

# „Symptomatische Therapie“- Mit neuen Mitteln die Gehfähigkeit verbessern

---

*6. Buchholzer Multiple Sklerose Forum am 23.  
Juni 2012*

*Dr. Helle Hartwig – OÄ MS-Ambulanz  
Krankenhaus Buchholz*

# Inhalt



- Symptome der MS
- Bewertung der Gehfähigkeit
- Medikamentöse Therapie motorischer Symptome
- Fampridin PR (Fampyra®)

# Symptome der MS

## Neurologische und neuropsychiatrische Symptome wie z.B.

- Fatigue
- Sensibilitätsstörungen
- Visuelle Funktionsstörungen
- Blasenstörungen
- Sexuelle Funktionsstörungen
- Gedächtnisleistungsstörungen

## ***MOTORISCHE STÖRUNGEN***

# Symptome der MS

## **EDSS (expanded disability status scale):**

- Eine von J.F. Kurtzke entwickelte Leistungsskala, die Auskunft über den Schweregrad der Behinderung bei Multipler Sklerose-Patienten gibt.
- Derzeit die am weitesten verbreitete Skala für klinische Verlaufsbeobachtungen und Therapiestudien

# Symptome der MS

## **EDSS (expanded disability status scale):**

Folgenden funktionelle Systeme werden bewertet:

- Pyramidenbahn, z.B. Lähmungen
- Kleinhirn, z.B. Ataxie, Tremor
- Hirnstamm, z.B. Sprach/Schluckstörungen
- Sensorium, z.B. Verminderung des Berührungssinns
- Blasen-und Mastdarmfunktionsstörung, z.B. Inkontinenz
- Sehfunktionen, z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld
- Zerebrale Funktionen, z.B. Wesensänderung, Demenz

# Symptome der MS



# Symptome der MS

## EDSS (expanded disability status scale):

Die Gehfähigkeit nimmt in der Skala einen maßgeblichen Raum ein  
Skala von 0 bis 10 (Tod infolge der MS),

- 0 bis 3,5: definiert über die einzelnen genannten Funktionsscores
- **4,0 bis 7,0 : definiert über die Gehfähigkeit ( 4,0: Gehfähigkeit ohne Hilfe und Rast für mindestens 500m; 7,0: Unfähigkeit, mehr als 5m ohne Hilfe zu gehen, weitgehend an den Rollstuhl gebunden, bewegt den Rollstuhl selbst, transferiert ohne Hilfe)**
- 7,5 bis 8,5 definiert über die Armfähigkeit
- 9,0-9,5 bulbäre Funktionen

# Symptome der MS

- Häufig zeigt sich schon früh bei der MS eine rasche Ermüdbarkeit der Muskulatur und ein Schweregefühl besonders der Beine
- Daraus resultieren dann Beschwerden wie Gangunsicherheit mit Stolpern, später evtl. deutliche Gangstörungen mit breitbasigem, ausfahrendem Gangbild
- Mit zu den häufigsten Mobilitätseinschränkungen der MS gehören Einschränkungen der Gehfähigkeit
- Innerhalb von 15 Jahren nach Diagnosestellung benötigen fast 50% der MS-Patienten Unterstützung beim Gehen und 70% der MS-Patienten mit Gehbehinderung geben an, daß dieses der belastendste Aspekt ihrer Erkrankung ist.



# Bewertung der Gehfähigkeit

- 6-Minuten-Gehtest
- 2-Minuten-Gehtest
- 100-Meter-Gehtest
- Six Spot Step Test
- Timed Up and Go Test
- Maximale Gehstrecke
- ***Timed 25-Foot Walk Test***
- Berg Balance Skala
- Ambulation Index
- Pedometer/Accelerometer

Hoogervorst EL et al. Mult Scler 2004; 10: 55-60

Kaufman M et al. Mult Scler 2000; 6:286-90.

Kragt JJ et al. Mult Scler 2006; 12:594-8

Schwid SR et al. Neurology 2002; 58:1294-6.

van Winsen LM et al. Mult Scler 2010; 14:604-10.

# Bewertung der Gehfähigkeit

## Der Timed 25-Foot Walk (T25FW) als Maßstab der Gehfunktion bei MS

### Standardtest

- Bewertung des Schweregrads der MS-assoziierten Behinderung im Hinblick auf die Gehfunktion unabhängig vom Stadium der Erkrankung

### Belegte methodische Vorteile:

- Validierter Test der Gehfähigkeit bei MS
- Gilt als einer der sensitivsten und am besten reproduzierbaren Instrumente zur Messung der Gehfähigkeit
- Erfasst ein breites Spektrum an Gehfähigkeitsgraden, auch bei Patienten die dauerhaft auf Gehhilfen angewiesen sind.

# Medikamentöse Therapie motorischer Symptome

Die Gehfähigkeit bei der MS ist meist durch verschiedene Symptome gleichzeitig eingeschränkt wie z.B. Spastizität, Krämpfe, Tremor und Ataxie.

