

Multiple Sklerose

Neue Studiendaten zur Linderung von Spastik und Schmerzen

Das Cannabinoid-haltige Oromukosal-Spray Sativex® ist ein Add-on-Therapeutikum bei MS-induzierter Spastik. Eine kürzlich publizierte Studie, die auf dem diesjährigen DGKN-Kongress vorgestellt wurde, bestätigt seine Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Rund 83% der Patienten mit multipler Sklerose (MS) leiden unter krankheitsbedingter Spastik. Sie ist eine der Hauptursachen für schwere Einschränkungen der Betroffenen im Alltag. Herkömmliche Antispastika wie Baclofen oder Tizanidin sind oft nicht ausreichend wirksam. Bei notwendiger höherer Dosierung steigt ihre Nebenwirkungsrate. Seit 2010 ist in Deutschland zur Behandlung der mittelschweren bis schweren MS-induzierten Spastik das Cannabinoid-basierte Fertigarzneimittel Sativex® als Oromukosal-Spray zugelassen. Es enthält die Wirkstoffe Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), die mit den Cannabinoidrezeptoren CB₁ und CB₂ interagieren. THC wirkt als Partialagonist an CB₁, der hauptsächlich in ZNS-Bereichen vorkommt, die unter anderem mit Schmerz- und Sinneswahrnehmung, Kognition, Emotionen oder Appetit verbunden sind. CBD besitzt eine geringere Affinität zu beiden Re-

zeptoren und wirkt antagonistisch an CB₁. Man vermutet, dass CBD deshalb die psychoaktiven Effekte von THC mildert und gleichzeitig seine therapeutischen Effekte verstärkt.

Indiziert ist Sativex® als Zusatztherapeutikum bei MS-Patienten, die auf eine vorherige Therapie mit anderen Antispastika nicht ausreichend angesprochen haben und die während eines Anfangstherapieversuchs eine erhebliche klinische Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen zeigen [1].

Neue Studiendaten für mittelschwere bis schwere Spastik

Die bisher vorliegenden Studien [2, 4, 5] zur Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels wurden kürzlich durch eine weitere Untersuchung ergänzt [3]. Darin eingeschlossen waren Patienten, die mit antispastischer Standardtherapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erreicht hatten. Das therapeutische

Ansprechen wurde mit der numerischen Ratingskala (NRS) beurteilt (0=keine Spastik; 10=schlimmste vorstellbare Spastik innerhalb der vergangenen 24 Stunden).

Die Studie war in drei Phasen aufgeteilt. In der vierwöchigen *Phase A* identifizierte man als mögliche Responder solche Patienten, die unter Sativex® als Zusatztherapie eine Reduktion ($\geq 20\%$ des NRS-Ausgangswerts) und in der darauffolgenden ein- bis vierwöchigen *Auswaschphase* eine Verschlechterung (auf $\geq 80\%$ des NRS-Ausgangswerts) ihrer Spastik zeigten. Daran schloss sich die 12-wöchige *Phase B* mit 106 identifizierten Patienten zur Wirksamkeit von Sativex® als Zusatztherapie gegenüber optimierter Standardtherapie an (**Tab. 1**).

Signifikante überlegene Wirksamkeit

Nach Abschluss der Phase A hatten 134 Patienten (n=70,5%) auf die Behandlung angesprochen. Nach Ende der Auswaschphase trat bei 79,1% der initialen Responder eine Verschlechterung auf; sie wurden 1:1 auf eine Behandlung mit Sativex® (n=53) oder Placebo (n=53) randomisiert. Die mittlere Anzahl der täglich applizierten Sprühstöße lag in der Verum-Gruppe bei 7,3, in der Placebo-Gruppe bei 8,5.

Am Ende der Phase B wurde der primäre Endpunkt in der Verum-Gruppe von signifikant mehr Patienten erreicht als unter Placebo (77,4% vs. 32,1%, adjustiertes Odds-Ratio [OR] 7,03; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 2,95–16,74; p<0,0001). Die Spastik-assoziierten Schmerzen (NRS 0–10) waren nach 12 Wochen ebenfalls signifikant reduziert (–3,2 vs. –1,8; p<0,0013).

Bei 22,6% der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 13,2% der Patienten unter Placebo traten unerwünschte Ereignisse (meist Schwindel und Fatigue) auf. Sie waren leicht bzw. moderat ausgeprägt. Eine als schwerwiegend eingestufte Nebenwirkung wurde als nicht behandlungs-assoziiert eingestuft. Zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Wirkungen kam es in der Placebo-Gruppe bei keinem, unter Verum bei zwei Patienten.

Tab. 1. Studiendesign von SAVANT (nach [3])

Erkrankung	Multiple Sklerose
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sativex® als Zusatztherapie zu einer optimierten antispastischen Standardtherapie im Vergleich zu einer optimierten antispastischen Standardtherapie
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase IV
Studiendesign	Multizentrisch, prospektiv, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	MS-Patienten (Mindestalter 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, die keinen ausreichenden Therapieerfolg mit zwei optimiert eingesetzten Standardantispastika erreicht hatten
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Sativex® + Baclofen (oral) und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen (n=53) Placebo + Baclofen (oral) und/oder Tizanidin und/oder Dantrolen (n=53)
Primärer Endpunkt	Anteil der Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung eine klinisch relevante, d. h. $\geq 30\%$ Verbesserung der Spastik zeigten
Sekundärer Endpunkt	Wirksamkeit Spastik-assoziiierter Symptome (z. B. Schmerzen)
Sponsor	Almirall

Quelle

Prof. Dr.med. Michael Haupts, Isselburg, Prof. Dr.med. Mathias Mäurer, Würzburg, Pressegespräch „Cannabinoide: Therapeutische Option nur für die MS-Spastik?“, veranstaltet von Almirall im Rahmen der 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN), Berlin, 15. März 2018.

Literatur

1. Fachinformation Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Stand März 2015.

2. Flachenecker P, et al. 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;71:271–9.
3. Markova J. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line anti-spastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity double blind randomized clinical trial. ECTRIMS, Paris, #1862, ECTRIMS Online Library 2017; 199882.
4. 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.

5. Patti F, et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:944–51.

*Dr. Claudia Bruhn,
Berlin*

Schubförmig remittierende multiple Sklerose

Langzeit- und Real-World-Daten zur Wirksamkeit von Dimethylfumarat

Dimethylfumarat (DMF) hat sich in der Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose etabliert. Weltweit liegen Erfahrungen bei 271 000 Patienten in 62 Ländern vor [5]. Aktuelle Real-World-Daten bestätigen nun die klinische Evidenz zur Wirksamkeit, auch im Praxisalltag, wie bei einer Pressekonferenz der Firma Biogen erläutert wurde.

Seit vier Jahren steht der oral einzunehmende Immunmodulator Dimethylfumarat (Tecfidera®) für die Therapie von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS) in Deutschland zur Verfügung. Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Placebo konnten in einem umfangreichen Studienprogramm gezeigt werden, unter anderem in den beiden Phase-III-Zulassungsstudien DEFINE [8] und CONFIRM [6]. Inzwischen stehen auch überzeugende Daten für die Langzeittherapie zur Verfügung. Danach weisen 52,1 % der neu diagnostizierten, mit DMF behandelten Patienten über einen Zeitraum von mittlerweile acht Jahren keine klinische Krankheitsaktivität auf [7]. Die mittlere jährliche Schubrate lag bei 0,14; 58,3% der Patienten blieben ohne Schub und 84% ohne Behinderungsprogression.

Krankheitsmodifizierende Substanzen im Vergleich

Doch wie bewährt sich DMF im Praxisalltag? Auf diese Frage geben aktuelle Real-World-Daten aus Deutschland eine Antwort. In retrospektiven Analysen

des Patientenregisters von NTD (NeuroTransData), einem Netzwerk niedergelassener Neurologen und Psychiater in Deutschland mit insgesamt 25 000 therapienaiven und vorbehandelten RRMS-Patienten, wurde die Wirksamkeit von DMF mit der Wirksamkeit anderer krankheitsmodifizierender Therapien verglichen. Das Ergebnis: Unter einer Therapie mit DMF waren die Anzahl der Patienten mit Schub – gemessen an der Zeit bis zum ersten Schub – und die jährliche Schubrate signifikant geringer als unter Glatirameracetat, Interferon oder Teriflunomid [1]. Der Vergleich mit Fingolimod zeigte hier keine Unterschiede [2]; die klinische Wirksamkeit beider Therapien ist also ähnlich.

Über mögliche gastrointestinale Beschwerden aufklären

Unter einer Therapie mit DMF können als Nebenwirkungen insbesondere Hitzegefühl und gastrointestinale Beschwerden auftreten. Um die notwendige Adhärenz sicherzustellen, sollte der Patient über den zeitlichen Verlauf der Symptome sowie über mögliche Thera-

pien informiert werden. Die Symptome sind in aller Regel leicht bis moderat und treten tendenziell früh im Behandlungsverlauf auf, um dann wieder abzuklingen. Ein periodisches Auftreten ist möglich [3]. Lindern lassen sich die Beschwerden durch eine, in Absprache mit dem Arzt durchgeführte, vorübergehenden Dosisreduktion oder auch die Einnahme der Tabletten zu einer fettreichen Mahlzeit. Gleichzeitig kann dem Patienten eine symptomatische Therapie angeboten werden.

Lymphozytenzahlen im Blick behalten

Unter DMF besteht das Risiko einer Lymphopenie. In den Zulassungsstudien nahm die Zahl der Lymphozyten im ersten Jahr um 30% ab und blieb dann stabil. Eine schwere anhaltende Lymphopenie mit einem Abfall der Zellzahlen auf Werte $\leq 0,5 \times 10^9/l$ wurde nur bei 2,5% der Patienten beobachtet, die über mehr als sechs Monate behandelt wurden [4]. In diesen Fällen sollte die Therapie unterbrochen werden. Wichtig ist ein engmaschiges Monitoring der Lymphozytenzahl unter DMF. Empfohlen wird ein großes Blutbild einschließlich der Bestimmung der Lymphozytenzahlen vor Therapiebeginn sowie therapiebegleitend alle drei Monate. Detaillierte Informationen, auch zur Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion, bietet die Fachinformation.

Unproblematisch: Familienplanung unter DMF

Ein wichtiger Aspekt der MS-Therapie ist Familienplanung und Kinder-

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

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