

Fibromyalgie und GST-Defekt

Überlegungen zu
therapeutischen Alternativen

Patienten mit Fibromyalgiesyndrom können von einer Behandlung mit Antidepressiva erwiesenermaßen profitieren. Doch was, wenn zum Fibromyalgiesyndrom ein genetischer Defekt der Glutathion-S-Transferase hinzukommt? Schließt das eine Behandlung mit Antidepressiva kategorisch aus? Welche Therapieoptionen bieten sich eventuell an?

EKKEHARD HAEN

Eine Patientin mit Fibromyalgie lehnte die vorgeschlagene Therapie mit Antidepressiva mit der Begründung ab, dass sie an einem genetischen Defekt der Glutathion-S-Transferase (GST) leide. Die behandelnde Ärztin wandte sich daraufhin an den Arzneimittelinformationsdienst, zum einen weil sie sich unsicher war, inwieweit ein GST-Defekt tatsächlich gegen Antidepressiva sprach, zum anderen weil sie sich aufgrund der Tatsache, dass die Patientin eher naturheilkundlich-homöopathisch orientiert war, auch über wirksame pflanzliche Therapeutika informieren wollte. Es ergaben sich somit folgende Fragestellungen:

- Was ist der therapeutische Nutzen der Antidepressiva bei Fibromyalgie?
- Welche Risiken gehen mit dem GST-Defekt einher und welche Alternativen kann man davon ausgehend empfehlen?

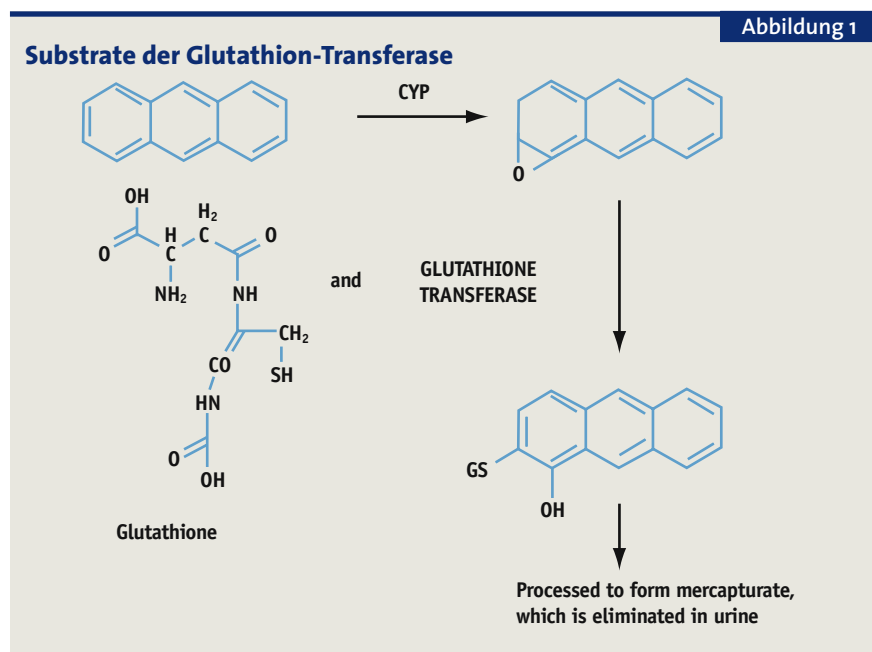
Krankheitsbild und Therapie

Die Fibromyalgie (ICD-10: M79.70) bezeichnet ein Syndrom von unspezifischen, schmerzhaften Erkrankungen der Bewegungsorgane. Neben den chronischen Schmerzen sind auch Müdigkeit und Erschöpfungszustände nicht selten. Die Begleitsymptome reichen von vegetativen Beschwerden bis hin zu Depressivitätsneigungen. Obwohl die Erkrankung also symptomatisch Parallelen zu rheumatischen Erkrankungen aufweist, ist sie scharf von diesen abzugrenzen (auch differenzialdiagnostisch), da es sich nicht um eine entzündliche Erkrank-

ung handelt. Sowohl Pathogenese als auch Ätiologie sind bislang völlig unbekannt. Diskutiert wird jedoch ein Defekt des serotonergen Systems und anderer Neurotransmittersysteme [Neeck G, Brückle 2008]. Eine kausale Therapie gibt es daher derzeit nicht, lediglich eine Kombination aus medikamentöser und nichtmedikamentöser schmerzlindernder Therapie.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind beim Fibromyalgiesyndrom nicht oder nur wenig wirksam. Das Heraufsetzen der Schmerzschwelle durch trizyklische Antidepressiva (TZA, z. B.

Amitriptylin, Doxepin) hat jedoch gute Erfolge gezeigt. In Studien zeigten hingegen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bisher keine signifikante Wirkung gegenüber Placebo, lediglich Fluoxetin ließ positive Ansätze erkennen [Masche UP; Arnold LM, 2009]. Dies lässt den Schluss zu, dass vor allem noradrenerge Effekte eine notwendige Bedingung für die analgetische Wirkung bei Fibromyalgie sind. Mit Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmern (SSNRI) wie Venlafaxin wurden in ersten Untersuchungen gute Ergebnisse erzielt [Arnold LM, 2009].



Bei Fibromyalgie werden aber auch Antikonvulsiva eingesetzt: Pregabalin hemmt die Ausschüttung von Glutamat, Substanz P und Noradrenalin [Häuser et al., 2009]. Auch für Gabapentin konnten Arnold et al. eine signifikante Wirkung gegenüber Placebo nachweisen [Arnold LM et al., 2007]. Nur in schweren Krankheitsphasen sollte auf Opioide zurückgegriffen werden, hier scheint das Tramadol gut wirksam zu sein [Masche UP; Arnold LM, 2009].

