

Bericht

Anwendungsverhalten und Patientenbewertung von Nabiximols (Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol) in der Spastikbehandlung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

– digitTHC –

Erstellt durch die Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH

Herausgegeben am 28.03.2018

EINLEITUNG

Hintergrund

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine schwere, fortschreitende und unheilbare Erkrankung des motorischen Nervensystems. Bei der ALS verlieren die motorischen Nervenzellen, die für die willkürliche Steuerung der Muskulatur verantwortlich sind, zunehmend ihre Funktion. Der Abbau von Nervenzellen (Neurodegeneration) stellt sich für Menschen mit ALS vor allem als Kraftminderung und Muskelschwäche, Muskelschwund oder Spastik dar. Bei 40 % aller ALS-Patienten ist eine Spastik nachweisbar. Bei 63 % dieser Patienten mit Spastik wird die Symptomatik als hochgradig charakterisiert. Die Spastik der Extremitäten, des Rumpfes und der Zunge führt zu einer funktionellen Einschränkung der betroffenen Muskelgruppen. In der Folge entstehen Defizite des Laufens, Stehens, der Rumpfdrehung, des Liegens, der manuellen Funktion und Armbewegungen sowie des Sprechens und Schluckens. Neben den funktionellen Auswirkungen in der Mobilität wird die Tonussteigerung in den spastischen Muskelgruppen als belastend erlebt. Häufige akzessorische Symptome der Spastik sind Schmerzen und Muskelkrämpfe (Crampi). Die Behandlung der Spastik stellt eine zentrale Herausforderung der ALS-Behandlung dar. Zur pharmakologischen Therapie sind die spasmolytischen Medikamente Baclofen und Tizanidin verfügbar. Diese Medikamente zeigen erhebliche Limitationen in der Wirksamkeit und Tolerabilität. Bei der ALS liegt eine besondere Schwierigkeit in der Kombination einer Spastik mit peripheren Paresen, die durch spasmolytische Medikamente aggraviert werden können. Aufgrund dieser Herausforderungen und Limitationen besteht ein hoher medizinischer Bedarf für weitere pharmakologische Behandlungsoptionen der ALS-assoziierten Spastik. Nabiximols (Handelsname Sativex®) ist seit 2011 zur Behandlung spastischer Symptome bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) zugelassen. Dieses Arzneimittel ist eine Pflanzenextraktmischung aus den Blüten und Blättern der Hanfpflanze *Cannabis sativa L., folium cum flore*, die jeweils standardisierte Gehalte an Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) enthält.

Zielstellung

Auf Grundlage der Wirksamkeit und Verfügbarkeit von Nabiximols bei der MS wird das Medikament zunehmend zur Spastiktherapie bei Menschen mit ALS verwendet. In der ALS-Indikation erfolgt eine zulassungsüberschreitende Anwendung (*off-label use*). Dabei wird Nabiximols zumeist als Eskalationstherapie eingesetzt, wenn durch Baclofen oder Tizanidin keine hinreichende Symptomkontrolle oder Palliation erreicht werden kann. Trotz des *off-label*-Gebrauchs von Nabiximols bei der ALS seit dem Jahr 2011 liegen bisher keine strukturierten Daten über die Anwendung des Medikamentes vor. In dem vorliegenden Bericht wird erstmalig das Anwendungsverhalten und die Nutzererfahrung von ALS-Patienten analysiert, die eine Spastikbehandlung mit Nabiximols erhalten haben.

METHODIK

Studiendesign

Die Beobachtungsstudie wurde als retrospektive Kohortenstudie realisiert und entsprechend den Strobe-Kriterien berichtet.

Studienteilnehmer

An der Kohortenstudie nahmen Probanden teil, die folgende Einschlusskriterien aufwiesen: 1) Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS; ICD-10 G12.2); 2) Vorliegen einer Spastik; 3) Behandlung mit Nabiximols; 4) Einwilligung in die Teilnahme an der Studie.

Studiendurchführung

Die Daten wurden bei ALS-Patienten erhoben, die sich in einem spezialisierten ALS-Zentrum in Behandlung befanden (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronen Erkrankungen, Berlin). Die medizinische Indikation für Nabiximols wurde durch einen ALS-spezialisierten Neurologen gestellt. Die Erfassung der ALS-bezogenen Medikation sowie der verwendeten Skalen und Scores wurde auf einer digitalen Management- und Forschungsplattform (www.ambulanzpartner.de) realisiert. Das Studienprotokoll wurde mit einem positiven Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewertet. Ein informiertes Einverständnis wurde für alle teilnehmenden Patienten erhoben. Aufgrund der Registrierung aller Patienten auf der digitalen Plattform wurde die Selbstbewertung durch Skalen und Scores durch die Patienten mittels einer Online-Bewertung angestrebt. Aufgrund neurologischer und psychosozialer Grenzen war eine Online-Bewertung nicht bei allen Studienteilnehmern möglich. In diesem Fall wurden die Skalen und Scores telefonisch erhoben.

Untersuchte Parameter

Demographische und klinische Daten

Für alle Studienteilnehmer wurden die folgenden demographischen und klinischen Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Diagnose, Spastikregion und Schwere der Spastik. Zusätzlich wurde die ALS-bezogene Medikation (Medikamenteneinnahme, Dosierung) dokumentiert.

Nummerische Bewertungsskala (NRS)

Das subjektive Erleben der Spastik sowie von Spastik-assoziierten Schmerzen und Crampi wurde durch die Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale; NRS) erhoben. Die NRS ist ein eindimensionales Messinstrument zur Erfassung der Intensität eines Symptoms. Die 11-Punkte Skala reicht von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (stärkste vorstellbare Beschwerden) Punkte.[1,2] Die Einstufung der Beschwerden erfolgt dabei in vier Abstufungen [3,4]:

- keine Beschwerden (none): 0 Punkte
- leichte Beschwerden (mild): 1 bis 3 Punkte
- mittelstarke Beschwerden (moderate): 4 bis 6 Punkte
- starke Beschwerden (severe): 7 bis 10 Punkte

Anwendungsdaten von Nabiximols

Für Nabiximols wurde die Anzahl der Anwendungen pro Tag dokumentiert (Anzahl der Sprühstöße pro Tag, die als Mundspray eingenommen wurden). Dabei wird für Nabiximols die folgende Dosierung zugrunde gelegt: 100 µL Spray (entsprechend einem Sprühstoß) enthalten 2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD).

