

# Fibromyalgiesyndrom

## Neue pharmakotherapeutische Entwicklungen

Noch vor kurzem kontrovers diskutiert und teilweise in seiner Existenz bezweifelt, so erfährt das Fibromyalgiesyndrom (FMS) derzeit eine deutlich gesteigerte Aufmerksamkeit und Akzeptanz. Die Kongressbeiträge nehmen zu, das FMS wurde in das ICD-10- (M79.70) und das DRG-System (179Z) aufgenommen. Renommierete Zentren wie die „Harvard Medical School“ und die „Mayo Clinic“ führen FMS-Studien durch. In den USA wurden erste evidenzbasierte Therapieleitlinien publiziert [14].

Fachliche Gründe für die zunehmende Akzeptanz des FMS sind neuere Untersuchungen mit reproduzierbarem Nachweis von neurohumoralen, endokrinologischen, genetischen und schlafmedizinischen Veränderungen. Die zentralnervöse Schmerzprozession differiert in der funktionellen Magnetresonanztomographie gegenüber der von Normalprobanden und Patienten mit Depressionen. Eine umfassende Übersicht zu diesen Aspekten wurde kürzlich publiziert [18].

Ein weiterer Grund ist die enorme volkswirtschaftliche Belastung durch das FMS. Mit einer Prävalenz von 2–10% der erwachsenen Bevölkerung ist das FMS häufiger als die Gesamtheit der entzündlich rheumatologischen Erkrankungen. Laut amerikanischen Umfragen leiden 20–30% der in rheumatologischen Schwerpunktpraxen vorgestellten Patienten an einem FMS. In einer amerikanischen Beobachtungsstudie waren im 4. Jahr nach Diagnosestellung 34% der FMS-Patienten krankheitsbedingt berentet [1, 14]. Nach Auswertung von US-amerikanischen Krankenversicherungsdaten betragen die direkten Kosten pro Patient

und Jahr 5945 US\$, etwa doppelt soviel wie die Kosten für einen Patienten ohne FMS [22]. Nicht darin enthalten sind Positionen wie Arbeitsausfall, Ausgleichszahlungen, Operationen, Krankengymnastik und Psychotherapie.

Nicht zuletzt dürften marktwirtschaftliche Erwägungen eine Rolle spielen: Der FMS-Medikamentenmarkt wird für die USA auf rund 1 Mrd. US\$ pro Jahr geschätzt ([http://www.decisionresources.com/stellent/groups/public/documents/abstract/dr\\_008847.hcsp](http://www.decisionresources.com/stellent/groups/public/documents/abstract/dr_008847.hcsp)).

In den letzten Jahren wurden zunehmend modernen Kriterien genügende FMS-Therapiestudien mit vergleichsweise hohen Patientenzahlen durchgeführt. Kürzlich erhielt Pregabalin in den USA die weltweit erste FMS-Zulassung, beantragt ist diese auch für Duloxetin und Milnacipran. Den Einsatz der Parkinson-Medikamente Pramipexol und Ropirinol bei FMS hat sich der Erstautor bzw. Studienleiter patentieren lassen.

Durch diese Untersuchungen bzw. Studienergebnisse haben sich die pharmakologischen Therapiemöglichkeiten für FMS-Patienten begrüßenswert erweitert. Sie werden im Folgenden vorgestellt.

### Kontrollparameter bei FMS

Ein besonderes Problem bei der Durchführung von Therapiestudien ist die Erfolgskontrolle der außerordentlich heterogenen Symptomvielfalt des FMS. Zur Vertiefung dieses Themas sei auf die Übersichtsarbeit von Mease [20] verwiesen. Als weitgehend akzeptiertes und FMS-spezifisches Kontrollinstrument gilt das „Fibromyalgia Impact Questionnaire“

(FIQ), eine relativ umfassende und mehrdimensionale Fragensammlung mit visuellen Analogskalen zur subjektiven Einschätzung der Einschränkung der täglichen Aktivität, der Depression und des Schmerzgrades. Eine für die deutsche Sprache evaluierte Version liegt vor [21]. Eine statistisch signifikante Änderung des FIQ-Gesamtscores ist schwierig zu erzielen. In den hier vorgestellten Studien wurde daher in der Regel zusätzlich eine Fülle von meist aus der psychologisch/psychiatrischen Forschung entliehenen Kontrollwerkzeugen benutzt (■ **Tab. 1**), was wiederum die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse untereinander erschwert. Meist wird jedoch der Anteil der Patienten mit einer über 50%igen Schmerzreduktion angegeben (■ **Tab. 2**), was zumindest einen oberflächlichen Vergleich erlaubt.

### Antidepressiva

Basis der medikamentösen Therapie des FMS sind niedrig dosierte trizyklische Antidepressiva, vor allem Amitriptylin und das in Deutschland nur über die internationale Apotheke erhältliche Cyclobenzaprin. Metaanalysen belegen die Wirksamkeit. Je nach Autor und Studie werden Ansprechraten von 30–70% erzielt [1, 14].

Während die teilweise noradrenerg wirksamen Trizyklika eher Schlafstörungen und Schmerzen reduzieren, wirken selektive Serotonin-Re-uptake-Inhibitoren wie Fluoxetin, Paroxetin und Cipramil dosisabhängig eher auf vegetative Begleitsymptome und Abgeschlagenheit des FMS-Patienten [1]. Insofern liegt der Einsatz von dualen Serotonin-/Noradrenalin-

**Tab. 1** Fibromyalgietherapiestudien: Kontrollwerkzeuge (alphabetisch)

BAI	„Beck Anxiety Index“
BDI	„Beck Depression Inventory“
BPI	„Brief Pain Inventory“
CGI-S	„Clinical Global Impression of Severity“
FIQ	„Fibromyalgia Impact Questionnaire“
FRS	„Fibromyalgia Rating Scale“
HAM-D	„Hamilton Depression Inventory“
LTR	„Loss of Therapeutic Response“
MADRS	„Montgomery Asberg Depression Rating Scale“
MAF	„Multidimensional Assessment of Fatigue“
MDHAQ	„Multidimensional Health Assessment Questionnaire“
MOS-S	„Medical Outcomes Study Short Form Sleep Measures“
QLDS	„Quality of Life In Depression Scale“
PGI-C	„Patient Global Impression of Change“
PGI-I	„Patient Global Impression of Improvement“
PFS	„SF36 Physical Function Scale“
SDS	„Sheehan Disability Scale“
SES-P	„Self-Efficacy Scale for Pain“
SES-S	„Self-Efficacy Scale for Symptoms“
SF-36	„Medical Outcomes Study Short Form 36“
VAS	Visuelle Analogskala

Wiederaufnahmehemmern bei FMS nahe. Erste kleinere Studien mit Venlafaxin ergaben widersprüchliche Resultate [1].

