

Stellungnahme zu

„Zugang zu medizinischem Cannabis für alle betroffenen Patientinnen und Patienten ermöglichen“

Öffentliche Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages, 9.5.2012,
Maria-Elisabeth-Lüders-Haus (MELH), Adele-Schreiber-Krieger-Str. 1, 10557 Berlin

T. Henze (für die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e.V. Bundesverband, DMSG)

Die Wirkung von Cannabinoiden bei der Therapie von Symptomen einer Multiplen Sklerose (MS) wird seit langem untersucht [u.a. Zajicek 2003; Vaney 2004; Zajicek 2005]. Konnten zunächst keine signifikant positiven Wirkungsnachweise zur Verringerung der Spastik bei MS-Betroffenen dokumentiert werden, liegen diese Wirkungsnachweise mittlerweile vor. Das Medikament Sativex® (Nabiximols), ein oromukosales Spray, welches Tetrahydrocannabinol (2,7 mg pro Hub) und Cannabidiol (2,5 mg pro Hub) enthält, führte zu einer signifikanten Verringerung des Symptoms bei sog. Respondern (Patienten, bei denen es zuvor zu einer mindestens 20%igen Verringerung der Spastik gekommen war) gegenüber Placebo. Die Ergebnisse einer multinationalen Studie von NOVOTNA [Novotna] wurden durch eine Meta-Analyse bestätigt [Wade].

Diese Studien führten zu einer Zulassung des Medikamentes Sativex® durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA, so dass es seit 1.7.2011 u.a. in Deutschland zugelassen ist. Der Zulassungstext lautet: „Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.“

Damit ist die Anwendung dieses dem Betäubungsmittelgesetz unterliegenden Medikaments auf Patienten mit einer MS und resultierender Spastik begrenzt. Patienten mit MS-bedingten Schmerzen oder mit MS-bedingten Blasenstörungen – für diese beiden MS-Symptome gibt es ebenfalls Hinweise auf eine Verbesserung durch Sativex® - darf dieses Medikament ebenso wenig verschrieben werden wie Patienten mit Spastik auf Grund anderer Erkrankungen bzw. es muss in diesen Fällen nicht von den Krankenkassen erstattet werden.

Klinische Aspekte der Spastik bei MS

Die Spastik ist ein vielgestaltiges und in seiner Ausprägung und seinen Folgen für die Betroffenen häufig wechselndes Symptom, so dass eine statische Therapie dem Symptom und den Erwartungen der Patienten nicht gerecht wird. Eine Therapie, die über Wochen, Monate oder Jahre mit gleichbleibenden Medikamenten und Dosierungen durchgeführt wird, ist daher nicht möglich bzw. nicht sinnvoll.

Die Spastik betrifft bis zu 70% aller Menschen mit Multipler Sklerose (MS). Im Verlauf der Erkrankung nimmt sie oft so erheblich zu, dass die Betroffenen bei vielen grundlegenden Aktivitäten vor allem Körperhygiene, An- und Auskleiden, Mobilität) auf fremde Hilfe angewiesen sind.

Wesentliche Folge der Spastik ist die eingeschränkte Mobilität. Die Gehstrecke, die ein Patient zurücklegen kann, wird kürzer, es sind vermehrte Pausen erforderlich, auch wird das Gehen unsicherer. Die Geschicklichkeit der Hände nimmt ab. Der Nachtschlaf kann zunehmend gestört sein. In sehr ausgeprägten Fällen ist sogar die Körperpflege erschwert (z.B. Intimhygiene bei starker Adduktorenspastik). Blasen- und Darmentleerung und auch das Sexualleben sind beeinträchtigt. Bei zunehmender Immobilität mit daraus resultierender Bettlägerigkeit besteht die Gefahr des Wundliegens. Bei schwerster Spastik können sich außerdem Muskel- und Sehnenkontrakturen mit Fehlstellungen der Arme und/oder Beine entwickeln. Insgesamt bedingt die Spastik damit auch eine

zunehmende Abhängigkeit von Fremdhilfe und einen zum Teil erheblichen Verlust an Lebensqualität (Übersicht bei [Henze 2005]).

Behandlungsziele

Ziel der Therapie ist die Verbesserung der Mobilität von Armen und Beinen durch Reduktion der Spastik und Steigerung der Muskelkraft, das Erreichen angemessener Bewegungsmuster, die Verbesserung der Geschicklichkeit, die Verringerung spastik-bedingter Schmerzen, die Verringerung des Fremdhilfebedarfs sowie die Erleichterung pflegerischer Maßnahmen, die Vermeidung von Komplikationen wie Kontrakturen oder Dekubitalulzera und in der Summe eine Verbesserung der Lebensqualität.

Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung umfasst verschiedene Formen der Physiotherapie und Bewegungstherapie sowie orale und parenterale medikamentöse Therapien [Henze 2004]. Chirurgische Maßnahmen sind letzte therapeutische Möglichkeiten bei ansonsten nicht ausreichend beeinflussbarer Spastik.

Physiotherapie, Bewegungstherapie und physikalische Therapie: Die Physiotherapie ist die Basis jeder Spastikbehandlung, z.B. die Therapie nach Bobath oder die Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF). Darüber hinaus werden zunehmend neuere Methoden wie das Aufgabenspezifische Training, das Repetitive Training einer spastisch-paretischen Hand oder die Constraint-Induced Movement Therapy nach E. Taub eingesetzt, die ebenfalls zur Reduktion einer Spastik beitragen, auf jeden Fall aber die Funktionalität der beübten Extremität verbessern können. Auch werden vermehrt apparative Verfahren entwickelt, mit denen ebenfalls nicht nur das Symptom „Spastik“ behandelt wird, sondern auch die funktionellen Fähigkeiten der betroffenen Extremität(en) verbessert werden sollen: Arm-Hand Trainer, Bi-Manu-Track, motorgetriebene Standfahrräder, Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung und weitere (Übersicht bei [Henze 2005]). Ergänzend sind physikalische Maßnahmen wie das Kühlen eines spastischen Arms oder – in ausgeprägten Fällen – eine Versorgung mit Schienen möglich.

Orale medikamentöse Therapie: Bei nicht ausreichender Wirkung der verschiedenen Verfahren der Physiotherapie werden ergänzend orale Antispastika eingesetzt. Zu dieser Gruppe gehören Baclofen, Tizanidin, Gabapentin, Tolperison, Dantrolen sowie verschiedene Benzodiazepine (vor allem Tetrazepam [Shakespeare; Paisley]). Zu der Gruppe der oralen Spastiktherapien zählt auch Nabixomols (Sativex®).

Diese Medikamente müssen jeweils individuell dosiert und insbesondere langsam gesteigert werden. Die individuelle Dosierung bezieht sich auf das unterschiedliche Ansprechen der Spastik bei individuellen Patienten, den unterschiedlichen Schweregrad der Spastik und dessen Variabilität in Abhängigkeit zahlreicher exogener und endogener Einflußfaktoren, vor allem Fieber, Schmerz, psychisches Befinden, Begleitkrankheiten, Änderungen der Krankheitsaktivität, Reparaturvorgänge im ZNS, etc.

Auf Grund langjähriger Erfahrung werden heute vorzugsweise Baclofen, Tizanidin und Gabapentin, seltener Tolperison und Dantrolen eingesetzt, Tetrazepam und andere Benzodiazepine nur in Einzelfällen. Die Compliance der Patienten ist bei Behandlung mit Baclofen (bis 120 mg/d) und Tizanidin (bis 36 mg/d) auf Grund häufiger Nebenwirkungen oft nicht gut. Bei Baclofen sind dies vor allem Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit, bei Tizanidin ebenfalls Müdigkeit und Schwindel, aber auch eine arterielle Hypotonie. Diese Nebenwirkungen treten häufig schon bei sehr geringer Dosierung auf. Gabapentin ist zumeist besser verträglich und entfaltet seine Wirkung vor allem bei der phasischen und dabei oftmals schmerzhaften Spastik (bis 3600 mg/d).

