

Aktuelle Spastikbehandlung am Beispiel der multiplen Sklerose

Erfahrungen mit Nabiximols

Uwe K. Zettl, Rostock, Peter Flachenecker, Bad Wildbad, Ute Essner, Hamburg, und Thomas Henze, Nittenau

Die Spastik ist ein häufiges Symptom der multiplen Sklerose (MS) und tritt bei bis zu 80 % der Patienten auf. Eine Schädigung absteigender Bahnsysteme in Cerebrum, Hirnstamm und/oder Rückenmark bedingt die Spastik. Folgen sind unter anderem Limitierungen in der Mobilität, Schmerzen, Schlafstörungen und in schweren Fällen spinale Bewegungsautomatismen. Aufgrund dieser Symptome, die im Laufe der Erkrankung zunehmen, sind Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität beeinträchtigt. Die symptomatische Therapie ist für die Patienten von großer Bedeutung. Sie trägt dazu bei, die Funktionalität und damit einhergehend die Lebensqualität zu verbessern bzw. zu erhalten. Zur medikamentösen Behandlung werden Antispastika in Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt. Nabiximols, ein Modulator des Endocannabinoid-Systems, kann in der Kombinationstherapie eingesetzt werden, wenn Patienten nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. In diesem Beitrag werden die bisherigen Erfahrungen mit Nabiximols bei der Behandlung der MS-induzierten Spastik beschrieben und auf Besonderheiten in der Anwendung dieses Medikaments eingegangen.

Schlüsselwörter: MS-induzierte Spastik, Nabiximols, praktische Anwendung

Psychopharmakotherapie 2015;22:84–90.

Spastik bei multipler Sklerose

Die multiple Sklerose ist eine immunmedierte, chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die meist erstmalig im jungen Erwachsenenalter auftritt [3]. Phänotypisch ist die Erkrankung sehr vielgestaltig und kann, in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsionen, sehr unterschiedliche Symptome hervorrufen. Neben einer spezialisierten fachärztlichen neurologischen Behandlung bedarf es einer durch hohe Anforderungen charakterisierten Behandlung durch Hausärzte und/oder Internisten.

Eines der am häufigsten auftretenden Symptome ist die Spastik [14, 33]. Die Manifestation spastischer Symptome ist ursächlich durch eine Schädigung absteigender Bahnsysteme in Cerebrum, Hirnstamm und Rückenmark bedingt. Dabei spielt eine Imbalance inhibitorischer und exzitatorischer Einflüsse auf das Alpha-Motoneuron eine Rolle. Im

Wesentlichen kommt es zu einer Enthemmung physiologischer Eigenreflexe auf Rückenmarksebene. Auch lokale Schädigungen von Verbindungen spinaler Interneuronen können spastische Symptome auslösen [26].

In einer großen Untersuchung aus den USA mit mehr als 20 000 MS-Patienten konnte gezeigt werden, dass 84,3 % der Patienten an Spastik litten [33]. 34 % der Befragten gaben an, dass der Schweregrad mittel bis schwer war, wohingegen in einer in Deutschland durchgeführten Querschnittsstudie mit über 400 Patienten mit MS-induzierter Spastik der Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Symptomatik mit 72,7 % deutlich höher lag [17]. Die Spastik betrifft in erster Linie die Beine. Rumpf und Arme sind seltener betroffen [17]. Tonuserhöhungen während aktiver Bewegung und passiver Dehnung, statische und weitgehend permanente, unprovozierte Tonuserhöhungen

sowie paroxysmal, das heißt spontan auftretende, schmerzhaft phasische Muskelspasmen sind die häufigsten klinischen Manifestationen. Sie sind abhängig von individuellem Verlauf und Dauer der Erkrankung. Die Phänomenologie kann sich im Krankheitsverlauf stark ändern [27]. Folgen sind unter anderen Limitierungen in der Mobilität, Schmerzen, Schlafstörungen und in schweren Fällen spinale Bewegungsautomatismen [33].

Professor Dr. Uwe K. Zettl, Universität Rostock, Klinik für Neurologie und Poliklinik, Sektion Neuroimmunologie, Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock, E-Mail: Uwe.Zettl@med.uni-rostock.de

*Prof. Dr. med. Peter Flachenecker, Neurologisches Reha-Zentrum Quellenhof Bad Wildbad, Kuranlagenallee 2, 75323 Bad Wildbad
Dr. Ute Essner, O.MEANY Consultancy GmbH, Ohkamp 26, 22339 Hamburg*

Prof. Dr. med. Thomas Henze, PASSAUER WOLF Reha-Centre Nittenau, Rehabilitationszentrum für Neurologie-Geriatrie-Urologie, Eichendorffstraße 21, 93149 Nittenau

Aufgrund dieser Symptome, die im Laufe der Erkrankung zunehmen, sind Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität beeinträchtigt [17].