### Serotonin-/Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI)

*Duloxetine* (Cymbalta®, Lilly Pharma/Boehringer Ingelheim) ist ein in Deutschland als Antidepressivum, bei diabetischer Polyneuropathie und bei weiblicher Belastungsinkontinenz (Handelsname: Yentreve®) zugelassener SNRI.

In einer ersten, multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden FMS-Studie wurde die Dosierung 2-mal 60mg/Tag (n=90) gegen Placebo (n=90) geprüft [3]. Die Studiendauer lag bei 12 Wochen, 38% der rekrutierten Patienten litten unter einer Depression. Kombinierte primäre Endpunkte waren das FIQ und die FIQ-Subskala für

Schmerz. Zusätzlich wurden multiple sekundäre Erfolgsparameter validiert: Tenderness-Schmerzschwelle (dolorimetrisch), Tenderness-Anzahl, FIQ-Subskalen für Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Morgensteife, CGI-S, PGI-I, BPI, SF-36, QLDS und SDS (■ Tab. 1).

In der Auswertung zeigte sich eine statistisch signifikante Effektivität für den Gesamt-FIQ (-5,53, 95%-Konfidenzintervall -10,43 bis -0,63, p=0,027), nicht jedoch für die FIQ-Schmerz-Subskala. Dagegen zeigte sich in einem anderen Schmerzscore, dem BPI (■ Tab. 1) eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo [3]. Männliche Patienten sprachen aus unbekanntenen Gründen nicht an. Bei ausschließlicher Auswertung der weiblichen Patientinnen konnte eine Schmerzreduktion von mindestens 50% für 30,3% (Placebo: 16,5%) belegt werden (■ Tab. 2).

Das Studiendesign wurde für die Folgestudie unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse modifiziert. Als primärer Erfolgsparameter wurde nun der BPI gewählt, die Patientenzahl wurde erhöht (n=354), männliche Patienten wurden ausgeschlossen und als Ansprechende wurde bereits eine 30%ige Schmerzreduktion gewertet [4]. Verglichen wurde abermals multizentrisch, in Parallelgruppen randomisiert und placebokontrolliert. Die eingesetzten Duloxetine-Dosierungen waren 2-mal 60 mg und 1-mal 60 mg/Tag, die Studiendauer betrug abermals 12 Wochen [4].

Erwartungsgemäß zeigte sich eine statistisch signifikante Effektivität für den primären Studienendpunkt. Ein Effektivitätsunterschied konnte für die einzelnen Dosierungen nicht nachgewiesen werden. Bei 41% der Patientinnen zeigte sich eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion vs. Placebo (23%), die 30%ige Schmerzreduktion gelang bei 54 vs. 33% in dem Placebostudienarm. Wie in der ersten Duloxetine-Studie konnten für sekundär eingesetzte Skalen und Testsysteme bezüglich Lebensqualität, funktionaler Einschränkung, mentaler Leistungsfähigkeit und Vitalität ebenfalls statistisch signifikante Effekte gezeigt werden. Die Effektivität war unabhängig von einer begleitenden Depression, was den eigenen analgetischen Effekt der Substanz belegt [1, 4].

### ➤ Häufigste Nebenwirkungen unter Duloxetine waren Übelkeit und Kopfschmerzen

Die häufigste Nebenwirkung in beiden Studien war Übelkeit. In der ersten Studie trat dieses seltener auf, möglicherweise bedingt durch die langsame Dosistitration (beginnend mit 20 mg bis in 14 Tagen auf 2-mal 60 mg). Andere häufige Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Sicca-Symptome, Therapieabbrücker waren jedoch selten. Kürzlich erfolgten offizielle Warnhinweise bezüglich Hepatotoxizität und erhöhter Suizidraten unter Duloxetine ([http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/Feb\\_PI/Cymbalta\\_PL.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/Feb_PI/Cymbalta_PL.pdf)).

*Milnacipran* (Forest Laboratories/Cypress Bioscience) ist ein SNRI mit relativer Präferenz für Noradrenalin und wird daher vom Hersteller als Noradrenalin-/Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bezeichnet. Die Substanz ist seit etwa 6 Jahren in über 30 Ländern (z. B. Österreich, Handelsname: Ixel) zugelassen, nicht jedoch in Deutschland. In Japan ist Milnacipran das meistverschriebene Antidepressivum.

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie mit 125 FMS-Patienten wurde die Milnacipran-Dosis 200 mg/Tag (4 Wochen Dosisescalation bis zur maximal tolerablen Dosis, 8 Wochen stabile Dosisphase) gegen Placebo geprüft [13]. Im Verumstudienarm wurde die Dosis als Einmalgabe mit der zweigeteilten Einnahme verglichen. Primärer Endpunkt war die Verbesserung eines Schmerz-Scores, der von den Patienten selbst über ein elektronisches Tagebuch täglich und im Wochenüberblick erfasst wurde.

