

Pharmakotherapie der Fibromyalgie

In einer Übersichtsarbeit haben amerikanische Wissenschaftler Studienergebnisse zu Substanzen verschiedener Medikamentenklassen zur Behandlung von Schmerzen und anderen Symptomen der Fibromyalgie zusammengefasst.

AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY

In den USA liegt die Prävalenz der Fibromyalgie bei etwa 2 Prozent. Frauen erkranken ungefähr sieben Mal häufiger als Männer. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. Zu den diagnostischen Charakteristika gehören chronische ausge dehnte Schmerzen sowie eine Allodynie beim Druck auf bestimmte empfindliche Punkte. Fibromyalgie-Patienten leiden häufig zusätzlich unter Depressionen, Schlafstörungen und Ängsten. Zudem tritt eine Fibromyalgie häufiger bei Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen, bei Personen mit Infektionen wie HIV oder Hepatitis C oder bei Patienten mit systemischen Erkrankungen wie Hyperprolaktinämie, chronischem Fatigue-Syndrom oder Reizdarmsyndrom auf. Eine Fibromyalgie wird am häufigsten vom Rheumatologen diagnostiziert, gefolgt von Hausärzten und Internisten.

In den USA sind Duloxetin (Cymbalta®), Pregabalin (Lyrica®) und Milnacipran (nicht im AK der Schweiz) derzeit als medikamentöse Optionen für das Management der Fibromyalgie zugelassen. In Studien wurde jedoch auch eine grosse Anzahl anderer Medikamente zur Behandlung der Fibromyalgie untersucht, wobei Ausmass und Stringenz der Evidenz stark variieren.

Trizyklische Antidepressiva (TCA) und Cyclobenzaprin

Der Mechanismus, mit dem TCA die Symptome bei Fibromyalgie lindern, ist nicht genau bekannt. TCA reduzieren

Fibromyalgie-bedingte Schmerzen bei wesentlich geringeren Dosierungen (z.B. 25 mg Amitriptylin täglich) als zur Behandlung von Depressionen erforderlich sind (100–150 mg Amitriptylin täglich).

Amitriptylin (Saroten®, Tryptizol®): In einem systematischen Review wurden im Jahr 2008 zehn randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Amitriptylin bei Fibromyalgie ausgewertet. Dabei wurde Amitriptylin in einer Dosierung von 25 mg oder 50 mg täglich bei insgesamt 615 Patienten untersucht. Die Autoren dieser Studie kamen zu dem Ergebnis, dass Amitriptylin-Hydrochlorid in einer Dosierung von 25 mg/Tag nach 6 bis 8 Wochen mit einem statistisch signifikanten Nutzen im Hinblick auf Schmerzen, Schlafstörungen und Fatigue sowie der Einschätzung seitens der Ärzte und Patienten verbunden war. Der Nutzen liess jedoch wieder nach und war in Woche 12 nicht mehr erkennbar. Mit einer Dosierung von 50 mg täglich konnte in dieser Studie keine Verbesserung der Symptome erzielt werden.

Nortriptylin (Nortrilen®): Amitriptylins aktiver Metabolit Nortriptylin ist mit weniger Nebenwirkungen verbunden und wurde in einer kleinen Studie untersucht. Hier verglichen Wissenschaftler bei 120 Patientinnen die Wirksamkeit von 25 mg Nortriptylin täglich mit der von 25 mg Amitriptylin täglich und Plazebo. In dieser Untersuchung wurde in den Verumgruppen keine signifikante Verbesserung auf dem Fibromyalgy Impact Questionnaire (FIQ) oder bezüglich der Anzahl von Druckschmerzpunkten beobachtet. Unter Amitriptylin wurde lediglich auf der Verbal Scale for Global Improvement (VSGI) ein Nutzen im Vergleich zu Plazebo beobachtet. Auf dieser Skala wiesen 86,5 Prozent der Patienten unter Amitriptylin und 54,5 Prozent der Patienten unter Plazebo höhere Scores auf als zu Behandlungsbeginn.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

In einer Reihe randomisierter kontrollierter Studien wurde die Wirksamkeit von SSRI mit Amitriptylin und Plazebo verglichen. Generell werden SSRI besser vertragen als TCA, weil hier weniger anticholinerge Nebenwirkungen auftreten, allerdings sind sie in der Behandlung Fibromyalgie-bedingter Schmerzen auch weniger wirksam.

