

als 1500 MS-Patienten publiziert, die einen signifikanten Effekt auf die mittelschwere bis schwere Spastik nachweisen konnten.

In der umfangreichsten Studie mit 572 MS-Patienten zeigten 241 Patienten = 42% nach 4 Wochen eine mindestens 20%-ige Reduktion der vorbestehenden Spastik. Anschließend wurde über 12 Wochen mit diesen Respondern eine doppelblinde Phase geprüft. Diejenigen, die Sativex weiter verwendeten, konnten die Verbesserungen stabil erhalten. In der Placebogruppe verschlechterten sich die Patienten ohne Sativex zum Ausgangszustand.

Kontraindikation und Nebenwirkungen

Sativex darf nicht angewandt werden:

- bei Überempfindlichkeit
- bei schweren psychiatrischen Erkrankungen (auch in der Familiengeschichte)
- beim Stillen

Nicht empfohlen wird das Medikament bei Kindern oder Jugendlichen oder Patienten mit schweren Herz-Kreislaufkrankungen. Eine engmaschige Kontrolle ist bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Es wird eine verlässliche Verhütung empfohlen. Müdigkeit und Schwindel treten am häufigsten innerhalb der ersten 4 Wochen auf und lassen meist nach einigen Tagen nach.

Es können psychiatrische Symptome wie Angst, Illusionen, Stimmungsschwankungen (meist vorübergehend) sowie selten Depressionen und Wahnvorstellungen auftreten, die dann den sofortigen Abbruch erfordern.

Auf lokale Reaktionen in der Mundhöhle ist zu achten. Andere Nebenwirkungen sind mit < 1% selten. Die Fahrtüchtigkeit kann, muß aber nicht beeinträchtigt sein.

Bei jeder Dosisänderung sowie in Verbindung mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln muß mit Beeinträchtigungen gerechnet werden.

Wenn Sativex über einen längeren Zeitraum in unveränderter Dosierung angewendet wurde, liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes, ob das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen gefährlicher Maschinen erlaubt wird.

Fazit:

Schwere Spastik belastet die Lebensqualität vieler MS-Patienten. Die verfügbaren antispastischen Medikamente erzielen häufig keinen zufrieden stellenden Effekt. Für diese Patienten ist die Erweiterung des Wirkungsspektrums mit Cannabinoid-Spray eine realistische Chance auf Verbesserung ihres Zustandes.

Die Verordnung erfolgt auf Betäubungsmittelrezept (BTM). Leider ist auch bei diesem neuen Medikament der Preis mit etwa 600 Euro Monatskosten bei ca. 10 Sprühstößen pro Tag sehr hoch.

Von Vorteil ist allerdings, dass nach einer kurzen Zeitdauer von 4 Wochen der Anwendung tatsächlich beurteilbar ist, welcher Patient von dem Medikament wirklich profitiert und wie die individuelle Verträglichkeit ist.

Um auch hier Konflikte mit den Krankenkassenversicherern zu vermeiden sollte m. E. ein Neurologe die Behandlung begleiten bzw. überwachen.

Die Anwendungserfahrungen bei meinen Patienten sind bei weitem zu gering, eine Bewertung vorzunehmen. Bei Beeinträchtigungen der Bewegungsfähigkeit der Hände ist die Anwendung des Sprays schwierig.

Die Erwartungen zur Wirksamkeit sollten nicht unangemessen hoch sein.

Herausgeber:
Sevion Naturprodukte GmbH,
Bahnhofstr. 33, 67591 Hohen-Sülzen
in Zusammenarbeit mit dem
MS-Therapiezentrum,
Bahnhofstr. 39, 67591 Hohen-Sülzen,
Tel.: 06243/6083 oder 6084, Fax: 06243/6034,
e-mail: info@ms-therapiezentrum.de,
Internet: <http://www.ms-therapiezentrum.de>.
Redaktion: Dr. med. Olaf Hebener.
ISSN 1437-2495, Ausgabe XV/2011

Die in Med-Impuls veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder gespeichert werden.

Med-Impuls

Ausgabe 15

Liebe Leserin, lieber Leser,

in der aktuellen Ausgabe des Med - Impuls möchte ich die seltene Gelegenheit nutzen, über zwei neue offizielle Behandlungsmöglichkeiten der Multiplen Sklerose zu berichten.

Es handelt sich nicht um „bahnbrechende“ immunmodulatorische Basistherapeutika sondern, was viel wichtiger ist, sie können Beschwerden lindern und Lebensqualität erhöhen. Für die Mehrzahl meiner langjährig stabil progressionsfreien Patienten eröffnen sich damit konkrete Chancen für gezielte Verbesserungen.

Ich hoffe, dass die Lektüre Ihr Interesse findet und wünsche Ihnen gesegnete Weihnachten und ein frohes Jahr 2012.

Ihr Dr. med. Olaf Hebener

in den USA erteilt. Besonders wichtig ist, dass das Medikament für die Behandlung aller Verlaufsformen der Multiplen Sklerose zugelassen wurde.

