

Muskelkrämpfe bei Multipler Sklerose

Cannabinoide in der MS-Therapie

Claude Vaney

Berner Klinik Montana, Crans-Montana

Warum noch eine Publikation über Cannabis bei MS?

«Gute Belege bestehen für die Wirksamkeit von Cannabis bei der Behandlung von chronischen oder durch Krebs verursachten Schmerzen, sowie bei Muskelkrämpfen infolge Multipler Sklerose», schrieb vor Kurzem das Bundesamt für Gesundheit (BAG) anlässlich der Publikation der grossen von diesem Amt mitfinanzierten Metaanalyse [1]. Diese positive Bewertung und die Möglichkeit, MS-Betroffenen auch in der Schweiz legal Cannabis-haltige Präparate abzugeben, rechtfertigen einen erneuten Artikel über die nicht unumstrittene Pflanze.

Warum bietet sich Cannabis zur symptomatischen Behandlung der MS an?

Die Multiple Sklerose (MS) ist in unseren Breiten das häufigste neurologische Leiden, das bei jungen Erwachsenen zur bleibenden Invalidität führt. In der Schweiz leiden 8000 bis 10 000 Personen an MS. Die genaue Ursache der Krankheit ist noch unbekannt. Vermutlich kommt es bei genetisch prädisponierten Individuen zu einer Autoimmunreaktion gegen Bestandteile des zentralen Nervensystems. Zumal die immunmodulierenden Behandlungen das chronische Fortschreiten der Behinderung nicht verhindern können, ist es in der Langzeitbetreuung der MS-Betroffenen ein zentrales Anliegen, durch Symptomlinderung die Lebensqualität zu verbessern. Schmerzhaftes Muskelspasmen sind hierbei eine spezielle Herausforderung, in deren Behandlung der seit einem Jahr zugelassene Cannabisextrakt Nabiximols (Sativex®) eine lohnende Option darstellt.

Wie und wo übt Nabiximols antispastische und analgetische Eigenschaften aus?

Nabiximols wird als Sublingualspray vermarktet. 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 Cannabinoidrezeptoren 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 (es ist

daher kein Betäubungsmittel wie THC), wirkt aber analgetisch, antikonvulsiv, neuroprotektiv und anxiolytisch. Diese Mischung hat sich bewährt, da CBD das psychoaktive und suchtbildende Potential von THC abschwächen kann.

CB1-Rezeptoren sind im gesamten zentralen und peripheren Nervensystem präsent und stehen in vielfältiger Wechselwirkung mit zahlreichen Neurotransmittern 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 Cannabinoidbedingten Analgesie beteiligt. Kleine, nicht psychoaktive THC-Dosen sollen genügen, um in Kombination mit Opiaten synergistisch eine schmerzlindernde Wirkung zu entfalten. Opiate und Cannabinoide lassen sich gut kombinieren, zumal sie nicht die gleichen Rezep-

Schmerzhafte Muskelspasmen sind bei MS eine spezielle Herausforderung.

toren besetzen. Cannabis unterbindet die opiatinduzierte Übelkeit und den Brechreiz und führt zur Wirkungsverstärkung, so dass die Opiatdosis gesenkt werden kann.

Wie wirksam ist Nabiximols?

In der erwähnten bisher umfangreichsten Review und Metaanalyse 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-korrelierter 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-assoziiierter 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 «Responders» ermittelt wurden. Responder sind Patienten, bei

Anwendungsbeobachtungen über ein Jahr bestätigen bei Respondern eine anhaltende Wirkung.

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 Folgetherapie-wochen 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 angesprochen haben und die während des Behandlungsversuchs (üblicherweise vier Wochen) klinisch eine deutliche Verbesserung der Spastik-assoziierten Symptome erkennen lassen. Hierbei ist der subjektive Eindruck der Patienten entscheidend. Ein Score wie die Ashworth-Skala wird nicht als ausschlaggebend gesehen, weil die hier 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.

Neben der begleitenden Physiotherapie werden meist initial Muskelrelaxantien wie Tizanidin (*Sirdalud*®) und Baclofen (*Lioresal*®) zur Behandlung der Spastik eingesetzt. Als Nebenwirkung führen sie jedoch wirkungsbedingt zu muskulärer Schwäche, welche die Geh- oder Stehfähigkeit ähnlich stören können wie die Spastik. Nabiximols bzw. Cannabinoiden wird diese Nebenwir-

kung eher weniger zugeschrieben. Verbessert die als Erstbehandlung empfohlene medikamentöse Therapie die Spastik nicht ausreichend, kann *Sativex*® als Add-on-Therapie eingesetzt werden. Einige Anwender verordnen *Sativex*® zum Beispiel bei Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit der Vortherapie auch als Monotherapie.

Was sollte bei der Verwendung von Nabiximols besonders beachtet werden?

Nach einem Therapieversuch von etwa vier Wochen sollten nur Responder die weitere Therapie 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 erreicht.

Die bisherige Erfahrung zeigt, dass die behandelten Patienten meist geringere Dosen als in Studien benötigen 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. 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 Alkoholenuss 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 45 000 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. Die Abklärungen mit den Ethikkommissionen laufen in einigen Kantonen noch.

In der bereits erwähnten Review wurden verschiedene Darreichungsformen vom Cannabisextrakt THC mit-

Die Verträglichkeit wird als gut, die unerwünschten Wirkungen werden als überwiegend mild und passager eingestuft.

einander verglichen. Allerdings wurden die in den Schweizer Apotheken aus der Pflanze direkt hergestellten oralen Präparationen zur oralen Einnahme (Cannabisöl und -tinkturen) bisher in keiner Studie berücksichtigt, so dass die Wirksamkeit dieser Präparate im Vergleich nicht schlüssig beurteilbar ist. In der Review fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit zwischen der oromukosalen Anwendung in Form des Nabiximols-Spray, dem inhalierendem 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.

Disclosure statement

Claude Vaney hat von der Firma Almirall Referentenhonorare erhalten.

Literatur

- 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.
- Pryce G, Baker D. Potential Control of Multiple Sclerosis by Cannabis and the Endocannabinoid System. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets.* 2012;11,624–41.
- 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.
- 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.
- Lorenzini K, Broers B, Lalive PH, et al. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques. Aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse.* 2015;11:1290–4.
- Vaney C. Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques: possibilités et limites. *Rev Med Suisse.* 2015;11:312–4.

Korrespondenz:
Dr. med. Claude Vaney
Berner Klinik Montana
Impasse Palace Bellevue 1
CH-3963 Crans-Montana
Claude.Vaney[at]
bernerklinik.ch