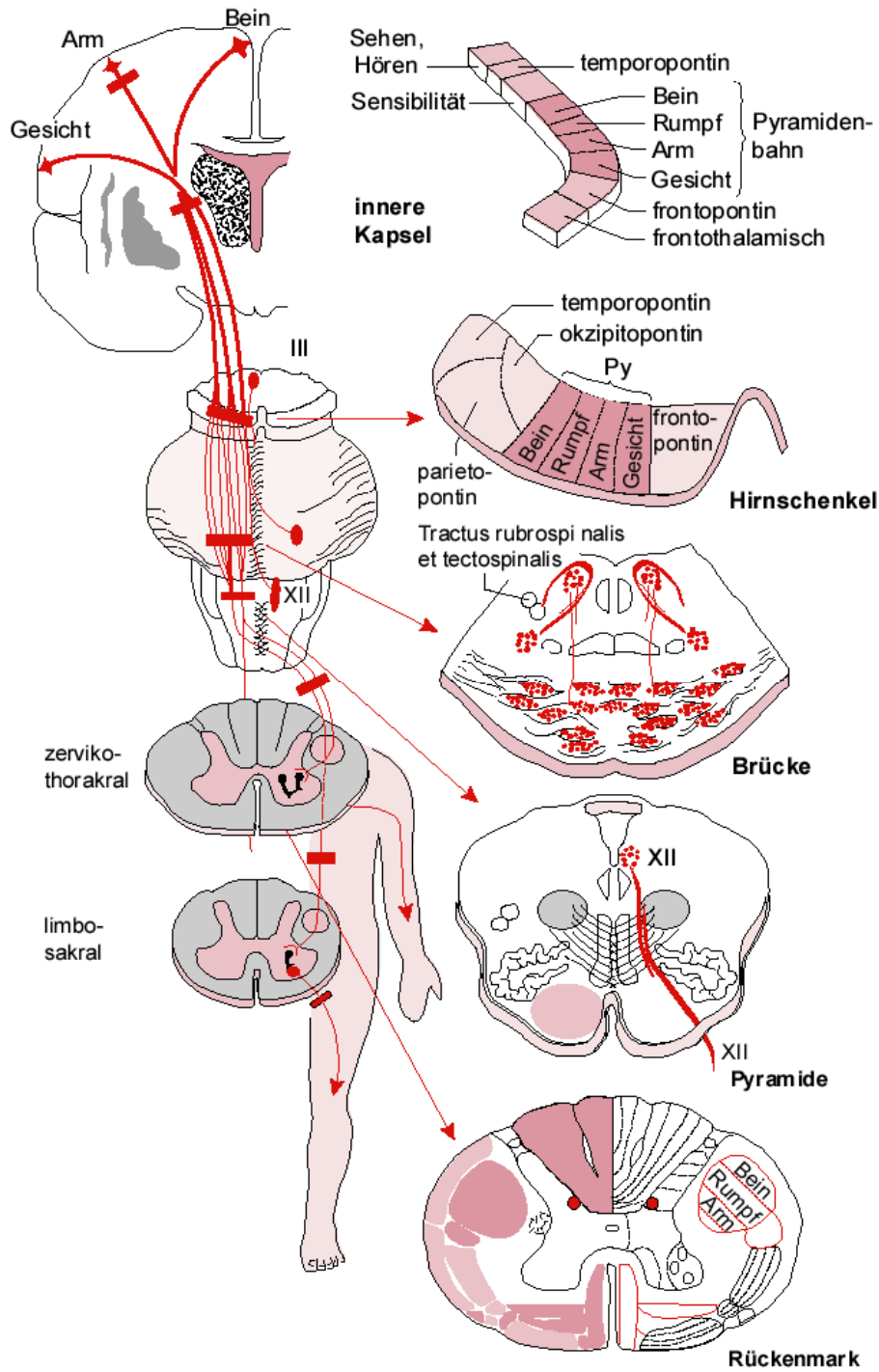

Medikamente bei HSP

Sven Klimpe
Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie

Übersicht

- Was ist Spastik?
- Medikamente zur Behandlung verschiedener Beschwerden bei HSP:
 - Spastik
 - Blasenstörung
 - Schmerzen
 - restless-legs Syndrom
 - Depression