Für Europa wurde die Zulassung unter Auflagen erteilt. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erbracht werden müssen bzw. die Langzeiteffekte auf unterschiedliche Aspekte von Gehbehinderungen bzw. das Nebenwirkungsspektrum geprüft werden sollen. Eine jährliche Überprüfung durch die EMA ist vorgesehen. Das Medikament soll bei erwachsenen MS-Patienten mit einer Gehbehinderung (EDSS 4-7, d. h. eine Gehstrecke von ≤ 500 m) eine Verbesserung der Gehfähigkeit bewirken.

Wirkstoff und Wirkprinzip

Der Wirkstoff Fampridin ist chemisch 4-Aminopyridin. Durch eine kleine Änderung der chemischen Struktur wird es verzögert freigesetzt und wirkt entsprechend länger.

Die Nervenfasern des Zentralnervensystems haben dicke Myelinscheiden, die abschnittsweise wie elektrische Isolatoren funktionieren. Für die Informationsweitergabe durch Nervenimpulse bedarf es einer elektrischen Umpolung, die an gesunden Nervenfasern nur an den myelinfreien Abschnitten über sog. Ionenkanäle, insbesondere für Natrium und Kalium, vermittelt wird. An geschädigten Myelinscheiden wird eine pathologische elektrische Umpolung (Depolarisation) durch einen erhöhten Kaliumausstrom aus den Nervenfasern in die Zellzwischenräume verstärkt. Je ausgeprägter die Depolarisation desto geringer ist die elektrische Leitfähigkeit der Nervenfasern. Blockiert man also diese krankhaft „freiliegenden“

Fampyra®

Nachdem sich die europäische Zulassungsbehörde EMA im zeitigen Frühjahr 2011 zuerst gegen die Markteinführung in Europa ausgesprochen hatte, wurde diese Entscheidung am 20.07.2011 positiv korrigiert. Seit September 2011 ist das Medikament in deutschen Apotheken verfügbar.

Zuvor hatte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA bereits im Januar 2011 die Zulassung

Kaliumkanäle, so kann dieser blockierende Effekt zumindest teilweise korrigiert werden und die Nervenfasern wieder zu einer elektrischen Signalübertragung befähigen.

Waren entsprechend betroffene Nervenfasern zuvor für eine konkrete Symptomatik verantwortlich, ergibt sich automatisch eine funktionelle Besserung. Dieser Effekt ist an jeder demyelinisierenden Nervenfasern möglich, die noch nicht neurodegenerativ zerstört wurde.

Die Idee diese humanbiologischen Prinzipien therapeutisch zu nutzen, ist nicht neu.

Bereits 1986 hatte Poser bzw. 1988 Firnhaber und Lauer über zeitlich begrenzte positive Effekte von 4-Aminopyridin berichtet.

Anfang der 1990er Jahre hatte der Physiologe Prof. Koppenhöfer im Auftrag der Veronika Carstens-Stiftung untersucht, welcher Stoff im Ruta-Tee für berichtete Symptomverbesserungen bei MS-Patienten zuständig sein könnte.

In tierexperimentellen Untersuchungen hatte Koppenhöfer nachgewiesen, dass 5-Methoxypsoralen durch Kaliumkanalblockade eine verbesserte elektrische Leitung bewirken kann.

Bedauerlicher Weise führten die frühen Untersuchungen nicht zu zulassungsreifen Ergebnissen, die den Forderungen der evidenzbasierten Medizin und daraus folgenden versicherungsrechtlichen Konsequenzen entsprochen hätten.

Ergebnisse der Zulassungsstudien

In einer ersten Studie, die 2009 veröffentlicht wurde, nahmen 301 Patienten teil, die eine festgelegte Gehstrecke von ca. 7,50 m innerhalb von 45 Sekunden zurücklegen konnten.

Die Patienten nahmen zweimal täglich 10 mg Fampridin ein und es wurde die Zeit für die o. g. Gehstrecke gemessen. Bei 35% der Behandelten war die Gehgeschwindigkeit um mindestens 25% verbessert, bei den Placebo-Patienten nur bei 8%. In einer weiteren Studie an 240 Patienten über 21 Wochen verbesserte sich die Gehfähigkeit bei 43% der behandelten Patienten gegenüber 9% unter Placebo.

Was ist zu beachten?

Das Wirkprinzip der Kaliumkanalblockade kann auf alle Gewebe mit der Fähigkeit elektrischer Umpolung Auswirkungen bedingen. Dazu zählen Nervengewebe, Sinneszellen und die Muskulatur. Die Ausscheidung von Fampridin erfolgt hauptsächlich unverändert über die Niere. Aus den genannten Zusammenhängen ergeben sich absolute Kontraindikationen gegen die Anwendung:

- eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80ml/min)
- Patienten mit Krampfanfällen (Epilepsie)
- Gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die den sog. organischen Kationentransporter (OTC-2) hemmen, z. B. Cimetidin
- Überempfindlichkeit gegen Fampridin bzw. gleichzeitige Verwendung weiterer Arzneimittel, die 4-Aminopyridin enthalten

Vorsicht ist darüber hinaus geboten bei:

- gleichzeitiger Verwendung von Medikamenten, die von OTC-2 verstoffwechselt werden, z. B. Carvediol, Propranolol und Metformin
- bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, insbesondere Verzögerungen der Impulsfolge von den Vorhöfen zu den Kammern.

