

Fibromyalgie (FM) betekent letterlijk *bindweefsel-sierpijn* en is een onbegrepen aandoening met chronische spierpijn, slaapproblemen, moeheid en bepaalde pijnpunten zonder dat een ziekte is aan te tonen.^{5,12,21} FM wordt beschouwd als een onderdeel van een groot spectrum van pijnsyndromen.¹³

Diagnose

Het *American College of Rheumatology (ACR)* publiceerde criteria voor de diagnose van FM in 1990.⁵ Bij lichamelijk onderzoek moeten er minstens 11 van 18 gedefinieerde punten pijnlijk zijn als er op wordt gedrukt (figuur 7.1). Deze punten kunnen ook pijnlijk zijn door stress, angst en depressie, maar bij FM-patiënten is gevonden dat ze ook met nieuwere objectieve metingen pijnlijker zijn.¹³

Prevalence

Uit literatuur gegevens blijkt dat FM vaker bij vrouwen (3.4%) dan bij mannen (0.5%) voorkomt.²⁰ Het nut van deze gegevens is echter twijfelachtig. Als de ACR-criteria worden gesplitst in "chronische verspreide

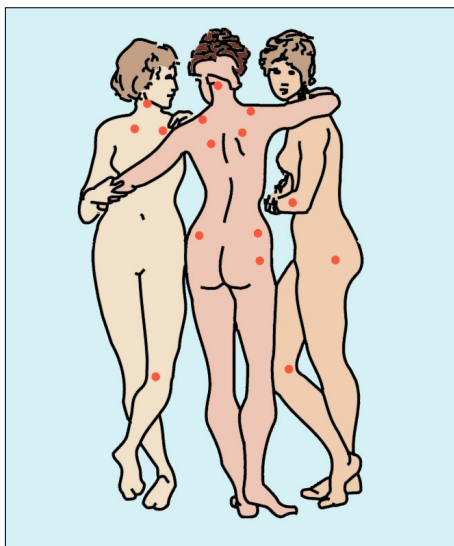
pijn" en "11 van 18 pijnpunten" blijkt dat alleen "11 van 18 pijnpunten" duidelijk vaker (11x) bij vrouwen dan bij mannen voorkomt.¹³

Eerstegraadsfamilieleden van FM-patiënten hebben een 8x verhoogde kans op FM.

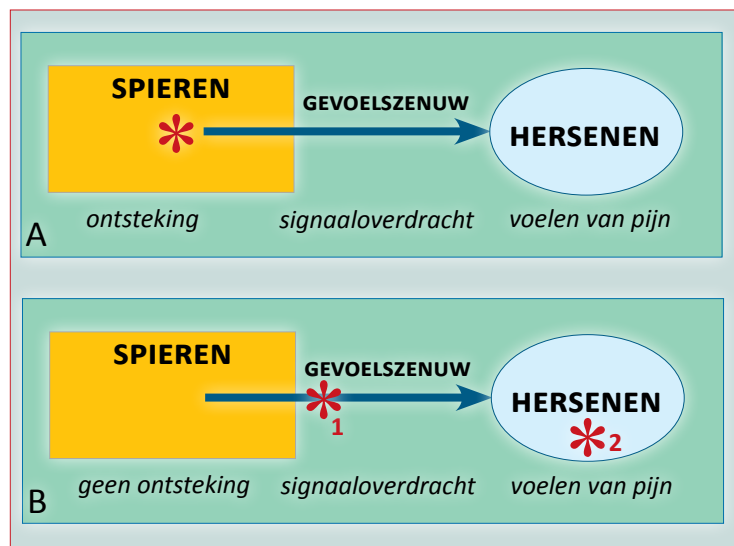
Oorzaak

Het is zonneklaar dat FM-patiënten pijn anders ervaren dan de rest van de bevolking en dit zonder dat er een ziekte aantoonbaar is.¹² De oorzaak van FM is niet bekend maar FM zou een gevolg kunnen zijn van een abnormale verwerking van pijnprikkels in de hersenen en niet in de spieren waar de pijn wordt gevoeld (zie figuur 7.2). Voor het krijgen van pijnsyndromen zouden ongeveer 20 genen én zgn. *stressors* uit de omgeving van belang zijn.¹³ Mogelijke stressors zijn ziekten met perifere pijn (bv. SLE, reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoëtica), infecties (Epstein-Barr virus of parvovirus; ziekte van Lyme, Q fever) en weefselbeschadiging.¹⁴

Recente onderzoeken met spectroscopische technieken zijn suggestief voor betrokkenheid van



Figuur 7.1 De 18 pijnpunten waarvan er 11 drukpijnlijk moeten zijn voor de diagnose fibromyalgie.