Fluoxetin (Fluoxetine® und Generika): In einer Studie aus dem Jahr 1994 waren 20 mg Fluoxetin täglich bei 42 Frauen mit Fibromyalgie und Depressionen nach 6 Wochen im Vergleich zu Baseline mit einer signifikanten Verbesserung depressiver Symptome auf dem Beck Depression Inventory (BDI) und der Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) verbunden.

Merksätze

- ❖ In den USA sind Duloxetin, Pregabalin und Milnacipran zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen.
- ❖ Zu den von der EULAR empfohlenen Medikamenten gehören zusätzlich auch Tramadol, Amitriptylin, Fluoxetin und Pramipexol.
- ❖ Von starken Opioiden rät die EULAR bei Fibromyalgie ab.

Im Jahr 2004 wurde Fluoxetin in einer Studie mit 60 Fibromyalgie-Patientinnen ohne Depressionen in einer 12-wöchigen Studie im Vergleich zu Placebo in Dosierungen von 20 bis 80 mg untersucht. Die durchschnittliche Dosis an Fluoxetin lag bei 45 mg täglich. Fluoxetin war mit einer signifikanten Verbesserung der FIQ-Gesamt-Scores und der Schmerzen (McGill Pain Questionnaire und FIQ-Subscore) sowie mit einer Verbesserung von Depression und Fatigue auf FIQ-Subscores verbunden. Im Hinblick auf die Linderung der Schmerzen wurde auch eine klinische Signifikanz erreicht. Bei 56 Prozent in der Fluoxetin-Gruppe und bei 15 Prozent in der Placebogruppe wurde mit Fluoxetin eine Reduzierung der Schmerzen um 25 Prozent erzielt. Die Abbruchrate war in dieser Studie hoch. Nur 62 Prozent der Teilnehmer schlossen die Untersuchung fristgemäss ab.

In einer Crossover-Studie wurden 25 mg Amitriptylin täglich, 20 mg Fluoxetin täglich, Amitriptylin + Fluoxetin und Placebo miteinander verglichen. In dieser Untersuchung waren sowohl Fluoxetin als auch Amitriptylin mit einer signifikanten Verbesserung auf dem FIQ und auf der visuellen Analogskala (VAS) im Hinblick auf Schmerzen, allgemeines Wohlbefinden und Schlafstörungen verbunden. Die Behandlung mit der Kombination resultierte in ausgeprägteren Verbesserungen als eine Therapie mit jedem der beiden Medikamente alleine. Manche Wissenschaftler vertraten die Hypothese, dass der grössere Nutzen durch eine Erhöhung der Amitriptylin-Konzentration hervorgerufen wird, die aus einer Hemmung des CYP2D6 durch Fluoxetin resultiert. In anderen Studien wurden jedoch mit höheren Amitriptylin-Dosierungen im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen keine besseren Ergebnisse erzielt.

Paroxetin (Deroxat und Generika®): Paroxetin (mit kontrollierter Freisetzung) wurde in einer 12-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie in Dosierungen von 12,5 bis 62,5 mg täglich im Vergleich zu Placebo untersucht. Primärer Endpunkt der Studie war eine Verbesserung des FIQ-Gesamt-scores um mindestens 25 Prozent. An der Untersuchung nahmen 116 Patienten teil, davon waren 94 Prozent Frauen. Die durchschnittliche Paroxetin-Dosis betrug 39,2 mg täglich. Paroxetin war mit einer signifikanten Verbesserung der FIQ-Scores verbunden. 56,8 Prozent in der Paroxetingruppe und 32,7 Prozent in der Placebogruppe erreichten den primären Endpunkt. Auf Unterskalen des FIQ wurden auch Verbesserungen im Hinblick auf Fatigue, Ängste und «Tage des Wohlbefindens» beobachtet. Bezüglich der Schmerzen oder im Hinblick auf Depressionen wurde auf FIQ-Subscores kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet.

