de molekylære mekanismene er i liten grad utforsket (17, 18).
- En rekke studier dokumenterer endringer i kognitive (19), hormonelle (20), immunologiske (21) og autonome mekanismer (22), noe som sannsynligvis har betydning for pasientens symptombilde.

Vedvarende kroppslig stressrespons?

Vårt fagmiljø har særlig fokusert på endringer i det autonome nervesystemets refleksmekanismer, og våre funn peker entydig mot

endringer i sympatisk nerveaktivitet: I hvile preges for eksempel pasientene av høyere nivåer av adrenalin og noradrenalin samt høyere blodtrykk og hjerterefrekvens enn friske kontroller (23, 24); det siste gjelder både ved enkeltmålinger og døgngregistreringer (25). Ved eksperimentelle tester av ortostatisk belastning (oppreist stiling) eller nedkjøling, har pasientene en kraftigere sympatisk respons enn friske kontroller (22–24). Karakteren av disse responsene passer ikke med dekonjivering («dårlig form»), men kan indikere at pasientene lider av en *vedvarende kroppslig stressrespons* – ofte brukes den engelske betegnelsen *sustained arousal* (26). Dette fenomenet, som er velkjent fra blant annet dyreeksperimentelle studier, betegner en patofysiologisk tilstand der kroppens «alarmsystemer» er aktiverte på en måte som ikke harmonerer med den situasjonen individet befinner seg i – refleksmekanismene er med andre ord innstilt på «fight, flight or freeze» uten at det foreligger noen trussel (27).



ILLUSTRASJONSFOTO: TERRY/MARCOLORE

NorCAPITAL – norsk forskningsprosjekt

Det er ikke avklart om en vedvarende kroppslig stressrespons er et sentralt element i patofysiologien ved CFS/ME, slik vårt fagmiljø har foreslått (26), eller om det tvert imot dreier seg om et ledsagerfenomen uten nærmere betydning. Forskningsprosjektet NorCAPITAL – The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents: Pathophysiology and Intervention Trial – er designet for å besvare denne problemstillingen (28). I dette prosjektet, som innebærer et omfattende samarbeid med ni andre nasjonale og internasjonale forskningsmiljøer, foretar vi en randomisert, kontrollert, dobbelt-blind utprøving av legemiddelet *klonidin* som hemmer sympatisk nerveaktivitet ved å stimulere den presynaptiske, inhibitoriske α_2 -reseptoren i sentralnervesystemet. Klonidin ble opprinnelig lansert som blodtrykkssenkende legemiddel, men har over tid fått et bredere anvendelsesområde som blant annet omfatter migreneprofylakse, postmenopausale hetetokter, smerter, spastisitet, ADHD og abstinensreaksjoner (29–31). I lave doser er bivirkningsrisikoen ansett som svært liten. Dersom prosjektet viser at klonidin bedrer symptomer og funksjonsnivå hos pasienter med CFS/ME vil dette støtte teorien om vedvarende kroppslig stressrespons som en sentral sykdomsmekanisme. I tillegg vil pasientene kunne få farmakologisk behandling som et supplement til andre behandlingsformer – noe som vil være et betydelig klinisk fremskritt.

I NorCAPITAL blir pasientene randomisert 1:1; intervensjonsgruppen får klonidin-kapsler i dosering 50 μg x 2 (halv dose for pasienter som veier mindre enn 35 kg), mens placebogruppen får identisk utseende kapsler uten virkestoff. Behandlingstiden er åtte uker på full dose, deretter ytterligere én uke på halv dose før behandlingen seponeres. Studiens primære endepunkt er endring i gjennomsnittlig antall skritt/døgn i løpet av behandlingsperioden, målt ved hjelp av en avansert skritteller som limes til pasientens lår i én uke – på denne måten får vi et objektivt mål på pasientens fysiske aktivitet over tid (32).

I tillegg til utprøving av klonidin omfatter NorCAPITAL en grundig kartlegging av en rekke andre patofysiologiske mekanismer, blant annet:

- Infeksjonsutredning i forhold til et bredt spekter av aktuelle agens, inkludert XMRV.
- Immunologisk kartlegging med vekt på cytokinprofil og genekspressjon i leukocytter.
- Genetisk kartlegging med vekt på varianter (SNP, single nucleotide polymorphisms) i gener som koder for proteiner av betydning for signalformidling i det autonome nervesystemet.
- Endokrin kartlegging med vekt på hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen.
- Kognitiv kartlegging og funksjonell MR-undersøkelse; her er fokuset på eksekutive funksjoner og på tilhørende områder i hjernen som samtidig kan påvirke autonome reflekser (som frontallappsområder og amygdala).

- Kartlegging av nevrologiske hypersensitivitetsfenomener; her studeres i første rekke smerteterskel og autonome responser på smertestimuli.

Dessuten inneholder NorCAPITAL en kvalitativ del som tar for seg pasientenes opplevelser av selvtilitt, mestring, livskvalitet og sosiale interaksjoner.

Rekruttering til prosjektet

I alt 120 pasienter skal rekrutteres til prosjektet – i tillegg har vi med 30 friske kontrollpersoner som et sammenlikningsgrunnlag for de patofysiologiske undersøkelsene. I tråd med overveielsene nevnt over har vi valgt å ha vide inklusjonskriterier; samtlige deltakere blir imidlertid klassifisert i henhold til alle relevante kriteriesett etter at de er inkludert, noe som muliggjør subgruppeanalyser. Vi startet inklusjon i mars 2010, og hadde ved årsskiftet kommet halvveis – dvs. inkludert ca. 60 pasienter. Vi har et frafall på ca. ti prosent, i tråd med det vi stipulerte på forhånd. Én pasient er så langt tatt ut av prosjektet pga. mistanke om en alvorlig bivirkning (synkopetendens) og én pasient (som også hadde nasogastrisk sonde) fikk påvist et magesår kort tid etter at utprøvingsfasen var avsluttet; utover dette har vi ikke registrert noen alvorlige bivirkninger.

