

Deutsche Version der in den USA veröffentlichten Fallserie:

Reduzierte Fatigue-Symptomatik bei Post-Covid-Syndrom unter Amifampridin – eine Sammelkasuistik mit doppelt-blinden Auslassversuchen

Thomas Böhmeke, Kardiologische Gemeinschaftspraxis Gladbeck

Website: thomas-boehmeke.de

Abstract

Nach einer SARS-CoV-2-Infektion sind etwa 10-20 % der Patienten von einem Post-Covid-Syndrom (PCS) betroffen. Dieses führt zu vielfältigen funktionellen Beschwerden, darunter eine Fatigue-Symptomatik. Es existiert bis heute noch keine adäquate Behandlungsmöglichkeit. Es werden fünf Patienten vorgestellt, darunter die Eigenbeobachtung eines der Autoren, bei denen es nach Gabe von Amifampridin als „Off-Label-Use“ zu einer Normalisierung des unphysiologisch gesteigerten Schlafbedürfnisses bei gleichzeitigem Anstieg des Bell-Scores kam. Dieser Effekt konnte in einem doppelt-blinden Auslassversuch bei zwei der Patienten bestätigt werden. Die fünf Patienten, denen unter der Fatigue-Symptomatik kein normales Leben mehr möglich war, konnten durch die Behandlung mit Amifampridin in den Alltag zurückkehren. Dies gibt Hoffnung für Millionen von betroffenen Patienten.

Categories: Family/General Practice, Infectious Disease

Keywords: Post-Covid-Syndrome, SARS-CoV-2, Fatigue, Amifampridine, Bell-Score

Einleitung

Die Prävalenz eines Post-Covid-Syndroms (PCS) liegt bei 10-20 % nach SARS-CoV-2-Infektion. Neben spezifischen Organerkrankungen treten vielfältige funktionelle Beschwerden auf, vorrangig eine Fatigue-Symptomatik [1–3]. Dabei liegt der Anteil der Patienten mit einzelnen Symptomen noch deutlich höher [4, 5]. Trotz der zahlreichen Leitlinien, die bisher zur Verfügung stehen, gibt es keine etablierten Behandlungsmethoden für das PCS [6, 7]. Die meisten versuchsweise verabreichten Medikamente erwiesen sich als wenig geeignet [8].

Weltweit gab es bis Dezember 2023 insgesamt etwa 700 Millionen bestätigte Fälle von COVID-19 [9]. Wird diese Zahl mit der Prävalenz kombiniert, dürfte die weltweite Fallzahl für PCS im hohen zweistelligen Millionenbereich liegen. Angesichts dieser hohen Fallzahlen von PCS besteht ein hohes Interesse, geeignete Substanzen zur Besserung der PCS-assoziierten Symptomatik zu finden.

Es gibt viele bedeutende Entdeckungen in der Medizin, die zufällig gemacht wurden. Die wohl bekanntesten Beispiele sind Penicillin und Sildenafil. Der Autor (T.B.) leidet seit 2021 unter einem myasthenischen Syndrom. Im Mai 2022 infizierte sich T.B. mit SARS-CoV-2, nachfolgend trat eine schwere Fatigue mit extensivem Schlafbedürfnis aus. Im August

2022 wurde eine Therapie mit Amifampridin (3,4-Diaminopyridin) unter dem Verdacht auf ein Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) durchgeführt. Unmittelbar nach erster Einnahme des Amifampridin besserten sich nicht nur die muskulären Defizite, sondern auch die schwere Fatigue-Symptomatik. Mehrere Verwandte von T.B. litten ebenfalls unter einem PCS mit schwerer Fatigue sowie eingeschränkter Kognition, aber ohne neurologische Vorerkrankungen. Auf deren Wunsch hin erfolgten individuelle Heilversuche als „Off-Label-Use“ von Amifampridin. Auch bei diesen Personen kam es zu einer starken Besserung der Fatigue-Symptomatik.