Eine statistische Signifikanz bezüglich dieses täglich erhobenen Schmerz-Scores wurde verfehlt. In der Gruppe mit geteilter Einnahme konnte jedoch eine statistische Signifikanz bezüglich des Schmerz-Wochen-Scores und anderer Testsysteme wie z. B. des „McGill-Pain Inventory“ belegt werden. Insgesamt wurde eine über 50%ige Reduktion des Wochen-Schmerz-Scores bei 37% der Patienten gegenüber Placebo (14%) für die geteilte Einnahme nachgewiesen. Auch Abgeschlagenheit, Morgensteife und subjektive Lebensqua-

lität verbesserten sich statistisch signifikant. Die Effektivität von Milnacipran war ebenso wie bei den Duloxetin-Studien unabhängig von einer vorliegenden Depression. Die nebenwirkungsbedingte Abbrecherrate lag bei 14,4% gegenüber der Placebogruppe mit 3,6%. Häufigste Nebenwirkungen waren Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel, aber auch Tachykardie, Dyspepsie, Obstipation, Hypertonus, Schwitzen, Hitzewallungen wurden angegeben [13].

Während dieser Untersuchung wurde bereits eine Phase-III-Folgestudie mit höherer Patientenzahl (n=888), längerer Studiendauer (6 Monate) sowie unter Beteiligung von 50 Zentren begonnen. Primärer Endpunkt war wiederum die Schmerzmessung per elektronischem Tagebuch sowie der PGI-C (■ Tab. 1), ein Fragebogen zur subjektiven Einschätzung der Änderung des Allgemeinbefindens. Beides wird durch den Patienten selbst erhoben. In der Auswertung konnte für keinen dieser Endpunkte statistisches Signifikanzniveau belegt werden. Die Daten dieser Untersuchung liegen lediglich als Presseerklärung des Herstellers vor, eine Publikation ist bisher nicht erfolgt. Derzeit wird eine zweite Phase-III-Studie unter Einbeziehung von europäischen Zentren und mit abermals erhöhter Patientenzahl (angestrebt: n=1230) durchgeführt, eine weitere Phase-III-Studie wurde kürzlich begonnen (<http://www.cypressbio.com/products/milnacipranPhase3.php>).

### Antikonvulsiva

#### Pregabalin

Pregabalin (Lyrica®, Pfizer Pharma) ist ein Präkursor von Gabapentin (s. unten). Es bindet an den  $\alpha_2\text{-}\delta$ -Subtyp-1- und -2-Rezeptor von zentralnervösen Kalziumkanälen. Die Substanz ist in Deutschland als Antiepileptikum und bei neuropathischen Schmerzen zugelassen, sie besitzt darüber hinaus substanziale anxiolytische Wirkung.

In der bisher größten (n=529) publizierten, multizentrischen und placebo-kontrollierten FMS-Therapiestudie wurden die Teilnehmer auf 3 Dosierungen (150, 300, 450 mg/Tag) sowie auf eine Placebogruppe randomisiert. Primärer Ef-

Z. Rheumatol. 2007 DOI 10.1007/s00393-007-0216-y  
© Springer Medizin Verlag 2007

P. Harten

### Fibromyalgiesyndrom. Neue pharmakotherapeutische Entwicklungen

#### Zusammenfassung

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) betrifft in den Industrieländern 2–10% der erwachsenen Bevölkerung. Es geht mit einer substanzialen Beeinträchtigung der Alltagsfunktionalität und einer hohen volkswirtschaftlichen Belastung einher. Die Therapiemöglichkeiten sind unbefriedigend. Trizyklische Antidepressiva in niedriger Dosierung gelten als Medikamente der Wahl, Analgetika wirken nur inkonstant. In den letzten Jahren wurden zunehmend randomisierte und kontrollierte Studien mit neuen medikamentösen Ansätzen durchgeführt. Dadurch erweitern sich die evidenzbasierten pharmakotherapeutischen Möglichkeiten für das FMS. In diesem Über-

blick werden die neuen pharmakotherapeutischen Ansätze wie Serotonin-/Noradrenalin-Re-uptake-Inhibitoren (Duloxetin, Milnacipran), Antikonvulsiva (Pregabalin, Gabapentin), Parkinson-Medikamente (Pramipexol, Ropirinol), 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (Tropisetron), Hypnotika/Sedativa (Natriumoxybat, Modafinil, Dronabinol) und andere Substanzen (Tramadol, Dextromethorphan, Olanzapin) vorgestellt.

#### Schlüsselwörter

Fibromyalgie · Medikamente · Therapie · Überblick

### Fibromyalgia syndrome. New developments in pharmacotherapy

#### Abstract

Fibromyalgia syndrome (FMS) affects 2-10% of the adult population in industrial countries and although it is associated with substantial morbidity and disability, treatment options are unsatisfactory. The rapid growth of trials for FMS in recent years has resulted in new, evidence-based approaches to medical treatment. This review focuses on the randomized, controlled studies of newer pharmacological options for FMS, such as selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (dulox-

etine, milnacipran), inhibitors of voltage-gated calcium channels (pregabalin, gabapentin), dopamine-2/3-receptor agonists (pramipexole, ropirinole), sedative-hypnotic agents (sodium oxybate, modafinil, dronabinol), 5-HT<sub>3</sub> antagonists (tropisetron) and others (tramadol, dextromethorphan, olanzapine).

#### Keywords

Fibromyalgia · Medication · Therapy · Review

**Tab. 2** Fibromyalgietherapiestudien im Überblick

Medikation (Handelsname)	[n]	Dosis (pro Tag)	Dauer (Wochen)	50%-Schmerzre- duktion		p-Wert	Literatur
				Verum	Placebo		
Pregabalin (Lyrica®)	528	450 mg	8	29%	11%	0,001	[8]
Milnacipran	125	200 mg	12	37%	14%	0,04	[13]
Duloxetin I (Cym- balta®)	207	120 mg	12	30%	16%	0,06	[3, 4]
Duloxetin II (Cym- balta®)	354	60–120 mg	12	41%	23%	0,003	[3, 4]
Pramipexol (Sifrol®)	60	4,5 mg	14	42%	14%	0,008	[17]
Ropirinol (Requib®)	30	8,0 mg	14	45%	30%	0,31 (n. s.)	[16]

n.s. nicht signifikant.

ektivitätsparameter war die tägliche Einschätzung des Schmerzes auf einer visuellen Analogskala. Als sekundäre Endpunkte wurden multiple Testsysteme bezüglich Schmerz und Beeinträchtigung der Alltagsfunktionalität eingesetzt [8].