Citalopram (Seropram und Generika®): In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurde mit Dosierungen von 20 mg bis 40 mg Citalopram täglich im Vergleich zu Placebo bei 82 Patienten nach einer Untersuchungsdauer von 8 und 16 Wochen keine Verbesserung der Schmerzen oder des Wohlbefindens in den Verumgruppen beobachtet.

Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

SNRI wurden aufgrund ihrer analgetischen Eigenschaften im Zusammenhang mit Fibromyalgie untersucht. Zudem können SNRI bei Fibromyalgie zur gleichzeitigen Behandlung

komorbider Ängste und Depressionen angewendet werden. Venlafaxin weist eine um das 30-fache, Duloxetin um das 9-fache und Milnacipran eine um das 2-fache höhere Affinität zum Serotonintransporter auf als zum Noradrenalintransporter. Ob diese Unterschiede die Wirksamkeit der Behandlung der Fibromyalgie und anderer chronischer Schmerzsyndrome beeinflussen, ist nicht bekannt.

Venlafaxin (Efexor® und Generika): In zwei kleinen offenen Studien wurde Venlafaxin bei Patienten mit Fibromyalgie untersucht. Eine Studie wurde mit 15 Patienten über 8 Wochen mit schnell freisetzendem Venlafaxin in Dosierungen von 37,5 mg bis 375 mg täglich oral durchgeführt. In der anderen Studie erhielten 20 Patienten täglich über 12 Wochen 75 mg Venlafaxin. Hier wurde nicht spezifiziert, ob es sich um schnell oder kontrolliert freisetzendes Venlafaxin (Efexor® ER oder Generika) handelte. In beiden Studien wurde eine Verbesserung der Schmerzen im Vergleich zur Baseline auf dem McGill-Fragebogen und auf einer VAS beobachtet. Da es sich hier um kleine Vorstudien handelt, kann auf dieser Basis noch keine Empfehlung für Venlafaxin gegeben werden.

Duloxetin (Cymbalta®): Vier von fünf Studien zu Duloxetin bei Fibromyalgie werden als von guter Qualität erachtet. In diesen Studien wurde bei Dosierungen von 60 und 120 mg täglich eine Wirksamkeit von Duloxetin beobachtet, bei 20 mg täglich dagegen nicht. In vier der fünf Studien wurde eine Verbesserung auf dem Gesamt-FIQ-Score beobachtet. Zudem war Duloxetin in vier der fünf Studien mit einer Verbesserung auf dem Patient Global Impression of Change (PGIC) verbunden. Die Lebensqualität entsprechend dem Clinician Global Impression of Change (CGI-C) verbesserte sich in allen fünf Studien. Die Schmerzintensität auf dem Brief Pain Inventory (BPI) nahm in vier der fünf Studien ab. Im Hinblick auf Fatigue wurden keine eindeutigen Verbesserungen erzielt. In zwei Studien zu Depressionen und Ängsten wurden ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse beobachtet. Eine ergänzende Analyse der Studien ergab, dass 61 bis 87 Prozent der beobachteten symptomatischen Verbesserungen auf die Linderung der Schmerzen und die verbleibenden prozentualen Anteile auf die Wirkung von Duloxetin im Hinblick auf Ängste und Depressionen zurückgeführt werden konnten.

Opioide und Tramadol

Die Anwendung von Opioiden wird im Zusammenhang mit Fibromyalgie kontrovers diskutiert. Tramadol (Tramal® oder Generika) wurde als einziges in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Sein Wirkmechanismus beinhaltet nicht nur eine agonistische Aktivität, sondern auch eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin.