Net Promotor Score (NPS)

Die globale Zufriedenheit mit Nabiximols wurde durch einen Score der Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit untersucht. Mit dem Net Promotor Score (NPS) wurde die Wahrscheinlichkeit der Weiterempfehlung von Nabiximols durch die Formulierung der folgenden Frage erfasst: „Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie Nabiximols einem Freund (m/w) oder Kollegen (m/w), der an einer Spastik leidet, weiterempfehlen würden?“ Die Antworten erfolgten auf einer Nominalskala

zwischen 0 (absolut unwahrscheinliche Weiterempfehlung) und 10 (höchstwahrscheinliche Weiterempfehlung) Skala-Punkten. Die Auswertung erfolgte nach der folgenden Systematik [5,6]:

- Wahrscheinliche Weiterempfehlung: 10 oder 9 Punkte
- Indifferente Weiterempfehlung: 8 oder 7 Punkte
- Unwahrscheinliche Weiterempfehlung: 6 bis 0 Punkte

Patienten, die eine wahrscheinliche Weiterempfehlung (neun oder zehn Punkte) aussprechen werden als „Promotoren“ klassifiziert. Untersuchte Patienten, die das Medikament mit 7 oder 8 Punkten bewerten, werden als „Indifferente“ eingeordnet. Die Gruppe der Patienten, die eine unwahrscheinliche Weiterempfehlung aussprechen (6 bis 0 Punkte) werden als „Detraktoren“ angesehen. Der NPS wird als Differenz zwischen Promotoren (Anteil der Promotoren in der Gesamtgruppe der befragten Patienten in %) und der „Detraktoren“ (Anteil der Detraktoren an der Gesamtgruppe der befragten Patienten in %) ermittelt. Der NPS ist die Differenz von Personen mit wahrscheinlicher und unwahrscheinlicher Weiterempfehlung, die wie folgt kalkuliert wird:

$$NPS = \text{„Promotoren“ (in \% aller Befragten)} \text{ minus } \text{„Detraktoren“ (in \% aller Befragten)}$$

Der Wertebereich des NPS liegt damit zwischen plus (+) 100 und minus (-) 100. Ein NPS mit einem positiven Wert (größer als null) wird als unterstützende Weiterempfehlung gewertet [5]. Ein NPS von +50 gilt als exzellent.

Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9)

Die Zufriedenheit mit dem Medikament Nabiximols wird durch den TSQM-9-Score ermittelt. Dabei handelt es sich um eine validierte Bewertungsskala mit neun Fragen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit mit einem Medikament. Der TSQM-9 wurde auch für die deutsche Sprache validiert. Die Fragen des TSQM-9 beziehen sich auf drei Dimensionen: Wirksamkeit („effectiveness“, Fragen 1 bis 3), Anwenderfreundlichkeit („convenience“, Fragen 4 bis 6) und Gesamtzufriedenheit („global satisfaction“, Fragen 7 und 9). Sie werden auf einer fünf- beziehungsweise siebenstufigen Skala (zum Beispiel von sehr unzufrieden bis sehr zufrieden) beantwortet.[7,8] Jede der 9 Fragen wird in einem Summenscore ausgewertet, der Werte zwischen 0 und 100 einnehmen kann. Ein größerer Summenscore entspricht einer höheren Zustimmung. Die Kalkulation der Summenscores wird wie folgt vorgenommen:

$$\text{Summenscore Frage } X = ((\text{Antwortpunktzahl von Frage } X \text{ minus } 1)/(\text{höchste mögliche Antwortpunktzahl minus kleinste mögliche Antwortpunktzahl}) \text{ multipliziert mit } 100).$$

Neben der Kalkulation von Summenscores für die neun Einzelfragen des TSQM-9 ist auch ein Summenscore für die drei Dimensionen von „Wirksamkeit“, „Anwenderfreundlichkeit“ und „Gesamtzufriedenheit“ möglich. Aus den Fragen 1 bis 3 wird die Dimension Effektivität berechnet, aus den Fragen 4 bis 6 die Dimension Anwenderfreundlichkeit und aus den Fragen 7 bis 9 die Dimension Gesamtzufriedenheit. Auch in dieser Kalkulation kann der Summenscore der drei Dimensionen Werte zwischen 0 und 10 einnehmen. Ein höherer Summenscore entspricht einer größeren Zustimmung. Die Kalkulation der Summenscores wird wie folgt vorgenommen:

Summenscore zur Wirksamkeit („effectiveness“): $([Summe (Antwortpunktzahl Frage 1 plus Frage 2 plus Frage 3) minus 3] geteilt durch 18) multipliziert mit 100$

Summenscore zur Anwenderfreundlichkeit („convenience“): $([Summe (Antwortpunktzahl Frage 4 plus Frage 5 plus Frage 6) minus 3] geteilt durch 14) multipliziert mit 100$

Summenscore zur Gesamtzufriedenheit („global satisfaction“): $([Summe (Antwortpunktzahl Frage 7 plus Frage 8 plus Frage 9) minus 3] geteilt durch 14) multipliziert mit 100$

Statistische Methoden

Zur statistischen Analyse wird eine deskriptive Statistik verwendet (Häufigkeit in %, Mittelwerte, Median, Standardabweichung in \pm). Die Datenanalyse wurde mittels SPSS (Version 24.0) realisiert.

ERGEBNISSE

Studienteilnehmer

Die Datenerhebung erfolgte in einem Zeitraum Juli 2017 bis September 2017. Insgesamt wurden 68 Patienten mit einer ALS zu einer Teilnahme an der Umfrage eingeladen. 46 Datensätze konnten erhoben werden (Teilnahmequote von 68 %) Die hohe Teilnahmequote konnte durch den kombinierten Einsatz von telefonischer Befragung und Onlinebefragung erreicht werden. 27 Datensätze stammen aus dem telefonischen Interview und 19 aus der Onlinebefragung (Abb. 1). In der untersuchten Kohorte von 44 Patienten konnte bei 32 Probanden ein vollständiger Datensatz erreicht werden (Tab. 1).

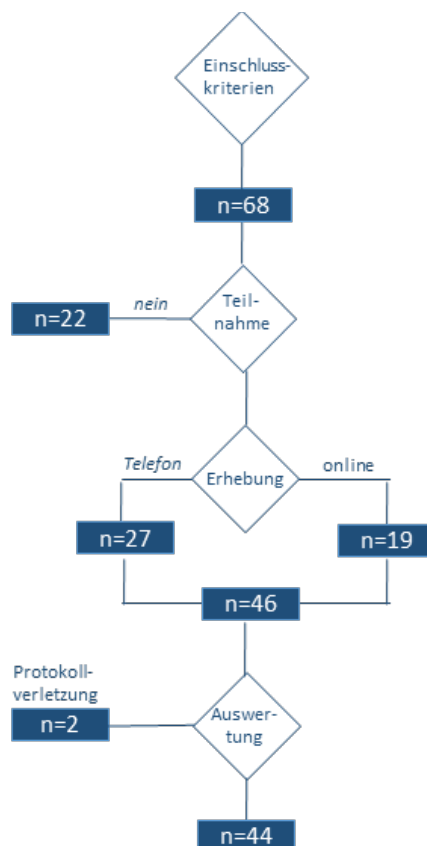


Abb. 1: Rekrutierung von ALS-Patienten mit Spastik und Nabiximols-Behandlung in Register-Studie. Differenzierung von Online- und Telefonbefragung sowie Anzahl der auswertbaren Datensätze.

Datensätze	
Stammdaten	n=44
Spastikregion	n=44
Medikationsdaten	n=32
NPS	n=41
NRS	n=33
TSQM	n=32

Tab. 1: Übersicht auswertbarer Datensätze. NPS = Net Promotor Score; NRS = Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; n = Anzahl der auswertbaren Datensätze.