Fallpräsentation

T.B. (Patient 1) hat seine Verwandten (Patienten 2 bis 5) umfassend und ausführlich aufgeklärt und es wurde ihnen umfangreiche Literatur zu Amifampridin zur Verfügung gestellt. Die Patienten 2 bis 5 gaben für die individuellen Heilversuche mit Amifampridin schriftliche Einverständniserklärungen ab. Gemäß den Richtlinien der Ethikkommissionen wurden anderweitige Ätiologien sowie potentielle Kontraindikationen ausgeschlossen. Bei den Patienten 2 bis 5 bestand Refraktärität auf anderweitige Therapieversuche zur Besserung der Fatigue.

Zur Evaluation wurde der Bell-Score verwendet, der auf die Einschränkung der Vigilanz, körperlichen Belastbarkeit und Berufstätigkeit fokussiert sowie die kumulative Schlafdauer über 24 Stunden. Zur Evaluierung potenzieller Placeboeffekte wurde auf Wunsch der Patienten 2 und 3, die unter Amifampridin-Dauermedikation standen, ein doppelt-blinder Auslassversuch durchgeführt (3 Tage Verum, 3 Tage Placebo).

Die Verum- und Placebo-Kapseln wurden von einer Großhandelsapotheke angefertigt, die Verblindung erfolgte durch einen Kollegen, der Bell-Score und das Schlafbedürfnis pro 24 Stunden wurden täglich durch T.B. dokumentiert.

- 1) Bei dem 64jährigen Patient 1 besteht seit 2021 eine neuromuskuläre Erkrankung, die bei Seronegativität klinisch als Myasthenia gravis eingestuft wurde. Mit der entsprechenden medikamentösen Behandlung konnte keine durchgreifende Besserung zu erzielen. Nach SARS-CoV-2-Infektion im April 2022 trat eine schwere Fatigue auf, die Schlafzeit betrug 16-18 Stunden /24h und der Bell-Score lag bei 10. Aufgrund Refraktärität der Standardtherapien der vermuteten Myasthenia gravis wurde im August 2022 unter differentialdiagnostischen Aspekten die Therapie mit Amifampridin eingeleitet. Darunter sistierte die Fatigue und die Schlafzeit reduzierte sich auf 8-9 Stunden / 24h. Bei gebesselter muskulärer Belastbarkeit betrug der Bell-Score 80 und die Arbeitsfähigkeit wurde wiedererlangt. Somit wurde klinisch die Diagnose eines Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms gestellt.
- 2) Bei der 63jährigen Patientin 2 trat nach SARS-CoV-2-Infektion im April 2022 eine fluktuierende Fatigue-Symptomatik mit einem Bell-Score zwischen 20 und 40 sowie einem gesteigertem Schlafbedürfnis mit 12 Stunden / 24 h auf. Nach Einnahme von 5 mg Amifampridin ab Oktober 2022 bestand vollständige Rekonvaleszenz mit einem Bell-Score von 100, die Schlafzeit reduzierte sich auf 7 Stunden / 24h. Nach Auslassversuchen trat nach wenigen Tagen eine rekurrende Fatigue auf, im Verlauf wurde die Dauermedikation mit einer Tagesdosis von 20 mg etabliert. Darunter bestand eine restituierte Kognition und die körperliche Belastbarkeit hat sich normalisiert.
- 3) Bei der 26jährigen Patientin 3 bestand nach zweimaliger SARS-CoV-2-Infektion im Januar 2021 eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, die Schlafdauer betrug

11-12 Stunden / 24 h und der Bell-Score 40. Die Fortführung des Medizinstudiums war unter diesen Bedingungen kaum noch möglich. Nach Einnahme von Amifampridin ab Mai 2022 fiel das Schlafbedürfnis auf 7-9 Stunden und der Bell-Score steigerte sich auf 80. Der Effekt hielt etwa 36 Stunden an und war durch erneute Einnahme von Amifampridin reproduzierbar. Eine durchgreifende Stabilisierung war unter einer Dauermedikation mit einer Tagesdosis von 20 mg zu erreichen. Das Medizinstudium konnte ohne relevante Einschränkungen fortgeführt werden.