Figuur 7.2 Oorzaken van pijn. A: ontsteking in spieren veroorzaakt prikkels die via de gevoelszenuwen naar de hersenen worden overgebracht en het gevoel van pijn geven.

B: prikkels ontstaan in de zenuw (1) of hersenen (2) maar de pijn wordt in de spieren gevoeld.

het centrale zenuwstelsel. Harris *et al* vonden veranderingen in de glutamaat/kreatine ratio in de insulaire schors (*insula*) als reactie op behandeling.²³ De *insula* is een gebied dat betrokken is bij de versterkte pijnwaarneming bij FM. Wood *et al* toonden een afwijking aan in de stofwisseling van de hippocampus bij vrouwelijke premenstruele FM-patiënten zonder psychiatrische ziekte.²⁴ Een significante negatieve correlatie tussen de subjectieve ervaring van symptomen door de patiënt en een verminderde *N-acetylaspartaat*/kreatine-ratio is suggestief voor een afwijking in de hippocampus.²⁴ Emad *et al* vonden dezelfde afwijking terwijl de choline/kreatine ratio normaal was.²⁵ Deze nieuwe gegevens zijn erg interessant maar het is niet duidelijk of de afwijkingen een rol spelen bij het ontstaan van FM of slechts het gevolg zijn van chronische pijn.

In een aantal studies is gevonden dat het magnesium in serum en rode bloedcellen van FM-patiënten lager is dan van controlepersonen.²⁷⁻³¹ Behandeling met magnesiumcitraat bleek verbetering van klachten te geven (zie verder).³¹

In een recente studie werden verhoogde spiegels van antistoffen tegen annexine V gevonden bij FM-patiënten ($19,96 \pm 10,29$ AU/ml) in vergelijking met controlepersonen ($7,32 \pm 3,42$ AU/ml).²⁶ Bij patiënten met zowel FM als het syndroom van Sjögren waren deze antistoffen het sterkst ($29,87 \pm 10,44$ AU/ml). Annexinen zijn een groep eiwitten met talrijke regulerende functies van cellen waaronder de geprogrammeerde celdood (apoptose). De betekenis van deze bevinding zal uit verder onderzoek moeten blijken.

Behandeling

De behandeling van FM bestaat uit aerobic oefeningen, goede nachtrust, cognitieve gedragstherapie en geneesmiddelen.^{6-10,15-19} Gewone pijnstillers hebben weinig of geen effect op de pijn bij FM. Recente studies naar het effect van serotonine- en norepinefrine-reuptake-remmers (duloxetine en milnaciprane) en de anti-epileptica gabapentine en pregabaline zijn veelbelovend.^{11,16,17}

Abeles *et al*²¹ hebben recent een overzicht beschreven van de behandeling van FM (van 1970-2007) en Uçeyler *et al*²² van de behandeling met antidepressiva in het bijzonder. De diagnose van FM in de bestudeerde publicaties was gebaseerd op de ACR-criteria⁵ of oudere criteria die geen rekening hielden met de recent beschreven onderverdeling van FM-patiënten.¹³ Abeles *et al*²¹ komen tot de conclusie dat geen enkel geneesmiddel of groep van geneesmiddelen zinvol is gebleken voor de behandeling van FM als groep.

Uçeyler *et al*, daarentegen, concludeerden dat 25-50 mg amitriptyline per dag de pijn, moeheid en neerslachtigheid bij patiënten met FM verminderde en de slaap en kwaliteit van leven verbeterde.²² Ze concludeerden dat de meeste selectieve serotonine- en serotonine-norepinefrine-uptake-remmers waar-schijnlijk ook effectief zijn. Zij bevelen een korte-termijn behandeling aan voor FM-patiënten met amitriptyline of één van de andere antidepressiva die effectief zijn gebleken in gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials. Ze waarschuwen wel dat gegevens over de effectiviteit op lange termijn ontbreken.

