

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie des Fibromyalgiesyndroms

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist mit einer Prävalenz von mindestens 2% häufiger als die Gruppe der entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen *in toto*. Es tritt gehäuft bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen – wie rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Sjögren-Syndrom, Ileitis terminalis, Colitis ulcerosa oder systemischer Lupus erythematodes – auf [1]. Fibromyalgie-typische Beschwerden wie Myalgien, periartikuläre Schmerzen, Morgensteifigkeit und Abgeschlagenheit können zur Symptomverwechslung, Beeinflussung von Aktivitätsparametern und konsekutiver Übertherapie der inflammatorischen Grunderkrankung führen.

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen eine Störung der peripheren und zentralen Schmerzprozession nachgewiesen. Noch ist unklar, ob die ebenfalls reproduzierbar nachweisbare Imbalance von pro- und antinozizeptiven biogenen Aminen wie Serotonin, Noradrenalin und Substanz P die Ursache oder eine Folge darstellt. Aber sie erklärt zumindest partiell die analgetische Wirksamkeit von Serotonin-Noradrenalin-wiederaufnahmehemmenden Substanzen, die in multiplen Therapiestudien unabhängig von einer vorliegenden Depression bei FMS-Patienten nachgewiesen wurde [1, 8]. Im Licht dieser Befunde scheint die nicht selten skeptisch geführte Diskussion über das FMS als eigene Krankheitsentität einer zunehmenden Akzeptanz zu weichen.

Die Therapie des FMS ist meist empirisch ausgelegt

Publikationen zum FMS sind außerordentlich zahlreich und unübersichtlich, die Therapie ist meist empirisch ausgelegt. In Europa liegt keine FMS-Zulassung für ein Medikament vor, in den USA erhielten kürzlich Pregabalin sowie der duale Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine Zulassungen zur Therapie des FMS, für den ebenfalls dualen Wiederaufnahmehemmer Milnacipran wird dieses in Kürze erwartet.

Erste evidenzbasierte US-amerikanische FMS-Therapieempfehlungen (der „American Pain Society“) wurden im Jahr 2004 publiziert [5], jetzt liegen die Fibromyalgie-Therapieempfehlungen der „European League against Rheumatism“ (EULAR) vor [3]. Diese sollen im Folgenden vorgestellt und kommentiert werden.

Die Ausarbeitung der EULAR-Empfehlungen (Tab. 1) erfolgte durch eine multidisziplinäre Kommission von 20 Expertinnen und Experten aus 11 Nationen. Die Literatur wurde bis einschließlich 2005 computergestützt evaluiert. Als primärer Erfolgsparameter wurde „Linderung von Schmerzen“, gemessen durch visuelle Analogskalen, und Beschwerdebesserung, gemessen durch das „Fibromyalgia Impact Questionnaire“ (FIQ), gewählt. Die Kategorisierung der Studien erfolgte nach dem jeweiligen Studiendesign (Randomisierung, Verblindung). Lag für eine Therapieoption keine ausreichende Literaturbasis vor, wurde mittels der Delphi-

Methode eine Expertenübereinstimmung hergestellt [3].

Die EULAR-Empfehlungen (Tab. 1) zur Therapie des FMS stellen ohne Zweifel einen bedeutsamen Beitrag zur Akzeptanz des Krankheitsbildes und damit möglicherweise auch zur Verbesserung der Versorgung von FMS-Patienten dar.

Der EULAR-Empfehlungskatalog kann auch als wertvolle Argumentationshilfe gegenüber Kostenträgern fungieren.

Derzeit stellt jede medikamentöse Behandlung des FMS formal einen „off-label use“ dar. Aber auch bei der Diskussion über nichtpharmakologische Maßnahmen können die EULAR-Empfehlungen argumentative Unterstützung liefern.

Es fällt jedoch eine unübliche Übergewichtung von pharmakologischen bei gleichzeitiger Untergewichtung von nichtpharmakologischen Therapieansätzen auf. Dieses gilt beispielsweise für häufig eingesetzte bzw. angestrebte Maßnahmen wie körperliche Aktivität/Gymnastik und kognitive Verhaltenstherapie. Nichtpharmakologische Maßnahmen wirken bei FMS-Patienten weniger auf den Schmerzgrad als auf die funktionale Einschränkung, den Allgemeinzustand und vegetative Begleitsymptome [1, 5]. In den dazu vorliegenden Studien zu nichtpharmakologischen Therapieansätzen wurde das FIQ nicht konstant erhoben. Placebo-kontrollierte und geblindete Studien sind für nichtpharmakologische Therapieansätze ohnehin kaum durchführbar.