- 4) Bei dem 61jährigen Patient 4 trat nach SARS-CoV-2-Infektion im Januar 2022 eine schwere Fatigue-Symptomatik auf, der Bell-Score lag bei 40 und die Schlafzeit steigerte sich auf 12 Stunden / 24h. In den Wachphasen bestand eine erheblich eingeschränkte Vigilanz, die zur erheblichen Einschränkung der beruflichen Tätigkeit führte. Nach 5 mg Amifampridin ab Oktober 2022 steigerte sich der Bell-Score auf 100 und die Schlafzeit fiel auf 7,5 Stunden / 24 h. Die Vigilanz besserte sich vollständig. Anschließend erfolgte die bedarfsweise Einnahme von 5 mg Amifampridin, darunter besteht Beschwerdefreiheit.
- 5) Die 36 jährige Patientin 5 betreute während der ersten Covid-Welle schwerst Erkrankte auf der Intensivstation, kurz danach trat im Frühjahr 2020 die typische Symptomatik einer Covid-Infektion mit Geschmacksverlust auf. Bei erheblich eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit wurde eine Post-Covid-Myokarditis diagnostiziert. Der Bell-Score lag zu diesem Zeitpunkt bei 20 und die Schlafzeit war auf 12-14 Stunden / 24 h gesteigert. 1,5 Jahre nach dem Beginn der Symptomatik erfolgte ein Therapieversuch mit 5 mg Amifampridin. Innerhalb eines Tages verspürte die Patientin einen Rückgang der Fatiguesymptomatik und der muskulären Beschwerden (Bell-Score 50). Die Schlafzeit reduzierte sich auf 8 bis 10 Stunden / 24h. Die positiven Effekte auf die Belastbarkeit sowie die Schlafzeit waren durch bedarfsweise Einnahme von 5 mg Amifampridin reproduzierbar. Die noch bestehende Einschränkung der Belastbarkeit ist durch kardial assoziierte Probleme bedingt, nach kardialer Rehabilitation ist die Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit geplant.

Zusammenfassend nahm der Bell-Score bei allen fünf Patienten deutlich zu (Figure 1). Der Anstieg von im Mittel 28 ± 16 auf 82 ± 20 war hochsignifikant ($p=0,00265$, verbundener t-Test).

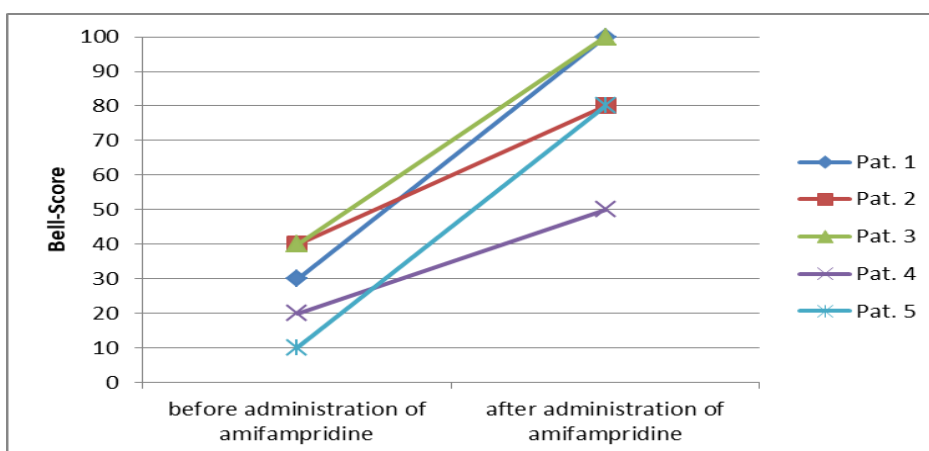


Figure 1: Entwicklung des Bell-Scores der 5 Patienten nach der Gabe von Amifampridin

Die kumulierte Schlafzeit ist bei allen fünf Patienten stark gesunken (Figure 2). Sie nahm von im Mittel $13,1 \pm 2,2$ Stunden auf $8,0 \pm 0,8$ Stunden hochsignifikant ab ($p=0,00451$, verbundener t-Test).

