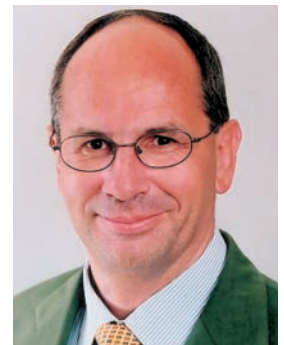


Dronabinol bei Fibromyalgie



Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, Dr. Wolfgang Pipam

Fibromyalgie ist eine Diagnose „per exclusionem“; sie wird bei Patienten verwendet, die chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen haben (chronic widespread pain, CWP), ohne dass diesen, im Gegensatz zu anderen Ursachen chronischer Schmerzen, objektiv nachweisbare entzündliche oder degenerative periphere Prozesse zugrunde liegen. Die Prävalenz des Fibromyalgie-Syndroms gemäß den Kriterien der ACR-Kriterien (American College of Rheumatology, ACR) beträgt in der allgemeinen Bevölkerung zwischen 0,7% und 3,3% (1); Frauen sind mit einer Prävalenz zwischen 1,0–4,9% etwa zwei-

bis dreimal häufiger betroffen als Männer (0–1,6%). Im Vordergrund der Fibromyalgie-Beschwerden stehen Schmerzen (Druckschmerzempfindlichkeit, Hyperalgesie) und Steifigkeit. Die Schmerzen sind meist mit anderen körperbezogenen Beschwerden assoziiert (Abb. 1).

Zum Fibromyalgie-Syndrom gehören eine Reihe von mehr oder weniger stark ausgeprägten Symptomen; häufig sind körperliche bzw. geistige Müdigkeit, Erschöpfung, Kopfschmerzen, nicht erholsamer Schlaf, Reizdarm, Steifigkeit bzw. Schwellungsgefühl der Hände oder der Füße oder des Gesichtes sowie neuro-

psychiatrische bzw. seelische Beschwerden wie Ängstlichkeit und Depressivität. Zu weiteren Begleitsymptomen bzw. Diagnosen zählen beispielsweise Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Engegefühl beim Schlucken, Reizblase und Kreislaufbeschwerden. Die in Tabelle 1 angeführten ACR- und Symptomkriterien sind diagnostisch als gleichwertig zu betrachten (2).

Zur Definition „chronische Schmerzen“ in mehreren Körperregionen werden die internationale ACR-Kriterien für Fibromyalgie-Syndrom kombiniert mit CWP verwendet (3): Mehr als drei Monate bestehender Schmerz in Achsenskelett (Halswirbelsäule oder Brustwirbelsäule oder Lendenwirbelsäule) und rechte und linke Körperhälfte und oberhalb und unterhalb der Taille. Die anamnestischen Angaben eines CWP, der klinische Befund einer schmerzhaften Palpation von mindestens 2 von 18 Tender points (digitale Palpation mit einer Druckbelastung von 4 kg) definieren das Fibromyalgie-Syndrom nach ACR-Kriterien (4), (Abb. 1). In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der Triggerpunkt im Bereich des lateralen Epicondylus und im Bereich der 2. Rippe die beste Sensibilität und Spezifität hat. Die Diagnosestellung Fibromyalgie anhand der Tender points ist derzeit in Diskussion. Neuerdings wurden Fibromyalgie-Kriterien vorgeschlagen, die ohne Untersuchung der Tender points auskommen und auch bei Variabilität der Symptome anwendbar sind (5).