Daher werden unterschiedliche medikamentöse Therapien verordnet:

- Spasmolytika (Baclofen (Lioresal®), Tizanidin (Sirdalud®), Tolperison (Mydocalm®) entspannen übermäßig verkrampfte Muskeln und verbessern die Kraft und Bewegungsfreiheit
- Antiepileptika (Gabapentin) zur Therapie vor allem der tonischen Spastik und der damit verbundenen Schmerzen
- Betablocker und Botulinumtoxin zur Behandlung des Tremors
- Amantadin zur Behandlung der Fatigue

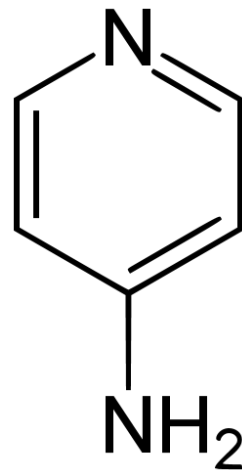
# Fampridin PR = Fampyra®

- Die aktive Komponente lautet 4-Aminopyridin (4AP),  
Freiname: Fampridin
- Anfang der 80er bis Mitte der 90er getestet als unretardierte Form; damals positive Effekte auf die Gehfunktion festgestellt
- Wegen der Nebenwirkung Krampfanfälle bei hohem Serumspiegel, wurde die retardierte Form entwickelt, also ein Präparat mit verlängerter Freisetzung, die gewährleistet, daß ein stabiler und wirksamer 4-AP-Plasmaspiegel innerhalb eines engen therapeutischen Bereiches erreicht wird (*PR= prolonged release*)
- Seit 2010 in den USA zugelassen (*Ampyra®*), seit Juli 2011 bei uns (Firma *Biogen Idec*)

# Fampridin PR (Fampyra®)

- 4-Aminopyridin; C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>; Molekulargewicht 94 Da
- Erster Wirkstoff seiner Klasse
- Selektiver Inhibitor spannungsabhängiger neuronaler Kaliumkanäle (4-Aminopyridin oder 4-AP)
- Verbessert die Leitfähigkeit demyelinisierter Axone

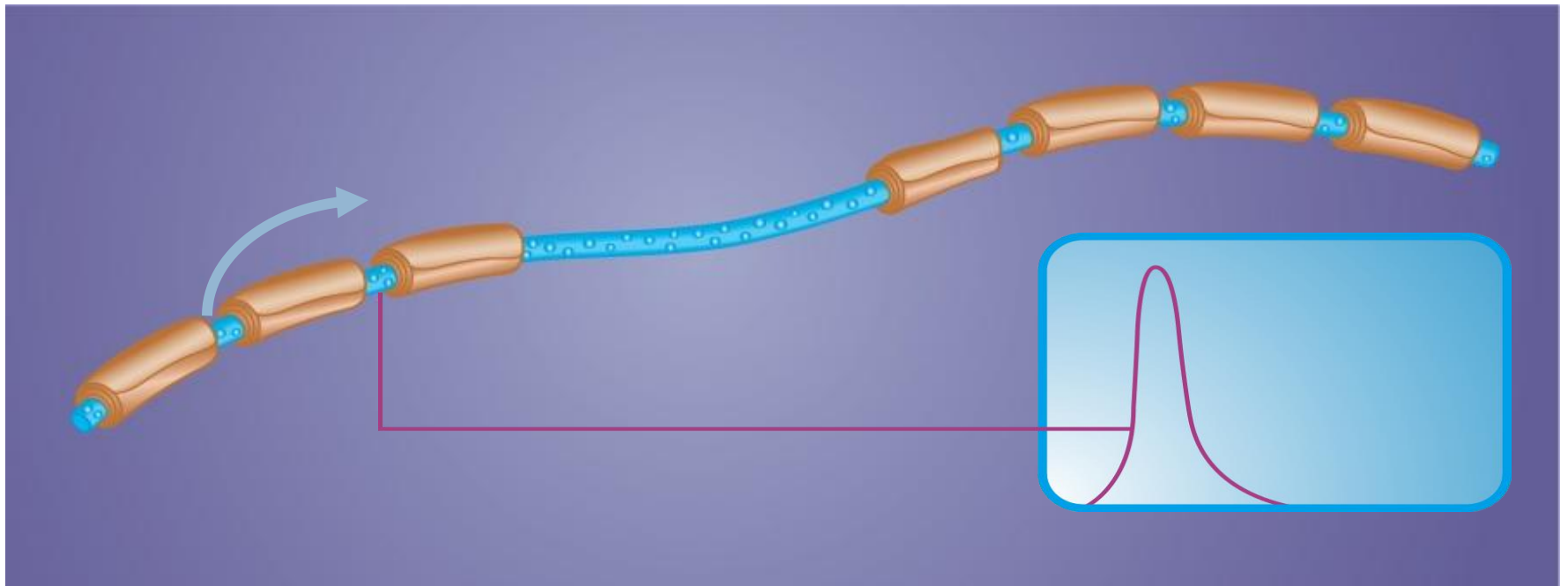
*4-Aminopyridin*



# Fampridin PR (Fampyra®)

Axon (blau: Nervenzellfortsatz)

Myelin (braun: Isolierung)



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Wirkmechanismus - ein Exkurs in die Neurophysiologie:

- Myelin ist ein isolierendes Gewebe, welches die Nervenaxone umhüllt und für die Reizweiterleitung eine entscheidende Rolle spielt
- Die Weiterleitung solcher Reize (Nervenimpulse) erfolgt über sogenannte Aktionspotentiale . Das sind kurzzeitige Potentialänderungen, in diesem Fall von Nervenzellen, die den Grundprozess der Erregung einer Nervenzelle darstellen
- Das Aktionspotential beginnt mit einer Depolarisation, bei der Natriumionen durch Natriumkanäle in das Zellinnere strömen
- In der anschließenden Repolarisation strömen Kaliumionen durch Kaliumkanäle wieder aus.