Eine statistisch signifikante Schmerzreduktion konnte nur durch die hohe Pregabalin-Dosis erreicht werden. In dieser Gruppe zeigte sich bei 29% der Patienten eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion (Placebo: 11%). Die analgetische Wirkung setzte bereits nach der ersten Woche ein, nach 8 Wochen ließ der Effekt bereits wieder nach. Zu diesem Zeitpunkt lag die Schmerzhemmung bereits wieder unter dem Signifikanzniveau. Bei Einnahme der hohen Pregabalin-Dosis zeigte sich zusätzlich eine statistisch signifikante Besserung von Schlafqualität, Abgeschlagenheit, Lebensqualität und Vitalität. Unter den niedrigeren Dosierungen (300 und 150 mg/Tag) konnten statistisch signifikante Verbesserungen von Schlafqualität und Abgeschlagenheit erreicht werden, nicht jedoch eine signifikante Schmerzreduktion [8]. Psychiatrische Komorbiditäten wurden in dieser Studie nicht evaluiert. In dem „Hospital Anxiety and Depression Score“ zeigten sich jedoch unter Pregabalin keine signifikante Änderung, sodass – ähnlich wie bei Duloxetin und Milnacipran – auf eine von der psychotropen Wirkung unabhängige Analgesie geschlossen werden kann.

Häufigste Nebenwirkungen waren Schwindel, Benommenheit und Müdigkeit. Auch Gewichtszunahme, Ödembildung, Sicca-Symptome und Euphorie wurden angegeben. Die nebenwirkungsbedingte Gesamtabbrecherrate lag insgesamt bei 25%, in der Hochdosisgruppe bei 10% [8].

Hauptkritikpunkt bei dieser Untersuchung war die kurze Studiendauer von 8 Wochen und die zu diesem Zeitpunkt bereits nachlassende Effektivität der Substanz. Daraufhin wurde ein zweigeteiltes Studiendesign erstellt: In der ersten Phase nahmen alle Patienten Pregabalin ein, die Dosierungen wurden nach Effekt titriert (nun bis zu 600 mg/Tag). Danach folgte eine 23-wöchige placebokontrollierte, doppelblind-randomisierte Studienphase, in der die Pregabalin-Responder (definiert als mindestens 50% Schmerzreduktion und/oder signifikante Besserung auf der PGI-C-Skala) eingeschlossen wurden. Eingenommen wurden die individuelle Wirkdosis bzw. Placebo.

Die Ergebnisse liegen derzeit nur als Kongressbeitrag vor [9]: Von den 1051 eingeschlossenen Patienten (93% Frauen) beendeten 663 die erste Studienphase. Davon wurden 566 Patienten für die zweite Studienphase randomisiert. Am Studienende war bei 61% der Placebogruppe ein Wirkverlust erfolgt, unter Pregabalin bei 32%. Der Unterschied war statistisch signifikant [9]. Auch hier waren die häufigsten Nebenwirkungen Benommenheit (36%) und Somnolenz (22%). Pregabalin erhielt wie oben erwähnt kürzlich in den USA die Zulassung für die FMS-Therapie. Derzeit wird eine weltweite Studie mit 740 Patienten und einer Therapiedauer von 14 Wochen durchgeführt (<http://clinicaltrial.gov/ct/show/NCT00333866?order=13>).

### Gabapentin

Gabapentin (verschiedene Präparate und Hersteller) besitzt einen weitgehend ähn-

lichen Wirkmechanismus wie Pregabalin (s. oben). Es ist in Deutschland ebenfalls als Antiepileptikum und bei Schmerzen durch diabetische Polyneuropathie und postherpetische Neuralgie zugelassen. Die Substanz ist deutlich kostengünstiger als Pregabalin.

In einer doppelblind randomisierten und placebokontrollierten Studie wurde die Effektivität von 2 Gabapentin-Dosierungen (3-mal 400 mg und 3-mal 600 mg/Tag) mit 150 FMS-Patienten geprüft [2]. Die Studiendauer lag bei 12 Wochen. Die Untersuchung wurde industrieeunabhängig durchgeführt. Primärer Erfolgsparameter war der BPI (Schmerzskala von 0–10, wobei 10 dem maximal vorstellbaren Schmerz entspricht). Als Ansprechen wurde bereits eine Reduktion des BPI um 30% gewertet. Sekundäre Parameter waren FIQ, dolorimetrisch gemessene Schmerzschwelle an den Tenderpunkten, SF-36, MADRS, CGI-S, PGI-I und MOS-S.

In der Auswertung zeigt sich für Gabapentin eine statistisch signifikante Effektivität für alle Kontrollwerkzeuge bis auf die Schmerzschwelle an den Tenderpunkten und dem Depressivitätsindex.

Eine 30%ige Reduktion des durchschnittlichen Tagesschmerzes wurde bei 51% (vs. Placebo: 31%;  $p=0,014$ ) der Patienten erzielt. Die Angabe der 50%igen Schmerzreduktion fehlt. Sie dürfte ähnlich der Pregabalin-Responder-Rate liegen. Zwischen den beiden Dosierungen bestand kein statistisch signifikanter Effektivitätsunterschied. Häufigste Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit [2].

### Parkinson-Medikamente

FMS-Patienten leiden in bis zu 31% unter einem „Restless-legs-Syndrom“ [1]. In volumetrischen MRT-Studien wurde ein Atrophie des Hippocampusareals bei FMS-Patienten nachgewiesen. Dort liegt die höchste Dichte an Dopamin-3-Rezeptoren vor. Zwei in Deutschland zur Therapie des M. Parkinson und des Restless-legs-Syndroms zugelassene Dopaminagonisten, *Ropirinol* (Requib®, GlaxoSmithKline) und *Pramipexol* (Sifrol®, Boehringer Ingelheim), wurden von der Arbeitsgruppe um A. Holman, Washington, bei

FMS evaluiert. Die Studien wurden monozentrisch und ohne Herstellerunterstützung durchgeführt.