Bisher wurden von der FDA (Food and Drug Administration, USA) nur

Abbildung 1

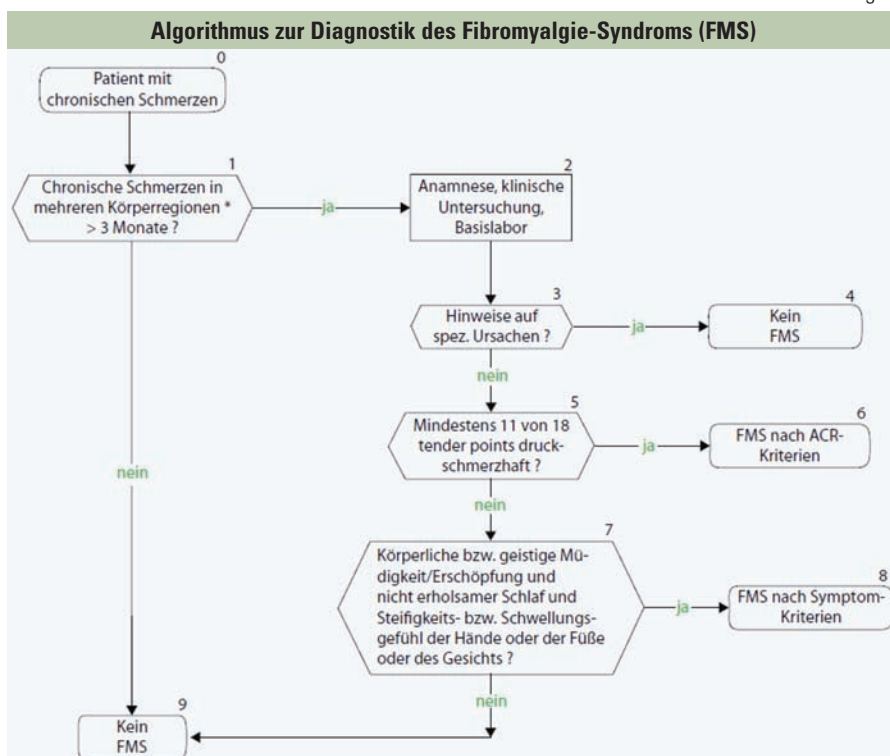


Tabelle 1

ACR-Kriterien im Vergleich zu Symptomkriterien	
ACR-Kriterien des American College of Rheumatology	Symptomkriterien der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie
Seit mehr als drei Monaten bestehende muskuloskeletale Schmerzen in mehreren Körperregionen: <ul style="list-style-type: none"> • rechte und linke Körperhälfte • ober- und unterhalb der Taille • Beteiligung des Achsenskeletts (HWS oder vorderer Thorax oder BWS oder LWS) • Druckschmerzhaftigkeit von mindestens elf von 18 per Konsens anatomisch definierten Punkten (Tender points) bei digitaler Palpation mit einer Druckbelastung von 4 kg. 	Chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen, die meist mit anderen körperbezogenen Beschwerden wie Druckschmerzempfindlichkeit, Steifigkeits- und Schwellungsgefühl der Hände, der Füße und des Gesichts verbunden sind, weiters mit Müdigkeit, Schlafstörungen sowie mit seelischen Beschwerden wie Ängstlichkeit und Depressivität.

Tabelle 2

Potentielle Anwendungsbereiche der Cannabinoide
<ul style="list-style-type: none"> • Analgesie • Antiemese • Appetitstimulation • Antispastische Effekte • Modulation des vaskulären Systems • Neuroprotektion • Antioxidative Wirkung • Senkung des Augendruckes • Immunmodulation • Antiinflammatorische Wirkung • Tumorsuppression • Sexuelle Dysfunktion • Psychiatrische Indikationen • Post-traumatisches Stresssyndrom • Angstzustände, Schlafstörungen

drei Medikamente zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen (Duloxetine, Milnacipran, Pregabalin; 6, 7). Alle drei Medikamente waren Placebo überlegen, alle haben eine psychopharmakologische Wirkung. Vorteile zeigte Duloxetine speziell im Hinblick auf die Fatigue Scale, Milnacipran bei Schlafproblemen und Pregabalin bei Depression (8).

Während lange Zeit kein morphologisches Substrat für die Fibromyalgie gefunden wurde, legen neuere Untersuchungen nahe, dass bei Fibromyalgie-Patienten die Nozizeption im Gehirn gestört ist. Eine Reihe von Publikationen der letzten Jahre zeigte, dass mit chronischen Schmerzen bzw. der Fibromyalgie strukturelle Veränderungen im Gehirn einhergehen.

Noch ist unklar, ob diese die Ursache oder eine Folge der Erkrankung sind. Es bestehen jedoch familiäre Auffälligkeiten (9), die ersteres zumindest möglich erscheinen lassen. Umgekehrt würde letzteres nahe legen, dass bei adäquater Behandlung die Veränderungen reversibel sein sollten. Weiters ist noch nicht klar, ob „Fibromyalgie“ ein heterogenes Krankengut darstellt, d.h., sich aus Patienten mit unterschiedlichen Therapiebedürfnissen zusammensetzt.

