

Klinische Erfahrungen mit einem neuartigen Myotonolytikum (DS 103-282 Sandoz)

E. Ringwald¹, S.J. Campean², F. Gerstenbrand³, A. Lorincz⁴, P. Lörincz⁵ und H.P. Ludin⁶

¹ Sandoz AG, Basel, medizinisch-biologische Forschung, Abteilung Experimentelle Therapie

² Siekertaiklinik, Bad-Oeynhausen (Direktor: Prof. Dr. G. Hevelke)

³ Neurologische Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

⁴ Privatambulatorium Dr. Faderl, Neuenburg a. Rh. (Leiter: Prof. Dr. Dr. A. Lorincz)

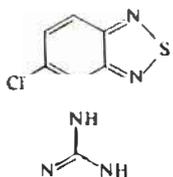
⁵ Privatambulatorium Dr. Faderl, Neuenburg a. Rh. (Leiter: Prof. Dr. Dr. A. Lorincz)

⁶ Neurologische Universitätsklinik Bern (Direktor: Prof. Dr. M. Mumenthaler)

Clinical Experiences with a New Muscle Relaxant (DS 103-282 Sandoz)

Zusammenfassung. DS 103-282, ein Imidazolin-Derivat, wurde während 3 Jahren als Myotonolytikum klinisch getestet. In offenen Studien wirkte die Substanz bei 72% der Patienten gut bis sehr gut. Bei Patienten mit chronisch spastischen Erkrankungen sowie bei Patienten mit Muskelkontrakturen als Folge von zentralen Insulten traten eine Abnahme der Spastizität und eine Erhöhung der aktiven und passiven Beweglichkeit auf. In einer doppelblinden cross-over Untersuchung war DS 103-282 Baclofen überlegen. Die Verträglichkeit der Substanz war sowohl in den offenen als auch in den doppelblinden Untersuchungen gut. Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen und Ataxie waren selten, mäßig und vorübergehend. Im Gegensatz zu anderen Myotonolytika verursacht DS 103-282 nur selten eine Sedation.

DS 103-282 ist ein Imidazolin-Derivat. Die Substanz wirkt beim Tier muskelrelaxierend und hemmt den Thalamonultrigror. In höheren Dosen kann DS 103-282 auch eine schwache Katalepsie wie auch Amphetamin-Antagonismus und Verlängerung der evozierten Kaudatum-Spindeln verursachen. Die Substanz ist strukturell mit Clonidin verwandt.



Die ersten klinischen Untersuchungen [1] bewiesen, daß DS 103-282 bis zu Tagesdosen von 20–22 mg gut verträglich ist. Gleichzeitig zeigte die

Substanz von Sandoz AG, Basel

Tabelle I

Alter in Jahren	Offene Studien			Doppelblind-Studien			Total
	bis 30	31 bis 50	51 und mehr	bis 30	31 bis 50	51 und mehr	
Männer	2	15	21	3	7		48
Frauen		11	18	4	6		40

Durchschnittsalter = 53 Jahre

Substanz eine muskelrelaxierende Wirksamkeit. Wir berichten hier über klinische Untersuchungen, in welchen DS 103-282 als Myotonolytikum in der Therapie von Patienten mit chronischen und akuten Muskelspasmen verwendet wurde. Die Untersuchungen verliefen offen (bei 68 Patienten) und doppelblind im Vergleich mit Baclofen (bei 20 Patienten). 35 Patienten aus den offenen Studien wurden über 1 Jahr mit DS 103-282 behandelt.

DS 103-282 wurde in durchschnittlichen Tagesdosen von 4,9 mg verabreicht, wobei die niedrigste wirksame Dosierung 3mal 0,5 mg und die höchste 3mal 3 mg betrug. Sowohl in den offenen wie auch in den doppelblinden Studien wurden die therapeutischen Ergebnisse und die Nebenwirkungen vor Behandlungsbeginn, dann am 1., 5., 10. und 30. Behandlungstag registriert. In den Langzeitbehandlungen wurden die Patienten monatlich kontrolliert. Die Beurteilung der Wirkung und Verträglichkeit der Substanz erfolgte aufgrund einer Besprechung zwischen Arzt und Patient. Außerdem wurden passive und aktive Beweglichkeit, S astizität und Ermüdbarkeit systematisch untersucht.

Die Geschlechts- und Altersaufteilung der Patienten ist auf der Tabelle I ersichtlich.

