

Schmerzlinderung und Spasmolyse in der MS-Therapie

Indikation für Cannabinoide?

Die Multiple Sklerose (MS) gehört zu den häufigsten neurologischen Leiden, die bei jungen Erwachsenen zu bleibender Invalidität führt. In der Schweiz leiden 8000 bis 10000 Personen an MS. Ursächlich kommt es bei genetisch prädisponierten Individuen zu einer Autoimmunreaktion gegen Bestandteile des zentralen Nervensystems. Da immunmodulierende Behandlungen das chronische Fortschreiten der Behinderung nicht immer verhindern können, ist die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung ein zentrales Anliegen von Betroffenen und Behandelnden in der Langzeitbetreuung. Schmerzhaftes Muskelspasmen stellen dabei eine spezielle Herausforderung dar.

Als Mittel der ersten Wahl in der Basisbehandlung der Spastik bei MS-Patienten gelten die Wirkstoffe Baclofen (Lioresal®), Tizanidin (Sirdalud®) und Gabapentin (Neurontin®). Bei ungenügender Wirkung kann auch Diazepam (Valium®) in Frage kommen. Leider zeigt die klinische Realität, dass auch unter optimalem Einsatz dieser Substanzen oft kein befriedigender Zustand für die Betroffenen erreicht werden kann. Insbesondere kann die wirkungsbedingte muskuläre Schwäche als Nebenwirkung die Geh- oder Stehfähigkeit in ähnlichem Ausmass stören wie die Spastik selbst. Ausgehend von Einzelfallberichten, wonach mit Hanfextrakten sowohl Spastik wie auch Schmerzen vorteilhaft beeinflusst werden könnten, wurden mehrere Studien und Meta-Analysen zu Cannabis-Extrakten in der Behandlung von Schmerzen und Spastik bei MS-Patienten veröffentlicht. In erster Linie ist hier die vom Bundesamt für Gesundheit BAG mitfinanzierte Meta-Analyse (1) erwähnenswert. Deren positive Bewertung und die Möglichkeit, MS-Betroffenen auch in der Schweiz legal Cannabis-haltige Präparate abzugeben, legen eine Übersicht über die nicht unumstrittene Pflanze nahe.

Antispastische und analgetische Wirkungsweise von Nabiximols (Sativex®)?

Nabiximols wird als Sublingualspray angeboten. Der alkoholische Cannabisextrakt enthält die zwei wichtigsten Cannabinoide der Hanfpflanze: Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) im Verhältnis 1:1. Ein Hub enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. THC und CBD beeinflussen die physiologischen Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2 und entfalten an diesen unterschiedliche, zum Teil gegenteilige Wirkungen. Während THC unter anderem muskelrelaxierend und psychoaktiv wirkt, besitzt CBD keine psychoaktiven Eigenschaften, wirkt aber analgetisch, antikonvulsiv und anxiolytisch. Diese Mischung ist sinnvoll, da CBD das psychoaktive und suchtbildende Potential von THC abschwächen kann. CB1-Rezeptoren sind im gesamten Nervensystem präsent und stehen in vielfältiger Wechselwirkung mit zahlreichen Neuro-



Dr. med. Claude Vaney
Méyriez

transmittern und Neuromodulatoren. Konkret liess sich belegen, dass CB1-Rezeptoren via retrograde Hemmung die Freisetzung von Acetylcholin, Dopamin, GABA und anderen Transmittern beeinflussen kann. Die antispastischen Wirkungen beruhen vor allem auf der Modulation der deszendierenden hemmenden Systeme des Rückenmarks (2). CB1-Rezeptoren finden sich auch auf den Schmerzbahnen im Gehirn und im Rückenmark und sind vermutlich an der Cannabinoid-bedingten Analgesie beteiligt.

Wie wirksam ist Nabiximols?

In der erwähnten bisher umfangreichsten Review und Meta-Analyse zum medizinischen Einsatz von Cannabinoiden (1) wurden alle bisher durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien nach dem GRADE- (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-) Prinzip ausgewertet. Zur Spastik lagen 14 Studien vor, davon 11 bei MS (n=2138) und 3 bei Paraplegie (n=142). Alle Studien hatten Placebo-Vergleichsarme. Insgesamt ergeben die Studien einen Vorteil für Nabiximols bei MS-bedingter Spastik. In den drei Studien, welche die globale Änderung an einer visuellen Analogskala (VAS) prüften, ergab sich eine Odds Ratio von 1,44 (44% Verbesserung, 95%-Vertrauensintervall 1,07–1,94). Weiterhin erwähnt die Review, dass Nabiximols die Schlafqualität deutlicher verbessert als das Placebo.

Bezogen auf die Nachbeobachtungen von 3–15 Wochen lautete die GRADE-Beurteilung dieser grossen Analyse «moderate Evidenz» für eine Wirkung bei MS-assoziierter Spastik, gemessen an der Ashworth Spasticity Scale oder an der Gehgeschwindigkeit. Für die strengeren Outcomes «50% Reduktion der Spastik bei einem Follow-up von 6–14 Wochen» sowie dem Parameter «Gesamteindruck» wird die Evidenz als «im geringen Grad vorhanden» beurteilt. Zudem sprechen nicht alle Patienten gleich gut auf Nabiximols an. So prüfte eine Studie gezielt Nabiximols bei Patienten, die in einer Vorlaufphase als «Responder» ermittelt wurden. Responder sind Patienten, bei denen sich nach vierwöchiger Anwendung

die Spastik um mindestens 20% bessert (3). Bei den Respondern, zu denen ca. 50% der jeweils zu behandelnden Patienten gehören, liess sich in den zwölf Folgetherapiewochen noch eine weitere signifikante Verbesserung der Spastik erzielen. Anwendungsbeobachtungen über ein Jahr bestätigten bei Respondern eine anhaltende Wirkung (4).

Welchen Patienten darf Nabiximols verschrieben werden?

Nabiximols wird gemäss Swissmedic zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS zugelassen, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie wie oben erwähnt angesprochen haben und die während des Behandlungsversuchs (üblicherweise vier Wochen) klinisch eine deutliche Verbesserung der Spastik-assoziierten Symptome aufweisen. Hierbei ist der subjektive Eindruck der Patienten entscheidend. Dabei wird Nabiximols oft als zusätzliche Substanz im Sinne einer Add-on-Therapie und nicht obligat als Ersatz der klassischen Spasmolytika im Sinne einer Monotherapie eingesetzt. Ein Score wie die Ashworth-Skala wird zur Beurteilung nicht als ausschlaggebend gefordert, da die hiermit gemessene Tonuserhöhung erwiesenermassen nicht immer mit dem subjektiven Leidensdruck übereinstimmt. Wichtig bei der Beurteilung der Wirksamkeit ist es auch, die Meinung der Angehörigen und Pflegenden einzuholen.

Was sollte bei der Verwendung von Nabiximols besonders beachtet werden?

Nur Responder nach einem vierwöchigen Therapieversuch sollten die Therapie weiterhin erhalten. Wichtig ist eine einschleichende Dosierung, um die Nebenwirkungen zu minimieren. Die Dosis muss variabel für jeden Patienten herausgefunden werden. Bei Schwindel und Benommenheit sollte die Hauptdosis am Abend appliziert werden. Die Maximaldosis von 12 Sprühstössen am Tag (30 mg THC) wird erfahrungsgemäss selten benötigt. Die bisherige Erfahrung zeigt, dass die behandelten Patienten meist mit geringeren Dosen als in Studien beschrieben auskamen und dass es bei Langzeitanwendung nicht zur Dosissteigerung kommt. Swissmedic schätzt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Abhängigkeit als gering ein. Dennoch ist Nabiximols ein Betäubungsmittel mit den entsprechenden Erfordernissen für die Verschreibung. Bei Patienten mit Suchtmittelmissbrauch sollte die Indikation besonders sorgfältig evaluiert werden. Suizidalität, Schwangerschaft und das Vorliegen von psychiatrischen Erkrankungen stellen eine Kontraindikation für Nabiximols dar. Während der Einnahme und bis drei Monate nach Absetzen sollten Patientinnen Massnahmen zur Empfängnisverhütung vorsehen. Kognitive Einbussen können auftreten, und die Fahrtüchtigkeit, besonders unmittelbar nach der Anwendung und zu Therapiebeginn, kann eingeschränkt sein. Zudem muss der Patient eine ärztliche Verordnung bei sich tragen, um sich bei der geltenden Nulltoleranzgrenze ausweisen und sich vor einer Strafverfolgung schützen zu können. Über die eventuell reduzierte Fahr- und gegebenenfalls beeinträchtigte Arbeitsfähigkeit muss der Patient informiert werden.

Mögliche Wechselwirkungen über das Cytochrom-P450-System, das p-Glykoproteinsystem und bei Alkoholgenuß sind zu beachten (5). Obwohl 62 Studien vorliegen, die auch die Nebenwirkungen untersucht haben, liegt bislang noch keine Arbeit zu möglichen

Langzeitnebenwirkungen bei Anwendung von Nabiximols über ein Jahr vor. Insgesamt wird die Verträglichkeit als «gut» eingeschätzt. Nebenwirkungen wurden im bisherigen europäischen Register bei 21% als überwiegend mild und passager eingestuft. Seit Bestehen des Registers 2005, das derzeit Daten zu 45000 Patientenjahren umfasst, mussten keine Anpassungen hinsichtlich der Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen vorgenommen werden. Die letzte behördliche Analyse (2015, UK) bestätigte das bekannte Sicherheitsprofil der Substanz. Ein Schweizer Sativex®-Register ist eingerichtet. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass die in den Schweizer Apotheken aus der Pflanze direkt hergestellten Präparationen zur oralen Einnahme (Cannabisöl und -tinkturen) bisher in keiner Studie berücksichtigt wurden, so dass die Wirksamkeit dieser Präparate im Vergleich nicht schlüssig beurteilbar ist. Immerhin wurde in der bereits erwähnten Übersicht verschiedene Darreichungsformen vom Cannabisextrakt THC miteinander verglichen. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit zwischen der oromukosalen Anwendung in Form des Nabiximols-Sprays, dem inhaliertem THC in Zigarettenform und oral eingenommenem THC in Tablettenform. Bei der oromukosalen Anwendung von Nabiximols ergibt sich zwar eine etwas günstigere Pharmakokinetik und zuverlässigere Resorption als bei oralen Zubereitungen wie THC-Tabletten und Cannabisöl/-tinktur; jedoch kann von einer gleichwertigen Effizienz der oral eingenommenen Präparate ausgegangen werden. Die Resorption von THC wäre bei Inhalation am höchsten, jedoch spricht die Nebenwirkungsrate des Rauchens – das bislang nicht legalisiert ist – deutlich zuungunsten dieser Applikationsform.

Wie ist es mit der Rückerstattung der Behandlungskosten?

Der Tagestherapiepreis, berechnet für 10 mg THC (4 Sprühstösse/d), beträgt für Nabiximols (Sativex®) 8 CHF. Die Kosten für andere in der Schweiz rezeptierbare Cannabispräparate (Dronabinol-Lösung: 10 mg = 17 CHF; Cannabistinktur: 10 mg = 10 CHF und Cannabisöl: 10 mg = 16 CHF) liegen zum Teil deutlich höher (6). Da weder die erwähnten Cannabispräparate noch Sativex® auf der Arzneimittelliste mit Tarif (ALT) figuriert, werden diese Substanzen nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) übernommen. In der Praxis hat es sich bewährt, den Patienten die erste Packung selber bezahlen zu lassen, und wenn die Substanz wirkt, eine meist erfolgreiche Rückerstattung bei der Krankenkasse zu beantragen. Der Verfasser dieses Artikels hat damit gute Erfahrungen gesammelt.