Im Jahr 2006 wurde eine Metaanalyse zu Opioiden bei nicht krebsbedingten Schmerzen durchgeführt. Von der gepoolten Studienpopulation litten 7 Prozent der 6019 Patienten unter Fibromyalgie. Die durchschnittliche Opioidbehandlung wurde über 8,8 Wochen durchgeführt. Aus der Metaanalyse ging hervor, dass Opioide generell zur Linderung von Schmerzen und zur Verbesserung der Funktionsfähigkeit wirksam waren. Bisher wurde die Wirksamkeit von Opioiden bei Fibromyalgiepatienten jedoch noch nicht in einem direkten Vergleich zu anderen Analgetika untersucht. Einige

Experten raten daher bei Fibromyalgie aufgrund der mangelnden Evidenz von starken Opioiden ab.

Alpha-2-delta-Liganden

Die Alpha-2-delta-Liganden Pregabalin und Gabapentin wurden im Zusammenhang mit der Fibromyalgie untersucht, weil die vorläufige Evidenz darauf hinweist, dass in der Ätiologie der Fibromyalgie ein Überschuss an exzitatorischen Neurotransmittern beteiligt sein könnte.

Pregabalin (Lyrica®): In 3 randomisierten kontrollierten Studien wurde Pregabalin über 8 bis 14 Wochen mit Placebo verglichen. An den Untersuchungen nahmen 529, 748 und 750 Patienten teil. In einer anderen offenen Studie wurde die Dauer des Ansprechens bei 1051 Personen über 8 Wochen untersucht. Eine Metaanalyse mit nicht publizierten Daten einer internationalen randomisierten kontrollierten Studie untersuchte die Wirksamkeit von Pregabalin ebenfalls. In diesen Studien reduzierte Pregabalin die Schmerzen. Eine signifikante Reduzierung der Schmerzen wurde bei Dosierungen von 450 mg täglich erreicht, mit Dosierungen von 150 und 300 mg täglich wurde dagegen keine signifikante Linderung der Schmerzen beobachtet. Studien, in denen Fatigue bei Fibromyalgie untersucht wurde, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Pregabalin verbesserte die Schlafqualität und die Schlafquantität. In den Einzelstudien wurde keine Verbesserung im Hinblick auf Ängste beobachtet. In der Metaanalyse wurde jedoch eine signifikante Reduzierung von Ängsten festgestellt ($p < 0,0001$). In den genannten Studien wurde zudem ein Trend oder eine signifikante Verbesserung der FIQ-Scores beobachtet. Die Lebensqualität anhand des SF-36-Fragebogens war nur mit geringfügigen Verbesserungen verbunden. Pregabalin war auch mit verbesserten PGIC-Scores verbunden.

Gabapentin (Neurontin® und Generika): Die Autoren konnten nur eine randomisierte kontrollierte Studie zu Gabapentin und Fibromyalgie ausfindig machen. Hier wurden 120 Patienten 12 Wochen lang mit 1200 mg bis 2400 mg Gabapentin täglich behandelt. In dieser Untersuchung reduzierte Gabapentin wirksam die Schmerzen. Bei 51 Prozent der Patienten wurde eine Reduktion von 30 Prozent auf dem BPI-Score im Vergleich zu 31 Prozent unter Placebo beobachtet. Verbesserungen der MOS-Schlafskala, des FIQ und der PGIC-Scores wurden ebenfalls gesehen.

Verschiedene andere Medikamente

Andere Medikamente, die im klinischen Alltag nicht zur Behandlung der Fibromyalgie verwendet werden, wurden in kleinen Studien untersucht.