Unter den pflanzlichen Arzneimitteln verfügt das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) über eine belegte antidepressive Wirkung. Zudem wird ein supportiv analgetischer Effekt postuliert, da zu seinem Wirkmechanismus wie bei Amitriptylin eine Erhöhung des noradrenergen Tonus gehört [Chatterjee et al., 1998]. Dass es auch bei Fibromyalgie wirkt, ist jedoch bislang (noch?) nicht evidenzbasiert dokumentiert.

Die nichtmedikamentöse Schmerztherapie umfasst regelmäßige Bewegung, Physio- und physikalische Therapie sowie die psychotherapeutische Betreuung des Patienten. Sie ist integraler Bestandteil der Fibromyalgiebehandlung (multimodale Therapie) [Häuser et al., 2009].

Glutathion-S-Transferasen

Die Glutathion-S-Transferasen sind eine Gruppe hauptsächlich zytosolischer Transferasen, die mit Kopplungsreaktionen („Phase II-Metabolisierungen“) an zahlreichen Entgiftungsprozessen beteiligt sind. Bei der enzymatischen Reaktion wird Glutathion an die (elektrophilen) Substrate gekoppelt [Coleman MD, 2005]. Substrate sind dabei kleinere aromatische Ringe (Abb. 1), aber auch α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen („Michael-Systeme“), Halogen-, Nitro-, Nitrat- und Hydroxylreste. Mutationen der GST kommen in der Bevölkerung oft vor (z. B. GST M1, langsamer Metabolisierer: 30–60%) und sind deshalb auch seit langem bekannt [Aktories et al., 2005]. Je nachdem wie stark die bei Fibromyalgie möglicherweise erfolgreichen TZA (Abb. 2) von genau diesen Reaktionen betroffen sind, vor allem hinsichtlich des Anteils der Glutathion-Konjugate an der Gesamtmetabolisierung, besteht noch Raum für weitere Forschungen. Für TZA sind N-Desalkylier-

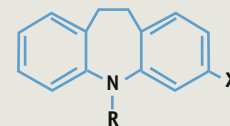
ungen und Hydroxylierungen über Phase I-Enzyme (Cytochrome-P450-Isoenzyme) bekannt, was sie – zusammen mit ihren aromatischen Ringen – zu potenziellen Substraten der GST macht. Aufgrund der erschwerten Metabolisierung droht also bei einem GST-Defekt ein Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Blut. Das birgt die Gefahr einer Überdosierung und somit eines höheren Risikos für typische vor allem anticholinerge Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Mundtrockenheit, Halluzinationen, Hyperkinese, Tremor und in schweren Fällen Atemdepression.

Beim Johanniskraut ist aus toxikologischer Sicht problematisch, dass die Inhaltsstoffe (vor allem das Naphthodianthron Hypericin, Abb. 3) photosensibilisierend wirken [Aktories et al., 2005]. Die GST sind an der Entgiftung der unter Lichteinwirkung gebildeten Agentien wesentlich beteiligt [Kubin, Wierrani, Burner, Alth, Grünberger, 2005]. Deshalb ist auch bei Anwendung von Johanniskraut Vorsicht geboten, insbesondere wird eine gute Aufklärung des Patienten notwendig sein, um eventuellen Komplikationen (z. B. verstärkte Sonnenbrandneigung) vorzubeugen. Pregabalin (Abb. 4), das als polare Substanz zu 98% unverändert über die Nieren eliminiert wird [Becker, Gensthaler, Gräfe 2004], zeigt diesbezüglich jedoch keine Problematik. Der einzig bekannte Metabolit N-Methylpregabalin hat ebenfalls keine zur GST affine erscheinende Struktur. Auch das Gabapentin (Abb. 5) wird vollständig unverändert renal eliminiert [Vollmer KO, von Hodenberg A, Kolle EU 1986].

Therapeutische Optionen?

Werden bei einem GST-Defekt TZA angewendet, ist auf jeden Fall eine Kontrolle der Serumkonzentrationen (gleich zu Beginn der Medikation) und eine gute Aufklärung des Patienten über mögliche Nebenwirkungen erforderlich. Eine einschleichende Dosierung ist sicher ebenfalls empfehlenswert. Besonders Gewicht sollte bei diesen Patienten auf den nichtmedikamentösen Teil der Therapie gelegt werden. Bei naturheilkundlich orientierten Patienten kann auch Johanniskraut eingesetzt werden (unter den oben erwähnten Vorsichtsmaßnahmen). Ansonsten sind Pregaba-

Abbildung 2
Grundstruktur der trizyklischen Antidepressiva



R = Alkylamin; X = H oder Cl

Abbildung 3
Strukturformel von Hypericin



Abbildung 4
Strukturformel von Pregabalin

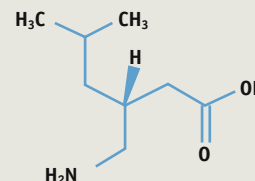
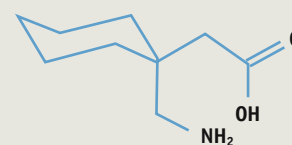


Abbildung 5
Strukturformel von Gabapentin



lin und Gabapentin die Substanzen der Wahl, da sie bezüglich der GST-Defekt bedingten Akkumulation praktisch kein Gefährdungspotenzial haben. □

LITERATUR

bei den Verfassern

cand. rer. nat. Jan Zaloga

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie,
Klinik- und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Regensburg,
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg