

handlungsgruppen ($p=0,04$; $p=0,03$; $p=0,04$).

Bei den mit Lithium behandelten Patienten nahm die P-Tau-Konzentration im Mittel ab ($-8,9$ pg/ml), während sie unter der Placebo-Behandlung zunahm ($+5,6$ pg/ml; $p=0,02$). Die Reduktion von P-Tau war nur bei den Teilnehmern signifikant, die stabil geblieben waren ($p=0,006$). Bei den an Alzheimer Erkrankten nahm die Konzentration von P-Tau nur geringfügig ab ($p=0,9$). Die Konzentrationen von T-Tau und $A\beta_{42}$ änderten sich in keiner der beiden Gruppen signifikant.

Die hohe Abschlussrate (91 %) spricht für die gute Verträglichkeit der Behandlung. Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (bei 58 % der Lithium- und 42 % der Placebo-Patienten; $p=0,13$). Meist handelte es sich um leichte gastrointestinale Beschwerden, die keine Behandlung erforderten.

Die Autoren schlossen aus ihrer Studie, dass Lithium bei Personen einen protektiven Effekt hat, die ein erhöhtes Risiko haben, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken (also bei Vorliegen einer amnestischen MCI). Die Behandlung sollte möglichst frühzeitig begonnen werden, denn sie scheint am aussichtsreichsten zu sein, wenn die Biomarker für die Erkrankung noch wenig verändert sind.

Kommentar

Trotz der geringen Kohortenstärke sprechen die Ergebnisse dafür, dass eine Lithium-Behandlung den Übergang von einer noch leichten Gedächtnisschwäche in eine Alzheimer-Demenz hemmen kann. Die Reduktion von P-Tau deutet darauf hin, dass nicht nur (vorübergehende) symptomatische Effekte eintreten, sondern dass Lithium den Krankheitsverlauf beeinflussen kann.

Es erscheint allerdings schwierig, die Erkenntnisse dieser Untersuchung im Praxisalltag umzusetzen, denn die geeigneten Patienten klagen zwar über leichte Gedächtnisstörungen, sind aber sonst im Alltagsleben kaum behindert. Der überwiegende Teil dieser Personen wird sich vermutlich noch nicht als behandlungsbedürftig betrachten und auch nicht wissen, dass eine amnestische MCI oft die Vorstufe einer Alzheimer-Erkrankung ist. Leider beschreiben die Autoren dieser Studie nicht, wie sie selbst die geeigneten Teilnehmer gefunden haben.

Quelle

Forlenza OV, et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;198:351–6.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolftrathausen*

Multiple Sklerose

Cannabinoid-Spray zur Spastiktherapie

Die multiple Sklerose (MS) führt im Krankheitsverlauf bei den meisten Patienten zu Spastik und damit fast immer auch zu einer Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten. Nun steht für Erkrankte mit mittelschwerer bis schwerer MS-induzierter, unzureichend therapierter Spastik eine neue Add-on-Behandlung in Form eines Oromukosalsprays zur Verfügung. Das neue Fertigarzneimittel enthält Extrakte aus Hanf (*Cannabis sativa*) mit den Cannabinoiden Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol. Es wurde bei einem Satellitensymposium der Firma Almirall auf dem 84. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Wiesbaden vorgestellt.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit multipler Sklerose (MS) entwickeln im Laufe der Erkrankung Symptome einer Spastik. Fast alle MS-Patienten mit Spastik leiden an Begleitsymptomen der Spastik. Hierzu zählen vor allem Fatigue, Blasenstörungen, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, aber auch Depressionen, kognitive Störungen, Sexualfunktionsstörungen und Stuhlinkontinenz. Für eine medikamentöse Therapie der Spastik werden bisher vor

allem Baclofen, Tizanidin und Tetracepam eingesetzt.

Neues Arzneimittel

Seit Mitte des Jahres steht für Patienten mit MS-induzierter Spastik, die auf andere antispastische Medikamente nicht angemessen ansprechen, eine neue Therapieoption zur Verfügung. Das Oromukosalspray (Sativex®) enthält Extrakte aus speziell gezüchteten Hanfpflanzen (*Cannabis sativa*) mit besonders hohem

und reproduzierbarem Gehalt an den Cannabinoiden Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). In den USA wird die in diesem Arzneimittel enthaltene Wirkstoffkombination als Nabiximols bezeichnet, ein internationaler Freiname (INN) existiert hierfür nicht.

Nach Applikation des Sprays in der Mundhöhle werden die Cannabinoide rasch über die Mundschleimhaut resorbiert. *Delta-9-Tetrahydrocannabinol* wirkt antispastisch und schmerzlindernd, allerdings auch psychotrop. *Cannabidiol* wirkt ebenfalls analgetisch; ausgewählt wurde es aber vor allem, weil es den psychotropen Wirkungen von THC entgegenwirkt. Die Wirkung des Sprays beruht auf einer Modulation des körpereigenen Endocannabinoidsystems. Es gibt Patienten, die gut ansprechen (Responder), und solche, bei denen keine nennenswerten Verbesserungen erzielt werden (Nonresponder). Das Cannabinoid-Spray ist erstattungsfähig; es muss auf einem Betäubungsmittel-Rezept verordnet werden. Vor

Anbruch ist das Arzneimittel bei 2–8 °C zu lagern (z. B. in einem abschließbaren Kühlschrank), nach Anbruch kann es je nach Packungsgröße für 28 bis 42 Tage bei maximal 25 °C aufbewahrt werden.

Dosierung

Ein Sprühstoß (100 µl) enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. Die pharmakokinetischen Parameter des oromukosal verabreichten Sprays können bei verschiedenen Patienten variieren, so dass eine individuelle Dosistitration nach einem vorgeschriebenen Schema über zwei Wochen notwendig ist. Die Gesamtzahl der Sprühstöße wird dabei von 1/Tag auf maximal 12/Tag erhöht, bis eine optimale Linderung der Symptome erreicht ist. Durchschnittlich werden von den Patienten 8 Sprühstöße pro Tag benötigt. Zwischen den einzelnen Sprühstößen sollten Abstände von mindestens 15 Minuten liegen.

Nach der Titrationsphase sollten die Patienten die optimale Dosis beibehalten und die Sprühstöße je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit über den Tag verteilen.

Ist nach einem vierwöchigen Behandlungsversuch keine deutliche Verbesserung eingetreten, sollte die Anwendung des Sprays beendet werden.

Responderstudie

In die jüngste Zulassungsstudie von Novotna et al. wurden Patienten mit multipler Sklerose und einer Spastik, die mit einer bestehenden antispastischen Medikation nur unzureichend behandelt werden konnte, eingeschlossen. Um die

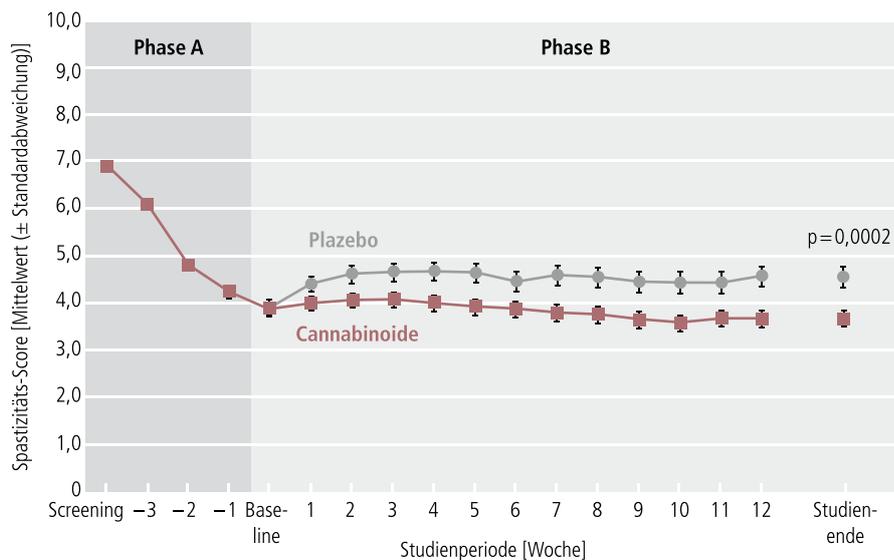


Abb. 1. Verlauf der Spastizität (ermittelt mithilfe einer numerischen Selbstbeurteilungsskala; 0–10) während der Responderstudie [Novotna et al]. Während Phase A wurden alle Teilnehmer einfachblind mit dem Cannabinoid-Spray behandelt, während Phase B erhielten die Responder aus Phase A randomisiert und doppelblind entweder Plazebo oder das Cannabinoid-Spray. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Spastizität zwischen der Randomisierung („Baseline“) und dem Ende der Behandlung.

Responder herauszufinden, erhielten zunächst alle Studienteilnehmer einfachblind das Cannabinoid-Spray über vier Wochen zusätzlich zur bestehenden antispastischen Medikation (Phase A). Von 572 Patienten in Phase A sprachen 272 (47,5 %) auf die Behandlung an. Als Responder waren Patienten definiert, bei denen sich der Wert auf einer numerischen Selbstbeurteilungsskala (Numerical rating scale [NRS], Skala von 0 bis 10) um mindestens 20 % verbesserte.

Von den Respondern gingen 241 Patienten in die 12-wöchige, doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie über (Phase B). Die Veränderung des NRS-Spastizitäts-

Scores, der primäre Wirksamkeitsendpunkt, unterschied sich in der Intention-to-treat-Analyse zwischen den beiden Gruppen um 0,83 Punkte signifikant zugunsten des Verums (Verum –0,19; Plazebo +0,64; p=0,0002; **Abb. 1**).