Resultatene av NorCAPITAL vil etter planen foreligge i løpet av 2012. Vi håper på et langt skritt fremover – både i forhold til vitenskapelig forståelse og i forhold til kliniske behandlingsmuligheter.

REFERANSER

1. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346–55.
2. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Rapport nr. 9, 2006.
3. Wyller VB, Bjørnklett A, Brubakk O, Festvåg L, Follstad I, Larun L, Malt U, Malterud K, Nilsen ES, Nyland H, Rambøl H, Stubhaug B. Kronisk utmattelsessyndrom – en gjennomgang av det vitenskapelige grunnlaget for behandling. *Utposten* 2007; 2: 6–11.
4. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med* 2005; 55: 20–31.
5. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalomyopathy): diagnosis and management of CFS/ME in adults and children. NICE clinical guideline 53. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007. [Tilgjengelig via www.nice.org.uk]
6. Evidence based guidelines for the management of CFS/ME (chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy) in children and young adults. London: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2004.
7. Wyller VB. Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) hos barn og unge. Barneklubben, Rikshospitalet, 2008. [Tilgjengelig via: www.oslo-universitetssykehus.no/me]
8. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953–9.
9. Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir K, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11: 7–36
10. Cho HJ, Skowera A, Cleare A, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 67–73.
11. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavior therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. *Lancet* 2011; 377: 823–36.
12. Larun L, Malterud K. Treningsbehandling ved kronisk utmattelsessyndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011; 131: 231–6.
13. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333: 575–581.
14. Lombardi VC, Ruscetti FW, DasGupta J, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009; 326: 585–9.
15. Carlowe J. Chronic fatigue syndrome is not caused by XMRV virus, study shows. *BMJ* 2010; 341: c7358.
16. Theorell T, Blomkvist V, Lindh G, Evengard B. Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis. *Psychosom Med* 1999; 61: 304–10.
17. Goertzel BN, Pennachin C, Coelho LS, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combination of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 475–83.
18. Sommerfeldt L, Portilla H, Jacobsen L, Gjerstad J, Wyller VB. Polymorphisms of adrenergic cardiovascular control genes are associated with adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 293–8.
19. Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 84–93.
20. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 236–52.
21. Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 287–91.
22. Wyller VB, Due R, Saul JP, Amlie JP, Thaulow E. Usefulness of an abnormal cardiovascular response during low-grade head-up tilt-test for discriminating adolescents with chronic fatigue from healthy controls. *Am J Cardiol* 2007; 99: 997–1001.
23. Wyller VB, Godang K, Mørkrid L, Saul JP, Thaulow E, Walløe L. Abnormal thermoregulatory responses in adolescents with chronic fatigue syndrome: relation to clinical symptoms. *Pediatrics* 2007; 120: e129–37.
24. Wyller VB, Saul JP, Walløe L, Thaulow E. Enhanced sympathetic response during orthostatic stress and attenuated sympathetic responses during isometric exercise may account for clinical symptoms in adolescents with chronic fatigue. *Eur J Appl Physiol* 2008; 102: 623–32.
25. Hurum H, Sulheim D, Thaulow E, Wyller VB. Elevated nocturnal blood pressure and heart rate in adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 289–92
26. Wyller VB, Eriksen HR, Malterud K. Can sustained arousal explain Chronic Fatigue Syndrome? *Behavioral and Brain Functions* 2009; 5:10.
27. Goldstein DS. The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker, 2001.
28. NorCAPITAL. The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents: Pathophysiology and Intervention Trial. Study Protocol. [www.oslo-universitetssykehus.no/norcapital]
29. Kaabachi O, Zarghouni A, Ouezini R, Abdelaziz AB, Chattaoui O, Kokki H. Clonidine 1 microg/kg is a safe and effective adjuvant to plain bupivacaine in spinal anesthesia in adolescents. *Anesth Analg* 2007; 105: 516–9.
30. Lubsch L, Habersang R, Haase M, Luedtke S. Oral baclofen and clonidine for treatment of spasticity in children. *J Child Neurol* 2006; 21: 1090–2.
31. Nair V, Mahadevan S. Randomised Controlled Study-efficacy of Clonidine versus Carbamazepine in Children with ADHD. *J Trop Pediatr* 2009; Feb 8. [Epub ahead of print]
32. Strycker LA, Duncan SC, Chaumeton NR, et al. Reliability of pedometer data in samples of youth and older women. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007; 4: 4.



TILBUDT AV OSLO-UNIVERSITETSSYKEHUS

vegard.bruun.wyller@oslo-universitetssykehus.no

NorCAPITAL trenger flere pasienter i alderen 12–18 år!

Vi mottar henvisninger fra både primær- og spesialisthelsetjenesten, og fra alle deler av landet. Det er ingen betingelse at pasientene er nydiagnostiserte; også ungdommer som tidligere har fått diagnosen kan delta dersom de fremdeles er syke. Det er nødvendig å bruke et standard henvisningsskjema som ligger på våre hjemmesider, www.oslo-universitetssykehus.no/norcapital. Her finnes det også mer informasjon om prosjektet, inkludert en omfattende forskningsprotokoll. Interesserte lesere kan dessuten ta direkte kontakt med prosjektsekretariatet v/Kari Gjersum, tlf: 23 07 00 76, fax: 23 07 00 75, e-post: kari.gjersum@oslo-universitetssykehus.no.