Ergebnisse der offenen Prüfungen

DS 103-282 führte bei 72% der Patienten zu einer guten bis sehr guten Besserung, d.h. zur Erhöhung

Tabelle 2

Diagnose	n	Wirkung:							
		sehr gut		gut		mäßig		keine	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Chronisch spastische Erkrankungen	41	20	49	10	24	7	17	4	10
Zentrale Insulte	29	10	34	12	41	5	17	2	8
Akute Muskelkontrakturen	18	7	39	4	23	3	15	4	23
Total	88	37	42	26	30	15	17	10	11

Tabelle 3. Statistik: U. Ferner

Symptom	Nach:					
	5 Tagen	10 Tagen	15 Tagen	20 Tagen	25 Tagen	30 Tagen
Ermüdbarkeit			*	*	*	*
Schlafstörungen			*	**	**	**
Passive Beweglichkeit	*	**	**	***	***	***
Aktive Beweglichkeit		*	**	***	**	**
Spastizität	*	*	**	**	**	**

H-Test [2]

*** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$

der passiven und aktiven Beweglichkeit, zur Abnahme der Spastizität sowie zur Beseitigung der Ermüdbarkeit und der Schlafstörungen. Aus der Tabelle 2 ist die Wirkung der Substanz auf diagnostische Gruppen ersichtlich, wobei in der ersten Gruppe „chronisch spastischen Erkrankungen“ (Patienten mit Multipler Sklerose, amyotrophischer Lateralsklerose, Syringomyelie), in der zweiten Gruppe Patienten mit zentralen Insulte und in der dritten Gruppe akute Muskelkontrakturen (Patienten mit Torticollis, Lumbago etc.) zusammengefaßt sind.

5 Zielsymptome wurden systematisch erfolgt. Auf den Patientenblätter wurden die sehr stark ausgeprägten Symptome mit der Zahl 3, die stark ausgeprägten mit 2, die mäßigen mit 1 und die nicht vorhandenen mit 0 registriert. Die Tabelle 3 zeigt, daß DS 103-282 im Verhältnis zu den Ausgangswerten bei allen Symptomen zu einer signifikanten und klinisch relevanten Besserung führte.

Ergebnisse der Doppelblind-Studien

Bei 20 Patienten mit Multipler Sklerose wurde eine doppelblind cross-over Untersuchung durchgeführt. Bei 10 Patienten wurde die Behandlung mit DS 103-282 und bei den anderen 10 Patienten mit Baclofen begonnen. Nach 30tägiger Behandlung und einer 3tägigen wash-out Periode wurde die erste Gruppe auf Baclofen und die zweite Gruppe auf DS 103-282 umgestellt. DS 103-282 wurde in durchschnittlichen Tagesdosen von 5,2 mg und Baclofen in durchschnittlichen Tagesdosen von 43 mg verabreicht. Die Wirkung von DS 103-282 trat rascher ein als diejenige von Baclofen und wies eine steigende Tendenz auf (die Prüfungsergebnisse sind auf der Tabelle 4 zusammengefaßt).

DS 103-282 führte bei allen 5 Zielsymptomen zu einer statistisch signifikanten Besserung. Nur bei aktiver Beweglichkeit und Spastizität war die Wirkung von Baclofen nach 20tägiger Behandlung besser als diejenige von DS 103-282, wobei der Unterschied am 30. Behandlungstag nicht mehr existierte (Tabelle 5).

Ergebnisse der Langzeitbehandlungen

35 Patienten erhielten über 1 Jahr DS 103-282 in durchschnittlichen Tagesdosen von 4,8 mg (min. 1,5 mg/die und max. 8 mg/die). Bei 10 Patienten mußte nach 6 Monaten und bei weiteren 14 Patienten nach 9 Monaten die Tagesdosis durchschnittlich um 30% erhöht werden.

In den Langzeitbehandlungen wurden die besten Ergebnisse bei Patienten mit Multipler Sklerose erzielt: Von 22 Patienten ermöglichte DS 103-282 bei

Tabelle 4

Substanzen	Nach 5 Tagen			Nach 10 Tagen			Nach 20 Tagen			Nach 30 Tagen		
	gut	mäßig	keine	gut	mäßig	keine	gut	mäßig	keine	gut	mäßig	keine
DS 103-282	9	7	4	10	7	3	10	7	3	11	6	3
Baclofen	3	5	12	7	7	6	7	7	6	6	8	6