*Ropirinol* wirkt am Dopamin-2- und -3-Rezeptor agonistisch. In einer ersten „Open-label-Studie“ mit 17 FMS-Patientinnen konnte ein 64%iger Rückgang des Tenderpunkt-Schmerz-Scores durch eine durchschnittliche Tagesdosis von 6 mg (zur Nacht eingenommen) gezeigt werden. In einer weiteren Studie (n=30) mit einer erhöhten Dosis (8 mg zur Nacht), 2:1 Randomisierung und Placebokontrolle, wurde bei 45% der Patienten eine Schmerzreduktion (ermittelt per VAS) von mindestens 50% gezeigt (Placebo: 30%). Statistische Signifikanz wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl verfehlt [16]. Eine europäische FMS-Studie mit einer retardierten Ropirinol-Zubereitung ist abgeschlossen, die Daten liegen noch nicht vor.

*Pramipexol* ist ein Dopamin-2/-3-Rezeptor-Agonist mit zusätzlich agonistischer Wirkung am zentralen  $\alpha_2$ -Rezeptor.

In einer doppelblind, 2:1 randomisierten und placebokontrollierten Studie mit 60 Fibromyalgiepatienten wurde über 14 Wochen eine relativ hohe Dosis von 4,5 mg/Tag eingenommen [17]. Primärer Endpunkt war die Verbesserung einer VAS für Schmerzen. Sekundäre Effektivitätsparameter waren FIQ, MDHAQ, Tender Point Score, HAM-D und BAI (s. Tab.1). In der Auswertung zeigte sich eine mindestens 50-prozentige Schmerzlinderung bei 42% der Verum-Patienten (Placebo: 14%), das Ergebnis ist statistisch signifikant (17). Ebenfalls statistisch signifikant besserten sich FIQ, Abgeschlagenheit (29% vs. 7%), Alltagsfunktionalität (22 vs. 0%) und das mittels MDHAQ überprüfte Allgemeinbefinden (38 vs. 3%). Die Verbesserung von „Tender Point Anzahl“, HAM-D und BAI lag nicht im Signifikanzniveau. Hauptsächliche Nebenwirkungen waren Übelkeit (71%), Gewichtsabnahme (2,5–12,5 kg bei 40% der Patienten), Erbrechen (16%) und Angst (14%).

Die in diese Studie eingebrachten Patienten waren in 40% der Fälle analgetikaabhängig, diese Medikationen wurden weitergeführt. Ein weiterer Problem- punkt sind die ungewöhnlich hohen und damit außerordentlich kostenintensiven

**Tab. 3** Neue Fibromyalgiemedikationen: monatliche Therapiekosten

Substanz <sup>a</sup>	Handelsname	Studiendosis (mg/Tag)	Kosten/Monat (EUR)
Dextromethorphan	Generikum	170	65,50
Duloxetin	Cymbalta®	60	63,13
Gabapentin	Generikum	1200	84,94
Natriumoxybat <sup>b</sup>	Xyrem®	4500	320,91
Modafinil <sup>b</sup>	Vigil®	160	125,29
Pramipexol	Sifrol®	4,5	701,36
Pregabalin	Lyrica®	450	161,82
Ropirinol	Requib®	8,0	286,22
9-THC <sup>b</sup>	Dronabinol®	Bis 15	450,00 (etwa)
Tramadol/Paracetamol	Zaldiar®	37,5/325 ×4	51,75
Tropisetron p. o.	Navoban®	5/10 Tage	234,88
Tropisetron i. v.	Navoban®	5/5 Tage	147,01
<i>Zum Vergleich:</i>			
Fluoxetin	Generikum	20	11,55
Amitriptylin	Generikum	75	8,50

Quelle: Rote Liste 2007.

<sup>a</sup> Alphabetische Reihenfolge.

<sup>b</sup> Betäubungsmittelgesetz/BtMG.

**Tab. 3** Dosierungen. Interessant ist jedoch, dass eine relativ spezifische Beeinflussung des Dopaminsystems FMS-Beschwerden lindert. Wie oben erwähnt, hat sich der Studienleiter und Erstautor den Einsatz von Pramipexol und Ropirinol bei FMS-Patienten für die USA patentieren lassen, weitere Studien sind in Planung (A. Holman, persönliche Mitteilung).

## Stimulanzien

### Natriumoxybat

Natriumoxybat (Synonym: Gamma-Hydroxybuttersäure/GHB) ist in Deutschland zur Behandlung der Kataplexie bei Narkolepsie zugelassen (Xyrem®, UCB Pharma). Es besitzt in niedrigen Dosierungen stimulierende, in höheren sedierende und hypnotische Wirkungen und induziert den bei FMS typischerweise gestörten Stadium-4-Schlaf. In einer kleinen Pilotstudie (n=24) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung von Schmerz und Abgeschlagenheit, Tenderpunkt-Score und der polysomnographisch gemessenen Schlafqualität [25]. In der Nachfolgestudie wurden 2 Dosierungen (4,5 und 6 g/Tag) bei 188 FMS-Patienten über 8 Wochen evaluiert. Unter beiden Dosierungen zeigte sich eine

statistisch signifikante Verbesserung des primären Erfolgsparameters, einem Composite-Index aus einer VAS für Schmerz (per elektronischem Tagebuch registriert), dem FIQ und dem PGA. Auch Schlafqualität und Tenderpunkt-Index wurden statistisch signifikant verbessert, letzteres nur unter der höheren Dosis [24].

Bei hohen Dosierungen von Natriumoxybat treten Bewusstlosigkeit und retrograde Amnesie ein, die zu kriminellen Handlungen ausgenutzt wurden. Es untersteht den BtMG-Bestimmungen. In den USA wird jeder behandelte Patient in einem Überwachungsprogramm registriert.