Demographische Daten

59,1 % der Befragten (n=26) waren Frauen, 40,9 % (n = 18) Männer. Zum Zeitpunkt der Befragung betrug das Durchschnittsalter der Befragten 57,3 Jahre ($\pm 15,3$; median: 57.5). Die Mehrheit der Teilnehmer (56,8 %, n = 25) waren zwischen 41 und 70 Jahre alt. 25,0 % (n = 11) waren älter als 70 Jahre. Der jüngste Patient war zum Umfragezeitpunkt 27 Jahre, der älteste Patient 87 Jahre alt.

Klinische Daten

Topik und Schwere der Spastik

Die Mehrheit der untersuchten Patienten (90,9 %; n = 42) zeigte eine Spastik der unteren Extremitäten. Eine begleitende oder isolierte Spastik der Arme war bei 68,2 % (n = 30) der Patienten nachweisbar. In einer Klassifikation der Spastik in hoch-, mittel- und geringgradig zeigt sich bei den unteren Extremitäten ein hoher Schweregrad (33,3 % hochgradige Spastik, 45,2 % mittelgradige Spastik). Bei der Armspastik zeigt sich eine gegensätzliche Konstellation: Hier dominiert eine geringgradige Spastik (70,0 %; im Vergleich: 16,7 % geringgradige Beinspastik; Abb. 2). Der klinische Schwerpunkt der ALS-bezogenen Spastik liegt bei einer spastischen Tonuserhöhung der unteren Extremitäten.

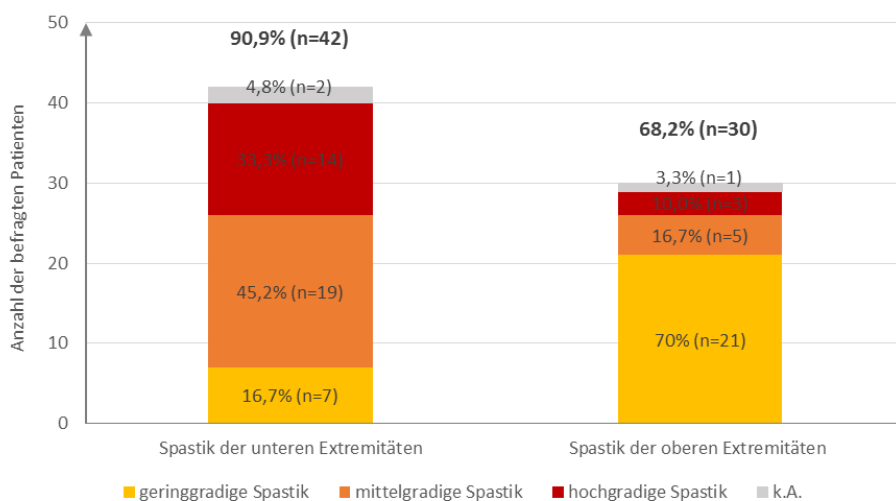


Abb. 2: Topik und Schwere der Spastik

Selbstbewertung der Spastik

Das subjektive Erleben der Spastik gemäß NRS zeigte, dass die Spastik als ein starkes (24,2 %) oder mittelstarkes (48,5 %) Symptom erlebt wird. Bei einem kleineren Teil der Betroffenen wird die Spastik als geringgradig eingeschätzt (21,2 %). Bei dieser Erhebung wurde keine Differenzierung

zwischen Spastik der oberen und unteren Extremitäten vorgenommen. Ein kleiner Teil der Patienten (6,1 %; n = 2) hat kein subjektives Erleben für die Spastik (Abb. 3). In diesem Fall ist davon auszugehen, dass in der neurologischen Einschätzung eine Spastik vorliegt, jedoch seitens des Patienten keine Wahrnehmung vorliegt. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass die fehlende Wahrnehmung durch eine suffiziente Symptomkontrolle bedingt ist.

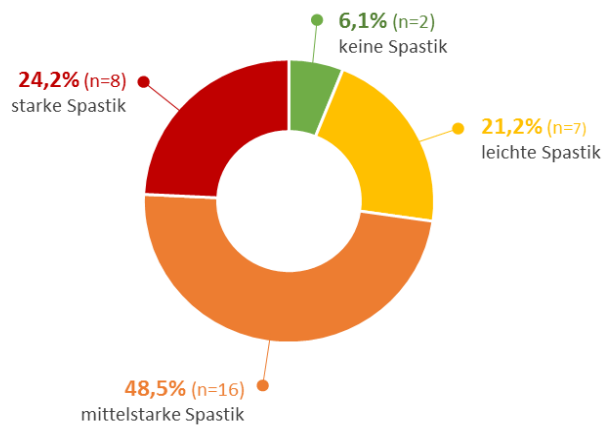


Abb. 3: Selbstbewertung der Spastik. Die Selbstbewertung der Spastik wurde mittels der Numerischen Bewertungsskala (NRS) erfasst: keine Spastik (0 Punkte); leichte Spastik (1-3 Punkte); mittelstarke Spastik (4-6 Punkte); starke Spastik (7-10 Punkte).

Selbstbewertung des Schmerzes

Spastik-assoziierte Schmerzen waren ein häufiges Symptom in der untersuchten Kohorte. 70 % der befragten ALS-Patienten (n = 23) berichten über Schmerzen. Bei 51,5 % (n = 17) sind die Schmerzen mittelstark bis stark ausgeprägt (Abb. 4).

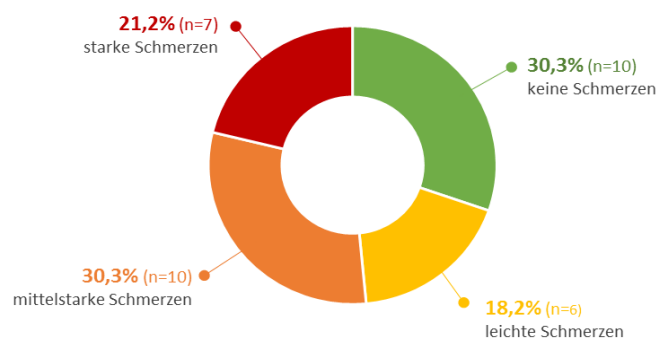


Abb. 4: Selbstbewertung des Schmerzes. Die Selbstbewertung des Schmerzes wurde mittels der Numerischen Bewertungsskala (NRS) erfasst: keine Schmerzen (0 Punkte); leichte Schmerzen (1-3 Punkte); mittelstarke Schmerzen (4-6 Punkte); starke Schmerzen (7-10 Punkte).

Selbstbewertung von Crampi

Crampi waren ein häufiges Symptom in der untersuchten Kohorte. 84,4 % der befragten ALS-Patienten (n = 27) berichten über Crampi. Bei 59,4 % (n = 19) sind die Crampi mittelstark bis stark ausgeprägt (Abb. 5).