Tabelle 5

Symptome	Substanzen	Nach 5 Tagen		Nach 10 Tagen		Nach 20 Tagen		Nach 30 Tagen	
		%	Signifikanz	%	Signifikanz	%	Signifikanz	%	Signifikanz
Ermüdbarkeit	DS 103-282	76		60	*	60	*	55	*
	Baclofen	112	⊗	95		120	⊗	90	
Schlafstörungen	DS 103-282	75		65	*	60	*	60	*
	Baclofen	126	⊗	120	⊗	130	⊗	95	
Aktive Beweglichkeit	DS 103-282	61	*	58	*	40	**	38	**
	Baclofen	81		52	**	25	***	40	**
Passive Beweglichkeit	DS 103-282	65	*	60	*	40	**	45	**
	Baclofen	90		49	**	52	**	50	**
+la Spastizität	DS 103-282	62	*	60	*	45	**	52	*
	Baclofen	95		65	*	35	***	55	*

H-Test [2]

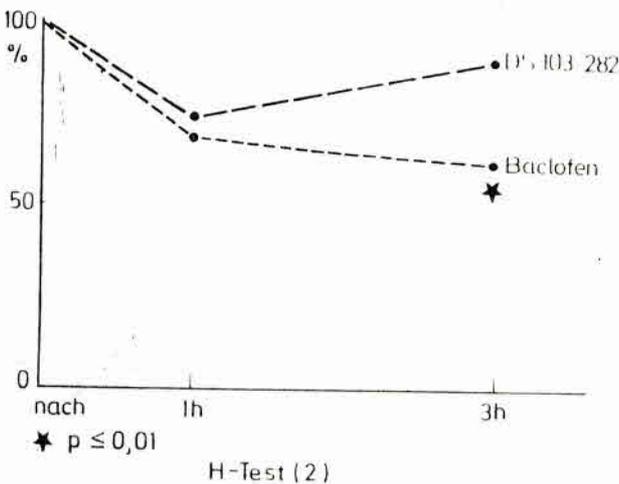
Ausgangswert = 100%: *** $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,01$; * $p < 0,05$. ⊗ Verschlechterung

Abb. 1

19 Patienten eine gute aktive und passive Beweglichkeit mit Abnahme der Spastizität. Die Wirkung der Prüfsubstanz war auch bei 6 Patienten mit Syringomyelie und bei 1 Patienten mit Athétose double gut. Bei den anderen Patienten (je 2 Kranke mit amyotrophischer Lateralsklerose bzw. Bulbarparalyse und Syringomyelie) wurden mit DS 103-282 keine therapeutische Erfolge erzielt. DS 103-282 wurde von allen Patienten gut vertragen.

Humanpharmakologische Untersuchungen

Neurophysiologische Untersuchungen [3, 4]

Diese Untersuchungen wurden sowohl in einer offenen (bei 8 Patienten mit Multipler Sklerose) wie auch in einer doppelblinden Studie mit Baclofen (je 6 Patienten mit Multipler Sklerose) durchgeführt. Die Si-

lent-period wurde vor sowie 2 h nach der Verabreichung von 2 mg DS 103-282 bzw. 20 mg Baclofen (in der doppelblinden Studie) gemessen. Unter DS 103-282 wurde in der offenen Studie eine durchschnittliche Zunahme von 22% (min. 10%, max. 33%) der Silent-period registriert. In der doppelblinden Studie wurde von DS 103-282 im Durchschnitt eine Zunahme von 24% während von Baclofen nur eine Zunahme von 14% der Silent-period hervorgerufen. Der Unterschied zwischen DS 103-282 und Baclofen war signifikant ($p=0,02$, Co-Varianz Analyse).

Prüfung der Vigilanz

In den Doppelblinduntersuchungen wurde die Vigilanz mit Hilfe des Felsing-Tests untersucht². Je 6 gesunde freiwillige Probanden erhielten einmalig 5 mg DS 103-282 und 20 mg Baclofen. Nach 1 h war noch kein signifikanter Unterschied in der Abnahme der Vigilanz zwischen den beiden Substanzen vorhanden. Nach 3 h verminderte sich die Vigilanz unter Baclofen signifikant, während die Vigilanz unter DS 103-282 wieder zunahm (s. Abb. 1).

Verträglichkeit

Laboruntersuchungen (Differentialblutbild-, Leberfunktionsteste und Urin-Status) wurden bei 56 Patienten bis zum 30. Behandlungstag und bei 28 Patienten bis zum 360. Behandlungstag wiederholt durchgeführt, ohne daß pathologische Veränderungen festge-

² Es wurden vom Tonband 5 min lang zweistellige Zahlen dargeboten, gleichzeitig ertönte 11mal in unregelmäßigem Abstand ein Signal. Die Zahlenreihe wurde auch durch zusammenhängende Begriffe unterbrochen. Die Vigilanz wurde durch die Menge der erinerten Zahlen und Begriffe erfaßt, die jedem Signal vorausgingen [5]

stellt wurden. Blutdruck und Puls wurden bei 46 Patienten im Sitzen morgens bis zum 30. Behandlungstag kontrolliert. Bei 2 Patienten mit erhöhtem Blutdruck wurde am 5. Behandlungstag unter der Verabreichung von DS 103 282 eine Senkung des systolischen Blutdruckes um je 20 mm HG registriert. Der diastolische Blutdruck blieb unverändert.