# Fampridin PR (Fampyra®)

- Die elektrischen Impulse breiten sich mit hoher Geschwindigkeit entlang der myelinisierten Axone aus, in markhaltigen Nervenfasern sprungartig an den Ranvier'schen Schnürringen;
- Nur wegen der isolierenden Wirkung des Myelins können hier Ionen fließen; nur dort kann eine Depolarisation stattfinden und ein neues Aktionspotential aufgebaut werden, die Strecke dazwischen, das Internodium, wird überwunden, was eine schnelle Erregungsleitgeschwindigkeit bewirkt



# Fampridin PR (Fampyra®)

## **Bei der MS wird die Myelinschicht beschädigt: Demyelinisierung**

- Die Demyelinisierung führt dazu, dass Kaliumkanäle der Axonmembran freigelegt werden, was dazu führt, dass Kalium aus dem Zellinneren unkontrolliert verloren geht und damit zu einer Abschwächung des Aktionspotentials führt. Als Folge kann die Weiterleitung der Nervenimpulse verzögert oder sogar aufgehoben sein, was u.a. eine Beeinträchtigung der Motorik bedeutet.

# Fampridin PR (Fampyra®)

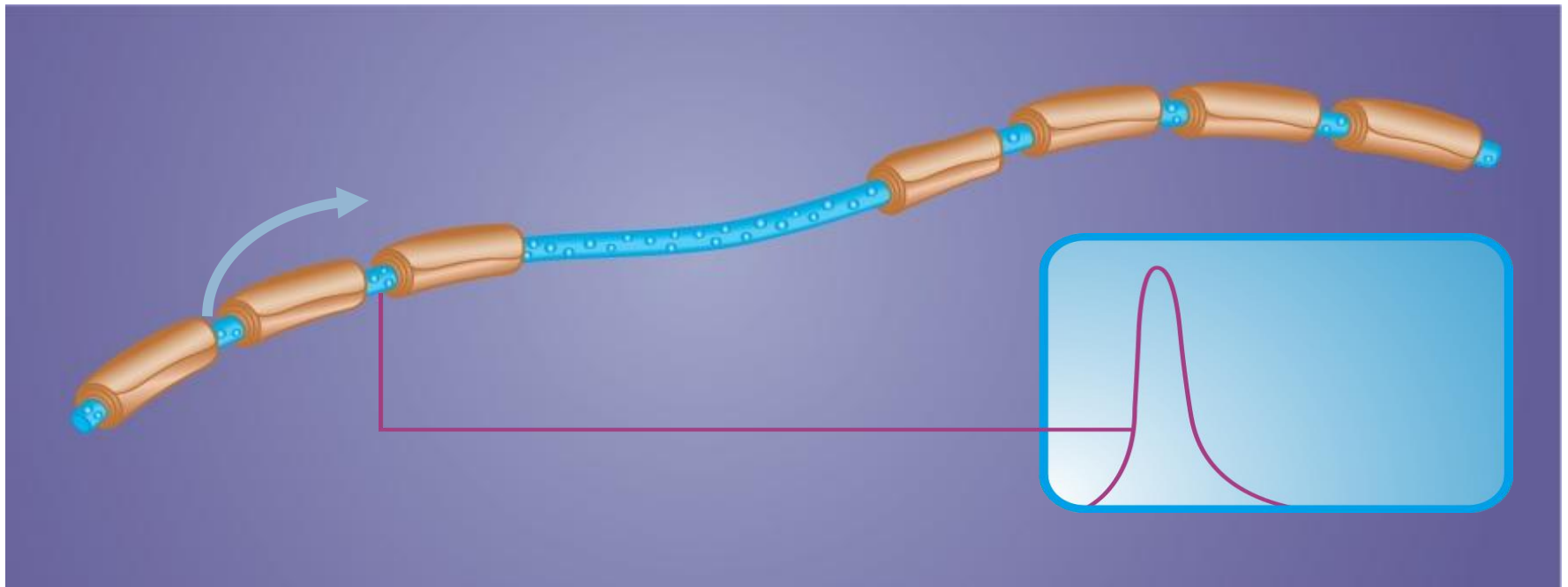
## **Fampridin blockiert intrazellulär die freiliegenden Kaliumkanäle an demyelinisierten Axonen und...**

- stellt das physiologische Membranpotential wieder her
- steigert die Ausbreitung des Aktionspotentials
- verbessert die Erregungsweiterleitung