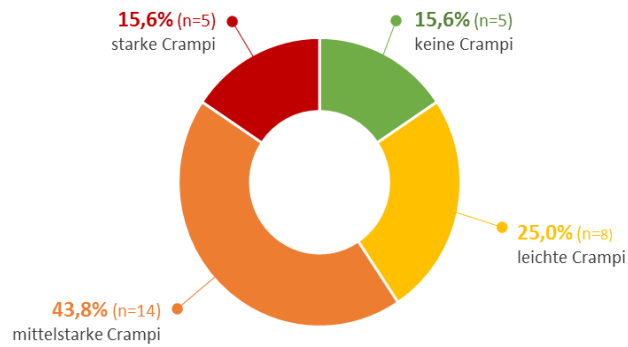


Abb. 5: Selbstbewertung des Crampi. Die Selbstbewertung des Crampi wurde mittels der Numerischen Bewertungsskala (NRS) erfasst: keine Crampi (0 Punkte); leichte Crampi (1-3 Punkte); mittelstarke Crampi (4-6 Punkte); starke Crampi (7-10 Punkte).

Untersuchungsergebnisse

Anwendungshäufigkeit von Nabiximols

Das Anwendungsverhalten von Nabiximols in der untersuchten ALS-Kohorte ist differenziert. 78,1 % (n = 25) berichtet eine tägliche Anwendung, während 12,5 % (n = 4) das Medikament nicht täglich, aber mindestens einmal wöchentlich einnimmt. Weitere 9,4 % (n = 3) berichtet eine gelegentliche Anwendung (weniger als eine Anwendung pro Woche, aber wenigstens eine Einnahme pro Monat; Abb. 6).

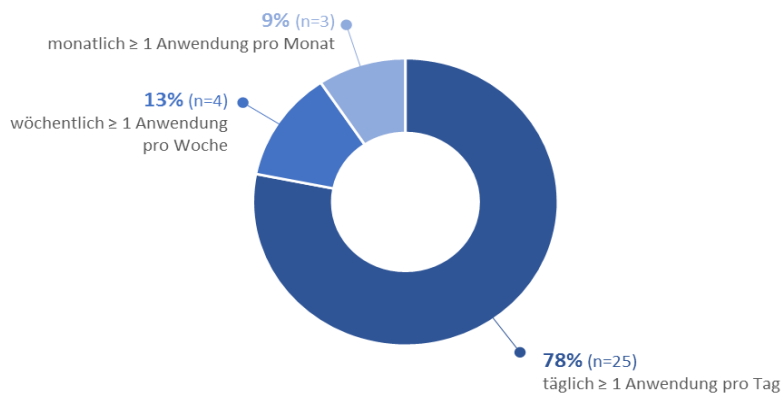


Abb. 6: Anwendungshäufigkeit von Nabiximols. n=32

Im Mittel wurden 6,8 Sprühstöße pro Tag appliziert. 44 % der Befragten applizierten 1 bis 4 Sprühstöße pro Tag, während 22 % 5 bis 10 Sprühstöße anwenden. Weitere 19 % nahmen mehr als 10 Sprühstöße pro Tag ein (Abb. 7).

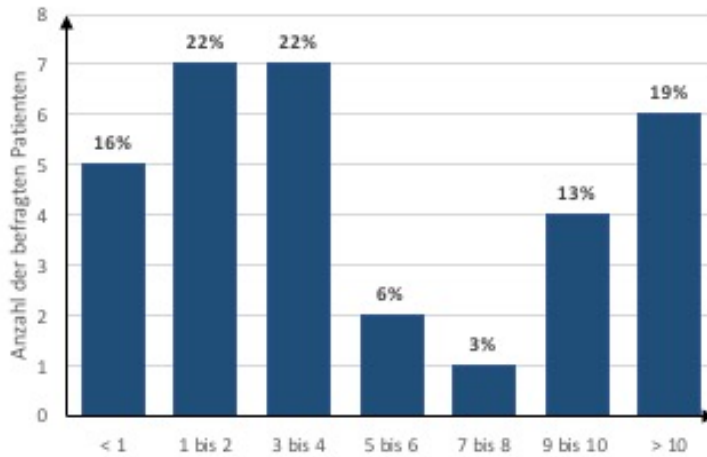


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung in der Anwendung von Nabiximols. Maximale Anzahl der Sprühstöße pro Tag. n=32

Vor allem Patienten mit einer hochgradigen Spastik der unteren Extremitäten nahmen täglich mehr Sprühstöße zu sich (7,3 Sprühstöße), als Patienten mit mittelgradiger (5,5 Sprühstöße) bzw. geringgradiger Spastik (vs. 3,5 Sprühstöße) der Beine (Abb. 8).

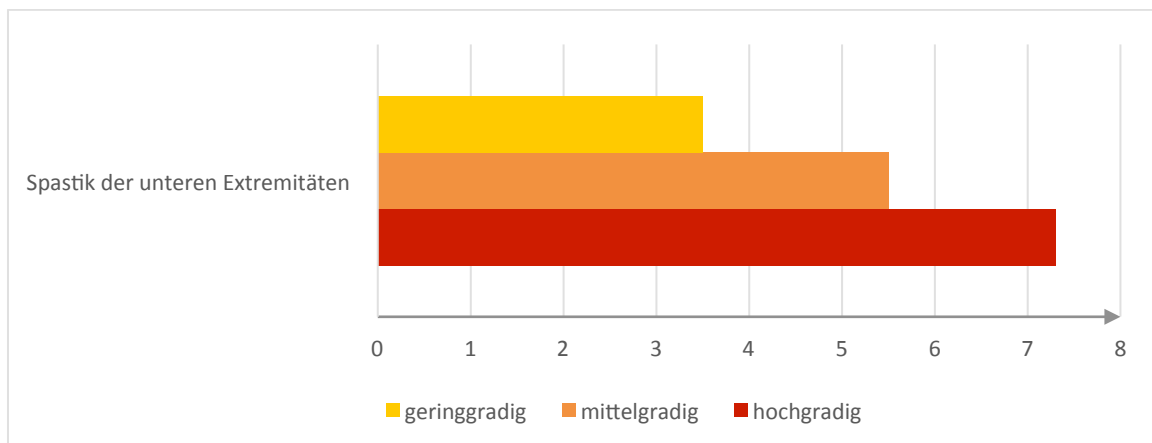


Abb. 8: Mittlere Anzahl verwendeter Sprühstöße von Nabiximols pro Tag. Unterteilt nach der Schwere der Spastik der unteren Extremitäten.

Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit

Die Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit, die durch den NPS ermittelt wurde, war differenziert. 31,7 % (n = 13) der Patienten sprach keine Weiterempfehlung aus, während weitere 31,7 % (n = 13) eine indifferente Haltung zeigten. Bei 36,6 % (n = 15) zeigte sich eine hohe Weiterempfehlung. Der NPS Score betrug +4,9 Punkte. Durch einen Wert > 0 lag ein positives Weiterempfehlungsverhalten vor. Die Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit unterschied sich nicht zwischen Patienten mit häufiger und weniger häufiger Verwendung von Nabiximols. Patienten mit hoher Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit nutzten etwa die gleiche Dosis von Nabiximols wie Patienten, die keine Weiterempfehlung aussprachen (5,6 vs. 6,1 Sprühstöße täglich). Hingegen zeigten Patienten mit mittel- bis hochgradiger Spastik (NRS \geq 4) eine höhere Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit von Nabiximols, als Patienten mit geringer Spastik (NRS < 4; NPS: +28,57 vs. -44,45; Abb. 9).