Therapie der Spastik

Die symptomatische Therapie ist für die Patienten von großer Bedeutung, da sie dazu beitragen kann, die Funktionalität und damit einhergehend die Lebensqualität zu verbessern und weitere Funktionsstörungen zu verhindern. Dementsprechend sind die Ziele einer Behandlung der Spastik:

- Elimination oder Vermeidung von Triggern, die die Spastik auslösen oder verstärken
- Besserung motorischer Funktionen
- Schmerzlinderung
- Erleichterung der Pflege
- Vermeidung von Komplikationen wie Kontrakturen, Dekubitus [16, 18]

Die spezifische Behandlung der Spastik gliedert sich in nichtpharmakologische und pharmakologische Interventionen. Die Physiotherapie, deren Wirksamkeit als unstrittig gilt, sollte als Grundlage der Therapie eingesetzt werden. Dabei können sowohl apparative als auch nichtapparative Methoden zum Einsatz kommen. Da die Wirkung physiotherapeutischer Maßnahmen allein nicht immer ausreicht, wird von der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und dem Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) patientenspezifisch eine medikamentöse Therapie empfohlen [16]. Die in Deutschland zur Anwendung kommenden Antispastika sind in **Tabelle 1** dargestellt. Sie haben pharmakologisch verschiedene Ansatzpunkte. Nicht alle haben eine Zulassung für die MS-induzierte Spastik. Für einige der derzeit eingesetzten Antispastika liegen wenige evidenzbasierte Daten zur Wirksamkeit vor. Die Wirkung ist nicht immer befriedigend und die für eine bessere Wirksamkeit notwendigen Dosierungen gehen zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen einher [2, 6, 36]. Von der Leitlinienkommission werden Baclofen, ein GABA_B-Agonist, oder Tizanidin, ein Alpha-

Tab. 1. Die für MS-induzierte Spastik in Deutschland eingesetzten oralen Medikamente

Merkmal	Wirkstoff				
	Tizanidin	Baclofen	Gabapentin	Dantrolen	Nabiximols
Handelsname (Beispiele)	Sirdalud®	Lioresal®	Neurontin®	Dantamocrin®	Sativex®
Zulassungsjahr	1985	1999	2000	2004	2011
Zulassung bei MS-induzierter Spastik	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Wirkungsmechanismus	Alpha-2-Rezeptoragonist	GABA _B -Rezeptoragonist	Verstärkung GABAerger Mechanismen	Inhibition der Ca ²⁺ -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in Muskelfasern	Modulierung der Signalübertragung über Endocannabinoid-Rezeptoren (CB ₁ und CB ₂)

2-Rezeptoragonist, zur Verringerung der Spastik empfohlen. Gabapentin ist insbesondere zur Therapie der phasischen Spastik und den mit ihr oft einhergehenden Schmerzen geeignet. Bei schwerer Spastik kommt die intrathekale Applikation von Baclofen über ein entsprechendes Pumpsystem infrage. Medikamente der zweiten Wahl sind Tolperison und Dantrolen. Tolperison ist seit der Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Sommer 2013 nur noch für Spastik infolge eines Schlaganfalls zugelassen. Das noch in der Leitlinie in Ausnahmefällen empfohlene Benzodiazepin Tetrazepam wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken des PRAC inzwischen ganz vom Markt genommen. Als Add-on Therapie steht Nabiximols (Sativex®) zur Verfügung. Triamcinolon-Acetonid, ebenfalls intrathekal appliziert (Pulstherapie) kann als individueller Heilversuch eingesetzt werden. Kontrollierte Studien liegen für diese Substanz jedoch nicht vor.

Versorgungssituation in Deutschland

Ergebnisse aus dem deutschen MS-Register [14] weisen auf eine deutliche Unterversorgung der an Spastik leidenden Patienten hin. So wurden lediglich 18% der Patienten ausschließlich mit nichtmedikamentösen Maßnahmen therapiert, 38% erhielten eine medikamentöse Therapie und 13% eine Kom-

bination aus beiden Optionen; 31% der Patienten wurden gar nicht behandelt. In der 2011 in Deutschland durchgeführten Move-1 (Mobility improvement in MS-induced spasticity)-Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Behandlungssituation der Patienten, wenn auch nur leicht, zu verbessern scheint. 78% der an Spastik leidenden Patienten erhielten eine Physiotherapie und knapp mehr als die Hälfte (55%) wurde medikamentös behandelt. Hierbei wurde Baclofen am häufigsten eingesetzt (55,3%), gefolgt von Tolperison (28,1%) und Tizanidin (14,9%) [17]. Gefragt nach der Zufriedenheit mit der zur Verfügung stehenden antispastischen Therapie, gaben 76,2% der Ärzte an, dass sie mit der Effektivität der Medikation nicht oder nur teilweise zufrieden sind [17], womit sich möglicherweise die Zurückhaltung in der Verordnung von Antispastika erklären lässt. Die meisten der in Deutschland zugelassenen Antispastika sind zwischen 1980 und 2000 in den klinischen Alltag eingeführt worden. Einige Antiepileptika werden derzeit ebenfalls bei Spastik eingesetzt und empfohlen, insbesondere bei begleitenden Schmerzen. Allerdings ist keines der Antikonvulsiva für die Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose zugelassen. Lediglich für Gabapentin gibt es eine Bewertung zur Behandlung der MS-bedingten Spastik von der Expertengruppe „Off-Label“ im Bereich Neurologie/Psychiatrie. Gabapentin ist auf dieser Grundlage seit Januar 2014 verordnungsfähig [5]. Dies zeigt deutlich, wie groß der Be-

darf an neueren, innovativen Medikamenten für die Spastikbehandlung ist.