# Fampridin PR (Fampyra®)

## Ausfall der Weiterleitung von Aktionspotentialen bei Demyelinisierung

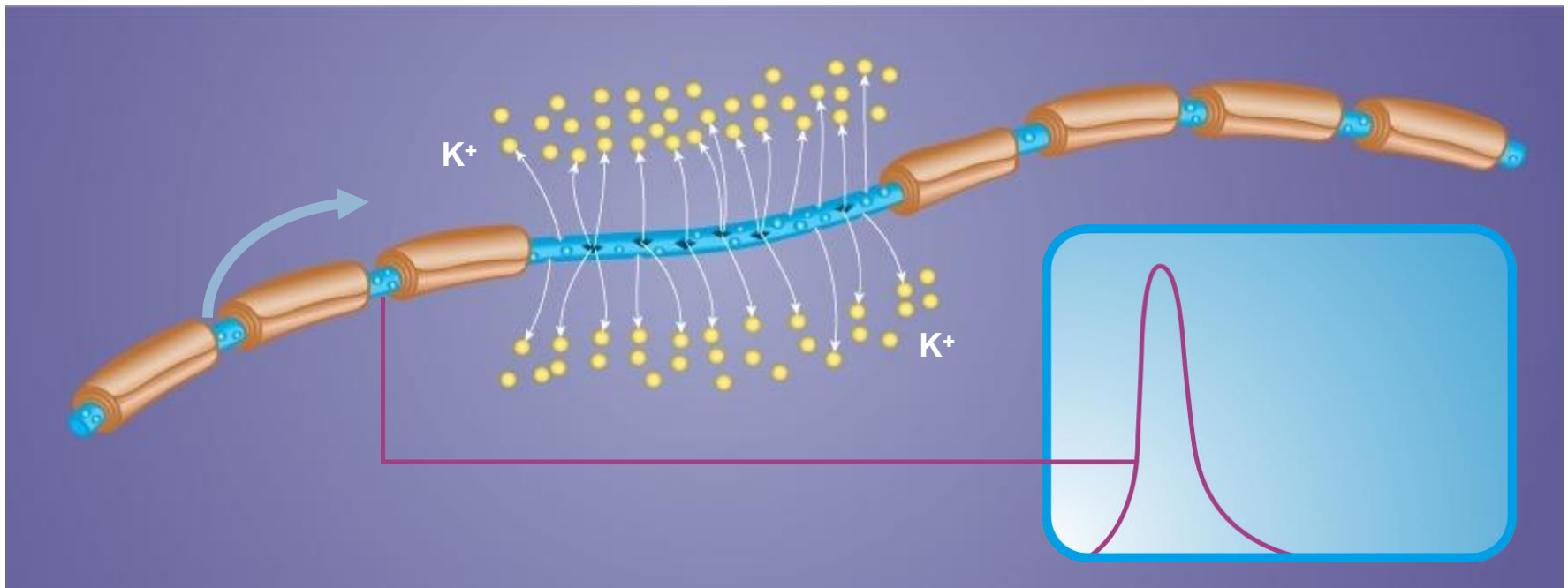
- Ohne Fampridin PR



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Ausfall der Weiterleitung von Aktionspotentialen bei Demyelinisierung