Tab. 1 Evidenzbasierte EULAR-Empfehlungen zur Therapie des Fibromyalgiesyndroms. (Nach [3])

Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
<i>Allgemein</i>		
Bei jeder/m Patienten/in sollte eine umfassende Erhebung von Schmerzen, funktionalen Einschränkungen und psychosozialen Kontext erfolgen. Das FMS sollte als heterogenes Krankheitsbild mit Störung der Schmerzverarbeitung und sekundären Symptomen verstanden werden	IV	D
Eine optimale FMS-Therapie ist unter Berücksichtigung von pharmakologischen und nichtpharmakologischen Maßnahmen multidisziplinär angelegt. Dieses sollte in Kooperation mit der/m Patienten/in unter Berücksichtigung von Schmerzen, Funktionalität, Depression, Abgeschlagenheit und Schlafstörung individuell erfolgen	IV	D
<i>Nichtpharmakologisch</i>		
Warmwasserbehandlung mit oder ohne Gymnastik ist effektiv	IIa	B
Individuell zugeschnittene Gymnastikprogramme (z. B. aerobe Gymnastik, Muskelkrafttraining) können effektiv sein	IIb	C
Verhaltenstherapie kann effektiv sein	IV	D
Andere Maßnahmen wie Entspannungsübungen, stationäre Rehabilitationsmaßnahmen, Physiotherapie und begleitende Psychotherapie können je nach individuellem Beschwerdemuster effektiv sein	Ib	C
<i>Pharmakologisch</i>		
Tramadol wird zur Schmerzkontrolle bei FMS empfohlen	Ib	A
Analgetika wie Paracetamol oder andere schwach wirksame Opiode können erwogen werden. Kortikosteroide und stark wirksame Opiode/Opiate werden nicht empfohlen	IV	D
Antidepressiva (Amitriptylin, Fluoxetin, Duloxetin, Milnacipran, Moclobemid und Pirlindol) reduzieren Schmerzen und Funktionseinschränkungen und werden zur Therapie des FMS empfohlen	Ib	A
Tropisetron, Pramipexol und Pregabalin reduzieren Schmerzen und werden zur Therapie der FMS empfohlen	Ib	A

Diesem Umstand tragen andere Metaanalysen und Reviews [1], darunter ein aktualisiertes Cochrane-Review [2], sowie die amerikanischen und die zeitgleich mit den EULAR-Empfehlungen publizierten deutschen FMS-Leitlinien der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) Rechnung [5, 8]: Dort werden – im Gegensatz zu den EULAR-Empfehlungen – für aerobe oder kraftzentrierte Trainingsmaßnahmen und kognitive Verhaltenstherapie hohe Evidenzgrade und Empfehlungsstärken angegeben [5, 8].

Diese Diskrepanz dürfte am ehesten auf die vergleichsweise restriktiv gewählten Erfolgsparameter und Kriterien zur Studienkategorisierung (s. oben) der EULAR-Expertenkommission zurückzuführen sein.

Die EULAR-Leitlinien und -Empfehlungen besitzen einen hohen Grad an Relevanz und Tragweite. Die hohen Evidenz- und Empfehlungsgrade für Substanzen wie Tropisetron, Pramipexol, Moclobemid und Pirlindol stellen sich als überraschend dar (■ **Tab. 1**). Sowohl in den amerikanischen als auch in den deutschen DIVS-Leitlinien werden diese Substanzen bei Auswertung der gleichen Literaturbasis in Evidenz- und Empfehlungsgrad deutlich niedriger bewertet [5, 8].

Hierzu einige Anmerkungen:

Tropisetron ist ein 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor-Antagonist, es ist zur Antiemese bei Chemotherapie zugelassen. Wie in der EULAR-Publikation zutreffend diskutiert wird, ist bei der gegenwärtigen Studienlage eine allgemeingültige Beurteilung des Einsatzes bei FMS-Patienten nicht sicher möglich [3]. Weder die optimale Dosis, noch die optimale Therapiedauer und Applikationsform sind ausreichend evaluiert. Dennoch wird im Gegensatz zu der amerikanischen (Empfehlungsgrad C; [5]) und der deutschen FMS-Leitlinie (Empfehlungsgrad offen; [8]) eine Empfehlung mit hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad gegeben.

Pramipexol ist ein zur Therapie des M. Parkinson zugelassener Dopamin-3-Rezeptor-Agonist. In der bisher einzigen Studie mit FMS-Patienten waren aufgrund von Abhängigkeitsproblematiken die Begleitmedikationen weitergeführt worden, darunter bei annähernd jedem zweiten Patienten Narkotika. Jeder dritte teilnehmende Patient war bereits aus dem Arbeitsleben ausgeschieden. Daher wurde bereits in der Originalpublikation vom Studienleiter und Autor selbst auf die limitierte Übertragbarkeit der positiven Ergebnisse auf andere FMS-Patienten hingewiesen [1]. Auch hier spricht die EULAR-

Kommission im Gegensatz zu den DIVS-Leitlinien (Empfehlungsgrad offen) eine uneingeschränkte Empfehlung aus. Bei Publikation der amerikanischen FMS-Empfehlungen lag die Pramipexol-Studie noch nicht vor.