### Modafinil

Patienten mit FMS klagten häufig über ein Nachlassen der täglichen Aktivität aufgrund einer ausgeprägten Abgeschlagenheit. Modafinil (Vigil®, Cephalon GmbH) wirkt über zentral adrenerge und GABA-hemmende Mechanismen stimulierend. Es ist in Deutschland zur Behandlung der Kataplexie bei Narkolepsie und bei exzessiver Tagesschläfrigkeit durch Schlafapnoe und Schichtarbeit zugelassen. Das Missbrauchspotenzial ist wegen der schlafunterdrückenden Wirkung hoch. In Deutschland unterliegt es daher den BtMG-Bestimmungen.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden Daten von 98 FMS-Patienten, die Modafinil über 2 Jahre in einer durchschnittlichen Dosis von 162 mg/Tag eingenommen hatten, ausgewertet: Die bei FMS typische Abgeschlagenheit war durch eine hierfür konzipierte VAS kontrolliert worden, wobei 10 mm die schwerste Beeinträchtigung, 0 mm keine Beeinträchtigung angab [27]. Dieses „Fatigue Level“ fiel unter Modafinil von 7,2 ( $\pm 0,13$ ) auf 4,4 ( $\pm 0,18$ ) herab, das Ergebnis war statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Die Aussagekraft der Resultate ist eingeschränkt. Es handelt sich um eine unkontrollierte und retrospektive Auswertung einer psychiatrischen Abteilung. Die Patienten nahmen durchschnittlich 8 begleitende Medikamente ein, darunter Antidepressiva, Antiepileptika und Muskelrelaxanzien [27]. Eine prospektive, doppelblinde und placebokontrollierte FMS-Studie ist in Planung (T. Schwartz, persönliche Mitteilung).

### Andere Substanzen

#### Opiate/Opioide

Tramadol ist ein Agonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor, eine weitere Wirkung ist eine schwache Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms sollte es daher nicht mit anderen serotoninergen Substanzen kombiniert werden.

Drei kontrollierte Studien zum Einsatz von Tramadol bei FMS liegen vor: In einer kleinen ( $n=12$ ), kontrollierten Pilotuntersuchung zeigte sich nach einer einmaligen Kurzinfusion (100 mg) eine signifikante Schmerzreduktion. In einer größeren Studie ( $n=100$ ) mit einer 3-wöchigen Open-label-Phase (50–400 mg/Tag), gefolgt von einer 6-wöchigen, placebokontrollierten und randomisierten Phase für die Responder profitierten 69% der Patienten [1]. Eine multizentrische, placebokontrollierte und randomisierte Studie mit 315 FMS-Patienten prüfte die fixe Kombination von Tramadol plus Paracetamol (37,5 mg + 325 mg pro Tablette; Zaldiar®, Gruenenthal). Unter einer durchschnittlichen Tagesdosis von 4 Tabletten zeigte sich im Beobachtungszeitraum von 90 Tagen eine statistisch signifikante Schmerzreduktion und Verbesse-

rung der körperlichen Aktivität. Nebenwirkungen waren häufig: 75,6% in der Verumgruppe, 55,8% in dem Placebostudienarm [5].

#### Der Einsatz von Opiaten bzw. Opioiden bei FMS-Patienten wird im Allgemeinen nicht empfohlen

Der Einsatz von Opiaten bzw. Opioiden bei FMS-Patienten wird wegen Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial, Hyperalgesie bei chronischer Einnahme und wenig überzeugender Effektivitätsdaten im Allgemeinen nicht empfohlen [1, 14].

Eine nichtrandomisierte 4-Jahre-Follow-up-Untersuchung zeigte keine konstante Schmerzlinderung, jedoch eine erhöhte Inzidenz von Depressionen [1].

#### Tropisetron

Der Serotonin-Rezeptor-3-Antagonist Tropisetron (Navoban®, Novartis) ist in Deutschland für Antiemetese bei Chemotherapie und in der postoperativen Phase zugelassen, für die USA besteht keine Zulassung. Tropisetron besitzt antiemetische, analgetische und anxiolytische Wirkungen. Die Entdeckung der Effektivität bei FMS geht auf Prof. W. Müller (Basel, Bad Säckingen) zurück. In einer multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Studie konnte bei 39% (Placebo: 23%) der teilnehmenden 418 FMS-Patienten eine durchschnittliche Schmerzlinderung von –13,9% (Placebo: –6,3%) durch perorales Tropisetron (5 mg/10 Tage) gezeigt werden [10].

Eine kleine ( $n=21$ ), ebenfalls placebokontrollierte, Nachfolgestudie wies tendenziell auf eine stärkere Effektivität bei parenteraler Applikation (5 mg/5 Tage) hin, statistische Signifikanz wurde jedoch für keinen der Erfolgsparameter erreicht [28]. FMS-Patienten mit Depressionen sprechen offensichtlich weniger auf Tropisetron an. Kürzlich wurde in den USA der strukturähnliche 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist Alosetron (Lotronex®) wegen letaler Nebenwirkungen (ischämische Kolitis) bei Dauereinnahme streng reglementiert, nachdem er vorher vom Markt genommen worden war. Eine FMS-Zulas-

sung für Tropisetron wird vom Hersteller derzeit nicht angestrebt.

#### Dextromethorphan (DXM)

Repetitive Schmerzreize führen zur temporalen Summation, zentralen Sensitivierung und Absenkung der Schmerzschwelle („Wind-up-Phänomen“). Diese Phänomene begünstigen die Entstehung von chronischen Schmerzen, das N-Methyl-d-Aspartat- (NMDA-)System scheint dabei eine wesentliche Rolle zu spielen. Die bisher einzige Substanz, für die eine hocheffektive Blockade der FMS-assoziierten Schmerzen gezeigt wurde, ist der potente NMDA-Antagonist Ketamin [15]. Es liegen allerdings nur wenig Daten vor, prospektive Studien mit hohen Patientenzahlen fehlen. Ketamin ist mit hohem Nebenwirkungsrisiko behaftet und ausschließlich als parenterale Applikationsform verfügbar.

Der Hustenstiller Dextromethorphan (DXM) ist ein schwacher NMDA-Antagonist, die Substanz ist weltweit frei verkäuflich (z. B. Hustenstillerratiopharm®, Wick Formel 44®).