Bagis *et al*³¹ hebben onlangs een open studie gedaan bij 60 vrouwen met FM (vlg. ACR-criteria) en 20 gezonde controlepersonen. De groep met FM werd in drie groepen van 20 verdeeld die 8 weken dagelijks resp. kregen:

- 300 mg magnesium in de vorm van 1830 mg magnesiumcitraat
- 10 mg amitriptyline
- 300 mg magnesium + 10 mg amitriptyline

De magnesiumspiegels in zowel het serum als de rode bloedcellen waren significant lager bij de FM-patiënten dan bij de controlegroep. De FM klachten correleerden omgekeerd met de magnesiumspiegels. Het aantal pijnpunten en een paar scores met vragenlijsten verbeterden op de behandeling met magnesiumcitraat. De behandeling met magnesiumcitraat en amitriptyline gaf ook verbetering van andere verschijnselen

Fibromyalgie en het syndroom van Sjögren

Een aantal symptomen van fibromyalgie maken het onderscheid met het syndroom van Sjögren moeilijk. Deze zijn, met het percentage van vóórkomen bij FM tussen haakjes:

- moeheid (81%)
- symptomen van droogte (36%)
- prikkelbare darm (30%)
- urine aandrang (25%)
- fenomeen van Raynaud (17%)

In recente studies werd fibromyalgie beschreven bij 12-55% van de patiënten met het syndroom van Sjögren.¹⁻⁴

Literatuur

1. Ostuni, P, Botsios, C, Sfriso, P, *et al*. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2002;69:51.
2. Giles, I, Isenberg, D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59:875.
3. Vitali, C, Tavoni, A, Neri, R, *et al*. Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren's syndrome. Evidence of a relationship with psychological depression. *Scand J Rheumatol*

- 1989;18:21.
4. Tishler, M, Barak, Y, Paran, D, Yaron, M. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:71.
 5. Wolfe, F, Smythe, HA, Yunus, MB, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160.
 6. Valim, V, Oliveira, L, Suda, A, *et al.* Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:1060.
 7. Carette, S, McCain, GA, Bell, DA, Fam, AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29:655.
 8. Carette, S, Bell, MJ, Reynolds, WJ, *et al.* Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:32.
 9. Lawson, K. Tricyclic antidepressants and fibromyalgia: what is the mechanism of action? *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:1437.
 10. Russell, IJ, Fletcher, EM, Michalek, JE, *et al.* Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34:552.
 11. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, *et al.* A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974.
 12. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, *et al.* Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146:726-34.
 13. Clauw DJ. Fibromyalgia. update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol* 2007;13:102-9.
 14. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:134-53.
 15. Williams DA, Cary MA, Groner KH, *et al.* Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol* 2002;29:1280-6.
 16. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:111-7.
 17. Crofford LJ. Pain management in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:246-50.
 18. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, *et al.* Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-52.
 19. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, *et al.* Exercise for Fibromyalgia: A Systematic Review. *J Rheumatol* 2008 May 1. [Epub ahead of print] PMID: 18464301.
 20. Wolfe F, Ross K, Anderson J, *et al.* The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
 21. Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, *et al.* Update on fibromyalgia therapy. *Am J Med* 2008;121:555-61.
 22. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98.
 23. Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, *et al.* Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008;58:903-7.
 24. Wood PB, Ledbetter CR, Glabus MF, *et al.* Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: correlation with clinical features. *J Pain* 2008 Sep 2. [Epub ahead of print] PMID: 18771960
 25. Emad Y, Ragab Y, Zeinoh F, *et al.* Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* 2008;35:1371-7.
 26. Gheita TA, El Sisi RW, Raafat HA, Khalil HM. Anti-annexin V antibodies in primary fibromyalgia syndrome: relation to associated Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2012 Oct 25. [Epub ahead of print] PMID: 23097039
 27. Abraham GE, Glechas JD. Management of fibromyalgia: a rationale use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med* 1992;3:49-59.
 28. Romano TJ, Stiller JW. Magnesium deficiency in fibromyalgia syndrome. *J Nutr Med* 1994;4:165-7.
 29. Clauw D, Ward K, Katz P, Rajan S. Muscle intracellular magnesium levels correlate with pain tolerance in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:29 (abstract).
 30. Eisinger J, Zakarian H, Pouly E, *et al.* Protein peroxidation, magnesium deficiency and fibromyalgia. *Magnes Res* 1996;9:313-6.
 31. Bagis S, Karabiber M, As I, *et al.* Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 2012 Jan 22. [Epub ahead of print] PMID: 22271372