

## *Kaliumkanalblocker:*

### *3,4-Diaminopyridin (3,4-DAP)*

Behandlungsmöglichkeiten: Muskelschwäche bei LEMS, „Müdigkeit“ (Fatigue) bei MS, weiterhin bei bestimmten Augenbewegungsstörungen (z.B. Downbeat Nystagmus)

Im muskelreport 04/04 S. 35-37 habe ich Situationen beschrieben, in denen erweiterte medikamentöse Darreichungsformen von 3,4-DAP dringend erforderlich sind, jedoch nicht zur Verfügung stehen: Es handelt sich um Medikamente, die den Magen-Darm-Kanal umgehen und schnell den Wirkungsort erreichen.

Nasenspray - eine Möglichkeit der parenteralen Anwendung?

Ich habe mir den Rohstoff 3,4-DAP als Nasenspray aufbereiten lassen und statt Tabletten über Wochen mit Erfolg erprobt. Ich rate ab, ebenfalls einen Selbstversuch zu starten: Über die Nase (nasal) wie auch über die Vene wird nur ein Bruchteil der Substanzmenge (Dosis) benötigt, die Sie bei oraler Anwendung brauchen. Überdosierung kann zu epileptischen Anfällen und zum Atemstillstand führen.

Erforderlich ist nach meinem Versuch nun eine klinische Testung der nasalen Anwendung, bevor von einer generellen Wirksamkeit gesprochen werden kann. Die Befragung eines Experten soll diesen Schritt vorbereiten. Erläuterungen von Fachausdrücken finden Sie am Ende dieses Artikel.

Interview zum Thema Nasenspray mit Dr. med. Dr. rer. nat. Horst Koch, Arzt und Pharmakologe, Regensburg.

### Freya Matthiessen

Herr Dr. Koch, ich hatte Ihren Literaturüberblick über die Pharmakokinetik und die Anwendungsmöglichkeiten von 4-AP und 3,4-DAP bei meiner routinemäßigen Sichtung der Neuerscheinungen entdeckt. Ihre Arbeit (eine von über 150 weiteren) besticht durch Ausführlichkeit und Übersichtlichkeit. [Horst Koch, 3-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin, ÖAZ 12/04]

Hat sich Nasenspray, außer zur lokalen Anwendung, bei anderen Erkrankungen bewährt? Ist die Wirkstoffaufnahme über die Nase (vorausgesetzt, die Schleimhäute sind intakt) zuverlässiger, als oral verabreicht, weil z.B. nicht von Art und Menge der Nahrungsaufnahme abhängig?

...Und ökonomischer? Ich habe im Selbstversuch nur einen Bruchteil der Dosis gebraucht, die ich normalerweise in Tablettenform zu mir nehme.

Übrigens: Pflege der Schleimhäute über Nacht mit Bepanthen® verhinderte die Wirkstoffaufnahme der ersten Dosis am nächsten Morgen. Eine vorherige Reinigung mit NaCl (Kochsalzlösung) scheint erforderlich. Gibt es weitere Pflegemöglichkeiten?

### Dr. Dr. Horst Koch

(i) Die nasale Applikation stellte eine Alternative für Medikamente, die schnell wirken und die Leber („first pass-effect“) umgehen sollen. Letzterer Effekt vermindert die Verstoffwech-

selung des Medikaments, bevor es am Wirkort ankommt. Ein Teil der Substanzen kann direkt über die Verbindung der olfaktorischen Rezeptoren mit dem Gehirn dorthin gelangen. Wie gut die nasale Resorption im Vergleich zur Tablette ist, hängt von den Eigenschaften des Moleküls (Größe, Fettlöslichkeit, Stoffwechsel) ab. Auch die Menge des Pharmakons ist auf Grund der nasalen Anatomie beschränkt. Günstig sind kleine, sehr wirksame Stoffe, die gute fettlösliche Eigenschaften haben.

(2) Mittlerweile haben sich lokal wirksame Medikamente (z. B. Schnupfenmittel) als auch allgemein wirksame Mittel (z. B. Mittel gegen Migräne, Hormone) als für die nasale Applikation geeignet erwiesen. Viele Medikamente sind z. B. kurze Eiweißstoffe (Peptide), die im Magen verdaut würden. Ein bekanntes Beispiel ist Desmopressin, das die Urinausscheidung hemmt; es wirkt als Nasenspray schnell und sicher.