Jedenfalls wurde beobachtet, dass im Gehirn von Fibromyalgie-Patienten der Spiegel von exzitatorischen Glutamat- bzw. Glutamin-Verbindungen im Bereich des Thalamus und der Amygdala, also jenen Regionen, die besonders reich an CB1-Rezeptoren sind, signifikant erhöht ist (10). Dies legt eine Beteiligung des Endocannabinoid-Systems nahe. Ferner konnte in einer Untersuchung gezeigt werden, dass bei Fibromyalgie-Patienten die Plasma-Spiegel des Endocannabinoids Anandamid und Norepinephrin signifikant erhöht waren (11).

Erfahrungen mit Cannabinoiden und mit medizinischem Cannabis in der Vergangenheit bestätigten eine therapeutische Wirkung, zumindest in einer Subgruppe von Patienten, sodass Cannabinoide wie Dronabinol eine weitere therapeutische Option darstellen (12, 13, 14, 15). Ihr breites potentielles Anwendungsgebiet, das sich nicht auf die Schmerzreduktion beschränkt, son-

dern sich bis hin zu psychiatrischen Indikationen erstreckt, macht Cannabinoide besonders interessant (Tab.2).

In unserer Schmerzambulanz verwenden wir Tetrahydrocannabinol (Dronabinol) das in Österreich als mag. Rezepturarzneimittel zur Verfügung steht. Dronabinol unterliegt in Deutschland der Betäubungsmittelverordnung bzw. in Österreich der Suchtmittelverordnung (8). Der Wirkstoff Dronabinol wird in Tropfenform (10 ml/250 mg Dronabinol), 2,5-prozentige ölige Lösung, oder als Kapseln zu 2,5 mg/5 mg oder 10 mg angeboten. Die Konzentration ist jedoch prinzipiell individuell verschreibbar.

Behandelt wurden Patienten mit Fibromyalgie, bei denen die Diagnose nach den ACR-Kriterien durchgeführt wurde. Alle Patienten sprachen auf bisherige Therapien ungenügend an, sodass ihnen eine Zusatzbehandlung mit Dronabinol vorgeschlagen wurde. Die Startdosis betrug 3x 2,5 mg Dronabinol = 3x 3 gtt. Wenn am 3. Behandlungstag keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik zu beobachten war, wurde auf 3x 5 mg = 3x 6 gtt gesteigert und dann, am 6. Tag, auf max. 3x 10 mg = 3x 12 gtt. Die Behandlungsdauer war auf 6 Wochen festgelegt. Eventuelle Nebenwirkungen wurden inkl. deren Schweregrad dokumentiert (Somnolenz, Müdigkeit, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Ataxie, Kreislaufprobleme, Wortfindungsstörung, rauschähnlicher Zustand; Schweregrad 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = stark). Wenn Nebenwirkungen therapie-refraktär waren bzw. wenn mit 30 mg Dronabinol/die keine Besserung am 3. Tag der Therapie zu erzielen war, wurde die Behandlung abgebrochen.

Der Schmerz wurde täglich morgens und abends vom Patienten dokumentiert (Numerical Rating Scale, NRS: 0 = kein Schmerz, bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Am 1. und am Tag 42 bzw. dem Behandlungs-/Beobachtungsende wurden gesundheitsbezogene Standardfragebögen ausgefüllt; Lebensqualität mit SF-36, Beck-Depressions-

FACHKURZINFORMATION DRONABINOL: Pharmazeutische Angaben: Verfügbare Handelsformen zur Herstellung der magistralen Zubereitung: Wirkstoffsets zu 250mg, 300mg, 500mg, 1g Tropfen- und Kapselset. **Darreichungsformen:** Magistrale Zubereitung von 10ml (250mg Dronabinol), 2,5%ige Lösung, Kapseln zu 2,5mg, 5mg und 10mg -Dronabinol. **Haltbarkeit:** Wirkstoff: 36 Monate. Magistraliter zubereitete ölige Lösung: 2 Monate. Magistraliter zubereitete Kapseln: 6 Monate. **Hilfsstoffe:** Kapseln: Gelatine, Softisan. Tropfen: Miglyol 812. **Besondere Lagerungshinweise für Tropfen/Kapseln:** Raumtemperatur, vor Feuchtigkeit schützen. **Depositeur Österreich:** Sigmapharm, 1201 Wien