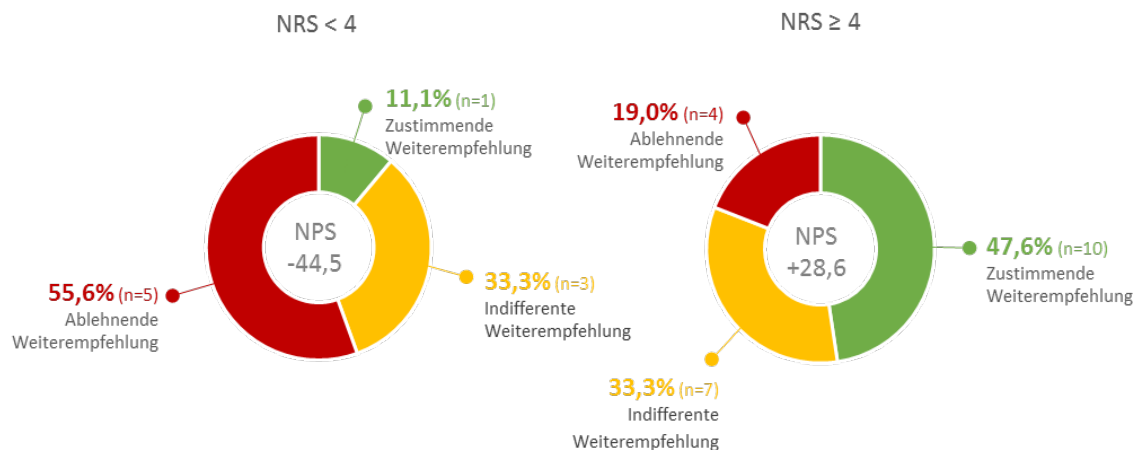


Abb. 9: Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit für Nabiximols nach Grad der Spastik. Die Wahrscheinlichkeit zur Weiterempfehlung wurde mittels des Net-Promotor-Scores (0-10 Punkte) erfasst: unwahrscheinliche Weiterempfehlung (0-6 Punkte); indifferente Weiterempfehlung (7-8 Punkte); wahrscheinliche Weiterempfehlung (9-10 Punkte). Die Selbstbewertung der Spastik wurde mittels der Numerischen Bewertungsskala (NRS) erfasst: keine Spastik (0 Punkte); leichte Spastik (1-3 Punkte); mittelstarke Spastik (4-6 Punkte); starke Spastik (7-10 Punkte).

Behandlungszufriedenheit

Die Patientenzufriedenheit mit dem Medikament Nabiximols wurde durch Erhebung des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9) erfasst. Die Auswertung der Scores erfolgte separat in den 9 adressierten Fragen, die wie folgt dargestellt werden.

TSQM-9, Frage 1 – Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit der Eignung des Medikamentes: Die überwiegende Mehrheit der Befragten (81 %; n = 26) berichtet, mit der Eignung von Nabiximols zur Therapie der Spastik zufrieden zu sein. Nur zwei Patienten (6 %) sind unzufrieden (Abb. 10).

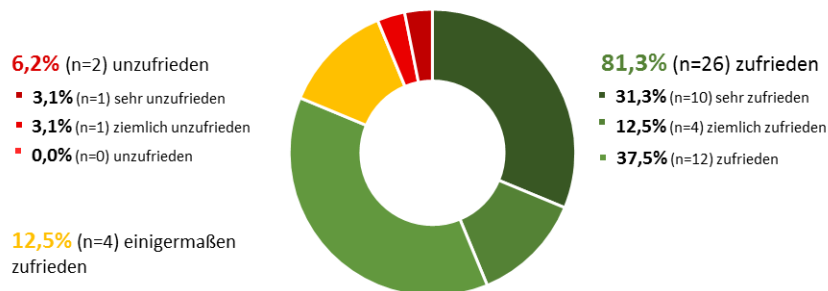


Abb. 10: Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit der Eignung von Nabiximols zur Spastikbehandlung. Die Eignung von Nabiximols wurde anhand des TSQM-9, Frage 1 ermittelt: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie gut das Medikament zur Vorbeugung oder Behandlung Ihrer Spastik geeignet ist?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 2 – Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit der Beschwerdelinderung: 72 % (n = 23) waren mit der Beschwerdelinderung durch Nabiximols zufrieden. Eine mittlere Gruppe (19 %, n = 6) war der Einschätzung gegenüber der Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit der Beschwerdelinderung gegenüber indifferent. Ein geringerer Anteil der Kohorte war mit der Beschwerdelinderung unzufrieden (9 %, n = 3; Abb. 11).



Abb. 11: Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit der Beschwerdelinderung durch Nabiximols. Die Beschwerdelinderung durch Nabiximols wurde anhand des TSQM-9, Frage 2 ermittelt: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie das Medikament Ihre Beschwerden lindert?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 3 – Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit der Schnelligkeit der Wirkung: Die Schnelligkeit des Wirkungseintritts wurde insgesamt als zufriedenstellend eingeschätzt (72 %, n = 23). Der Anteil der indifferenten und unzufriedenen Einschätzungen war analog zur Beschwerdelinderung (Abb. 12).

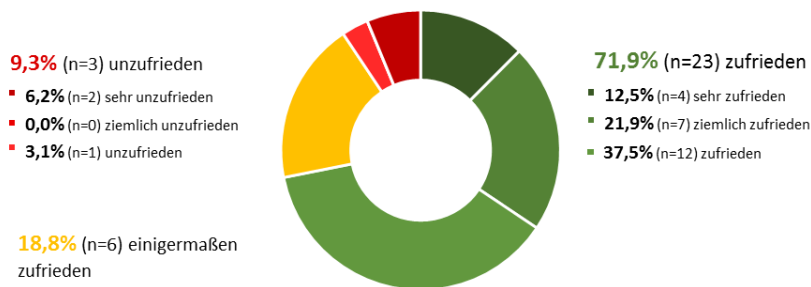


Abb. 12: Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit der Schnelligkeit der Wirkung von Nabiximols. Die Schnelligkeit der Wirkung von Nabiximols wurde anhand des TSQM-9, Frage 3 ermittelt: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie lange es dauert, bis das Medikament anfängt zu wirken?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 4 – Einfachheit oder Schwierigkeit der Einnahme: Bei mehr als der Hälfte der befragten ALS-Patienten wurde die Einnahme von Nabiximols als einfach bis sehr einfach beschrieben (63 %, n = 20). Allerdings war auffällig, dass ein beachtlicher Anteil in der Kohorte (31 %, n = 10) die Einnahme des Medikamentes als schwierig oder sehr schwierig betrachtet (Abb. 13).



Abb. 13: Einfachheit oder Schwierigkeit der Einnahme von Nabiximols. Die Einnahme wurde durch den TSQM-9, Frage 4 ermittelt: „Wie einfach oder schwierig ist es, das Medikament in seiner derzeitigen Form zu nehmen?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 5 – Einfachheit oder Schwierigkeit in der Planung der Einnahmezeit: Der überwiegende Teil der befragten ALS-Patienten beschrieb die Planung der Einnahmezeit von Nabiximols als

einfach bis sehr einfach (91 %, n = 29). Nur ein kleiner Anteil in der Kohorte (6 %, n = 2) betrachtete die Planung der Einnahmezeit des Medikamentes als schwierig oder sehr schwierig (Abb. 14).