(3) Die Dosis hängt, wie schon gesagt, von den physiko-chemischen Eigenschaften der Verbindung ab. Wenn aber der Leberstoffwechsel entfällt, ist es die Regel, dass die benötigte Menge abnimmt. In der Pharmakokinetik spricht man von „Bioverfügbarkeit“. Diese wäre bei nasaler Applikation höher als nach Gabe einer Tablette. Lokale Veränderungen wie Entzündung der Nasenschleimhaut können diese Verfügbarkeit ändern, ebenso wie weitere Substanzen wie z. B. Salben. Allerdings spielt auch die subjektive Verträglichkeit, insbesondere bei langfristiger Gabe (manche Medikamente werden täglich, andere nur im Bedarfsfall eingesetzt), eine Rolle. Relativ neutral sind sehr wahrscheinlich Sole-Inhalationen, wie sie auch bei lokalen Reizzuständen oder Bestrahlung gerne eingesetzt werden.

### Freya Matthiessen

Muss ggf. bedacht werden, dass weder eine erhöhte Durchlässigkeit der Haut - damit auch für Keime - noch eine Verminderung durch Pflegestoffe erreicht wird?

### **Dr. Dr. Horst Koch**

(4) Die Nase hat immer mit Keimen Kontakt. Bei intaktem Immunsystem dürfte daher in der Regel kein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen. Nach Rücksprache mit dem Apotheker sollten, wie sonst üblich, kleine Dosen, die wenige Tage eingesetzt werden, zubereitet werden, um eine Kontamination der Sprays zu vermeiden. Darüber hinaus sind Verfallsdaten nach Öffnen der Sprayflaschen zu beachten.

### **Freya Matthiessen**

[Bei immunsupprimierten PatientInnen ist die Immunabwehr natürlich geschwächt, darüber müsste noch einmal gesondert gesprochen werden]. Die erste nasale Dosis am Tag war grundsätzlich nicht so effektiv wie die zweite. Hängt das möglicherweise mit der syndrombedingten Austrocknung mit der Folge einer Läsion der Schleimhäute zusammen?

### **Dr. Dr. Horst Koch**

(5) Grundsätzlich trifft die 2. Dosis auf einen bereits vorhandenen Blutspiegel. Die maximale Konzentration, die nach der 2. Gabe erreicht wird, ist also höher. Insofern ist dieses Phänomen pharmakokinetisch zu erklären. Ob ein Präparat die Penetrationseigenschaften der nasalen Schleimhaut verändert, müsste allerdings spezifisch untersucht werden.

### **Freya Matthiessen**

Um welchen „Faktor“ ist die Nasenschleimhaut empfindlicher gegenüber Reizstoffen als die Magen-Darm-Schleimhaut? Oder reagieren die Regionen unterschiedlich auf bestimmte Reize? Die Nase mehr auf „diesen“ Stoff und der Magen vielleicht mehr auf „jenen“. Die Milieus sind ja recht unterschiedlich.

### **Dr. Dr. Horst Koch**

(6) Die Empfindlichkeit von Schleimhäuten hängt von vielen Faktoren ab, so dass diese Frage nicht generell beantwortet werden

kann. Nehmen Sie z. B. die allergische Rhinitis. Menschen können völlig unterschiedlich auf den gleichen Stoff reagieren. Nahrungsmittelallergien existieren ebenfalls und sind von individuellen Unverträglichkeiten sehr schwer zu unterscheiden. Im Zweifelsfall sollte ein Allergologe oder HNO-Arzt hinzugezogen werden. Grundsätzlich gilt: Wenn jemand entweder nach Tabletteneinnahme oder Applikation eines Sprays allergisch reagiert, sollte dieses Medikament nicht mehr eingenommen werden. Die lokale Verträglichkeit kann sich zwischen Magen oder Nase durchaus unterscheiden.

### **Freya Matthiessen**

Welche Schädigungen sind eventuell bei Anwendung über einen längeren Zeitraum (mein Ziel ist das nicht) einzukalkulieren? Die unerwünschten Wirkungen unterscheiden sich bei der nasalen Anwendung im Vergleich zur oralen Form. Welche Erklärung gibt es dafür?