Inventar (BDI) und Fatigue mit einer 11 Items umfassenden Verbalskala mit je 4 Antwortmöglichkeiten (16). Die Schlafqualität wurde numerisch mit 1 = bestmögliche Schlafqualität bis 10 = schlechtestmögliche Schlafqualität bewertet; weiters wurde die Schlafdauer in drei Kategorien erfasst (Schlaf unter 3 Stunden, 3-6 Stunden und über 6 Stunden).

Begleiterkrankungen, Zusatzbehandlungen und zusätzliche Medikation wurden dokumentiert. Eine begleitende Schmerzmedikation wurde nicht verändert; lediglich wenn durch Dronabinol eine Schmerzlinderung eingetreten war, wurde die Begleitmedikation reduziert. Insgesamt wurden bisher 22 Patienten behandelt (4 männlich, 18 weiblich). Davon wurden 15 Patienten bis zum Tag 42 dokumentiert. Nur diese wurden ausgewertet.

Sieben Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, im Mittel nach $11,5 \pm 3,6$ Tagen; 2 wegen Nebenwirkungen (Müdigkeit, Schwindel, rauschähnlicher Zustand, Wortfindungsstörung), 4 Patienten wegen Compliance-Problemen und 1 Patient da keine Besserung eintrat). Demographische Daten befinden sich in Tab. 3.

Auffallend ist, dass die Patienten mit Fibromyalgie die Diagnose schon seit 8,7 Jahren hatten und Schmerzen seit 14,6 Jahren, was den bisherigen langen, unbefriedigenden Behandlungsverlauf unterstreicht.

Vom überwiegenden Teil der Patienten (4/15) wurden zusätzlich Opioiden (Oxycodon, Tramadol), von 7 Nicht-Opioid-Analgetika (Diclofenac, Ketoprofen, Dexibuprofen, Naproxen, Mefenamin-

säure) und von 7 Koanalgetika (Ami-tryptilin, Pregabalin, Duloxetin) eingenommen, andere Nicht-Schmerzmedikamente von 13 Patienten. Sieben Patienten litten zusätzlich an Arthrose, chronischer Polyarthritits und Lumboischialgie, weitere 2 Patienten an Spannungskopfschmerzen, 2 Patienten an Hypothyreose und 1 Patient an Schlafapnoe (Abb. 2).

Die mittlere Dronabinol-Dosis am 7. Tag und am 42. Tag ist in Tabelle 4 dargestellt.

Die meisten Patienten konnten mit einer mittleren Dosierung von max. 3x 6 gtt = 3x 5 mg Dronabinol pro Tag gut behandelt werden. Ergebnisse der verschiedenen Wirksamkeitsparameter am 1. und am 42. Tag sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die Ergebnisse zeigen, dass es zu einer signifikanten Verbesserung durch Dronabinol im Depressionsindex und zu einer knapp signifikanten Verbesserung der Fatigue Scale kommt. Der Schmerzscore, morgens und abends, bessert sich hingegen über 6 Wochen nur unwesentlich und ohne Signifikanz (Abb. 2). Dennoch konnten Schmerzmedikamente in über 50% der Patienten abgesetzt bzw. reduziert werden. Opioiden wurden bei 2 Patienten abgesetzt und 2 Patienten reduziert. Nicht-Opioidanalgetika von 7 Patienten 3 abgesetzt und 4 reduziert. Koanalgetika wurden bei 2 Patienten reduziert.