Therapie mit Nabiximols

Seit Juli 2011 für die Kombinationstherapie der MS-induzierten Spastik für Patienten, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, zugelassen und auch inzwischen in der Leitlinie empfohlen ist Nabiximols (Sativex®), ein Modulator des Endocannabinoid-Systems. Nabiximols ist ein Pflanzenextrakt aus zwei Subspezies von *Cannabis sativa*. Die Inhaltsstoffe der unter streng überwachten Bedingungen kultivierten Pflanzen sind die Hauptwirkstoffe Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), das selbst keine psychoaktive Wirkung hat.

Der Einsatz von Cannabinoiden in der Medizin wird schon seit mehreren Jahrhunderten praktiziert. Erst intensive Forschung führte zur Entdeckung der Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂ sowie der endogenen Cannabinoide Anandamid und 2-Arachidonylglycerol, woraufhin das Endocannabinoid-System genauer erforscht wurde [9, 29]. Die Cannabinoide modulieren das Endocannabinoid-System meist über G-Protein-gekoppelte Cannabinoid-Rezeptoren (CBR) [19, 31]. Der CB₁-Rezeptor ist der am häufigsten vorkommende G-Protein-gekoppelte Rezeptor im zentralen Nervensystem (ZNS), mit einer hohen Dichte im Cerebellum, den Basalganglien, Hippocampus und im zerebralen Kortex. Der CB₂-Rezeptor kommt hauptsächlich in Zellen des Immunsystems vor [19]. Der CB₁-Rezeptor ist an der Regulierung GABA-erger, glutamaterger und dopaminergere Synapsen beteiligt. Über die CB₁-Rezeptoren-vermittelte Aktivierung von Kaliumströmen und die Hemmung spannungsabhängiger Calciumkanäle sowie der Adenylatcyclase kommt es zu einer Inhibition präsynaptischer neuronaler Aktivität. Die dadurch bedingte reduzierte Transmitter-Ausschüttung führt zu einer verringerten zellulären Erregbarkeit (**Abb. 1**) [19, 21].

THC ist ein partieller CB₁- und CB₂-Rezeptoragonist. Die Affinität zum CB₁-Rezeptor ist jedoch größer, wodurch die psychoaktiven Eigenschaften von THC erklärt werden können. CBD hat an beiden Rezeptor-Subtypen eine geringere Affinität und wirkt antagonistisch am CB₁-Rezeptor. Dies scheint der Grund dafür zu sein, dass CBD einigen der THC-induzierten Nebenwirkungen entgegen wirkt [27, 29, 30, 34]. Ging man lange davon aus, dass THC allein für einige der Effekte anzusehen ist, weiß man heute, dass die beiden Hauptwirkstoffe THC und CBD synergistisch, aber auch antagonistisch wirken. Die synergistischen Effekte sind in **Abbildung 2** dargestellt [28].

Erste Hinweise, dass Veränderungen im Endocannabinoid-System bei der MS-induzierten Spastik eine Rolle spielen, kamen von Tiermodellen und ersten frühen klinischen Studien. Neben der Veränderung der CB₁-Rezeptordichte in bestimmten Hirnregionen, die bei der Kontrolle der Motorik von Bedeutung sind, konnte gezeigt werden, dass die antispastische Wirkung von Cannabinoiden über den CB₁-Rezeptor vermittelt wird [1, 42]. Die in den ersten klinischen Studien gezeigten, zum Teil widersprüchlichen und zum Teil negativen Effekte lassen sich mit einer zu niedrigen Dosis, der Zusammensetzung des eingesetzten Studienmedikaments, der geringen Responsivität der Ashworth-Skala oder auch einer durch die Cannabinoid-Wirkung hervorgerufenen Entblindung erklären [42].

Für Nabiximols liegt mittlerweile ein umfangreiches Studienprogramm vor. In den randomisierten klinischen Studien wurden Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer MS-induzierter Spastik litten und auf eine andere antispastische medikamentöse Therapie nicht angemessen angesprochen haben, zusätzlich mit Nabiximols behandelt. Im Vergleich zu Placebo konnte gezeigt werden, dass Nabiximols die Spastik signifikant verbesserte [7, 8, 23, 38]. Um die klinische Relevanz dieses Ergebnisses darzustellen, wurden Responder-Analysen durchgeführt. Eine Verbesserung der Spastik um 18%, gemessen

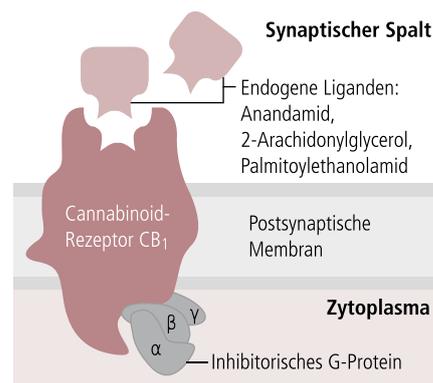


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Nabiximols.