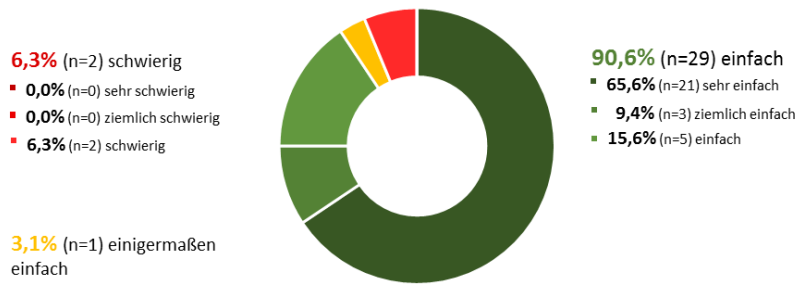


Abb. 14: Einfachheit oder Schwierigkeit in der Planung der Einnahmezeit von Nabiximols. Die Planung der Einnahmezeit von Nabiximols wurde anhand des TSQM-9, Frage 5 ermittelt: „Wie einfach oder schwierig ist es, zu planen, wann Sie das Medikament jeweils nehmen?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 6 – Einfachheit oder Schwierigkeit der korrekten Einnahme: Die Mehrheit der ALS-Patienten beschrieb die korrekte Einnahme von Nabiximols entsprechend der ärztlichen Verschreibung als einfach bis sehr einfach (78 %, n = 20). Ein geringer Anteil in der Kohorte (16 %, n = 5) sah die korrekte Einnahme des Medikamentes als schwierig oder sehr schwierig (Abb. 15).

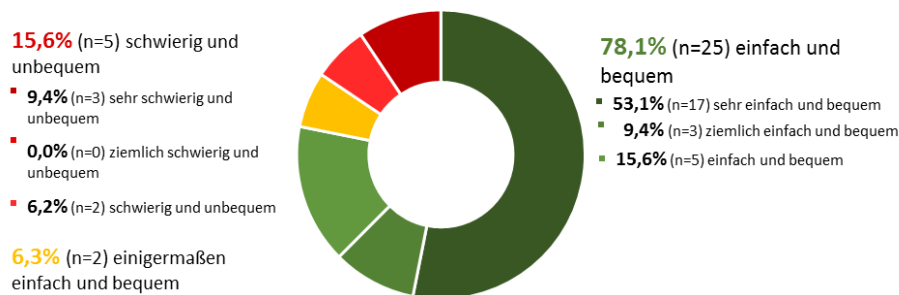


Abb. 15: Einfachheit oder Schwierigkeit der korrekten Einnahme von Nabiximols. Die korrekte Einnahme von Nabiximols entsprechend der Verschreibung wurde anhand des TSQM-9, Frage 6 ermittelt: „Wie einfach und bequem ist es, das Medikament wie verschrieben einzunehmen?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 7 – Überzeugung oder fehlende Überzeugung von der Medikamenteneinnahme: 69 % (n = 22) waren davon überzeugt, dass es „gut für sie ist“, das Medikament einzunehmen. 16 % (n = 5) der Patienten nahmen Nabiximols ein, obwohl sie von der Substanz nicht überzeugt sind (Abb. 16).

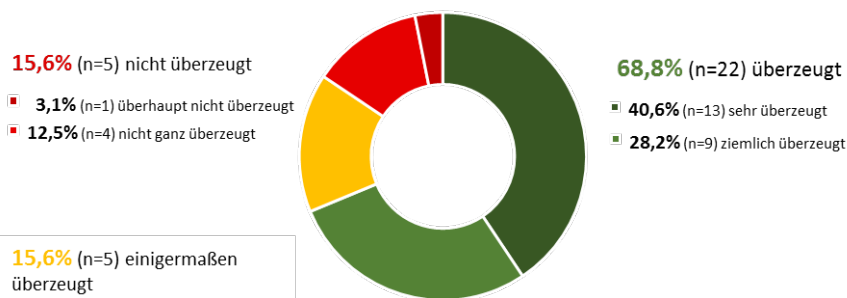


Abb. 16: Überzeugung oder fehlende Überzeugung von der Einnahme des Medikamentes Nabiximols. Die Überzeugung von der Einnahme von Nabiximols wurde anhand des TSQM-9, Frage 7 ermittelt: „Wie überzeugt sind Sie insgesamt davon, dass es gut für Sie ist, dieses Medikament zu nehmen?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 8 – Sicherheit oder Unsicherheit über das Überwiegen guter oder schlechter Seiten des Medikamentes: Ein großer Teil der Befragten (65 %; n = 21) war sich sicher, dass die Vorteile der Einnahme gegenüber den Nachteilen überwiegen. 22 % (n = 7) nahmen das Medikament ein, obwohl sie nicht sicher sind, dass die positiven die schlechten Seiten des Medikamentes überwiegen. Eine weitere Gruppe (12,5 %, n = 4) war ambivalent (Abb. 17).

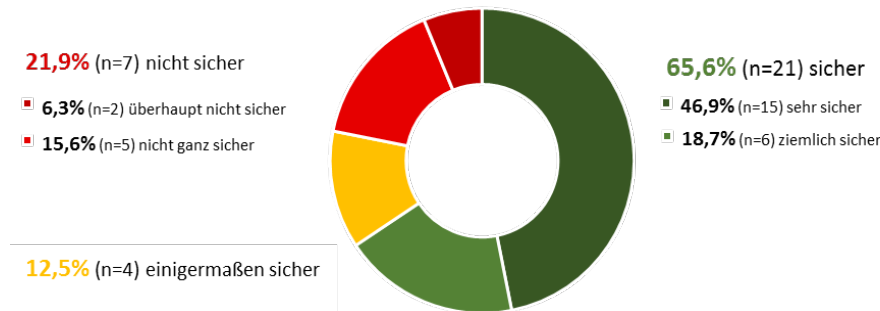


Abb. 17: Sicherheit oder Unsicherheit über das Überwiegen guter oder schlechter Seiten des Medikamentes Nabiximols. Das Überwiegen der guten oder schlechten Seiten von Nabiximols wurde anhand des TSQM-9, Frage 8 ermittelt: „Wie sicher sind Sie sich, dass die guten Seiten Ihres Medikaments gegenüber den schlechten Seiten überwiegen?“; n = Anzahl der Patienten.

TSQM-9, Frage 9 – Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit dem Medikament insgesamt Die globale Zufriedenheit mit dem Medikament war sehr hoch: 84,3 % (n = 27) ist mit dem Medikament zufrieden bis sehr zufrieden. Der Anteil der ambivalenten (6,3 %; n = 2) oder unzufriedenen (9,4 %, n = 3) Patienten war gering (Abb. 18).