Bei 29 Patienten wurden an den Behandlungstagen 0 und 20 sowie bei 30 Patienten an den Behandlungstagen 0, 20, 60, 90, 180 und 360 EKG-Untersuchungen durchgeführt. In den Langzeitbehandlungen, nach 60- bzw. 90tägiger Verabreichung von DS 103-282, ist bei 2 Patienten eine leichte Bradykardie (60/min) aufgetreten, die sich aber nach 2 Wochen normalisierte. Subjektiv wurden keine Beschwerden registriert. Alle anderen Befunde blieben im Verhältnis zu den Ausgangswerten unverändert.

Die häufigste von DS 103-282 verursachte Nebenwirkung in den offenen Studien war eine leichte Mundtrockenheit, die bei 11 Patienten auftrat. 5 Patienten klagten über Akkommodationsstörungen und 3 weitere Patienten wiesen eine Ataxie auf. Alle diese Symptome traten zwischen dem 1. und 10. Behandlungstag auf und verschwanden nach 4wöchiger Therapie.

In den Doppelblinduntersuchungen war DS 103-282 besser verträglich als Baclofen. Außer leicht ausgeprägten Akkommodationsstörungen und Mundtrockenheit bei je 3 Patienten zeigten die mit DS 103-282 behandelten Patienten keine anderen Begleiterscheinungen. Hingegen wurden bei 5 mit Baclofen behandelten Patienten am 30. Behandlungstag Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit beobachtet. Weitere 7 Patienten klagten während den ersten 10 Behandlungstagen über Magen/Darmbeschwerden wie Magbrennen, Obstipation etc.

Diskussion

DS 103-282 erwies sich in den von uns durchgeführten klinischen Prüfungen als ein wirksames Myotonolyti-

kum. Die Substanz verursacht im Gegensatz zu den anderen Muskelrelaxantien praktisch keine Sedation. Es ist bekannt, daß Patienten mit Multipler Sklerose unter Verabreichung von Myotonolytika oft Gleichgewichtsstörungen und Bewegungsunsicherheit zeigen, da diese Substanzen auch in der nichtspastischen Muskulatur zur Abnahme des Muskeltonus führen [6, 7]: Unter Behandlung mit DS 103-282 wurden ähnliche Störungen nicht beobachtet. Man kann also annehmen, daß DS 103-282 in erster Linie die spastische Muskulatur beeinflußt und auf den normalen Muskeltonus nur geringe Wirkung hat.

DS 103-282 ist gut verträglich und führt weder bei mehrtägiger noch bei mehrmonatiger Verabreichung zu starken oder störenden Nebenerscheinungen. Nachteilig für DS 103-282 ist, daß bei ca. 50% der Patienten nach 6monatiger Behandlung die Tagesdosen um 30% erhöht werden müssen.

DS 103-282 ist aufgrund unserer Resultate ein klinisch wirksames Myotonolytikum, dessen weitere klinische Prüfung lohnenswert ist.

Literatur

1. Campean, S.J., Gross, H., Kaltenbäck, E., Langner, E., Lörinz, P., Martini, G., Ringwald, E.: DS 103-282 als Neuroleptikum. Antidepressivum und Antiparkinsonikum, Bericht vom September 1975 (nicht veröffentlicht)
2. Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen. Basel (1970)
3. Katz, B.: Nerv, Muskel, Synapse, Einführung in die Elektrophysiologie. Stuttgart: Thieme 1970
4. Steinbrecher, W.: Elektromyographie. Stuttgart: Thieme 1965
5. Felsing, J.H., Lasagne, L., Beecher, H.K.: The persistence of mental impairment. *J. Pharm. Exp. Therap.* **109**, 284 (1953)
6. Konzett, H.: Zur Pharmakologie zentraler Muskelrelaxantien. *Musk. Psych. Wien*, **34** (1963)
7. Friend, D.G.: Pharmacology of muscle relaxants. *Clin. Pharm.* **5**, 871 (1964)

Dr. med. Erwin Ringwald, M.A., A.P.
Med.-biol. Forschung
Experimentelle Therapie
Sandoz AG
CH-4002 Basel