Der CB₁-Rezeptor mit dem G-Protein an seiner Basis. Cannabinoid bindet an den CB₁-Rezeptor und führt so zur Kontrolle der Neurotransmitterausschüttung. Phytocannabinoide und synthetische Endocannabinoide binden an derselben Region des Rezeptors.

THC		CBD
▶ Antiemetisch		▶ Analgetisch
▶ Muskelrelaxierend	+	▶ Antikonvulsiv
▶ Appetitstimulierend		▶ Anxiolytisch
▶ Psychoaktiv		▶ Neuroprotektiv

Abb. 2. Synergistische Wirkung von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)

mittels der numerischen Rating-Skala, mit der die Patienten ihre Spastik selbst beurteilen, gilt als minimaler klinisch bedeutender Unterschied, eine Verbesserung um 30% als klinisch bedeutender Unterschied [13]. In den klinischen Studien mit Nabiximols konnte gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten unter der Verum- als unter der Placebo-Therapie eine mindestens 30%ige Reduktion ihrer Spastik aufwiesen [7, 8, 23]. In einer kürzlich publizierten, den klinischen Alltag reflektierenden randomisierten klinischen Studie [23] wurden Patienten, die auf einen vierwöchigen Anfangstherapieversuch mit einer Verringerung ihrer Spastik reagiert haben, anschließend zwölf Wochen entweder mit Nabiximols oder Placebo behandelt. Als Einschlusskriterium für die Doppelblind-Phase der Studie mussten die Patienten eine mindestens 20%ige Reduktion ihrer Spastizität, gemessen anhand der numerischen Rating-Skala aufweisen. Von den 572 Patienten konnte bei 241 Patienten nach vierwöchigem Therapieversuch eine Reduktion der Spastizität um 43% erreicht

werden. Im primären Endpunkt, dem Grad der Spastizität, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen zum Ende der zwölfwöchigen Doppelblind-Phase. Bei signifikant mehr Patienten, die Nabiximols erhielten, reduzierte sich die Spastizität um mehr als 30% ($p=0,0003$). Sowohl die Spasmenfrequenz als auch die Schlafunterbrechungen nahmen in der mit Nabiximols behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant ab ($p=0,005$ bzw. $p<0,0001$). Mit dieser Studie konnte somit gezeigt werden, dass Patienten, die auf eine Nabiximols-Therapie innerhalb der ersten vier Behandlungswochen respondierten, auch im weiteren Verlauf von einer fortgesetzten Behandlung mit dem Medikament profitierten.

Für den Behandlungsalltag bedeutet dies, dass man innerhalb kurzer Zeit beurteilen kann, ob ein Patient auf diese Therapie anspricht und somit schnell die Entscheidung getroffen werden kann, ob eine Weiterbehandlung für den jeweiligen Patienten sinnvoll ist. Dies konnte inzwischen auch in einer in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Studie gezeigt werden. 42% der MS-Patienten mit einer behandlungsresistenten Spastik zeigten innerhalb der ersten vier Wochen eine mindestens 20%ige Reduktion ihrer Spastizität unter zusätzlicher Therapie mit Nabiximols. Das Ausmaß der spastikbedingten Schlafstörungen nahm ebenfalls signifikant ab [15].

Neben einer guten Wirksamkeit ist darüber hinaus eine relativ gute Verträglichkeit für die Patienten von Bedeutung. Dies konnte ebenfalls für Nabiximols in den klinischen Studien gezeigt werden. In randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit über 900 Patienten, davon über 400 in Langzeitstudien (>450 Tage) waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (>10%) Schwindel (27,5%), Diarrhö (13,1%), Fatigue (11%) und Nausea (10,8%). Überwiegend waren diese leicht bis moderat und erforderten meist kein Absetzen der Studienmedikation [39, 40]. Inzwischen wurden seit Juli 2011 in Deutsch-

land über 7500 Patienten im klinischen Alltag mit Nabiximols behandelt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil im Vergleich zu den klinischen Studien unterscheidet.

Im Rahmen des Nabiximols-Risikomanagement-Programms wurde eine kontrollierte klinische Studie durchgeführt, die eine Bewertung der kognitiven Funktion während einer Nabiximols-Langzeitanwendung im Vergleich zu Placebo zulässt [41]. Die Ergebnisse dieser Studie, in der 121 MS-Patienten über 48 Wochen behandelt wurden, ergaben keine Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen der Patienten unter der Therapie mit Nabiximols.

Praktische Hinweise zur Anwendung von Nabiximols

Neben den Studienergebnissen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit ergeben sich auch immer wieder zahlreiche Fragen aus der Praxis. Fragen zu den Themen Abhängigkeit, Kombierbarkeit mit anderen Medikamenten, Fahrtauglichkeit bzw. Fragen rund um das Thema Betäubungsmittel stehen dabei im Vordergrund und werden in dem folgenden Abschnitt behandelt.

Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Cannabinoide einen Einfluss auf das Belohnungssystem haben [25]. Sowohl die Aktivierung als auch die Inhibition des Belohnungssystems sind nicht ohne klinische Folgen. Im ersten Fall kann es zu euphorischen Wirkungen und zu Abhängigkeit und Missbrauch der Substanz kommen, im zweiten besteht das Potenzial, dass es zu Depressions-ähnlichen Symptomen kommt [25]. Die Aktivierung des Belohnungssystems wird über den CB_1 -Rezeptor vermittelt, an dem THC agonistisch wirkt. CBD hat eine antagonistische Wirkung am CB_1 -Rezeptor und kann den psychotropen Wirkungen von THC entgegenwirken [5, 8, 30]. Aus diesem Grund scheint das Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial für Nabiximols

gering zu sein. Dies wird in den klinischen Studien bisher bestätigt. Placebo-kontrollierte Studien, in denen ein Intoxikations-Score als Maß des „Highseins“ erhoben wurde, zeigten, dass dieser Score durchgehend niedrig war. Traten Zeichen einer Intoxikation oder Euphorie auf, waren diese meist leicht bis moderat und transient. Es gab keine Hinweise auf Toleranz oder Absetzphänomene bei abruptem Abbrechen der Nabiximols-Behandlung [34]. In einer Studie wurden zur Beurteilung von Absetzsymptomen Patienten, die mehr als drei Jahre auf Nabiximols eingestellt waren, entweder auf Placebo umgestellt oder weiter mit Verum behandelt. Es zeigten sich nach der Umstellung auf Placebo keine Rebound- oder Absetzsymptome [23]. Weder in klinischen Studien noch aus Erfahrungen im Praxisalltag gibt es Evidenz im Hinblick auf ein Missbrauchs- und/oder Abhängigkeitspotenzial [34]. Darüber hinaus gibt es bisher keine Hinweise auf einen Wirkungsverlust des Medikaments.

Dosierung

In der initialen Titrationsphase wird die Dosis von Nabiximols tageweise langsam gesteigert. In kontrollierten klinischen Studien betrug die mittlere Dosis 8 Sprühstöße/Tag, im Praxisalltag liegt diese bei 6,7 Sprühstößen/Tag [15]. Die maximale Tagesdosis beträgt 12 Sprühstöße [10]. Ist die optimale Dosis erreicht, was bis zu zwei Wochen dauern kann, wird diese als Erhaltungsdosis beibehalten und individuell über den Tag verteilt. Durch die oromukosale Gabe des Sprays kann es zu Reaktionen an der Applikationsstelle (Mundschleimhaut) bei etwa einem Viertel bis zur Hälfte der Patienten kommen, allerdings traten diese in klinischen Studien auch bei Placebo auf. Reduzieren kann man dieses Risiko, indem die Applikationsstellen gewechselt werden und zwischen den Applikationen ein Zeitintervall von mindestens 15 Minuten eingehalten wird. In den ersten klinischen Studien wurden wesentlich höhere Dosierungen (>40 Sprühstöße) verwendet, ohne dass es zu Reaktionen an der Applikationsstelle kam [38, 39].

Kombinierbarkeit mit anderen Arzneistoffen

THC und CBD werden vom Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert. In In-vitro- und in präklinischen Studien konnte eine Hemmung des Cytochrom-P450-Enzymsystems beobachtet werden. Da jedoch die in diesen Untersuchungen verwendeten Dosierungen weit höher lagen als die Höchstdosen in klinischen Studien, ist die klinische Relevanz noch nicht abschließend zu beurteilen. In einer In-vitro-Studie konnte keine bedeutsame Enzyminduktion von Cytochrom-P450-Isoenzymen in menschlichen Hepatozyten bei Dosen bis zu 1 µmol/l beobachtet werden. Werden THC und CBD mit anderen Medikamenten, die das Isoenzym CYP3A4 entweder inhibieren oder induzieren, angewendet, kann die maximale Plasmakonzentration von THC und CBD erhöht bzw. erniedrigt sein, sodass gegebenenfalls eine Dosisanpassung notwendig wird.

Substanzen, die als Substrate für p-Glykoproteine dienen (z. B. Digoxin), können bei gleichzeitiger Gabe mit CBD zu Wechselwirkungen führen. In-vitro-Daten haben gezeigt, dass CBD eine inhibitorische Wirkung auf p-Glykoproteine hat [10].

In klinischen Studien, in denen THC und CBD zusammen mit anderen antispastisch wirkenden Medikamenten oder Immunmodulatoren gegeben wurden, zeigte sich kein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen, sodass man gegenwärtig klinisch relevante, potenzielle Wechselwirkungen mit den eingesetzten Therapien weitgehend ausschließen kann [7, 8, 23, 38]. Bei der gleichzeitigen Gabe von THC und CBD mit antispastischen Medikamenten, beispielsweise Baclofen oder Tizanidin, ist zu beachten, dass sich mögliche zentrale Nebenwirkungen wie Schwindel und Gleichgewichtsstörung potenzieren könnten [10].

Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft sollte Nabiximols aus grundsätzlichen Überlegungen nicht angewendet werden. Da Cannabinoide in die Muttermilch über-

gehen und dies zu potenziellen Entwicklungsstörungen führen kann, ist Nabiximols für stillende Mütter kontraindiziert [10].