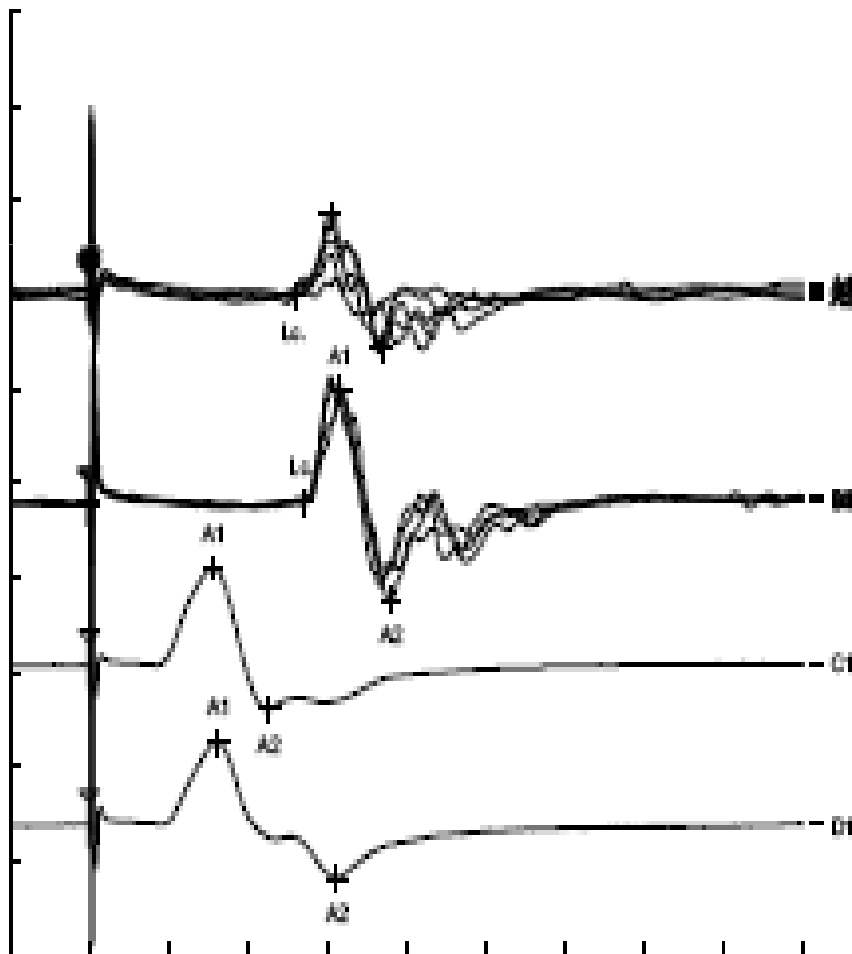
Motorische Bahn

Warum Spastik bei der HSP?