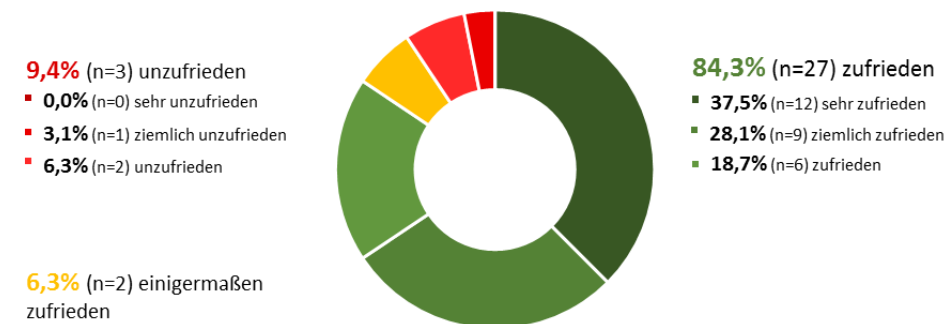


Abb. 18: Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit dem Medikament Nabiximols insgesamt. Diese Einschätzung wurde anhand des TSQM-9, Frage 9 ermittelt: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie insgesamt gesehen mit diesem Medikament?“; n = Anzahl der Patienten.

Vergleichende Analyse des TSMQ-9-Summenscores

Die differenzierte Auswertung der Summencores für die Fragen 1 bis 9 des TSQM-9 zeigte insgesamt hohe Zustimmungswerte (Tab. 2). Die höchste Zustimmung ergab sich für die Einfachheit in der Planung der Medikamenteneinnahme (Frage 5) und die Zufriedenheit mit dem Medikament insgesamt (Frage 9). Die größten Einschränkungen ergaben sich bei der Handhabung des Medikamentes (Frage 4) sowie bei der Schnelligkeit des Wirkungseintritts (Frage 3).

Tab. 2: Mittelwerte der TSQM-Items 1 bis 9. n=32

	Score Frage 1	Score Frage 2	Score Frage 3	Score Frage 4	Score Frage 5	Score Frage 6	Score Frage 7	Score Frage 8	Score Frage 9
Mittelwert	73,5	71,9	66,2	65,6	87,5	76,6	72,7	71,1	79,2
STD	24,6	26,2	24,1	38,6	20,3	32,5	29,3	33,7	22,8

Analyse der Dimensionen: Wirksamkeit, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit

In der Gruppenanalyse für die Dimensionen „Wirksamkeit“, „Anwenderfreundlichkeit“ und „Gesamtzufriedenheit“ zeigten sich insgesamt hohe Zustimmungswerte. Trotz spezifischer Schwierigkeiten (Handhabbarkeit des Medikamentes, Frage 4) wird die Anwenderfreundlichkeit und auch die Gesamtzufriedenheit positiv bewertet (Tab. 3).

Tab. 3: Vergleich der TSQM-Dimensionen: Effektivität, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit. n=32

	Wirksamkeit (»effectiveness«)	Anwenderfreundlichkeit (»convenience«)	Gesamtzufriedenheit (»global satisfaction«)
Mittelwert	70,5	76,6	75,0
STD	22,3	23,3	24,7

In differenzierter Betrachtung von Patienten mit häufiger Nutzung (> 9 Sprühstöße pro Tag) im Vergleich zu den Patienten mit geringerer Nutzung (≤ 9 Sprühstöße pro Tag) des Medikaments Nabiximols konnte kein signifikanter Unterschied im Zusammenhang mit der Zufriedenheit mit dem Medikament erfasst werden.

DISKUSSION

Der vorliegende Bericht untersucht die Versorgungsrealität in der Spastikbehandlung mit Nabiximols bei der ALS. Die Daten wurden in einem spezialisierten ALS-Zentrum in Deutschland erhoben, das eine digitale Management- und Forschungsplattform zur Erfassung von klinischen Daten sowie von Patient Reported Outcomes nutzt. Durch den Spezialisierungs- und Digitalisierungsgrad des Behandlungszentrums konnte eine beachtliche Kohorte von ALS-Patienten rekrutiert werden, die eine Spastik aufweisen und mit Nabiximols behandelt sind. Gleichzeitig entstehen aus diesem Setting verschiedene Limitationen. Die Kohorte wurde monozentrisch entwickelt und retrospektiv analysiert. Eine vergleichende Betrachtung von Nabiximols mit anderen spasmolytischen Medikamenten insbesondere Baclofen und Tizanidin war nicht Gegenstand dieser nicht-interventionellen Untersuchung. Eine Bewertung von Spastik sowie Spastik-assoziierten Schmerzen und Crampi wurde durch die NRS-Skala in der laufenden Nabiximols-Behandlung untersucht. Eine Untersuchung dieser Symptome vor und nach Medikationsbeginn war nicht Gegenstand dieser Pilotstudie. Im Mittelpunkt stand die Erfassung des Anwendungsverhaltens und die Nutzererfahrung der laufenden Nabiximols-Behandlung in einer Querschnittskohorte (*cross sectional study*).

Im Anwendungsverhalten von Nabiximols bei der ALS lässt sich ein differenzierter Gebrauch des Medikamentes feststellen. 36 % der Patienten nutzten das Medikament täglich. Sprühstößen pro Tag. Etwa 20 % der untersuchten ALS-Patienten berichten mehr als 10 Anwendungen pro Tag. Aus der zugelassenen MS-Anwendung ist eine mittlere Anzahl von 7 Sprühstößen pro Tag bekannt. Auffällig ist, dass in der Häufigkeitsverteilung der täglichen Dosis lediglich 9 % der Anwender (n = 3)

eine Anwendungshäufigkeit von 5 bis 8 Sprühstößen pro Tag aufweisen. Damit scheint sich das Anwendungsverhalten in der untersuchten ALS-Kohorte von den bisherigen Erfahrungen bei der MS zu unterscheiden. Neben der genannten Gruppe der häufigen Anwendung besteht auch eine Gruppe von ALS-Patienten, die Nabiximols mit einer deutlich geringeren Dosierung einsetzen (1 bis 4 Sprühstöße pro Tag, 44 %; 13 % nur wöchentliche oder monatliche Anwendung). Dieses Anwendungsverhalten lässt darauf schließen, dass zwei unterschiedliche Anwendungsszenarien bei der ALS bestehen: Patienten mit einer hochfrequenten Nutzung zur intensiven Symptomkontrolle sowie Probanden mit reduzierter Nutzung, die als Bedarfsmedikation zu betrachten ist. Auch in der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einer schweren Spastik der unteren Extremitäten, im Vergleich zu Patienten mit geringer ausgeprägter Spastik der Beine mit einer höheren Anwendungsfrequenz (7,3 vs. 3,5 Sprühstöße pro Tag) assoziiert ist. Um die Signifikanz dieses Unterschiedes zu testen, wären höhere Fallzahlen erforderlich.