Fahrtüchtigkeit unter THC und CBD

Der Einfluss von Nabiximols auf die Fahrtüchtigkeit von Patienten mit MS-induzierter Spastik wurde in einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie untersucht. Dazu wurden 33 Patienten vor und nach sechswöchiger Therapie mit Nabiximols mittels eines computerbasierten, standardisierten Testsystems zur Leistungsuntersuchung (für das Führen eines Kraftfahrzeugs relevante Tests nach der Fahrerlaubnisverordnung [FeV]) getestet [11]. Untersucht wurden Orientierungs- und Konzentrationsleistung, Belastbarkeit, Reaktionsfähigkeit und Aufmerksamkeitsleistung. Es konnte gezeigt werden, dass die Add-on-Behandlung mit Nabiximols in keinem der angewandten Tests zu einer signifikanten Verschlechterung führte, das heißt, es ergaben sich keine Hinweise auf eine generelle Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit [12]. Dennoch ist zu beachten, dass Nabiximols zu Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Schwindel führen und das Urteilsvermögen und die Ausführung von qualifizierten Aufgaben beeinträchtigen kann. Patienten sollten daher kein Kraftfahrzeug steuern, Maschinen bedienen oder an gefährlichen Aktivitäten teilnehmen, falls sie eine erhebliche Wirkung auf das Zentralnervensystem wie Schwindel oder Schläfrigkeit erfahren [10]. Auch die Erkrankung selbst kann zu neurologischen Defiziten führen, sodass die Verkehrssicherheit beeinträchtigt sein kann. In Fällen, in denen Bedenken hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit bestehen, das heißt bei bestimmten Erkrankungen oder der Einnahme von Medikamenten, haben die Patienten die Möglichkeit, ihre Fahreignung durch einen verkehrsmedizinisch versierten Arzt überprüfen und sich gegebenenfalls die Unbedenklichkeit bestätigen zu lassen [11]. Zusätzlich sollte der behandelnde Arzt dem Patienten einen Cannabinoid-Ausweis ausstellen. Mit diesem Ausweis wird dem Patien-

ten bescheinigt, dass er das Arzneimittel aufgrund einer Erkrankung einnehmen muss. Während einer Kontrolle kann er so begründen, warum er eventuell positiv auf Cannabinoide getestet wurde und so vom Verdacht auf Verstoß gegen das Betäubungsmittelgesetz entlastet werden. Da es in den einzelnen EU-Ländern gesetzliche Unterschiede gibt, sind diese jeweils strikt zu beachten.

Umgang mit Betäubungsmitteln

Aufgrund des enthaltenen THC ist Nabiximols als Betäubungsmittel (BtM) klassifiziert. Der Umgang mit dieser Gruppe von Medikamenten ist im Betäubungsmittelgesetz und in der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung geregelt. Nabiximols darf wie alle anderen BtM nur auf einem amtlichen BtM-Rezept mit nummeriertem, dreiteiligem Durchschlag verordnet werden. Je ein Durchschlag ist für den Arzt, die Apotheke und den Kostenträger. Neben den üblichen Angaben muss ein BtM-Rezept die eindeutige Arzneimittelbezeichnung, Menge des Arzneimittels (in Gramm, Milliliter oder Stückzahl der abgeteilten Form), die Angaben der Beladungsmenge und die Gebrauchsanweisungen mit Tagesangabe oder den Vermerk „gem. schriftlicher Anweisung“ enthalten. Wie ein BtM-Rezept für Nabiximols auszufüllen ist, ist in **Abbildung 3** dargestellt. Innerhalb von 30 Tagen darf auf einem BtM-Rezept eine Höchstmenge an 1000 mg Cannabisextrakt, bezogen auf Delta-9-Tetrahydrocannabinol(THC)-Gehalt verordnet werden. Eine Packung Sativex® enthält 810 mg THC. Würde ein Patient die in den klinischen Studien verwendete durchschnittliche Dosis von acht Sprühstößen pro Tag anwenden, so würde eine Packung Sativex® (30 ml) etwas über einen Monat reichen. Benötigt ein Patient eine höhere Dosierung (über neun Sprühstöße pro Tag), kann der behandelnde Arzt individuell verordnen. Das BtM-Rezept muss dann mit einem „A“ für Ausnahme gekennzeichnet werden. Es hat sich allerdings in der täglichen Praxis gezeigt, dass die Patienten in der Regel eine

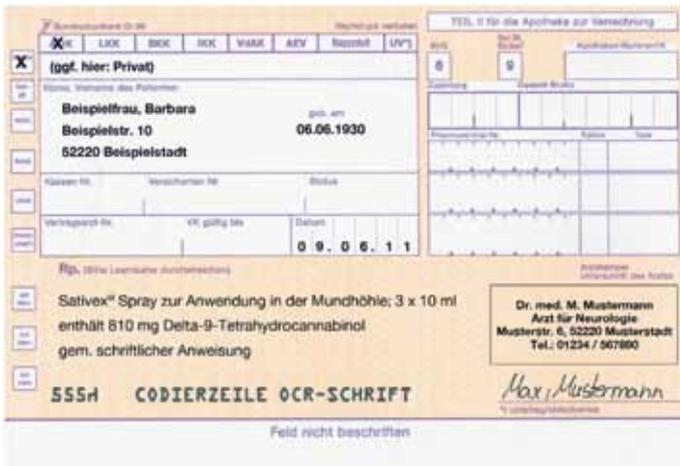


Abb. 3. Muster eines Betäubungsmittelrezepts

niedrigere Dosis benötigen. So benötigen die Patienten in praxi durchschnittlich 6,7 Sprühstöße pro Tag [15].