Ondansetron (Zofran® und Generika): Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonisten gelten ebenfalls als Kandidaten zur Behandlung der Fibromyalgie, da vorläufige Ergebnisse auf eine analgetische Wirkung hinweisen. In einer Studie mit Crossover-Design wurde die Wirksamkeit von Ondansetron bei 20 Patienten mit Fibromyalgie untersucht. Die Patienten erhielten nacheinander über fünf Tage entweder 500 mg Paracetamol oder 8 mg Ondansetron. Die Behandlung mit Ondansetron resultierte in einer signifikanten Reduzierung der VAS-Scores für Schmerz, Druckschmerzpunkte und die durchschnittliche Schmerzschwelle. 55 Prozent der Teilnehmer wurden als Responder gegenüber Ondansetron angesehen,

wogegen nur 5 Prozent als Responder gegenüber Paracetamol betrachtet wurden.

Naltrexon (Naltrexin®): Naltrexon wurde in einer Pilotstudie in einer Dosierung von täglich 4,5 mg oral über 4 Wochen bei 10 Frauen mit Fibromyalgie, ebenfalls in einem Crossover-Design, untersucht. Hier erreichten 6 der 10 Patientinnen eine Reduzierung der Schwere der Fibromyalgiesymptome (VAS-Scores von 0 bis 100) um 30 Prozent im Vergleich zu Placebo.

Atypische Antipsychotika: In der Literatur wird auch über die Anwendung von Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel® und Generika) und Ziprasidon (nicht im AK der Schweiz) zur Behandlung der Fibromyalgie berichtet. Die vorläufige Evidenz hat ergeben, dass bei Fibromyalgie eine D₂-Rezeptor-Hypersensitivität vorliegen könnte, so dass auch atypische Antipsychotika in diesem Zusammenhang untersucht wurden. Der Nutzen von Olanzapin wurde in einer Serie von Fallstudien sowie in einem retrospektiven Review untersucht. Im retrospektiven Review wurde eine signifikante Reduzierung der Schmerzen auf dem BPI festgestellt. In den Fallstudien wurden bei 43 Prozent der Patienten signifikante Verbesserungen auf der CGI-Skala beobachtet. Quetiapin war in einer 12-wöchigen offenen Studie in einer Dosierung von 69,2 mg täglich mit einer signifikanten Verbesserung der FIQ-Scores in Woche 4 und 12 verbunden, jedoch nicht in Woche 8. Eine signifikante Linderung der Schmerzen wurde nicht erzielt. Ziprasidon wurde in einer Studie mit 32 Fibromyalgie-Patienten untersucht und war hier nicht mit einer signifikanten Veränderung der FIQ oder PSQI-Scores verbunden. Nach Selbstauskunft der Patienten verbesserten sich Morgensteifigkeit, Ängste und niedergedrückte Stimmung während des Studienzeitraums. Insgesamt waren die Ergebnisse zu den atypischen Antipsychotika gemischt. In allen Studien wurde jedoch beobachtet, dass manche Patienten Verbesserungen ihrer Funktionsfähigkeit erreichten. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle der atypischen Antipsychotika in diesem Anwendungsbereich zu klären.

Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR)

Im Jahr 2008 hat die European League Against Rheumatism (EULAR) evidenzbasierte Empfehlungen für das Management des Fibromyalgie-Syndroms herausgegeben. Zu den von EULAR empfohlenen Substanzen gehören verschiedene in den USA zugelassene Medikamente für das Schmerzmanagement bei Fibromyalgie wie Tramadol, Amitriptylin, Fluoxetin, Duloxetin, Milnacipran, Pramipexol (Sifrol® und Generika) und Pregabalin. Zusätzlich empfiehlt die EULAR, schwache Opioide oder Paracetamol (z.B. Dafalgan®) bei Fibromyalgie in Betracht zu ziehen. Von starken Opioiden und Kortikosteroiden rät die EULAR in diesem Anwendungsbereich ab. ❖

Petra Stölting

Traynor Laura M et al.: Pharmacotherapy of fibromyalgia, American Journal of Health-System Pharmacy 2011; 68(14): 1307-1319.

Interessenkonflikte: keine deklariert