Eine erste neurophysiologische Studie wies eine Hemmung von temporalen Summationseffekten nach thermischen und mechanischen Schmerzreizen sowohl bei FMS-Patienten als auch bei gesunden Probanden durch DXM nach [29]. In einer Open-label-Studie mit 48 FMS-Patientinnen wurden Tramadol (200 mg/Tag) und aufsteigende DXM-Dosierungen (50–200 mg/Tag) eingenommen, 58% der Patientinnen profitierten subjektiv von der zusätzlichen DXM-Applikation. Diese 28 Patientinnen wurden doppelblind in 2 Gruppen randomisiert: Tramadol plus Placebo oder Tramadol plus DXM. In der Nachbeobachtungszeit setzten weniger Patienten die Verumkombination wegen Ineffektivität oder Nebenwirkungen ab als die Placebokombination [6].

In einer neueren Untersuchung ( $n=34$ ) der „Johns Hopkins University Medical School“, Baltimore, wurde nach Prämedikation mit Midazolam (0,25–0,5 mg) zunächst ein intravenöser „Low-dose-Ketamin-Test“ (0,1 mg/kg) durchgeführt [7]. Bei Ansprechen wurde mit DXM (durchschnittliche 173 mg/Tag) behandelt. Die Korrelation der beiden Behandlungs-

dalitäten war hochsignifikant. Zehn Patienten sprachen auf beide Substanzen an, 3 nur auf Ketamin, 2 nur auf DXM. Der positive prädiktive Wert des Ketamin-Tests lag bei 77%, der negative bei 91%. Die Bewertung dieser Ergebnisse war durch die Komedikation der Patienten erschwert: Fast jeder zweite Patient nahm Opiate ein, die durchschnittliche Morphindosis lag bei 112 mg/Tag [7]. Weiterführende Studien mit DXM sind geplant.

In den USA wurde kürzlich ein erhöhtes Aufkommen von DXM-Missbrauch gemeldet. Die Substanz kann bei hohen Dosierungen zu rauschähnlichen Zuständen führen. Gleiches gilt für Ketamin, das vor allem in Großbritannien als intranasal applizierte Partydroge verbreitet ist.

## Cannabis

Der aus der Hanfpflanze gewonnene Wirkstoff Dronabinol (Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Delta-9-Pharma GmbH u. THC Pharm) unterliegt den BtMG-Bestimmungen. Er besitzt analgetische, antiemetische, spasmolytische, euphorisierende und sedierende Wirkungen.

In einer viel diskutierten Studie wurde die Effektivität von aufsteigend dosiertem (2,5–15 mg/Tag) Delta-9-Tetrahydrocannabinol bei 11 FMS-Patienten geprüft [26]. Wöchentlich wurden verschiedene Testsysteme, darunter auch FIQ, VAS für Schmerz sowie neurophysiologische Untersuchungen durchgeführt. Sieben Patienten brachen die Teilnahme ab, 5 davon wegen Nebenwirkungen (Sedation). Bei allen der verbliebenen 4 Patienten konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerzgrades um 50% ( $p < 0,01$ ) und die Hemmung von elektronisch induziertem Schmerz ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden [26]. Eine Studie mit höherer Patientenzahl ( $n=280$ ) wird derzeit durchgeführt. Die Substanz ist sehr kostenintensiv (bis zu 500 EUR/Monat). Die Kostenübernahme wird von den kassenärztlichen Vereinigungen unterschiedlich gehandhabt.

## Neuroleptika

Da atypische Neuroleptikum Olanzapin (Zyprexa®, Lilly Deutschland) ist in

Deutschland zur Behandlung von Schizophrenie und bipolarer Störung zugelassen. In einer unkontrollierten, retrospektiven und monozentrischen Studie mit 51 FMS-Patienten zeigte sich eine Verbesserung mehrerer Kontrollsysteme, darunter auch des Schmerzgrades. Es handelte sich allerdings um FMS-Patienten mit psychiatrischen Koerkrankungen. Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Schläfrigkeit wurden als „häufig“ angegeben [12].

## Diskussion

Zusammenfassend erfährt das FMS zurzeit eine deutliche Zunahme des Interesses und der Akzeptanz durch Fachwelt, Fachmedien und Pharmahersteller. Modern konzipierte Studien mit substantiellen Patientenzahlen und mit bereits in anderen Indikationsbereichen erprobten Medikamenten werden in zunehmender Zahl durchgeführt und publiziert. Eine erste FMS-spezifische Zulassung für ein Medikament scheint unmittelbar bevorzustehen.

Die Effektivitätsdaten dieser neuen und oben ausgeführten FMS-Studien sind vielversprechend, jedoch insgesamt wenig beeindruckend. Die Gesamtansprechraten liegen bei 30–40% der FMS-Patienten. Die Ansprechraten der üblicherweise bei FMS eingesetzten trizyklischen Antidepressiva liegen in vergleichbaren Bereichen [1, 14]. Die Qualität der Studiendaten zu den Trizyklika ist jedoch kaum mit der der gegenwärtigen Studien vergleichbar. Wünschenswert wäre ein prospektiver „Head-to-head-Vergleich“ der neuen Substanzen mit trizyklischen Antidepressiva.

Langzeitdaten liegen für keine der genannten Substanzen vor. In der Studie mit der bisher längsten Nachbeobachtungsphase ging bei jedem dritten Responder der Pregabalin-Effekt innerhalb von 6 Monaten wieder verloren. Die kostenintensive Substanz wurde kürzlich in den USA für die FMS-Therapie zugelassen. Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil des kostengünstigeren Gabapentin ist mit dem von Pregabalin weitgehend analog. Die von den „National Institutes of Health“ geförderte FMS-Studie mit Gabapentin weist auf eine vergleichbare Effektivität hin.

Kritisch darf angemerkt werden, dass die zweite Duloxetin-Studie ein Beispiel für das Generieren von statistisch signifikanten Effektivitätsdaten durch gezielte Veränderung eines erfolglosen Studiendesigns darstellt. Eine große und für das Medikament Milnacipran negativ ausgefallene Phase-III-Studie wurde nicht detailliert publiziert, sondern lediglich als Pressemitteilung veröffentlicht. Bei anderen Substanzen wie Natriumoxybat, Modafinil und Dronabinol dürfte das Missbrauchspotenzial und die BtMG-Pflicht, bei Pramipexol die hohen Kosten, den breiten Einsatz limitieren (■ Tab. 3).