Dantrolen, Benzodiazepine und Tolperison sind heute allenfalls Reservemedikamente auf Grund ihrer potentiellen, z.T. erheblichen Nebenwirkungen oder ihrer begrenzten Wirksamkeit.

Cannabinoide: Seit kurzem ist mit Nabiximols ein Cannabinoid zur ergänzenden medikamentösen Therapie der Spastik zugelassen, wenn die o.g. Antispastika keinen ausreichenden Erfolg bringen. Nabiximols, ein oromukosales Spray (1 Hub enthält 2.7 mg Tetrahydrocannabinol, THC und 2,5 mg Cannabidiol, CBD) ist bereits seit mehreren Jahren in den USA zur Therapie neuropathischer Schmerzen bei MS zugelassen.

Nabiximols wurde in mehreren multizentrischen Studien untersucht und führte dabei zu einer signifikanten Verringerung der Spastik [Novotna], die auch in einer Meta-Analyse bestätigt wurde [Wade]. Bei einzelnen Patienten kommt es außerdem zu einer Verringerung neuropathischer Schmerzen und – seltener – auch zur Verbesserung einer neurogenen Blasenstörung. Hervorzuheben ist, dass Nabiximols nicht bei allen Patienten wirksam ist; dies ist jedoch nach 2 Wochen der Therapie erkennbar, so dass es anschließend bei fehlendem Effekt wieder abgesetzt werden kann.

Außerdem ist die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) relativ niedrig, so dass Nabiximols als gut verträglich eingestuft werden kann [Novotna; Wade].

Parenterale medikamentöse Therapie

Für Patienten, die unter Physiotherapie und oraler Medikation keine ausreichende Senkung ihrer Spastik erfahren, kann in Einzelfällen eine parenterale Therapie erfolgen. Hierzu stehen in Deutschland Botulinumtoxin A für die fokale Spastik sowie Baclofen zur intrathekalen Applikation bei ausgeprägter Paraspastik zur Verfügung. Bei letzterer Indikation kann auch – zumindest bei noch begrenzt gehfähigen Patienten – die intrathekale Applikation von Triamcinolon-Acetonid durchgeführt werden.

Botulinumtoxin A ist insbesondere bei einer fokalen Spastik, z.B. bei Adduktorenspastik oder einem Pes equinovarus, indiziert [Hyman]. In mehreren Studien konnte seine Wirksamkeit belegt werden. Komplikationen, insbesondere eine hochgradige Parese der behandelten Muskeln, sind selten.

Die intrathekale Applikation von Baclofen bewirkt eine hohe „Vor-Ort“- Baclofen-Konzentration und ist vor allem bei sehr ausgeprägter Paraspastik der Beine indiziert, besonders dann, wenn die Muskelkraft partiell erhalten ist. Spastik-bedingte Schmerzen werden verringert. Bei sehr stark ausgeprägter Spastik wird der pflegerische Aufwand reduziert, auch können die Patienten besser transferiert und gelagert werden [Jarrett]. Die Nebenwirkungen einer ansonsten oft hohen oralen Baclofen-Dosis treten bei dieser Therapie in den Hintergrund, allerdings können sowohl durch das intrathekale Baclofen selbst Nebenwirkungen wie Bewusstseinsstörungen, Übelkeit oder eine Dysarthrie auftreten. Auch kann es in eher seltenen Fällen zu Infektionen durch die implantierte Pumpe oder auch zu technischen Defekten der Pumpe oder einer Diskonnektion des zuführenden Schlauchs kommen. Eine konsequente Überwachung durch ein erfahrenes Team ist bei dieser Therapie daher unabdingbar.