Dosierung

Fampyra® wird zweimal täglich mit je 10 mg im Abstand von 12 Stunden eingenommen. Eine Erstverordnung beschränkt sich auf eine Zeitspanne von zwei Wochen.

Vor Beginn und nach zwei Wochen soll der Gehstest (25-Foot-Walk-Test = 7,62 m) mit Messung der Gehgeschwindigkeit die Verbesserung prüfbar machen.

Nebenwirkungen

Bei den Studien kam es bei etwa 12% der Patienten zu Harnwegsinfekten, die überwiegend beschwerdefrei waren.

Außer den Krampfanfällen traten neurologische Begleiteffekte wie Schlaflosigkeit, Angstzustände, Gleichgewichtsstörungen, Schwindelgefühl, Fehlempfindungen, Zittern, Kopfschmerzen und Erschöpfung auf. Außerdem wurde über Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung/Durchfall und Rückenschmerzen berichtet.

Persönliches Fazit

Beachtet man die Kontraindikationen dann stellt Fampyra® eine wirkliche Bereicherung in der Symptombehandlung dar.

Viele meiner Patienten sind über Jahre ohne weitere Verschlechterung, leiden aber häufig an den Symptomen ihrer früheren Krankheitsentwicklung. Im Grunde sehe ich für jeden dieser Patienten eine Chance auf Verbesserung höchst unterschiedlicher Beschwerden und eben nicht nur bei der Gehfähigkeit.

Der Preis für eine zweiwöchige Behandlung beträgt derzeit 274 Euro! Meine Erfahrungen, insbesondere mit der Privaten Krankenversicherung bei hochpreisigen symptomatischen Medikamenten, legen nahe, die Vorgaben hinsichtlich des Gehstests einzuhalten, um einen dokumentierten Nachweis über die Indikation und Erfolg führen zu können. Jedem Patienten empfehle ich vor Beginn der Behandlung eine EKG-Untersuchung und sinnvoller Weise die Nierenausscheidung prüfen zu lassen.

Seit ca. zwei Jahren verfüge ich über Erfahrungen einzelner Patienten mit 4-Aminopyridin. Die Zahl wächst aktuell stark an. Die bisherigen Ergebnisse sind hochgradig ermutigend.

Sativex

Bereits seit Jahren ist bekannt, dass Cannabinoide bei MS-Patienten Spastik und Schmerzen lindern können.

In Deutschland gab es bisher keine legale Möglichkeit, diesen möglichen Nutzen bei betroffenen Patienten zu überprüfen. Insofern ist die Verfügbarkeit eines Fertigarzneimittels dieser Inhaltsstoffe eine beachtliche Erweiterung des symptomatischen Behandlungsspektrums. Die Zulassung von Sativex® erfolgte für „eine

Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben...“

Gefordert wird, dass während eines Anfangstherapieversuchs „eine klinisch erhebliche Verbesserung von der mit der Spastik verbundenen Symptomen“ eintritt. Als „Responder“, d. h. wirksam behandelter Patient, gilt derjenige, der innerhalb der ersten 4 Wochen der Anwendung eine mindestens 20%-ige Verringerung der Spastik auf der „numerischen Rating-Skala = NRS“ (0 = keine Spastik; 10 = schwerstmögliche Spastik) erreicht.

Wirkstoff und Dosierung

Cannabinoide erregen Cannabinoidrezeptoren Typ I und II, die vorwiegend an Nervenendigungen zu finden sind und dadurch die Wirkung von Überträgerstoffen der Nerven regulieren (z. B. den erregungssteigernden Neurotransmitter Glutamat abschwächen)

Die beiden Wirkstoffe Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) wurden aus Cannabisblättern und -blüten extrahiert und als Spray in der Mundhöhle angewandt. Dabei wird die Anzahl der Sprühstöße über eine sog. Titrationsphase von 1/Tag bis maximal 12/Tag innerhalb von 2 Wochen nach vorgegebenem Plan erhöht. Dabei sollten die Sprühstöße an verschiedenen Stellen des Mundhöhlenbereichs und mit jeweiligem zeitlichem Abstand von mindestens 15 Minuten erfolgen.

Die mittlere Dosis für Patienten mit Multipler Sklerose bei klinischen Studien beträgt 8 Sprühstöße pro Tag.

Je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit können die Sprühstöße über den Tag verteilt werden. Bisherige antispastische Medikamente werden unverändert fortgesetzt.

Studienergebnisse

Lange war die Wirkung von Cannabinoiden auf die MS-bedingte Spastik umstritten. Inzwischen wurden mehrere kontrollierte Studien mit mehr