

lenzen von 0,05–13 pro 100 000 Personen berichtet. In Asien sind NMOSD häufiger vertreten und machen ein Drittel der immunoneurologischen Erkrankungen aus.

Die NMOSD ist durch Anti-Aquaporin-4 (AQP4-)Antikörper getriggert – etwa 73 % der Patienten haben einen positiven Anti-AQP4-Antikörper-Status. Die Behinderung schreitet schneller voran als bei MS, progrediente Verläufe sind selten. Symptome wie Sehstörungen, Mobilitätseinschränkung, Schmerzen, Fatigue und Inkontinenz reduzieren die Lebensqualität.

Der „unmet medical need“ ist hoch. Da die Progression abhängig von akuten entzündlichen Ereignissen ist, sollte das primäre Therapieziel das Verhindern von Schüben sein – etwa über eine Interleukin(IL)-6-Blockade. Einer der monoklonalen Antikörper in der Entwicklung ist Satralizumab. Seine Wirksamkeit und Sicherheit werden im SAKura-Studienprogramm untersucht.

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten SAKuraStar-Studie erhielten 95 Patienten als Monotherapie 2:1 randomisiert Verum oder Placebo. Unter Satralizumab reduzierte sich das Schubrisiko um 55 % (HR 0,45; 95%-KI 0,23–0,89; Log-Rank $p=0,0184$). Unter AQP4-positiven Patienten war die Reduktion größer, die Studie war jedoch nicht für Subpopulationsanalysen gepowert, so Limmroth. Das Sicherheitsprofil bezeichnete der Neurologe als gut. Er sieht die Entwicklung als „echte Bereicherung“ für betroffene Patienten.

SMA: Risdiplam

Prof. Dr. med. Dirk Fischer, Basel, stellte eine neue Entwicklung für Patienten mit spinaler Muskelatrophie vor. Die schwere neuromuskuläre Erkrankung wird durch eine Mutation im SMN1-Gen hervorgerufen. Ein zweites Gen, das SMN2, kann das fehlende SMN1-Genprodukt – ein Protein in den motorischen Rückenmarkszellen – nicht komplett kompensieren. Grund dafür ist die recht hohe Instabilität des SMN2-Genprodukts,

die Schwere und Zeitpunkt des Auftretens der SMA bestimmt. Es werden drei Typen unterschieden: Typ 1 betrifft Babys in den ersten sechs Monaten, die nie sitzen oder gehen können. Bei Typ 2 setzen die Symptome mit 6 bis 18 Monaten ein. Die Patienten lernen zwar sitzen, aber nicht gehen. Milder ist der Verlauf bei Typ 3; der Symptombeginn liegt hier ab 18 Monaten.

Ein Therapieansatz ist es, mehr SMN2-Protein in eine stabile Form zu bringen. Dies scheint mit dem „small molecule“ Risdiplam zu funktionieren: In den ersten Studien erhöhte der Spleißmodifikator konsistent die Protein-Level. Ein Vorteil gegenüber Nusinersen, das per Lumbalpunktion in den Liquorraum appliziert wird, ist die orale Gabe. Aufgrund der Schwere der Krankheit gibt es allerdings keine Placebo-kontrollierten Studien.

Kein in den Studien behandelter Patient verlor bislang die Fähigkeit, zu schlucken oder selbst zu atmen, so Fischer.

„Wir werden durch die Behandlung eine andere Erkrankung haben als vorher“, sagte er. Kinder des Typs 1 könnten so möglicherweise zu Typ 2 werden.

Fazit

Ein wichtiges Ziel in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen ist es, die Neurodegeneration und Krankheitsprogression frühzeitig zu bremsen oder gar zu stoppen. Auch für seltenere Erkrankungen als die MS sind derzeit vielversprechende, verlaufsmodifizierende Therapieansätze in der Entwicklung.

Quelle

Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln, Prof. Dr. med. Dirk Fischer, Basel, Pressegespräch „Neue Wege in der Neurologie? Chancen in der Therapie schwerer neurodegenerativer Erkrankungen wie MS, NMOSD und SMA“ veranstaltet von Roche Pharma im Rahmen des DGN-Kongresses, 27. September 2019, Stuttgart.

Nicht-dystrophe Myotonien

Therapie mit Mexiletin

Dr. rer. nat. Stefan Fischer, Stuttgart

Nicht-dystrophe Myotonien werden durch Ionenkanal-Mutationen hervorgerufen. Zwar ist die Sterblichkeit der Patienten nicht erhöht, jedoch deren Lebensqualität deutlich eingeschränkt. Der Nutzen von Mexiletin für diese Patienten ist mittlerweile durch mehrere Studien belegt. Die zugehörigen Daten wurden auf einer Presseveranstaltung der Firma Hormosan im Rahmen des DGN-Kongresses im September 2019 präsentiert.

Bei Myotonien ohne Dystrophie kommt es zu einer Muskelsteifigkeit ohne permanente Schwächung der Muskulatur. Allerdings ist die Zeit bis zur Relaxation der Muskeln deutlich verlängert und somit die Lebensqualität der Patienten erheblich eingeschränkt. Auch die Unfallgefahr ist erhöht. Die Betroffenen können zum Beispiel nach einem Niesen die Augen erst verzögert

wieder öffnen. Da Kälte die Symptomatik verstärken kann, ist auch ein Sprung ins Wasser nicht ungefährlich.