Die intrathekale Therapie von Triamcinolon-Acetonid wird in einigen Kliniken in Deutschland durchgeführt und kann bei Patienten mit einer durch Spastik bedingten Gangstörung die Mobilität verbessern. Erforderlich sind zumeist 1 bis 3 Injektionen im Abstand weniger Tage via Lumbalpunktion. Die Nebenwirkungen sind gering. Es liegen nur offene, jedoch keine kontrollierten Studien vor [Hoffmann; Abu-Mugheisib].

Zusammenfassung

Die antispastische Therapie bei Multipler Sklerose umfasst heute zahlreiche Behandlungsoptionen von der Physiotherapie über orale Medikamente bis zur parenteralen Applikation von Medikamenten.

Basis sind immer physiotherapeutische Maßnahmen. Bei nicht ausreichender Wirkung kann die Therapie mittels oraler Medikamente ergänzt werden. Hierfür stehen Medikamente zur Verfügung, die zumeist eine gute Wirksamkeit haben, in der täglichen Praxis auf Grund z.T. erheblicher Nebenwirkungen aber häufig nicht ausreichend dosiert werden können: Baclofen, Tizanidin,

Dantrolen, Benzodiazepine, Gabapentin und – seit kurzem – Nabiximols, ein Spray, welches 2 Cannabinoide enthält.

In einigen speziellen Situationen (schwere fokale Spastik, ausgeprägte Paraspastik) können sehr wirksame parenterale Medikamente eingesetzt werden. Deren Einsatz setzt aber sehr spezifische Kenntnisse (Botulinumtoxin A, intrathekales Baclofen, intrathekales Triamcinolon-Acetonid) voraus und ist z.T. mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden (intrathekales Baclofen).

Die medikamentöse Spastiktherapie ist damit nach wie vor unbefriedigend. Durch die Zulassung von Nabiximols ist jedoch eine Verbesserung für diejenigen Patienten eingetreten, die auf dieses Medikament positiv, d.h. mit einer Senkung ihrer Spastik reagieren. Nabiximols kann auch bei Patienten, die mit der üblichen antispastischen Therapie keine ausreichende Besserung ihres Symptoms erzielen, zu einer solchen Besserung führen, invasivere Therapien (s.o.) können hierdurch ggf. vermieden werden. Die Therapie mit Nabiximols kann sehr individuell dosiert werden (bis 12 Hübe/Tag), so dass der Patient selbst auf die Fluktuationen seiner Spastik unmittelbar einwirken kann. Das Risiko von UAW ist außerdem relativ gering.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass Nabiximols in Deutschland (und zahlreichen weiteren europäischen Ländern) zwar inzwischen zugelassen ist, dass aber das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) jüngst einen so genannten Zusatznutzen (im Vergleich zu den etablierten Therapien) auf Grund ausschließlich formal-statistischer Überlegungen verneint hat. Die Entscheidung darüber, ob tatsächlich ein Zusatznutzen vorliegt, wird derzeit vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorbereitet.

Literatur

Abu-Mugheisib M, Benecke R, Zettl UK. Repeated intrathecal triamcinolone acetonide administration in progressive multiple sclerosis: a review. *Mult Scler Int.* 2011; 2011: 21904

Henze T und Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 75 (Suppl 1): S2-S39

Henze T (Hrsg.). *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose.* Stuttgart, Thieme, 2005

Hoffmann V, Schimrigk S, Islamova S, et al. Efficacy and safety of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2003; 211: 81-84

Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2000; 68: 707-712

Jarrett L, Leary SM, Porter B, et al. Managing spasticity in people with multiple sclerosis. A goal-oriented approach to intrathecal baclofen therapy. *Int J MS Care* 2000; serial on-line, December

Novotna A, Mares J, Ratcliffe 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: 1122-1131

Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2002 Aug;8(4):319-29.

Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001332.

Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2004; 10: 417-424

Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (Nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 707-714

Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 1517-1526

Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1664-9