

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren leichte oder moderate infusionsbedingte Reaktionen wie Hitzewallungen, Wärmegefühl, Husten, Geschmacksstörungen und Dyspnoe.

Eine zusätzliche Option

Nach diesen Ergebnissen sieht die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) in Andexanet alfa eine zusätzliche therapeutische Option, die eine Therapie mit Faktor-Xa-Inhibitoren sicherer macht. Beobachtungsstudien zeigen, dass durch Andexanet alfa die Hämatomprogression günstiger als mit PPSB beeinflusst werden kann. Diese Daten deuten auch darauf hin, dass hierdurch die Frühletalität reduziert werden könnte. Die aktuelle Datenlage erlaubt jedoch noch keine abschließende Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit. Auch ist derzeit nicht geklärt, ob An-

dexanet alfa der bisherigen Standardtherapie überlegen ist. Die bisherige Datenqualität ist nicht ausreichend, um beurteilen zu können, ob ein klinischer Netto-Nutzen vorliegt.

Fazit

Andexanet alfa ist ein Antidot bei Patienten mit schweren Blutungen unter einem der Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban, bisher aber nicht Edoxaban, zum Einsatz unter stationären Bedingungen. Die Substanz zeigte in der ANNEXA-4-Zulassungsstudie eine rasche fast vollständige Inaktivierung der Faktor-Xa-Aktivität. Auch wenn die Daten aus Beobachtungsstudien für eine günstige Wirkung auf die Hämatomprogression im Gehirn mit konsekutiver Abnahme der Frühletalität sprechen, so ist angesichts der aktuellen Studienlage noch keine abschließende Bewertung

der Substanz auch im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie möglich. Entsprechend hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Beschluss vom 20. Februar 2020 mangels Daten keinen Zusatznutzen erkennen können.

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefan Schwab, Erlangen, Prof. Dr. med. Dr. Hagen Huttner, Erlangen, Dr. Katharina Althaus, Ulm; digitales Symposium „Aktuelle Strategien zum Management intrakranieller Blutungen unter FXa-Inhibition“, veranstaltet von Portola im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 5. November 2020.

Literatur

1. Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.
2. Connolly SJ, et al. Full study report of andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326–35.

Cluster-Kopfschmerz



Prednison zur initialen Therapie beim episodischen Cluster-Kopfschmerz

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie in Deutschland war orales Prednison zur initialen Therapie des episodischen Cluster-Kopfschmerzes wirksam.

Beim Cluster-Kopfschmerz kommt es zu heftigsten halbseitigen Attacken von Kopf- und Gesichtsschmerzen mit vegetativen Begleiterscheinungen und autonomen Symptomen wie Augentränen, Augenrötung und Naselaufen, wobei die Attacken zwischen 30 Minuten und zwei Stunden anhalten können. Beim episodischen Cluster-Kopfschmerz treten diese Attacken in einer bestimmten Zeitperiode von Wochen bis Monaten auf, gefolgt von längeren beschwerdefreien Intervallen. Die

Akuttherapie der Clusterattacken erfolgt durch die subkutane Gabe von Sumatriptan, die nasale Gabe von Sumatriptan oder Zolmitriptan und die Inhalation von 100%igem Sauerstoff. Die Prophylaxe des episodischen Cluster-Kopfschmerzes erfolgt mit Verapamil oder Lithium. Verapamil muss allerdings langsam eingeschlichen werden. Daher besteht die dringende Notwendigkeit, das Zeitintervall bis zum Wirkungseintritt von Verapamil zu überbrücken. Seit 30 Jahren wird in allen Lehrbüchern

der Neurologie für diese Phase ein Glucocorticoid empfohlen, wobei es bisher keinen wissenschaftlichen Beweis für diesen Ansatz aus Placebo-kontrollierten Studien gab.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie in zehn Kopfschmerzzentren in Deutschland, die vom Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (BMBF) finanziert wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz, bei denen eine neue Clusterperiode aufgetreten war, die weniger als 30 Tage bestand. Die Patienten erhielten entweder 100 mg Prednison oral für fünf Tage mit langsamer Dosisreduktion von jeweils 20 mg alle drei Tage oder Placebo. Die gesamte Behandlungszeit umfasste 17 Tage. Alle Patienten erhielten zusätzlich orales Verapamil für die Langzeitprävention, wobei dieses mit dreimal 40 mg begonnen und dann bis Tag 19 auf dreimal 120 mg aufdosiert wurde.

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Zahl der Clusterattacken in der ersten Woche der Behandlung.