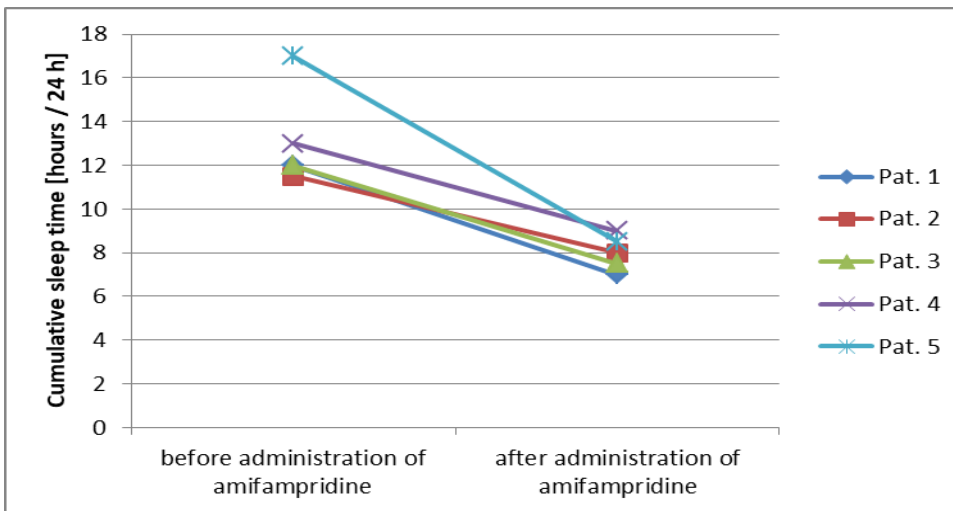


Figure 2: Entwicklung der kumulierten Schlafzeit der 5 Patienten nach der Gabe von Amifampridin

Bei den Patienten 2 und 3 war zur Rekonvaleszenz eine Dauermedikation mit jeweils 20 mg Amifampridin pro Tag erforderlich, sie boten damit die Voraussetzung für einen doppelt-blinden Auslassversuch. Dieser wurde über 6 Tage im Juni 2023 durchgeführt. Für Patient 2 begann der Auslassversuch acht Monate und für Patient 3 zwei Monate nach dem Beginn der Behandlung.

Bei Patient 2 trat nach dem Auslass (Placebo) ab Tag 4 eine starke Reduktion des Bell-Scores von 90 auf 60 (Tag 4) bis 20 (Tag 6) auf (Figure 3). Die Schlafzeit steigerte sich von 7,5 auf 10,0 bis 11,0 Stunden (Figure 4).

Bei Patient 3 führte der Auslass (Placebo) ab Tag 1 zu einer Reduktion des Bell-Scores auf 50-60 (Figure 3). Die Schlafzeit stieg auf bis zu 11,5 Stunden (Tag 2) an. Nach Beendigung des Auslass (Verum) ab Tag 4 normalisierte sich der Bell-Score auf 80 und die Schlafzeit sank wieder auf 8,0 Stunden (Tag 5) (Figure 4).