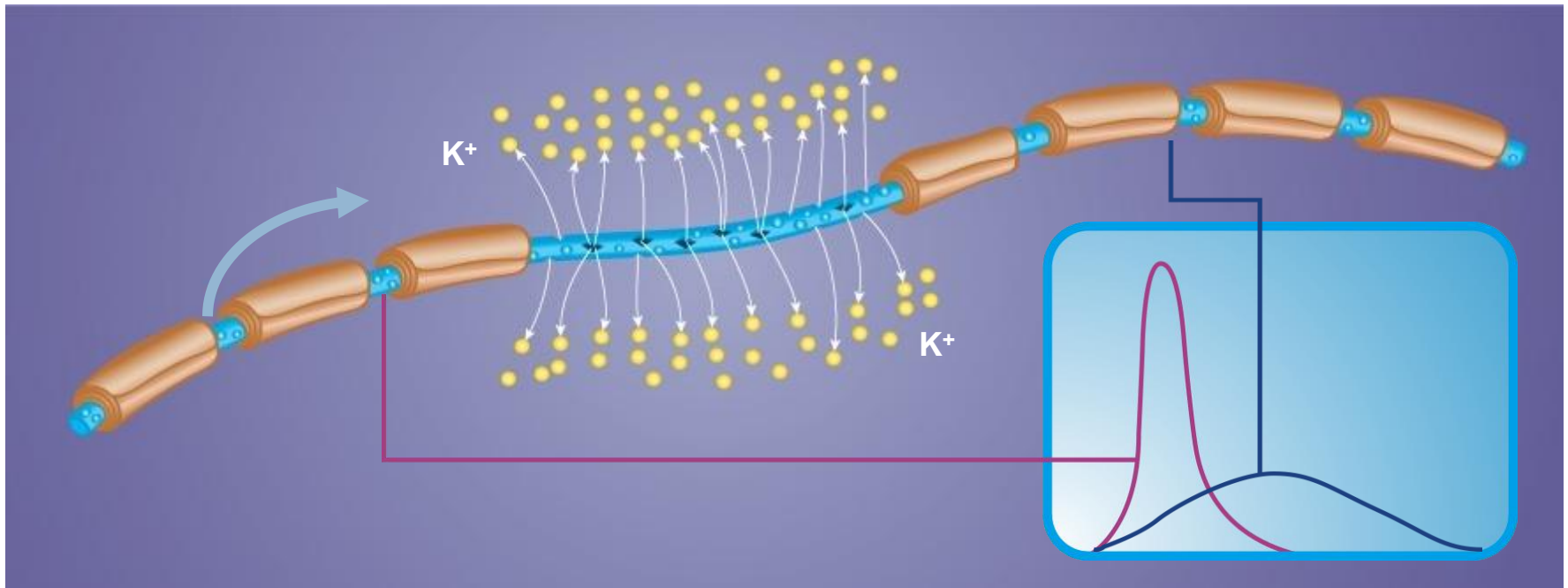
- Ohne Fampridin PR



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Ausfall der Weiterleitung von Aktionspotentialen bei Demyelinisierung

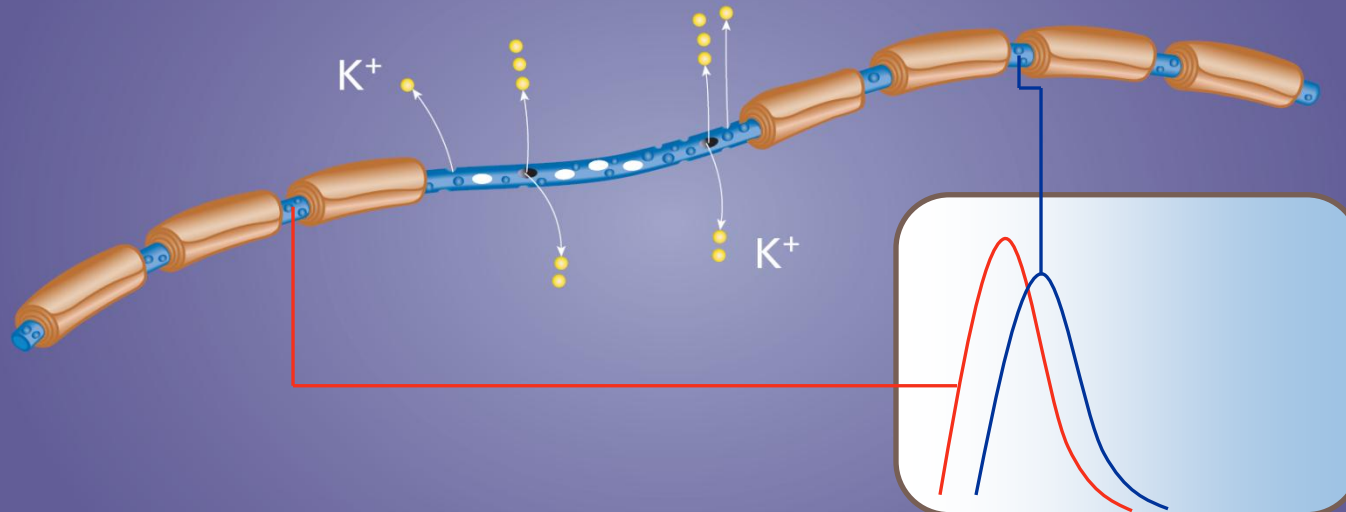
- Ohne Fampridin PR



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Ausfall der Weiterleitung von Aktionspotentialen bei Demyelinisierung

- Mit Fampridin PR



# Fampridin PR (Fampyra®)

- **Übersicht über die 4 klinische Studien:**

- **MS-F201:**

**Dosisfindungsstudie:** Phase II Studie; durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Fampridin PR 2x/Tag in verschiedenen Dosierungen (10-40mg) bei Patienten mit MS zu untersuchen ( 36 Teilnehmer in 4 Zentren der USA)

- **MS- F202:**

**Dosisvergleichstudie:** Phase II Studie; durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Fampridin PR 2x/Tag in 3 verschiedenen Dosierungen (10, 15 und 20mg) bei Patienten mit MS zu untersuchen (206 Teilnehmer in 24 Zentren in den USA und Kanada)

# Fampridin PR (Fampyra®)

- **MS-F203:**

Phase III Studie; durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Fampridin PR bei Patienten mit MS-bedingten Gehbehinderungen bzw. Mobilitätseinschränkungen zu untersuchen (301 Teilnehmer in 33 Zentren in den USA und Kanada)

- **MS-F204:**

Phase III Studie; durchgeführt, um die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit der Studie MS-F203 bei Patienten mit MS-bedingten Gehbehinderungen zu bestätigen (239 Teilnehmer in 39 Zentren in den USA und Kanada)