Ergebnisse

Zwischen April 2013 und Januar 2018 wurden 118 Patienten in die Studie aufgenommen. Die eigentlich geplante Zahl von 144 Patienten wurde wegen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung und Auslaufen der Förderung nicht erreicht. Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt und 83 % waren Männer. Der episodische Cluster-Kopfschmerz bestand im Durchschnitt seit 7,8 Jahren. In der Baselineperiode (drei Tage vor Randomisierung) hatten die Patienten im Mittel 6,7 Clusterattacken (7,1 [Prednison-Gruppe] bzw. 6,2 [Placebo-Gruppe]). Zwei Patienten schieden initial aus und 116 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip randomisiert. 57 Patienten erhielten Prednison und 59 Patienten Placebo. 109 Patienten wurden in die modifizierte Intention-to-treat-(mITT-) Analyse einbezogen (53 Patienten mit Prednison und 56 Patienten mit Placebo).

Innerhalb der sieben Tage hatten die Patienten in der Prednison-Gruppe einen Mittelwert von 7,1 (SD 6,5) Clusterattacken im Vergleich mit 9,5 (6,0) Attacken in der Placebo-Gruppe (Differenz -2,4 Attacken; 95%-Konfidenzintervall [KI] -4,8 bis -0,03; $p=0,002$). Bei 35 % der Patienten in der Prednison-Gruppe kam es bis Tag 7 zu einem Sistieren der Clusterattacken verglichen mit 7 % in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit Prednison hatte auch einen signifikanten Effekt auf die Intensität der einzelnen Clusterattacken.

Insgesamt wurden 270 unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet: In der Prednison-Gruppe berichteten 37 (71 %) von 52 Patienten über 135 unerwünschte Ereignisse; am häufigsten waren Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwindel und Übelkeit. In der Placebo-Gruppe traten bei 39 (71 %) der 55 Patienten 135 unerwünschte Ereignisse auf; am häufigsten waren Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen.

Kommentar

Die vorliegende Untersuchung aus Deutschland ist die erste Studie, die wissenschaftlich eindeutig belegt, dass eine Behandlung mit Prednison bei Beginn einer Clusterattacke wirksam ist. Mit der Prednison-Behandlung kann die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Prophylaxe mit Verapamil überbrückt werden. Mit den Ergebnissen dieser Studie ist jetzt auch eine Therapieempfehlung, die bisher nur auf Erfahrung beruhte, wissenschaftlich belegt. Die Studie zeigt außerdem, dass es in Deutschland möglich ist, hochwertige randomisierte Studien zur Indikation Kopfschmerz durchzuführen.

Quelle

Obermann M, et al. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* published online November 24, 2020; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30363-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30363-X).

Nicht-dystrophe Myotonien

Mexiletin verringert die Muskelsteifigkeit

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Starnberg

Die nicht-dystrophen Myotonien, denen eine genetisch bedingte Störung der Natrium- oder Chlorid-Kanäle zugrunde liegt, sind sehr seltene Erkrankungen, die die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig beeinträchtigen. Mit Mexiletin (Namuscla®) steht erstmals eine offiziell zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden im Rahmen eines von der Firma Hormosan veranstalteten Symposiums vorgestellt.

Nicht-dystrophe Myotonien (NDM) sind eine Gruppe seltener, erblich bedingter, neuromuskulärer Störungen. Ihre Prävalenz liegt weltweit bei 1:100 000. Sie werden autosomal rezessiv oder autosomal dominant vererbt.

Die Erkrankungen äußern sich in einer verzögerten Muskelrelaxation, auch Myotonie genannt. Bei einigen Formen entwickeln sich auch passagere Lähmungen.

Vielfältige Symptome

Unter einer Myotonie versteht man die Unfähigkeit, eine willkürliche Muskelkontraktion zu lockern. Das kann zu Problemen bei vielen alltäglichen Aktivitäten wie Händeschütteln, Treppensteigen, Blinzeln oder Überqueren der Straße führen. Dazu kommen Schmerzen und Müdigkeit als die häufigsten Myotonie-Symptome. Individuell können neben Beinen und Armen auch Augenlider, Kiefer, Rachen oder Speiseröhre betroffen sein. Somit beeinträchtigen diese Erkrankungen, auch wenn sie keine prognostische Relevanz haben, die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Im Unterschied zu myotonen Dystrophien treten bei den nicht-dystrophen Myotonien neben der Myotonie keine weiteren Störungen, insbesondere keine Dystrophien auf.