Grundsätzlich ist jede Erweiterung der unbefriedigenden FMS-Therapieansätze unbedingt zu begrüßen. Durch Metaanalysen gestützte FMS-Therapiemodalitäten sind außer niedrig dosierten trizyklischen Antidepressiva regelmäßige körperliche Aktivität und verhaltenstherapeutische Interventionen mit konsequentem Stressabbau, Entspannungstechniken, Körperwahrnehmungs- und Patientenschulung. Multimodale Therapiekonzepte integrieren diese Maßnahmen miteinander, dadurch werden hohe Ansprechraten (bis 70%) mit Reduktion von Schmerzen und vegetativen Begleitsymptomen erreicht. Positive Metaanalysen liegen vor [19]. Eine kürzlich vorgestellte Studie mit Beteiligung der „Harvard Medical School“ zeigte eine statistisch signifikante Steigerung der Effektivität von Eigengymnastik, wenn sie mit verhaltenstherapeutischen Patientenschulungen verknüpft wurde. Hier zeigten sich Verbesserungen bezüglich aller eingesetzten Kontrollwerkzeuge (FIQ, SF-36, BDI, SES-P, SES-S; [23]). Dies wurde durch ein ähnliches Behandlungsprogramm der „Johns Hopkins University School of Medicine“ bestätigt: Moderate körperliche Aktivität (langsame Steigerung bis auf 30 min, 5–7 Tage pro Woche) plus verhaltenstherapeutische Schulung (90 min, alle 14 Tage) wurde mit dem Effekt einer alleinigen Schulung verglichen. In der Auswertung zeigte sich bei 71% der „aktiven“ Patienten eine Verbesserung des globalen Allgemeinzustandes gegenüber 25% der „inaktiven“ Patienten, der Unterschied war statistisch signifikant [11].

## Fazit für die Praxis

**Multidisziplinäre Therapiekonzepte stellen derzeit die erfolgreichste Therapieform des FMS dar. Medikamente werden aber auch weiterhin wichtige und ergänzende Therapieoptionen für die Patienten darstellen, da suffiziente multimodale Konzepte durch den hohen Kosten-, Zeit- und Personalaufwand kaum in absehbarer Zeit flächendeckend angeboten werden können. Die Kostenträger sind ebenfalls auf das FMS-Problem aufmerksam geworden. Erste multidisziplinäre FMS-Modellprojekte wurden in Kooperation mit der Deutschen Rheuma-Liga gefördert (z. B. in Schleswig-Holstein).**

## Korrespondenzadresse

### Dr. P. Harten

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

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

## Literatur

- Arnold LM (2006) Biology and therapy of fibromyalgia. *New therapies in fibromyalgia. Arthr Ther* 8: 212–232
- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB et al. (2007) Gabapentin in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 56: 1336–1344
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ et al. (2004) A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 50: 2974–2984
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL et al. (2005) A randomized, double-blind, placebo controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 119: 5–15
- Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N (2003) Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 114: 537–545
- Clark SR, Bennett RM (2000) Supplemental dextromethorphan in the treatment of fibromyalgia. A double blind, placebo controlled study of efficacy and side effects. *Arthritis Rheum* 43: 5333
- Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS et al. (2006) The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. *J Pain* 7: 391–398
- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ et al., and the Pregabalin 1008–105 Study Group (2005) Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52: 1234–1273
- Crofford LJ, Simpson S, Young JP et al. (2006) A six-month, double-blind, placebo-controlled, durability of effect study of pregabalin for pain associated with fibromyalgia. *American College of Rheumatology Meeting*; 11–15 November 2006, Washington/DC. *Arthritis Rheum*, Presentation L44
- Faerber L, Stratz T, Bruckle W et al. (2000) Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia – a highly selective and competitive 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Scand J Rheumatol (Suppl)* 113: 49–54
- Fontaine KR, Haaz S (2007) Effects of lifestyle physical activity on health status, pain, and function in adults with fibromyalgia syndrome. *J Musculoskeletal Pain* 15: 3–9
- Freedman RN, Murray M, Fuchs PN, Kiser RS (2006) Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypical neuroleptic. *Pain Pract* 6: 112–118
- Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF et al. (2005) Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 32: 1975–1985
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L (2004) Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 292: 2388–2395
- Henriksson KG, Sörensen J (2002) The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 28: 343–351
- Holman AJ (2005) Treatment of fibromyalgia: a changing of the guard. *Womens Health* 1: 409–420
- Holman AJ, Myers RR (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 52: 2495–2505
- Lakomek HJ, Lakomek M, Bosquet-Nahrwold K (2007) Fibromyalgie. Diagnostik – Krankheitsmodell – Therapie. *Med Klin* 102: 23–29
- Karjalainen KA, Hurri H, Jauhiainen M et al. (1999) Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD001984
- Mease P (2005) Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol (Suppl)* 75: 6–21
- Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P (2000) Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol* 27: 1984–1988
- Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA et al. (2003) Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 30: 1318–1325
- Rooks DS, Gautam S, Romeling M et al. (2006) Effects of group exercise, education, and combination self-management interventions in women with fibromyalgia. A randomized trial. *Arthritis Rheum* 54 (Suppl): 1493: S607
- Russel IJ, Bennett RM, Michalek JE and the Oxybate for FMS Study Group (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical trial. *Arthritis Rheum (Suppl)* 80: 30
- Scharf MB, Baumann M, Berkowitz D (2003) The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 30: 1070–1074
- Schley M, Legler A, Skopp G et al. (2006) Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin* 22: 1239–1276
- Schwartz TL, Rayancha S, Rashid A et al. (2007) Modafinil treatment for fatigue associated with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 13: 52
- Spaeth M, Stratz T, Neeck G et al. (2004) Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 33: 237–270
- Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD (2005) Effects of the N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain* 6: 323–332