Reisen mit Betäubungsmitteln

Für Arzneimittel, die unter das Betäubungsmittelgesetz fallen, gelten besondere Vorschriften. Patienten dürfen für ihren eigenen Bedarf rezeptierte Betäubungsmittel in angemessener Menge aus- oder nach Deutschland einführen [4]. Es gibt jedoch einige Besonderheiten, die man dabei unbedingt beachten sollte. Welche Voraussetzungen gelten, hängt von dem jeweiligen Reiseziel ab (Abb. 4).

Reisen in Staaten des Schengener Abkommens

Bei Reisen bis zu 30 Tagen in Mitgliedsstaaten des Schengener Abkommens (Abb. 4) können ärztlich verschriebene Betäubungsmitteln mitgenommen werden, sofern eine vom behandelnden Arzt ausgestellte Bescheinigung mitgeführt wird. Diese Bescheinigung ist vor Antritt der Reise durch die oberste Landesgesundheitsbehörde oder eine von ihr beauftragte Stelle zu beglaubigen. Das zuständige

er der Bescheinigung beträgt maximal 30 Tage. Für jedes verschriebene Betäubungsmittel ist eine gesonderte Bescheinigung erforderlich (Abb. 4).

Reisen in andere Länder

Für Reisen in andere Länder rät die Bundesopiumstelle den Patienten, nach dem Leitfaden für Reisende des Internationalen Suchtstoffkontrollamts (INCB) zu verfahren. Hierzu gibt es ein mehrsprachiges Formular, welches vom behandelnden Arzt ausgefüllt und von einer Landesbehörde beglaubigt werden muss. Da für einzelne Länder unter Umständen ganz besondere Vorschriften zu beachten sind, insbesondere bezüglich der Ein- und Ausfuhr von Cannabis-haltigen Fertigarzneimitteln, sollte man sich rechtzeitig vor der Reise über die rechtliche Lage bei der jeweiligen Landesvertretung erkundigen. Eine Liste Deutscher Auslandsvertretungen (Botschaften und Konsulate) bekommt man auf der Internetseite des Auswärtigen Amtes (www.auswaertiges-amt.de). Generelle Informationen zum Thema „Reisen mit Betäubungsmitteln“ stehen auf der Homepage des BfArM zur Verfügung.

Amt in nächster Nähe (meistens ein Gesundheitsamt) kann man bei der Bundesopiumstelle in Bonn erfragen. Die Bescheinigung wird von den zuständigen Landesbehörden auf Grundlage der ärztlichen Verschreibung beglaubigt. Die Gültigkeitsdauer

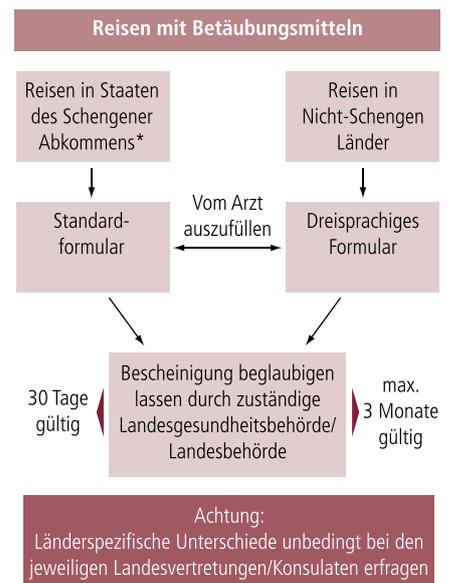


Abb. 4. Vorgehen beim Reisen mit Betäubungsmitteln.

* Belgien, Deutschland, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Island, Italien, Lettland, Liechtenstein, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn

Fazit

Spastik ist eines der häufigsten und belastendsten Symptome der multiplen Sklerose.

- Die Symptomanifestation ist interindividuell unterschiedlich und über die Zeit fluktuierend.
- Unabdingbar sind multimodale Therapiekonzepte aus Physiotherapie und anderen funktionellen Therapien, die individuell auf die jeweilige Situation der Patienten angepasst werden.
- Die verfügbaren medikamentösen Therapien haben eine begrenzte Wirksamkeit mit zum Teil starken Nebenwirkungen (z. B. Sedierung), die die Adhärenz einschränken.
- Mit Nabiximols als Add-on-Therapie steht ein neues Therapiekonzept mit guter Wirksamkeit und geringem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung.
- Therapieresponder können spätestens nach vier Wochen Therapiedauer mit Nabiximols detektiert werden.
- Besonderheiten im Umgang mit der Substanz sind insbesondere durch den Betäubungsmittelstatus gegeben.