Die Antidepressiva *Moclobemid* und *Pirlindol* hemmen reversibel die Monoaminoxidase und katalysieren dadurch den Abbau von biogenen Aminen wie Noradrenalin und Serotonin. Pirlindol besitzt zusätzlich Serotonin- und Noradrenalin-wiederaufnahmehemmende Eigenschaften. In der von der EULAR-Kommission angeführten Studie war Moclobemid in den gewählten Messgrößen (Schmerzgrad, Schlafqualität und -dauer, Allgemeinbefinden u. a.) niedrig-dosiertem Amitriptylin statistisch signifikant unterlegen. Die finnische Studiengruppe kam daher selbst im Gegensatz zum EULAR-Komitee zu der Schlussfolgerung, dass die Substanz bei FMS nicht zu empfehlen sei [6].

Die einzige Fibromyalgiestudie mit Pirlindol war mit einer Laufzeit von 4 Wochen nur sehr kurz angelegt [4]. Die Substanz ist nicht im Handel und auch über internationale Apotheken nicht zu erhalten. Folgerichtig werden im Gegensatz zu der EULAR-Empfehlung in der amerikanischen und der deutschen FMS-Leit-

linie weder Moclobemid noch Pirlindol zur Therapie des FMS erwähnt bzw. empfohlen.

Tramadol ist ein Agonist am μ -Opioid-Rezeptor mit zusätzlicher Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. In der einzigen Studie mit adäquater Patientenzahl (n=100) wurden die Responder (69%) erst nach einer 3-wöchigen „Open-label-Phase“ randomisiert und placebo-kontrolliert über 6 weitere Wochen therapiert. Daher wurden Zweifel an einer wirksamen Verblindung geäußert [1]. Eine randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie mit hoher Patientenzahl prüfte mit positivem Ergebnis die Kombination von Tramadol und Paracetamol. Der Effekanteil des Tramadol war durch Verwendung der fixen Kombination beider Substanzen in Tablettenform kaum valide abgrenzbar [1].

Eine nichtrandomisierte Untersuchung mit FMS-Patienten, die chronisch Opiate einnahmen, zeigte im 4-Jahres-Follow-up keine konstante Schmerzlinderung, jedoch eine erhöhte Inzidenz von Depressionen [7].

Der Einsatz von Opiaten bzw. Opioiden bei FMS-Patienten wird daher wegen Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial sowie Hyperalgesie bei chronischer Einnahme meist eher mit Zurückhaltung gesehen [1, 5]. Auch hier steht die uneingeschränkte EULAR-Empfehlung im Gegensatz zu der deutschen (Empfehlungsgrad offen) und der amerikanischen (Empfehlungsgrad B).

Diese bei Auswertung der gleichen Literaturdaten und -zeiträume unterschiedliche Beurteilung von medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieansätzen ist nur schwer nachvollziehbar. Sie dürfte eher zur Verwirrung von Arzt und Patient als zur Verbesserung der individuellen Therapie beitragen.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend sind die EULAR-Empfehlungen zur Therapie des FMS vor allem ein begrüßenswerter Fortschritt zur erhöhten Akzeptanz und Aufmerksamkeit gegenüber diesem häufigen und häufig verkannten Krankheitsbild. Der praktische Nutzen jedoch ist eher limitiert; konkrete Angaben wie z. B. Dosie-

rungen der Medikamente oder ein therapeutischer Algorithmus wären zu wünschen. Einzelne Gewichtungen und Empfehlungen erscheinen wenig nachvollziehbar. Eine regelmäßige Aktualisierung im Fünfjahresrhythmus wurde von der EULAR-Kommission angekündigt.

Korrespondenzadresse

Dr. P. Harten

Schwerpunktpraxis Internistische Rheumatologie
Sophienblatt 1, 24103 Kiel
p.harten@web.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Arnold L (2006) Biology and therapy of fibromyalgia: new therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 8: 212
2. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ et al. (2007) Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD003786
3. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H et al. (2008) EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 67: 536–541
4. Ginsberg F, Joos E, Geczy J et al. (1998) A pilot randomized placebo-controlled study of pirlindole in the treatment of primary fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 6: 5–17
5. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L (2004) Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 292: 2388–2395
6. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U et al. (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 37: 1279–1286
7. Harten P (2008) Fibromyalgie Syndrom – neue pharmakotherapeutische Entwicklungen. *Z Rheumatol* 67: 75–82
8. Häuser W, Sommer C, Schiltenswolf M et al. (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. *Schmerz* 22 (Themenheft)