Weiters verbessert sich schon in den ersten 3 Wochen die Schlafqualität, die in den folgenden Wochen stabil bleibt. Der Ausgangswert der Beeinträchtigung von 5,2 sinkt nach 6 Wochen auf einen Wert auf 3,85 (Abb. 3). Auch kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Schlafdauer: Anfänglich gaben 61,9% der Patienten eine Schlafdauer unter 3 Stunden an, 38,1% zwischen 3–6 Stunden; keiner schlief länger als 6 Stunden. Nach 6 Wochen konnte hier eine Umkehr erzielt werden, d.h. nur mehr 36,4 % der Patienten schliefen weniger als 3 Stunden, dafür aber schliefen 63,6% der Patienten 3–6 Stunden; Patienten mit einer Schlafdauer von 3–6 Stunden berichteten über keine weitere Verbesserung.

Insgesamt 19 von 22 (bzw. 11 von 15 Patienten mit einer Behandlungsdauer von 6 Wochen) berichteten über Nebenwirkungen; 2 Patienten brachen die

Tabelle 3

Patientencharakteristika (n = 22)				
Alter	Größe	Gewicht	Diagnose seit Jahren	Schmerz seit Jahren
50,5 ± 2,15	164 ± 2,08 cm	73,2 ± 2,9 kg	8,7 ± 1,4	14,6 ± 1,7

Tabelle 4

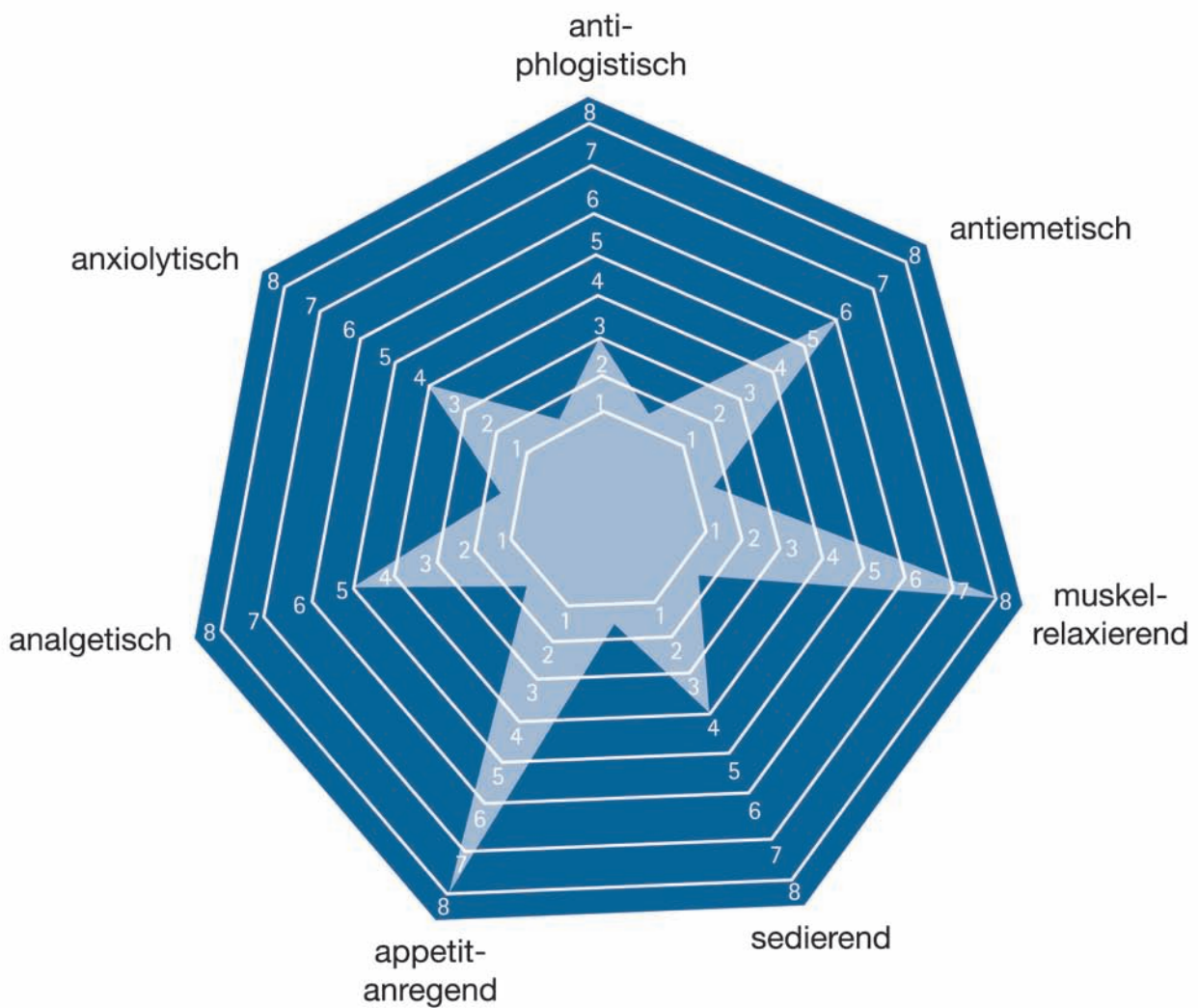
Dronabinol – Dosierung			
Dosierung Tag 7			
morgens		mittags	abends
3,6 ± 0,47 gtt		3,7 ± 0,46 gtt	4,1 ± 0,40 gtt
2,9 ± 0,39 mg		3,0 ± 0,38 mg	3,4 ± 0,33 mg
Dosierung Tag 42			
morgens		mittags	abends
5,50 ± 1,21 gtt		6,10 ± 1,24 gtt	6,31 ± 1,01 gtt
4,5 mg ± 1,0 mg		5,06 ± 1,0 mg	5,2 ± 0,83 mg