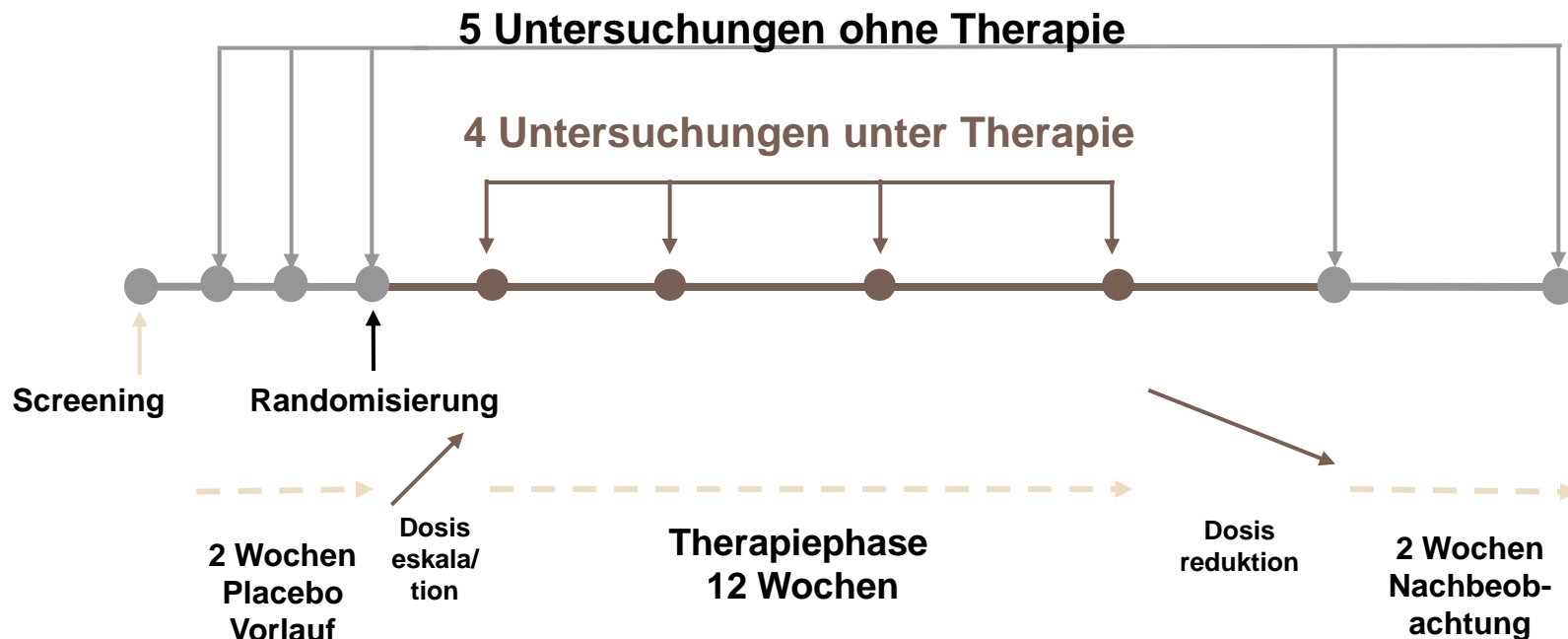
# Fampridin PR (Fampyra®)

- MS-F204 (Bestätigungsstudie):
- Studienentwurf:
  - zuerst einfach-verblindete, 2wöchige Placebo-Vorlaufphase (4 Visitertermine ; erster Termin Screening, vierter Termin Randomisierung unter doppelblinden Bedingungen);
  - danach erhielten die Patienten 9 Wochen zweimal am Tag je 10mg Fampridin PR oder Placebo ( 4 Visitertermine);
  - eine 2wöchige behandlungsfreie Zeit schloss die Studie ab ( 2 Visitertermin)

# Fampridin PR (Fampyra®)

## Konsistente Methodik und Definition für Ansprechen (Responder):

- Ein T25FW Responder ist ein Patient, dessen Gehgeschwindigkeit bei mindestens 3 von 4 Untersuchungen unter Therapie höher ist als bei allen 5 Untersuchungen außerhalb der Therapiephase



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

- Es wurden 2 randomisierte, placebokontrollierte konfirmatorische Doppelblindstudien der Phase III durchgeführt (MS-F203; MS-F204). Die meisten Studienpatienten erhielten Immunmodulatoren. Fampyra® wurde in einer Dosis von 10mg 2x/Tag verabreicht.
- Der primäre Endpunkt der Studien war die Ansprechrate im Hinblick auf die Gehgeschwindigkeit, gemessen mit dem zeiterfassten 25-Fuß-Gehtest (T25FW). Ein sogenannter *Responder* war definiert als Patient, der bei mindestens 3 von 4 Kontrollen in der Doppelblindphase eine konsistent höhere Gehgeschwindigkeit zeigte, als im Vergleich zu dem bei fünf ( 3 vor, 2 nach Behandlung) nichtdoppelblinden Kontrollen ohne Behandlung erreichten Höchstwert.