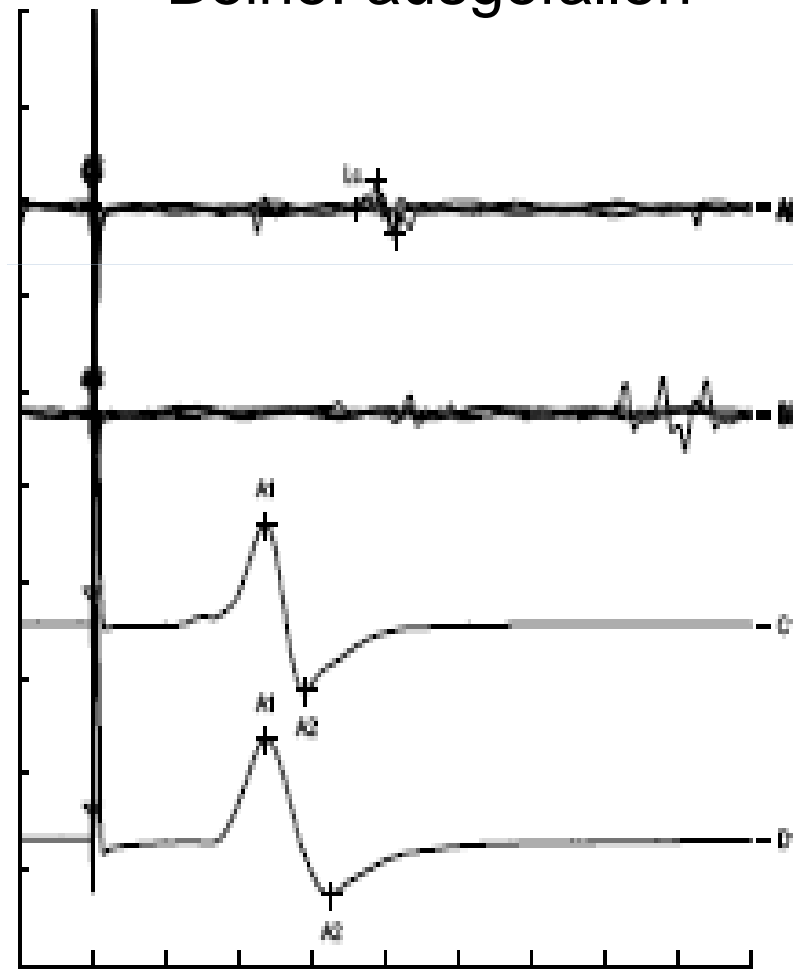
- Funktionsverlust der motorischen Nervenbahnen im Rückenmark → Atrophie der Pyramidenbahn
- Motorische Nerven sind lange Nerven (bis 1 Meter!)
 - Zellstabilität
 - Energie
 - Stoffwechsel
- Je länger die Nerven, um so empfindlicher für Funktionsstörungen → Beine mehr betroffen als Arme
- Bekannte Gene:
 - SPG3 und SPG4: Mikrotubuli („Zellstrassen“)
 - SPG7: Energiestoffwechsel
 - SPG10: Transport

MEP / Transkranielle Magnetstimulation

Arme: Normalbefund



Beine: ausgefallen



Rückenmarks-Atrophie

- **Krabbe 1997:**
Brustmark verschmälert bei 16 Patienten
- **Hedera 2005:**
Hals- und Brustmark bei 13 Patienten verschmälert
- **Sperfeld und Kassubek 2005:**
Hals- und Brustmark bei 30 Patienten verschmälert



Spastik und deren Folgen

- Spastik entsteht durch eine Pyramidenbahnläsion
 - verminderte Innervation der Muskeln → Lähmung
 - verminderte Hemmung auf Rückenmarksebene → Reflexsteigerung
 - Dauerhafte, tonische Steigerung der Muskelspannung
 - Veränderungen in Muskeln und Sehnen → Kontrakturen
- Weitere Folgen der Spastik:
 - Gangstörung
 - Blasenstörung, Mastdarmstörung
 - Muskel- / Gelenkschmerzen
 - Restless-Legs Syndrom

Medikamentöse Spastiktherapie

- Baclofen (Lioresal)
- Tizanidin (Sirdalud)
- Tolperison (Viveo)
- Botox
- Hanf / Cannabis Präparate
- Antiepileptika
- Tetrazepam (Musaril)

Baclofen

- GABA-B Agonist
- GABA: „hemmender“ Botenstoff im Nervensystem
- Baclofen verstärkt Wirkung von GABA-Nerven, so dass die absteigende Hemmung im Rückenmark effektiver wird
- Wirkung:
 - Vermindert Spastik und einschießende Spastiken
- Dosierung:
 - 5-60mg am Tag
 - Bei nächtlich einschießender Spastik: 10-15mg zur Nacht
- Nebenwirkungen:
 - Müdigkeit
 - Schwindel
 - Muskelschwäche
 - Blasenstörung

Intrathekales Baclofen: „Baclofen – Pumpe“

- Dauerhafte Verabreichung von Baclofen über Katheter in Rückenmarkskanal
- Dosis um den Faktor 1000 niedriger als in Tablettenform
- Keine Nebenwirkungen bzgl. Schwindel, Müdigkeit etc.
- Wirkt lokal auf das Rückenmark / Nervenwurzeln → Wirkung auf Beine beschränkt
- Positiver Effekt auf starke, auch einschließende Spastik, Hygiene erleichtert
- Nebenwirkungen:
 - v.a. Dosisabhängig
 - Schwäche der Beine
 - Blasenstörung
 - Infektion der Pumpe