Die Nutzererfahrung wurde mit dem NPS und dem TSQM-9 erfasst. Bei beiden Scores wird die subjektive Zufriedenheit mit der Intervention mit verschiedenen Instrumenten abgebildet. Der NPS-Score zeigte drei weitgehend ausgeglichene Gruppierungen innerhalb der untersuchten Gesamtkohorte: Patienten mit einer starken Weiterempfehlung von Nabiximols, Patienten mit einer fehlenden Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit und eine indifferente Patientengruppe. Insgesamt zeigte sich ein positiver Summenscore, der eine moderate Weiterempfehlungsrate zeigt. In der differenzierten Betrachtung der Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit keiner empfundenen bis nur gering ausgeprägten Spastik (NRS < 4) und Patienten mit einer mittelgradig bis stark ausgeprägten Spastik zeigten sich deutliche Unterschiede in der Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit. Die Deutung der scheinbar signifikant höheren Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit mittelgradig bis stark ausgeprägten Spastik ($p < .05$) ist aufgrund zu geringer Fallzahlen limitiert. Der NPS bleibt ein robustes Instrument zur Bewertung von Produkten und Dienstleistungen zumeist außerhalb der Medizin genutzt wird. Die Verwendung des NPS findet aufgrund der Einfachheit der Methode und der etablierten Kalkulationsmatrix eine wachsende Anwendung. NPS-Daten zu Nabiximols oder anderen Medikamenten sind bei der ALS noch nicht publiziert. Insbesondere liegen keine Vergleichsdaten zu Baclofen, Tizanidin oder anderen spasmolytischen Medikamenten vor. Die erhobenen NPS-Scores für Nabiximols sind daher als Ausgangsbasis für weitere Studien zu betrachten.

Zur Erfassung der Nutzererfahrung wurde der TSQM-9 eingesetzt. Beim TSQM-9 ist vorteilhaft, dass dieser Score explizit zu einer Selbstbewertung von Medikamenten entwickelt und etabliert wurde. Allerdings entsteht auch hier, analog zum NPS, die Limitation, dass bisher keine Vergleichsdaten im TSQM-9 Score zu anderen ALS-Medikamenten, insbesondere zur Baclofen- und Tizanidin-Medikation vorhanden sind. Diese Limitation adressiert ein Grundproblem in der klinischen ALS-Forschung, in der bisher keine systematischen Studien zu *Patient Reported Outcomes* von symptomatischen und palliativen Medikamenten publiziert sind. Bei fehlenden Vergleichsdaten sind die Ergebnisse aus dem TSQM-9 als Pilotdaten zu verstehen. Die Auswertung des TSQM-9 zeigte insgesamt eine gute Zufriedenheit in der Nutzer von Nabiximols. Bemerkenswert war die hohe globale Zufriedenheit (TSQM-9, Frage 9) in der 84 % der Anwender ihre Zufriedenheit mit dem Medikament äußern. Diese positive Einschätzung kontrastiert mit den moderateren Werten im NPS-Score, der lediglich bei 36,7 % ($n = 15$) eine hohe Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit zeigte. Dabei ist zu diskutieren, dass die Weiterempfehlung einer Therapie eines Patienten gegenüber anderen

Patienten (NPS) noch kritischer und stringenter als die eigene Zufriedenheit (TSQM-9) gehandhabt wird.

Der TSQM-9 zeigte Schwierigkeiten bei ALS-Patienten (31,2 %, n = 10), das Medikament in der derzeitigen Form einzunehmen (TSQM-9, Frage 4). Die Schwierigkeiten der Medikamenteneinnahme wurden innerhalb dieser Studie nicht weiter qualitativ erfasst. Zu vermuten sind Schwierigkeiten in der Handhabbarkeit des Mundsprays durch ALS-Patienten, die durch Paresen oder Spastik der oberen Extremitäten und damit verbundener manueller Funktionen verbunden sein können. Weitere Einschränkungen können durch ein hochgradiges Bulbärsyndrom entstehen, so dass eine vollständige Öffnung des Mundes erschwert sein kann. Die kritische Medikamenteneinnahme von Nabiximols unterstreicht die Notwendigkeit einer gezielten Beratung von Patienten und ihren Angehörigen. Dabei ist die Schulung von Patienten und ihren Angehörigen sowie die Einbeziehung und Anweisung von Assistenzpersonen von Relevanz, um eine Medikamentenadhärenz zu ermöglichen. Die dargestellten Schwierigkeiten der Medikamenteneinnahme bestätigen den Nutzen einer Spezialisierung von Fachärzten und Apothekern, die über besondere Erfahrungen in der Beratung und Schulung der Medikamenteneinnahme von Nabiximols und anderen symptomatischen Medikamenten bei der ALS aufweisen.

Trotz des differenzierten Anwendungsverhaltens und der insgesamt positiven Nutzererfahrung von ALS-Patienten mit Nabiximols besteht ein hoher Forschungsbedarf zu dieser Medikation. Kontrollierte Studien sind erforderlich, um eine Dosiskorrelation von Nabiximols und eine Vergleichbarkeit mit anderen spasmolytischen Medikamenten insbesondere von Baclofen und Tizanidin herzustellen. Diese Studien sind in einem multizentrischen Design erforderlich, um die Begrenzungen monozentrischer Kohorten zu adressieren. Zukünftige Studien sollten die verschiedenen Dimensionen der Spastik (Tonuserhöhung, Schmerzen, Crampi, Faszikulationen, Einschränkungen der Mobilität) berücksichtigen. Diese Untersuchungen werden dazu beitragen, die Indikationskriterien von Nabiximols im therapeutischen Spektrum der ALS weiter zu definieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Kohortenstudie liefern bereits erste Hinweise, dass Nabiximols eine wichtige Ergänzung der symptomatischen und palliativen Pharmakotherapie bei der ALS darstellt.

Literatur

- [1] Jensen MP, McFarland CA. Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain* 1993; 55: 195–203
- [2] Rodriguez CS. Pain measurement in the elderly: a review. *Pain Manag Nurs* 2001; 2: 38-46
- [3] Goulet JL, Buta E, Carroll C, Brandt CA. Statistical methods for the analysis of NRS pain data (124). *The Journal of Pain* 2015 (April); 16(4), Supplement: 57
- [4] Goulet JL, Kerns RD, Bair M, Becker W, Brennan P, Burgess DJ, Carroll C, Dobscha S, Driscoll M, Fenton BT, Fraenkel L, Haskell S, Heapy A, Higgins D, Hoff RA, Hwang U, Justice AC, Piette J, Sinnott P, Wandner L, Womack J, Brandt CA. The Musculoskeletal Diagnosis Cohort: Examining Pain and Pain Care among Veterans. *Pain*. 2016 Aug; 157(8): 1696–1703
- [5] Reicheld F, Markey R. *The Ultimate Question 2.0 (Revised and Expanded Edition): How Net Promoter Companies Thrive in a Customer-Driven World*. Harvard Business School Press, 2011 p 224
- [6] Duman-Lubberding S, van Uden-Kraan CF, Jansen F, Witte BI, Eerenstein SEJ, van Weert S, de Bree R, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. Durable usage of patient-reported outcome measures in clinical practice to monitor health-related quality of life in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017; 25(12): 3775–3783.
- [7] Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2(12)
- [8] Atkinson MJ, Sinha A, Kumar RN, Cappelleri JC. Hierarchical Construct Validity of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM Version II) among Outpatient Pharmacy Consumers. *Value in Health* 2005; 8(1)