# Fampridin PR (Fampyra®)

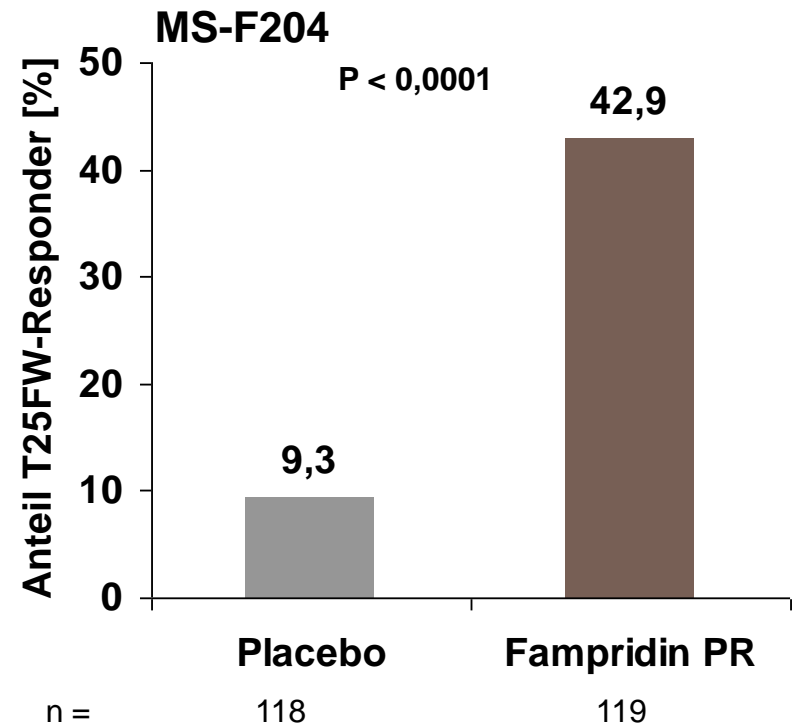
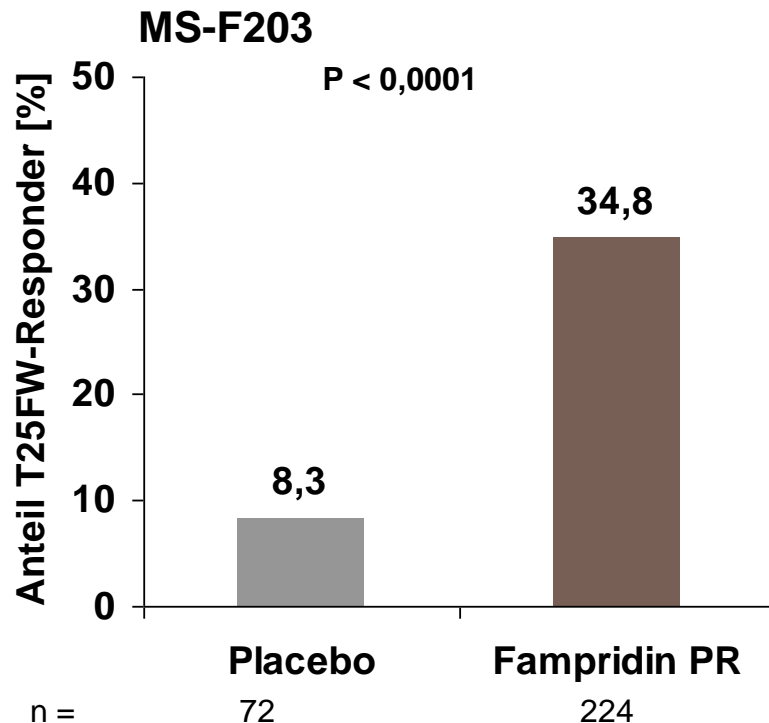
## Ergebnisse:

- Im Vergleich zu Plazebo wurden signifikant mehr Patienten unter Fampyra® 10mg 2x/Tag als Responder gewertet (MS-F203: 34,8 % versus 8,3%,  $p < 0,001$ ; MS-F204: 42,9% versus 9,3%,  $p > 0,001$ ).
- Bei Patienten, die auf Fampyra® ansprachen, erhöhte sich die Gehgeschwindigkeit durchschnittlich um 26,3% versus 5,3% unter Placebo ( $p < 0,001$ ) (MS-F203) und 25,3% versus 7,8 % ( $p < 0,001$ ) (MS-F204). Die Verbesserung zeigte sich rasch (innerhalb weniger Wochen) nach Beginn der Behandlung mit Fampyra®.