Auch bei den sekundären Wirksamkeitsendpunkten Häufigkeit der Spastik, Schlafunterbrechungen, Gesamteinschätzung der Veränderungen durch Ärzte, Betreuer und Patienten sowie Barthel-Index zu Aktivitäten des täglichen Lebens war das Verum dem Plazebo signifikant überlegen (**Tab. 1**). 74 % der mit dem Cannabinoid-Spray behandelten Phase-B-Patienten zeigten eine Verbesserung der Spastik um ≥30 % gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der Phase A (Plazebo: 51 %; p=0,0003).

Verträglichkeit. In Phase A war die häufigste Nebenwirkung Schwindel (14 %). In Phase B traten am häufigsten Harnwegsinfekte auf (Verum: 7 %; Plazebo: 10 %). Der Großteil der unerwünschten Wirkungen war leicht bis mäßig. Im Beck-Depressionstest (Beck depression inventory II) zeigten sich keine Unterschiede zwischen Verum- und Plazebo-Gruppe.

Insgesamt liegen für das Spray klinische Erfahrungen bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

Tab. 1. Ergebnisse sekundärer Endpunkte (Auswahl) in Phase B der Responderstudie (Intention-to-treat-Analyse) [Novotna et al.]

	Cannabinoid-Spray	Plazebo	Differenz bzw. Verhältnis (95 %-KI)	p-Wert
Häufigkeit der Spastik [Anzahl der Spastiken pro Tag]	-0,03	2,56	-2,53	0,005
Schlafunterbrechungen [Wert auf einer numerischen Skala von 0 bis 10]	-0,13	0,75	-0,88	<0,0001
Barthel Index (Aktivitäten des täglichen Lebens)			2,04 (1,223–3,446)	0,0067
Gesamteinschätzung der Veränderungen (GIC)				
• Durch Ärzte			1,96 (1,232–3,112)	0,005
• Durch Betreuer			2,40 (1,297–4,443)	0,005
• Durch Patienten			1,70 (1,075–2,698)	0,023

KI: Konfidenzintervall; GIC: Global impression of change

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Spastik vor, was 1 200 Patientenjahren entspricht. In den klinischen Studien wurden Dosierungen bis zu 48 Sprühstößen pro Tag untersucht.

Versorgungsforschung

Die Zwischenauswertung der noch laufenden Versorgungsstudie MOVE 1 (Mobility improvement in MS induced spasticity) ergab, dass nur 29% der MS-Patienten mit der Wirksamkeit ihrer antispastischen Medikamente zufrieden sind; von den Ärzten bewerteten sogar nur 7% die aktuellen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gegen Spastik als zufriedenstellend. Diese Ergebnisse beruhen auf einer Auswertung von 276 Patienten. Insgesamt werden in die Studie 500 MS-Patienten mit Spastik aus 50 MS-Zentren in Deutschland eingeschlossen. Zusätzlich läuft seit Juli 2011 eine multizentrische, prospektive Therapiebeobachtungsstudie (MOVE 2), bei der

500 Patienten, die das Cannabinoid-Spray als Therapieversuch erhalten, unabhängig vom ihrem Ansprechen über drei bis vier Monate mehrfach untersucht werden.

Fazit

- Die Zufriedenheit der Ärzte und Patienten mit der derzeitigen Spastiktherapie ist niedrig.
- Es gibt Evidenz für die klinische Wirksamkeit der standardisierten Fixkombination mit Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol in der Therapie der MS-induzierten Spastik.
- Das oromukosale Spray wirkt sich zusätzlich positiv auf spastikassoziierte Parameter (z. B. Schlafqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens) aus
- Nebenwirkungen wie Schwindel und Müdigkeit sind meist leicht bis mäßig, verschwinden in der Regel nach einigen Tagen und können

durch langsame Titration vermieden werden.

- Zu Behandlungsbeginn ist eine zweiwöchige Titrationsphase zur individuellen Dosisanpassung erforderlich.

Quellen

- Priv.-Doz. Dr. med. Peter Flachenecker, Bad Wildbad, Prof. Dr. med. Thomas Henze, Nittenau, Prof. Dr. med. Uwe Zettl, Rostock. Satellitensymposium „Neue Ansätze der symptomatischen Therapie bei Multipler Sklerose. Spastikbehandlung mit einem Endocannabinoidsystem-Modulator“, veranstaltet von der Almiral Hermal GmbH im Rahmen des 84. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Wiesbaden, 28. September 2011.
- Novotna A, 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.
- Fachinformation Sativex®, Stand Juni 2011.

Dipl.-Biol. Anne Bleick,
Stuttgart

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Kliniken des Bezirks Oberbayern (Kbo), Inn-Salzach-Klinikum, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Gabersee 7, 83512 Wasserburg a. Inn
Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Prof. Dr. Jürgen Fritze, Asternweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Liebing, Dr. Mirjam Tessmer, Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta (verantwortlich), Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich),
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann,
Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel. (02235) 770754, Fax: -53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 19 vom 1.10.2011

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 94,80 zzgl. Versandkosten (Inland € 18,-; Ausland € 24,60), Einzelheft € 21,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. – Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

kennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Str. 722, 70329 Stuttgart