Pathophysiologie

Verantwortlich für nicht-dystrophe Myotonien sind Ionenkanal-Mutationen. Bei Chloridkanal-Mutationen kommt es zum sogenannten Warm-up-Phänomen: Eine wiederholte Nutzung

der jeweiligen Muskelgruppen erleichtert die Tätigkeit. Bei Mutationen der Natriumkanäle ist dies nicht der Fall.

Leitlinie

Die S1-Leitlinie *myotone Syndrome* wurde im Oktober 2017 veröffentlicht. Sowohl für Chloridkanal- als auch für Natriumkanal-Myotonien empfiehlt sie Mexiletin, Propafenon oder Flecainid als Medikamente der ersten Wahl. Lamotrigin oder Carbamazepin sollen Ärzte als zweite Wahl einsetzen.

Mexiletin ist die einzige zugelassene Option

Mexiletin (Namuscla®) ist seit Dezember 2018 für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen zugelassen. Der Wirkstoff blockiert frequenz- und spannungsabhängig Natriumkanäle und verbessert so die Symptome der Myotonie.

Studiendaten

Die Zulassung basiert auf mehreren kleineren Studien. Die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie MYOMEX

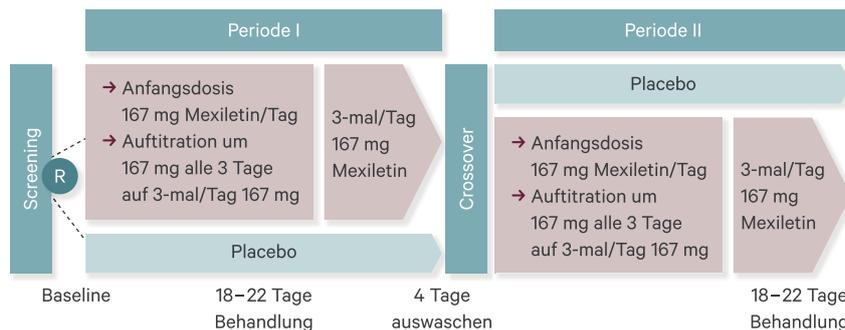


Abb. 1. Studiendesign MYOMEX

(n = 50) ist nach dem Cross-over-Prinzip angelegt (Abb. 1). Sie schloss Patienten mit Myotonia congenita und Paramyotonia congenita ein.

Die primäre Wirksamkeitsmessung war die Bewertung der Schwere der Steifigkeit gemäß den Eigenangaben der Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS, 0–100 mm).

Die Lebensqualität wurde anhand der individualisierten neuromuskulären Lebensqualitätsskala (INQoL) bestimmt. Unter Mexiletin verbesserte sich die Steifigkeit auf der VAS-Skala im Median um 42 mm; unter Placebo verschlechterte sie sich um 2 mm. Auch die Lebensqualität stieg unter Verum deutlich. Als

Nebenwirkung kam es unter Mexiletin sehr häufig zu abdominellen Schmerzen und Insomnie.

Fazit

Mexiletin kann die Symptome nicht-dystropher myotonischer Erkrankungen lindern. Dies verbessert ebenfalls die Lebensqualität der therapierten Patienten.

Quelle

Prof. Dr. med. Stephan Zierz, Halle (Saale), Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold, Bochum; Medien-Round-Table „NaMuscla – erste zugelassene Therapie bei nicht-dystrophen Myotonien“, veranstaltet von Hormosan, Stuttgart, 26. September 2019.

Sekundär progrediente multiple Sklerose

Gefähigkeit bleibt mit Siponimod länger erhalten

Dr. rer. nat. Stefan Fischer, Stuttgart

Der Übertritt einer schubförmigen in eine sekundär progrediente multiple Sklerose lässt sich nur schwer festmachen. Wahrscheinlich kommt es bereits unter Schüben zu einer schubunabhängigen Progression. Daher stellt sich die Frage, wann Optionen wie das in Deutschland noch nicht zugelassene Siponimod eingesetzt werden sollten. Darüber diskutierten die Vortragenden eines Symposiums auf der Jahrestagung 2019 der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Die Firma Novartis organisierte die Veranstaltung.

Von einer sekundär progredienten multiplen Sklerose (SPMS) spricht man, wenn die Behinderung unabhängig

von eventuellen Schüben fortschreitet. Dieses Fortschreiten spricht nicht auf die schubmodifizierende Medikation an. Es

kann von zusätzlichen Schüben begleitet sein – später bleiben Schübe meist aus. Der Übergang von einer schubförmig-remittierenden MS (RRMS) zur SPMS kann oft nur im Nachhinein zeitlich festgemacht werden.

Therapie der sekundär progredienten MS

Bildgebung und klinische Beobachtungen sprechen dafür, dass es sich bei schubförmiger und nicht schubförmiger Progression um zwei sich überlappende Prozesse handelt.

Der Nachweis der Wirksamkeit von Interferon beta (IFN-β) bei SPMS basiert hauptsächlich auf der Studie European SG von 1998. Weitere Studien haben keinen Effekt auf die Zunahme des Werts auf der Expanded Disability