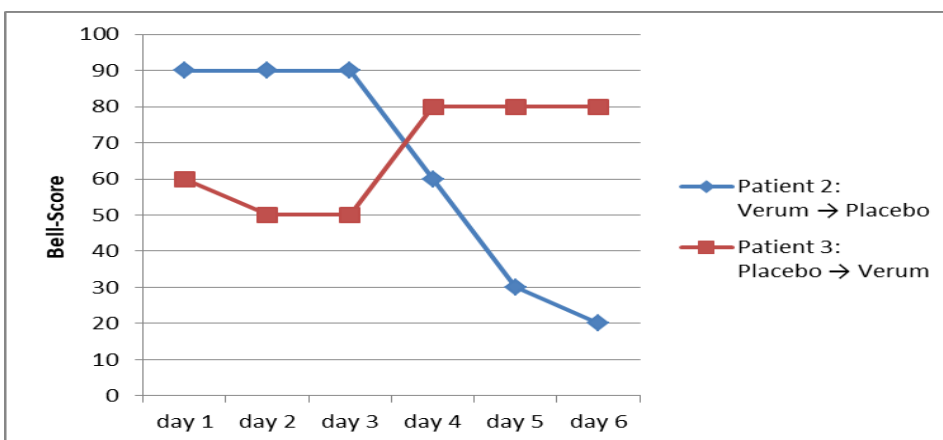


Figure 3: Ergebnisse des Auslassversuchs für den Bell-Score

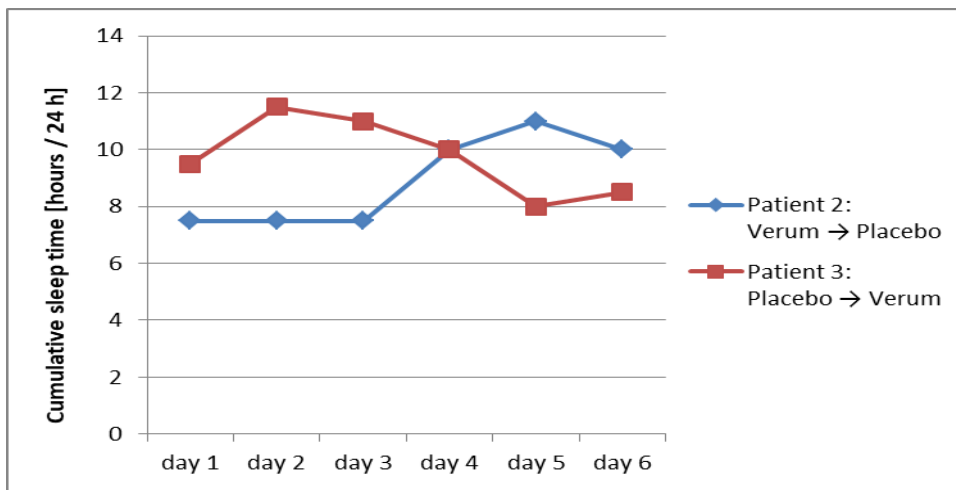


Figure 4: Ergebnisse des Auslassversuchs für die Schlafzeit

Diskussion

Der Autor (T.B., Patient 1), der unter dem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) in Kombination mit dem Post-Covid-Syndroms (PCS) leidet, machte die Eigenbeobachtung der Besserung der Fatigue nach niedrig-dosierter Gabe von Amifampridin. Auch bei den Patienten 2-5 mit PCS aber ohne neurologische Vorerkrankungen wurde nach Behandlung mit Amifampridin eine Besserung der Fatigue erzielt. Bei allen fünf Patienten verminderte sich das unphysiologisch gesteigerte Schlafbedürfnis bei gleichzeitigem Anstieg des Bell-Scores. Dieser Effekt war in einem doppelt-blinden Auslassversuch bei zwei Patienten reproduzierbar. Eine Wirkung von Amifampridin auf die PCS-assoziierte Fatigue wurde bis heute noch nicht publiziert.

Fatigue ist ein Begleitphänomen bei internistischen, neurologischen und onkologischen Erkrankungen. Sie ist mit einer gravierenden Einschränkung der Lebensqualität sowie erheblichen Minderung der Erwerbsfähigkeit verbunden. Die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen sind unbekannt, obwohl eine abnorme oder übermäßige Autoimmun- und Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle spielen könnte [1]. Vermutlich spielen auch Autoimmunität, Endothelschäden an den Blutgefäßen und die Persistenz des Virus eine Rolle [2].