Informationen zu Reisen mit ärztlich verordneten Betäubungsmitteln

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/Reisen/_node.html
- Bundesopiumstelle in Bonn: Tel. (0228) 207-30
- Leitfaden für Reisende des Internationalen Suchtstoffkontrollamts (INCB): http://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/travellers_guidelines.html
- Informationen über landesspezifische Besonderheiten über jeweilige Botschaft

Interessenkonflikte

UKZ hat Vortragshonorare von Bayer, Biogen Idec, Merck Serono, Genzyme, Teva, Almirall Hermal und Novartis erhalten.

PF hat Beraterhonorare von Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche und Teva sowie Vortragshonorare von Bayer, Biogen, Almirall Hermal, Genzyme und Novartis erhalten.

UE war bis Juni 2014 für Almirall Hermal tätig.

TH hat Beraterhonorare von Novartis, Biogen und Almirall Hermal sowie Vortragshonorare von Merck Serono und Almirall Hermal erhalten.

Current spasticity therapy in multiple sclerosis: Practical experiences using nabiximols

Spasticity is a common symptom of multiple sclerosis (MS) and occurs in up to 80% of patients. Spasticity is due to lesions in descending nerves of the cerebrum, brainstem or spinal cord and leads to limitations in mobility, pain, sleep disorders and, in more severe cases, to spinal automatism. During the progression of the disease symptoms worsen and have an impact on activities of daily living and quality of life. Therefore, symptomatic therapy is important as it helps to maintain and increase functionality and quality of life. At this stage, antispasticity medication is used in mono- and combination therapies. Nabiximols, a modulator of the endocannabinoid system, is intended to be used in addition to the patient's current anti-spasticity medication in those patients who have not responded adequately to other anti-spasticity medication. This article reviews recent practical experiences using nabiximols as a therapy for MS-induced spasticity and highlights important facts for its application.

Key words: MS-induced spasticity, nabiximols, practical application

Literatur

- Baker D, Pryce G, Jackson SJ, Bolton C, et al. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disorder* 2012;(1):64–75.
- Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003;7:iii, ix–x, 1–111.
- Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol* 2005;252 (Suppl 5):v3–9.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/Reisen/_node.html
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/_node.html
- Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:140–75.
- Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:290–6.
- Collin C, Ehler E, Waberszinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010;32:451–9.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:771–84.
- Fachinformation Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Dezember 2013.
- Fahrerlaubnisverordnung http://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/.
- Freidel M, Tiel-Wilck K, Schreiber H, Prechtel A, et al. Resistant MS spasticity treatment with Sativex® add-on and driving ability. *Acta Neurol Scand* 2015;131:9–16.
- Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, et al. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0–10 numeric rating scale measure of spasticity: a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2008;30:974–85.
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 2008;105:113–9.
- Flachenecker P, Henze Th, Zettl UW. Nabiximols (THC/CBD Oromucosal Spray, Sativex®) in clinical practice – results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol* 2014;71:173–81.
- Gold R. Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012; Ergänzungen 2014.
- Henze T, Flachenecker P, Zettl UK. Bedeutung und Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2013;84:214–22.
- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2006;56:78–105.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:161–202.
- Internationales Suchtstoffkontrollamt (INCB) http://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/travellers_introduction.html.
- Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signalling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med* 2008;14:923–30.
- Marcotte TD, Rosenthal TJ, Roberts E, Lampinen S, et al. The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1753–8.
- Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, et al. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler J* 2012;18:219–28.
- Novotna A, Mares J, Racliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1122–31.
- Panlilio LV, Justinova Z, Goldberg S. Animal models of cannabinoid reward. *Br J Pharmacol* 2010;160:499–510.
- Patejdl R, Tesar S, Zettl UK. Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica und spastische Bewegungsstörungen: Spezifische Symptomkontrolle und Lebensqualität. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014;82:373–85.
- Patejdl R, Tesar S, Zettl UK. Medikamentöse Therapie spastischer Bewegungsstörungen. *DNP* 2012;13:60–6.
- Perez J. Combined cannabinoid therapy via oromucosal spray. *Drugs Today* 2006;42:495–501.
- Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006;147:163–71.
- Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to amandamide and beyond. *Addict Biol* 2008;13:147–59.
- Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199–215.
- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:873–84.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004;10:589–95.
- Robson P. Abuse potential and psychoactive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray (Sativex®), a new cannabinoid medicine. *Exp Opin Drug Saf* 2011;10:675–85.
- Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 2006;66:234–46.
- Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Library* 2003;4:CD001332; doi: 10.1002/14651868.CD001332.
- Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung – FeV) http://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/.
- Wade DT, Makela P, Robson P, House H, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004;10:434–41.
- Wade DT. Evaluation of the safety and tolerability profile of Sativex®: is it reassuring enough? *Exp Rev Neuroth* 2012;12:9–14.
- Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:639–45.
- Wright S, Vachova MM, Novakova I. The effect of long-term treatment with a prescription cannabis based THC: CBD oromucosal spray on cognitive function and mood: a 12 month double blind placebo-controlled study in people with spasticity due to multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19(Suppl 1):572–3.
- Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2001;25:187–201.