Baclofen-Pumpe: Studienlage

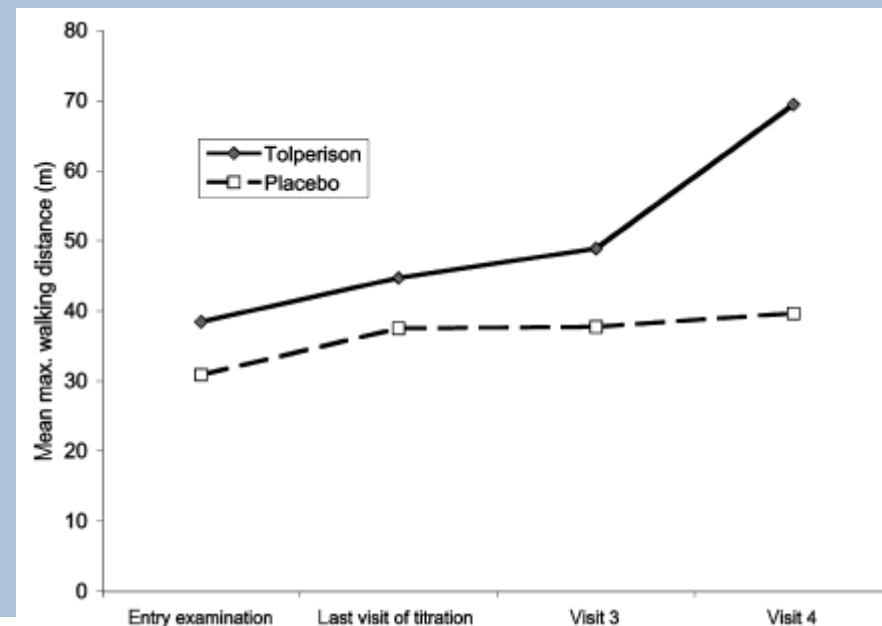
- Sehr viele Studien zu Pumpe und infantiler Zerebralparese und traumatischer Querschnitt
- Bei HSP: Studie von Dr. Klebe, Kiel
 - Ca. 50% profitieren von einer Testung: 1x Injektion von Baclofen
 - Nach Implantation profitieren nicht alle Patienten dauerhaft
 - Gangbild wird flüssiger

Tizanidin (Sirdalud)

- Zentraler Alpha-2 Rezeptor Agonist
- Muskelrelaxanz mit Wirkung im Rückenmark
- Wirkung und Verträglichkeit mit Baclofen vergleichbar
- Kann auch mit Baclofen kombiniert werden, da Wirkmechanismus verschieden
- Dosis- 2-4mg 1-3x / Tag
- Nebenwirkungen:
 - Müdigkeit
 - Schwindel
 - Schlafstörungen

Tolperison (Mydocalm, Viveo)

- Verwandt mit Lidocain („Zahnarzt“), Membranstabilisierender Effekt
- Früher als Mydocalm in einer Dosis von 50mg / Tablette, jetzt als Viveo mit 150mg/ Tablette
- Dosis: 150-450mg/ Tag
- Gute Wirksamkeit bei Spastik nach Schlaganfall, kaum Sedierung
- Nebenwirkungen:
 - Schwindel, Zittern
 - Herzklopfen, Blutdruckabfall
 - Mundtrockenheit, Übelkeit,
 - Allergische Reaktion
 - Schwäche, Schläfrigkeit



Botox

- Hemmt die Neuromuskuläre Übertragung am Muskel irreversibel
- Bei HSP sinnvoll für Adduktoren und Wadenmuskeln
- Wirkdauer: 3 Monate (Rezeptoren sind neu gebildet)
- Hecht et al. 2008:
 - 19 Patienten mit HSP
 - Alle mit reduzierter Spastik
 - 58% mit subjektiver Verbesserung der Gehfähigkeit
 - Weniger Stürze
 - Nebenwirkungen:
 - Wenige
 - Zu starke Muskelschwäche, kann durch Dosisreduktion vermieden werden