# Fampridin PR (Fampyra®)

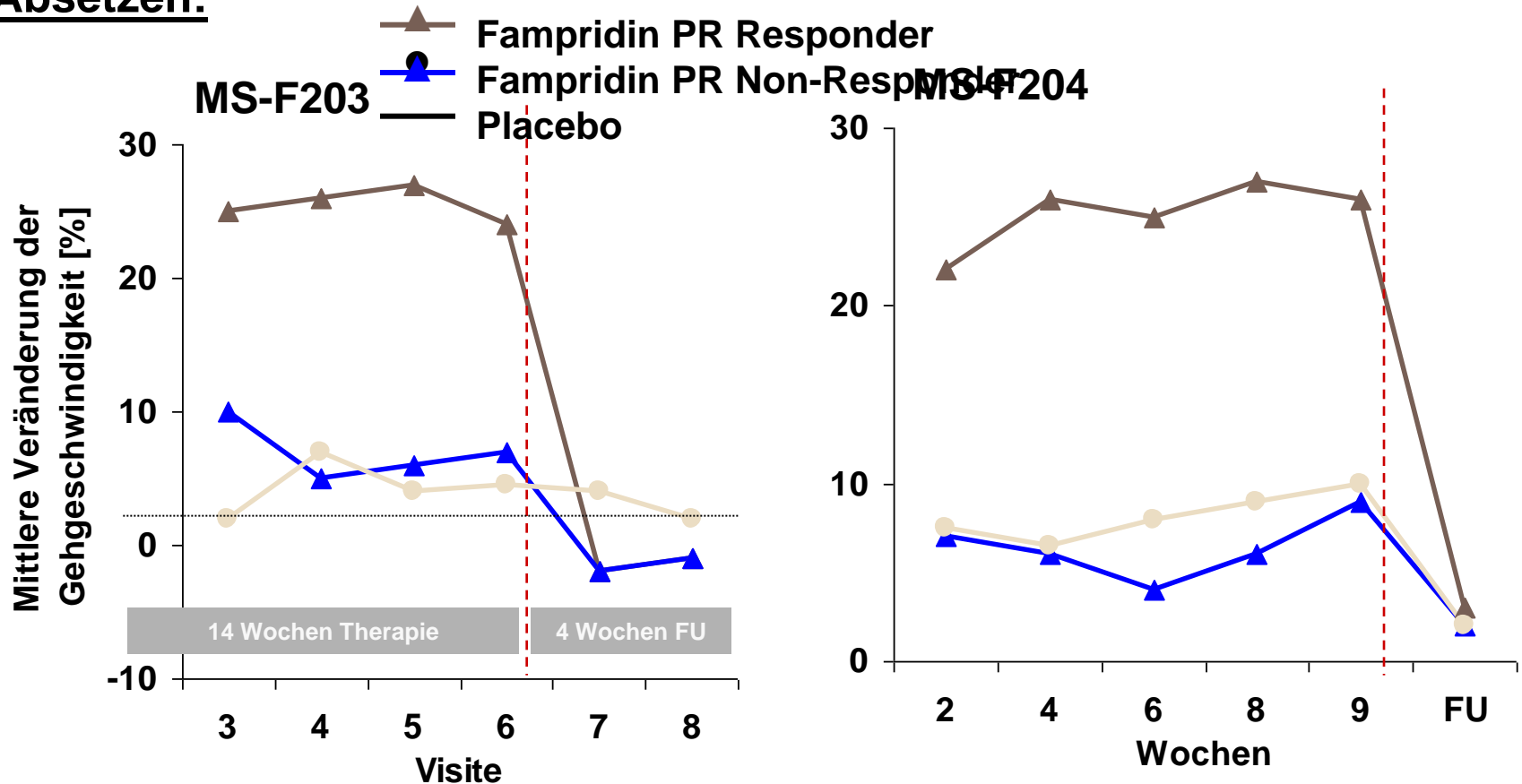
## Primärer Endpunkt - Anteil der T25FW Responder:

Konsistente Verbesserung der Gehgeschwindigkeit bei ca. 38% der Patienten in den Fampridin PR Gruppen (T25FW Responder in den ITT-Populationen)



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Wirkung von Fampridin PR auf die Gehfähigkeit und Verlauf nach Absetzen:



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Anwendungsgebiete:

- Zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose mit Gehbehinderung (EDSS 4-7)

## Dosierung:

- 2 mal am Tag 10mg Fampyra® retard im Abstand von 12 Stunden auf nüchternen Magen
- Die Erstverordnung sollte auf 2 Wochen begrenzt sein, da ein klinischer Behandlungserfolg nach zwei Wochen erkennbar ist (gemessen mit dem 25 –Fuß-Gehtest); ist keine Verbesserung erkennbar, sollte es abgesetzt werden

# Fampridin PR (Fampyra®)

## Gegenanzeigen /Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegenüber Fampridin
- Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder die z.Zt. an Krampfanfällen leiden
- Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $<80\text{ml/min}$ ). Fampyra® wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin, Carvedilol, Propranolol und Metformin (OCT2 ist der für die aktive Ausscheidung von Fampridin verantwortliche Transporter. O.g. Pharmaka hemmen diesen Transporter OCT2-Substrate, Inhibitoren des organischen Kationtransporters )



# Fampridin PR (Fampyra®)

## Nebenwirkungen:

### **Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )**

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Harnwegsinfekt)

### **Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ) :**

- Psychiatrische Erkrankungen (Angst, Schlaflosigkeit)
- Erkrankungen des Nervensystems (Schwindel, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien, Tremor)
- Erkrankungen der Atemwege, Brustraum, Mediastinum (Dyspnoe, Pharyngeale Schmerzen)
- Rückenschmerzen
- Schnelle Ermüdbarkeit

### **Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ ):**

- Krampfanfälle

# Fampridin PR (Fampyra®)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

# Quellenangaben

- DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS  
(Online-Version, Stand: 12.04.2012)
- *Neurologie compact*, A. Hufschmidt und C.H. Lücking; 4. Auflage (2006), Thieme-Verlag
- *Checkliste Neurologie*; H. Grehl und F. Reinardt; 4. Auflage (2008), Thieme-Verlag
- *Fampyra® 10mg Retradtablette* Fachinformation und Produktmonographie