### **Dr. Dr. Horst Koch**

(7) Ob ein Präparat lokal toxisch wirkt, kann mit einer gewissen Unschärfe aus lokal-toxikologischen Untersuchungen abgeleitet werden. Sicher kann man aber nie sein. Erst die Anwendung in der Praxis erweist die Unbedenklichkeit. Was z. B. Aminopyridine angeht, dürfte sich an der systemischen Nebenwirkung nicht wesentlich ändern. Nebenwirkungen nach nasaler Applikation sollten gut dokumentiert werden. Am ehesten sind lokale Reizungen der sensiblen Nerven (Trigeminus), die in der Regel reversibel sind, zu erwarten.

### **Freya Matthiessen**

Welchen Weg geht der Wirkstoff, nasal angewendet? Mein subjektives Empfinden war: Zuerst wirkte der Spray - und zwar sehr schnell - im Augenbereich und als „Wachmacher“. Der Effekt in der Beinmuskulatur setzte erheblich später ein und war geringer als es bei oraler

Anwendung der Fall ist. Nasal verwendete ich - s.o. - nur einen Bruchteil der gewohnten oralen Dosis.

Könnte es sein, dass die Blut-Hirnschranke überwunden wird, bevor der Wirkstoff an anderen Stellen im Körper ankommt?

Da der Augenbereich so schnell erreicht wurde: Könnte das der Effekt einer fast lokalen Wirkung sein?

### **Dr. Dr. Horst Koch**

(8) Prinzipiell gibt es 2 Erklärungen. Erstens flutet das Mittel nach nasaler Applikation schneller an, als dies nach Tabletteneinnahme der Fall ist. Zum Zweiten könnte ein Teil des Medikamentes direkt in das Gehirn gelangen, so dass zentrale Nebenwirkungen überwiegen würden.

(9) Wie schon gesagt, Resorption systemisch unter Umgehung der Leber und direkte Aufnahme in das Gehirn via Nervenbahnen. Es ist dabei zu beachten, dass sowohl die Nasennerven als auch die Sehnerven ein Teil des Gehirns sind. Somit lassen sich schnelle Effekte von zentralen Medikamenten in diesen anatomischen Regionen gut erklären.

### **Freya Matthiessen**

Herr Dr. Koch, ich bin Ihnen sehr dankbar, dass Sie mir Ihr Wissen und Ihre Zeit geschenkt haben.

Lokaler Effekt: am Ort der Anwendung wirkend - first-pass-effect: Abbau oder Veränderung von oralen Medikamenten in der Leber vor dem Erreichen des Wirkungsortes - orale

Anwendung, hier: über den Mund - Resorption: Aufnahme - olfaktorische Rezeptoren: Aufnahmestellen des Nervus olfactorius = Riechnerv - Pharmakon: Arzneimittel - Pharmakokinetik - Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung eines Pharmakon - Applikation: Anwendung - Kontamination, hier: Verunreinigung- Migräne: engl. migraine - Läsion: Schädigung, Funktionsausfall - Penetration: Eindringen - Milieu: Gesamtheit der bestimmenden Faktoren - Rhinitis: Nasenschleimhautentzündung, Schnupfen - toxisch: giftig, als Gift wirkend - reversibel: umkehrbar; systemisch: ein Organsystem oder den gesamten Organismus betreffend - Immunsuppression: Unterdrückung, Herunterfahren des Abwehrsystems - Patienten bei denen eine solche Behandlung erfolgreich durchgeführt worden ist, gelten als immunsupprimiert

Inzwischen sind in der Österreichischen Apothekerzeitung, Ausgabe 26/2004 ein Leserbrief von mir und Dr. Kochs Antwort darauf mit Ankündigung eines Artikels zum Thema 3,4-DAP parenteral und 3,4-DAP retard erschienen Beide Leserbriefe finden Sie im Internet:

[www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2004/26/info/info26\\_2004leser.html](http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2004/26/info/info26_2004leser.html)

*Freya Matthiessen*

*Selbsthilfe: [www.lambert-eaton-myasthenisches-syndrom.de](http://www.lambert-eaton-myasthenisches-syndrom.de)*