Cannabinoide (Hanfpräparate)

- Dronabinol als synthetisches THC hat widersprüchliche Ergebnisse
- Neues Medikament: Sativex®: THC und Cannabidiol (CBD) als Mundspray, nicht künstlich sondern Pflanzenextrakt
 - In Kanada zugelassen in Tumorthherapie
 - Collin et al., Neurol. Research 2010:
 - Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie an 337 MS-Patienten mit Spastik
 - Verbesserung in Spastik, 10m Gehstrecke und subj. Behandlungserfolg nach 3 Monaten
 - Effekt nicht dramatisch
 - Schmerzen auch gebessert

Antiepileptika: Pregabalin (Lyrica) und Gabapentin

- Calcium-Kanal Blocker zur Behandlung von Epilepsie
- Lyrica: Dosis 75-300mg / Tag
- Studie an 22 Patienten, Standardtherapie ohne Effekt
 - 12 / 22 mit guter Reduktion der Spastik
 - 9 / 22 nahem Lyrica weiter ein
 - 8 / 22 mit starken Nebenwirkungen
 - 5 / 22 ohne jeglichen Effekt
- Gabapentin (Neurontin)
 - 300-900mg 3x / Tag
 - Mind. 3 Studien bei Spastik und MS, ALS, Trauma
 - Gute subjektive Wirkung in Bezug auf Spastik und Schmerzen
 - Kein Effekt auf neurologisches Defizit

Blasenstörung bei HSP

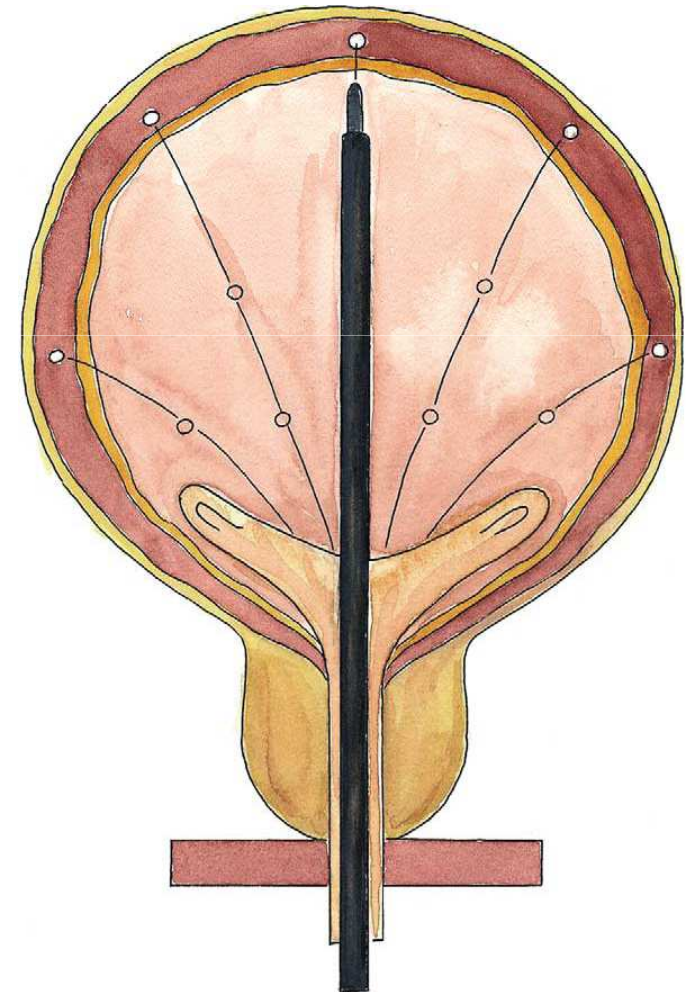
- Studie in Estland (Braschinsky et al., JNNP 2009)
- 49 Patienten mit HSP (30 Männer, 19 Frauen)
- Kein Unterschied zwischen pure und complicated HSP
- 78% mit Blasenstörung verschiedener Art:
 - *Inkontinenz (69%)*
 - *verzögerte Blasenentleerung (59%),*
 - *erhöhte Entleerungsfrequenz (55%)*
 - *starker Harndrang (51%)*
 - *inkomplette Blasenentleerung (37%).*
 - *Oft Kombination der Symptome*
 - *erhöhte Entleerungsfrequenz häufig bei Frauen.*