Tabelle 5

Ergebnisse			
	Tag 1	Tag 42 / Beendigung	
Schmerz (NRS, Range 0–10 Punkte)			n.s.
Morgen	5,5 ± 0,5	4,1 ± 0,8	
Abend	5,4 ± 0,6	4,6 ± 0,7	
Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Range 0–63 Punkte)	21,5 ± 3,65	19,30 ± 3,534	p = 0,022
Allg. Gesundheitszustand	4,38 ± 0,16	3,71 ± 0,26	n.s.
Fatigue Scale	25,5 ± 1,68	22,4 ± 1,97	p = 0,052
Schlafqualität/Beeinträchtigung (NRS, Range 1–10)	5,2 ± 0,53	3,85 ± 0,72	n.s.
Schlafdauer			n.s.
< 3 Stunden	13 (61,9%)	4 (36,4%)	
3–6 Stunden	8 (38,1%)	7 (63,6%)	
> 6 Stunden	0	0	

n.s. = nicht signifikant; (t-Test für abhängige Stichproben und CHI-Quadrat)

DIE WIRKEIGENSCHAFTEN VON DRONABINOL_(INN)



Die Länge der Spitzen veranschaulicht die relative Stärke der Wirkung von Dronabinol

Abbildung 2

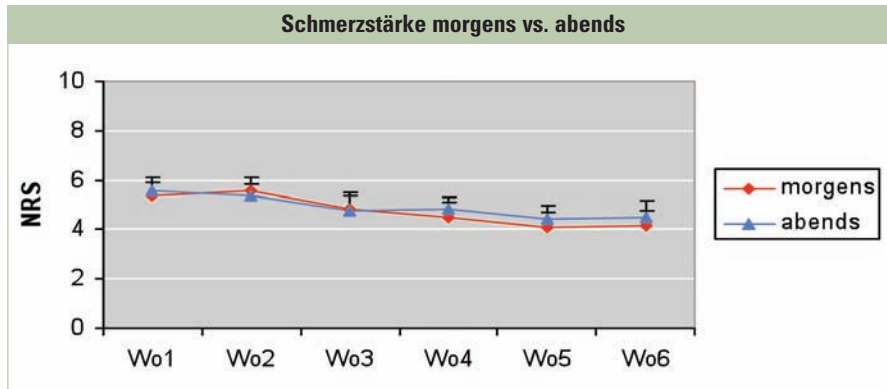


Abbildung 3

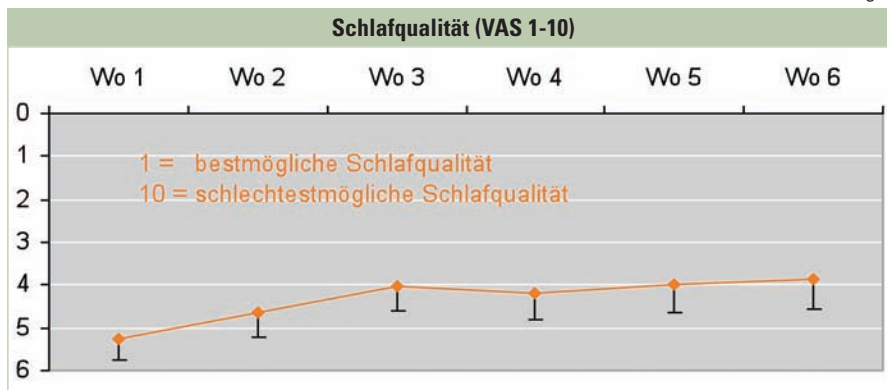


Tabelle 6

Nebenwirkung	Nennungen*
Müdigkeit °	11
Schlaflosigkeit	5
Kopfschmerzen	4
Schwindel°	2
Mundtrockenheit	2
Stuhlprobleme	2
rauschähnlicher Zustand, Wortfindungsstörung°	1

*Mehrfachnennungen; insges. 19/22 Patienten;
°ein Patient mit Abbruch

Behandlung ab (Müdigkeit, Schwindel, rauschähnlicher Zustand, Wortfindungsstörungen, Tabelle 6).

Die Nebenwirkungen waren von der Qualität her leicht und besserten sich im Durchschnitt nach 2 Wochen. Keine dieser Nebenwirkungen benötigte eine therapeutische Intervention.

Von 15 Patienten, die die Beobachtungsphase von 42 Tagen beendeten, wollten 13 Dronabinol weiter einnehmen.

Zusammenfassung

Mit Dronabinol in einer mittleren Dosierung von 3x 6 Tropfen = 3x 5 mg

kommt es, bei den Patienten mit Fibromyalgie nach ACR-Kriterien in einem Zeitraum von 6 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der Depression, der Müdigkeit (Fatigue Scale) und zu einer geringen Reduktion des Schmerzscore sowie zu einer deutlichen Reduktion des Medikamentenverbrauches. Weiters trat eine Verbesserung des Schlafes hinsichtlich Qualität und Dauer ein. Die Nebenwirkungen waren leicht und benötigten keine Therapie.

Unsere Untersuchung zeigt, dass Dronabinol das Spektrum der Medikamente in der Behandlung von Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom erweitert. Um weitere Aussagen zu treffen, benötigen wir randomisierte placebo-kontrollierte Studien (17).

Literatur

- Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17:547-61.
- Eich W, Häuser W, Friedel E, Klement A, Herrmann M, Petzke F, et al. Definition, Klassifikation und Diagnose des Fibromyalgiesyndroms. Schmerz 2008; 22:255-266
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990;33:160-72.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990;33:160-72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:600-10.
- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. JAMA 2009;301:198-209.
- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with Gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pain 2009;145:69-81.
- Häuser W, Petzke F, Sommer C; Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome; J Pain 2010 Jun;11(6):505-21
- Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum 2004;50:944-52.
- Valdez M, Collado A, Bargallo N, VazquezM, Rami L, Gomez E, Salameo M: Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. Arthritis Rheum 2010 Jun;62(6):1829-1836.
- Kaufmann I, Schelling G, Eisner C, Richter HP, Krauseneck T, Vogeser M, Hauer D, Campolongo P, Chouker A, Beyer A, Thiel M: Anandamide and neutrophil function in patients with fibromyalgia. Psychoneuroendocrinology 2008 Jun;33(5):676-685.
- Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y; The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial; Anesth Analg. 2010 Feb; 1;110(2):604-10
- Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D.; Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia; J Pain 2008 Feb;9(2):164-73
- Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R: Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. Curr Med Res Opin (2006); 22(7):1269-1276.
- Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C: Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 'N of 1' studies. Anaesthesia (2004); 59:440-452.
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al; Development of a fatigue scale; J Psycho-Som Res. 1993;37:147-53
- Claudia Sommer; Fibromyalgia: A Clinical Update; Pain Clinical Updates June 2010, Vol. XVIII Issue 4

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar,
Dr. Wolfgang Pipam
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
St. Veiter Straße 47, A-9020 Klagenfurt
Tel.: +43/463/538-34 303
gabriele.woesch@kabeg.at