Das LEMS ist eine autoimmunvermittelte neurologische Störung, die sich durch Muskelermüdung, verminderte Sehnenreflexe und Symptome einer cholinergen Überaktivität äußert. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist die Antikörper-vermittelte Blockade von spannungsabhängigen Kalziumkanälen (VGCC), die die Freisetzung von Acetylcholin in der synaptischen Verbindung vermindert [10]. Amifampridin ist als orphan drug singulär für das LEMS indiziert, die Besserung einer koinzidenten Fatigue ist beschrieben [11]. Bei Patienten mit Motoneuronerkrankungen wie Amyotropher Lateralsklerose (ALS) bessert sich ebenfalls die Fatigue [12].

Eine Wirkung des bei den Patienten dieser Sammelkasuistik verabreichten Amifampridin auf die Fatigue bei weiteren Erkrankungen als LEMS oder Motoneuronerkrankungen wurde noch nicht nachgewiesen, sie wäre aber plausibel. Dies leitet sich daraus ab, dass Amifampridin chemisch eng mit Fampridin (4-Aminopyridin) verwandt ist, beide Substanzen gehören zur Gruppe der Aminopyridine. Außerdem entfalten beide Substanzen als K⁺-Kanal-Blocker die gleiche physiologische Wirkung. Entsprechend wird Fampridin als Antagonist der spannungsabhängigen Kaliumkanäle (Kv-Kanäle) als symptomatische Therapie bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen eingesetzt. Die positiven Wirkungen wurden mit der Blockade axonaler Kv-Kanäle erklärt, wodurch die Reizleitung entlang de-

myelinisierter Axone verbessert wird. Es gibt auch Hinweise dafür, dass Fampridin über die symptomatische Wirkungsweise hinaus weitere Wirkungen entfalten könnte [13]. Dafür sprechen günstige Effekte des Fampridins auf die kognitive Leistungsfähigkeit [14] bzw. kognitive Fatigue [15] von Patienten mit Multipler Sklerose. Im Hinblick auf Depression und Lebensqualität wurde ebenfalls eine Besserung festgestellt [16]. Schließlich besserte sich bei Patienten mit Multipler Sklerose auch die Gangfunktion [17].

Grundsätzlich sind bei jeder medikamentösen Therapie auch die möglichen Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen. In einer Studie an 665 Patienten mit Multipler Sklerose, drei mit LEMS und einer mit Steinertscher Krankheit wurde das Sicherheitsprofil von Amifampridin in der klinischen Routinepraxis bewertet. Insgesamt traten bei 18,2 % der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf, während sie moderate Dosen 20-30 mg täglich oder bis zu 80 mg täglich bei Patienten mit LEMS über einen Zeitraum von bis zu 51 Monaten einnahmen. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Parästhesien. Es kam zu sechs schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen in Form von zwei epileptischen Anfällen, einer schweren linksseitigen Parästhesie, zwei kardiovaskulären Störungen und eine arzneimittelinduzierter Hepatitis [18]. Angesichts der massiven Beeinträchtigung durch PCS erscheinen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen als vertretbar, wenn sich Amifampridin in weiteren Studien als wirksam bei Fatigue erweist.

Konklusion

Die vorliegende Fallsammlung stellt einen starken Hinweis auf eine Wirksamkeit von Amifampridin bei der PCS-assoziierten Fatigue dar. Eine Wirksamkeit von Amifampridin wäre auch plausibel, da sich das chemisch eng verwandte Fampridin bereits als effektiv zur Behandlung einer Fatigue bei Multipler Sklerose erwiesen hat. Für einen absoluten Nachweis ist eine randomisierte doppel-blind Studie notwendig, die auch bereits geplant ist. Bei einem Nachweis wäre eine Indikationserweiterung des Amifampridin zur Therapie der PCS-assoziierten Fatigue dringlich. Es könnte dann Millionen von Menschen mit PCS, für die es bisher noch keine adäquate Therapie gibt, effektiv geholfen werden. Da die Erkrankung des Autors (T.B.) am LEMS bereits weit fortgeschritten ist, wäre es sein dringlichster Wunsch, dies noch erleben zu können.

Additional Information

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. Conflicts of interest: In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: Payment/services info: All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. Financial relationships: All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. Other relationships: All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.