Typen der Blasenstörung

- **Detrusor-Hyperaktivität:**
häufiger Harndrang, auch nachts, mit / ohne Inkontinenz:
 - Vesikur®) 5-10mg 1xtgl.
 - Tolterodin (z.B. Detrusitol®) 2x2mg
 - Trospiumchlorid (z.B. Spasmex®) 2-3 x 2-3 Tabl. 30-45 mg
 - Oxybutinin (Dridase®) 2-3 x 2,5-5 mg
- **Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD),**
Blasenmuskel und Sphinkter kontrahieren gleichzeitig
 - häufiger Harndrang mit verzögertem Miktionsbeginn / Harnverhalt auf Toilette, oft mit Restharn
 - Baclofen
 - Tamsulosin (Alna)

Botox bei Blasenstörung

- Kann bei beiden Formen der Blasenstörung angewandt werden
- Bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie eher Behandlung des Schließmuskels
- Bei Detrusor-Hyperaktivität: eher in den Blasenmuskel



Schmerzen bei HSP

- Die meisten Schmerzen sind muskulär, meist im unteren Rücken
- Auch Gelenkschmerzen
- Selten „Nervenschmerzen“: Brennen, Kribbeln
- Durch Fehlbelastung der Gelenke und Muskelverspannung ausgelöst
- „klassische“ Schmerzmittel (Aspirin, Ibuprofen, Voltaren) haben dauerhaft Nebenwirkungen und haben keinen deutlichen Effekt
- Beste Therapie ist Krankengymnastik und regelmäßige körperliche Aktivität (Walken, Motomed, Schwimmen)
- Mittel gegen Spastik helfen auch gegen die Schmerzen

Behandlung der Schmerzen

- Medikamente der Schmerztherapie:
 - Trizyklische Antidepressiva
 - SNRI (Duloxetin=Cymbalta) oder Venlafaxin (Trevilor)
 - Opiate ohne Effekt

Depression

- Häufigkeit bei HSP unklar
- Eine Studie: 44% mit milder und 13% mit moderater Depression
- Sehr individuelle Problematik
- Ist eine „reaktive“ Depression, d.h. es hat nichts mit der Krankheit an sich zu tun, sondern ist eine Folge
- Psychotherapie oder Medikamentöse Therapie:
 - Gut verträglich und wirksam sind neue Medikamente wie Cymbalta und Trevilor
 - Haben auch einen schmerzhemmenden und evtl. sogar Spastikmindernden Effekt
 - Cymbalta: Beginn mit 30mg, dann 60-90mg
 - Trevilor: Beginn mit 37,5 oder 75mg, dann bis 150mg / Tag

Restless legs Syndrom: „unruhige Beine“

- Unangenehmes Gefühl in den Beinen bei Ruhe, v.a. nachts
- Unstillbarer Bewegungsdrang
- Besserung durch Bewegung und Aufstehen / Gehen → Schlafstörung
- 11% der Bevölkerung, 20-35% bei neurologischen Erkrankungen (MS, Ataxie)
- Studie von Dr. Kassubek: 27 / 59 HSP-Patienten hatten RLS!
- Therapie mit L-DOPA (Restex) oder Dopaminagonisten in niedriger Dosis effektiv

Zusammenfassung

- Die Behandlung mit Medikamenten kann die Beschwerden durch HSP lindern
- Medikamente gegen Spastik sind oft von vielen Nebenwirkungen begleitet und helfen zu wenig
- Botox ist für die Therapie nicht zugelassen und muss im Einzelfall genehmigt werden, die Wirkung ist unterschiedlich
- Eine Blasenstörung sollte urologisch untersucht werden und je nach Befund eine Therapie empfohlen werden
- Medikamente sind sinnvoll in Kombination mit neurophysiologischer KG
- Grundlage der Therapie ist neurophysiologische KG und körperliche Aktivität – falls möglich