Gibt es kritische Stimmen zum Einsatz von Nabiximols (Sativex®) in dieser Indikation?

Das englische Institute for Health and Care Excellence «NICE» hat 2015 eine «do/not do»-Empfehlung für den Einsatz von Nabiximols in der Behandlung der MS herausgegeben mit der Begründung, dass diese Therapieform nicht kosteneffektiv sei (7). Eine Meta-Analyse über den Einsatz von Cannabisprodukten bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen kam zum Schluss, dass bei MS eine geringe Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden könne (8), eine andere Auswertung von 26 randomisierten Studien kam zum Schluss, dass Cannabinoide nicht in der Lage seien, Schmerzen und Spastik bei MS zu reduzieren, aber sehr wohl häufig Nebenwirkungen verursachen (9). Diese Stimmen

mahnen zu wohlüberlegtem Einsatz dieser Substanzen bei therapie-refraktären Verläufen trotz optimaler Ausdosierung der konventionellen Medikamente und legen nahe, alle «pro und cons» ausgiebig mit potentiellen Patienten zu besprechen. Gerade unter Beachtung dieser Hinweise hat der Autor in einer Vielzahl von Fällen verzweifelten Menschen mit Cannabinoiden helfen können, wobei zu diskutieren bleibt, ob andere Extrakte oder gar die ganze Pflanze mit ihrem komplexen Gemisch von Cannabinoiden nicht noch mehr therapeutisches Potential hätten und kostengünstiger wären und damit kosteneffektiv sein könnten.

Dr. med. Claude Vaney

Neurologie FMH, LA Klinik für Rehabilitation/Akutgeriatrie
HFR Meyriez-Murten, Chemin du Village 15, 3280 Méryriez
Claude.Vaney@h-fr.ch

+ **Interessenskonflikt:** Claude Vaney hat von der Firma Almirall Referentenhonorare erhalten. Er ist Vorstandmitglied und Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Schweizerischen MS-Gesellschaft.

Literatur:

1. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical use. A systematic review and meta-analysis. *J Amer Med Ass.* 2015;313:2456–73.
2. Pryce G, Baker D. Potential Control of Multiple Sclerosis by Cannabis and the Endocannabinoid System. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets.* 2012;11,624–41.

Take-Home Message

- ◆ Cannabinoide sind keine Panazee es ist lediglich eine sinnvolle add-on Medikation, wenn die andern Substanzen nicht genügend wirken ...
- ◆ Einräumend muss gesagt werden, dass nur 50% der Patienten gut auf die Substanz ansprechen
- ◆ Leider wurde die Mehrheit der publizierten Studien mit Sativex gemacht und es bleibt offen, ob die ganze Pflanze mit den vielen andern Cannabinoiden, die sind enthält, nicht noch mehr therapeutisches Potential in sich verbirgt.

3. 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 Sep;18(9):1122–31.
4. Flachenecker P, Henze T, Zettl U. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *European Neurology.* 2014;72:95–102.
5. Lorenzini K, Broers B, Lalive PH, et al. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques. Aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse.* 2015;11:1290–4.
6. Vaney C. Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques: possibilités et limites. *Rev Med Suisse.* 2015;11:312–4.
7. www.nice.org.uk/guidance/CG186
8. Meza R et al.: Are cannabinoids effective in multiple sclerosis? *Medwave.* 2017 Mar 10;17(Suppl1):e6865.
9. Goldenberg M et al.: The impact of cannabis and cannabinoids for medical conditions on health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2017 May 1;174:80-90

medrxiv