

## Referiert & kommentiert

Deutschland teil, die zusätzlich zu ihrer bisherigen Medikation auf Safinamid (50–100 mg/Tag) eingestellt wurden. Während der sechsmonatigen Studie wurde ein deutlicher Rückgang bei verschiedenen Symptom-Scores beobachtet, der auf eine Verbesserung motorischer und nichtmotorischer Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität schließen ließ. Bei den mit der Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) erfassten nichtmotorischen Symptomen zeigten sich unter der Zusatztherapie mit Safinamid die stärksten Verbesserungen gegenüber Baseline in den NMSS-Bereichen Stimmung/Kognition, Schlaf/Müdigkeit und Sexualfunktion. Wie bereits in den Phase-III-

Studien war Safinamid auch in dieser breiten Kohorte im Allgemeinen gut verträglich [7].

### Quelle

Prof. Dr. Karla Eggert, Marburg; Prof. Dr. Thomas Müller, Berlin; Satellitensymposium „Therapeutisches Potenzial von Safinamid und Verbesserung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten“, veranstaltet von Zambon im Rahmen des Deutschen Kongresses für Parkinson und Bewegungsstörungen, Düsseldorf, 8. März 2019.

### Literatur

1. Barone P, et al. Significant reductions of pain treatments with safinamide administered as add-on therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and fluctuations. *Eur J Neurol* 2015;22(Suppl 1):293; P2240.
2. Borgohain R, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's

disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29:229–37.

3. Borgohain R, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:1273–80.
4. Caccia C, et al. Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology* 2006;67(Suppl 2):S1823.
5. Cattaneo C, et al. Long-term effects of safinamide on mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Parkinson Dis* 2017;7:629–34.
6. Cattaneo C, et al. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Adv Ther* 2018;35:515–22.
7. Jost W, et al. Wirksamkeit und Sicherheit von Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa bei Parkinson-Patienten: eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. *Fortschr Neurol Psychiatry* 2018;86:624–34.
8. Schapira AH, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:216–24.

## Neuromuskuläre Erkrankungen

### Mexiletin zur Behandlung der nichtdystrophen Myotonie

Dr. Jasmine Thibaut, Stuttgart

**Nichtdystrophe Myotonien sind seltene Erkrankungen, die durch Mutation der Skelettmuskelkanalgene verursacht werden. Eine durch Mexiletin induzierte Natriumkanalblockade verringerte die Myotonie in früheren kleinen Studien. Die Ergebnisse dieses aggregierten (N = 1)-Studiendesigns von Mexiletin bestätigen eine Reduktion der mittleren täglich selbstberichteten Muskelsteifheit gegenüber Placebo.**

**B**ei den nichtdystrophen Myotonien handelt es sich um eine seltene chronische Erkrankung, die durch Mutation des Natriumionen- (SCN4A) und des Chloridionen- (CLCN1) Skelettmuskel-Kanalgens verursacht wird. In Europa sind etwa 7500 Menschen betroffen [1]. Hauptsymptom ist die Myotonie, eine verzögerte Muskelrelaxation nach willentlicher Kontraktion, was eine Muskelsteifheit zur Folge hat. Die Patienten haben Schmerzen und die Lebensqualität kann stark eingeschränkt sein [1].

Mexiletin ist ein Antiarrhythmikum der Klasse Ib und blockiert Natriumkanäle

mit einer stärkeren Potenz im erkrankten Gewebe als bei physiologischer Erregbarkeit (ruhender oder tonischer Block); daher wirkt es vor allem auf Muskelfasern, die wiederholten Entladungen ausgesetzt sind (z. B. Skelettmuskeln) [3]. Es verbessert die Myotonie-Symptome durch Verringerung der Muskelsteifheit, indem die Verzögerung der Muskelentspannung reduziert wird [3]. Mexiletin (Mexitil®) war als Antiarrhythmikum zugelassen und wurde vor einigen Jahren wieder vom deutschen Markt genommen [1]. Seit Dezember 2018 ist Mexiletin (Namuscla®) als Orphan-Drug zur symptomatischen

### (N = 1)-Studiendesign [6]

- Patient dient als eigene Kontrolle
- Randomisiert, doppelblind
- Multiple Behandlungssequenzen (z. B. Verum vs. Placebo während definierter Zeiteinheiten in einem Patienten)
- Ideal für stabile chronische Erkrankungen
- Ideal bei Arzneimitteln, deren Wirkung bei Ansetzen schnell einsetzt und bei Absetzen schnell nachlässt

Behandlung der Myotonien bei Erwachsenen mit nichtdystrophen Myotonien in Europa zugelassen [2].

In einer zwischen 2008 und 2011 durchgeführten randomisierten kontrollierten Cross-over-Studie mit 59 Patienten konnte durch eine vierwöchige Behandlung mit Mexiletin die selbstberichtete Muskelsteifheit im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in denselben Patienten verbessert werden [4]. Da kleine Patientenzahlen und klinische Heterogenität die Untersuchungen zur Wirksamkeit eines Arzneimittels bei

seltener Erkrankungen erschweren, sind innovative Studiendesigns notwendig, um neue Behandlungsansätze bei seltenen Erkrankungen bewerten zu können. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob ein aggregiertes (N=1)-Studiendesign (**Kasten**) die Wirksamkeit von Mexiletin bei nichtdystrophen Myotonien belegen kann und inwieweit die Ergebnisse mit denen der zuvor durchgeführten doppelblinden randomisierten klinischen Studie (RCT) [4] vergleichbar sind (**Tab. 1**).

### Ergebnisse

Von den 30 eingeschlossenen Patienten schlossen 27 Patienten die Studie ab. Bei 24 von 27 Patienten wurde ein klinisch relevanter Behandlungseffekt beobachtet. Bei Einschluss lag der mediane Gesamt-Muskelsteifheitsscore bei 6,08 Punkten (Skala von 1 = minimal bis 9 = schlimmste jemals empfundene Muskelsteifheit) [5]). Unter Mexiletin lag der Score bei 2,50 Punkten und unter Placebo bei 5,56 Punkten. Die Differenz der Symptomreduktion betrug 3,06 Punkte zugunsten von Mexiletin. Gastrointestinales Unwohlsein war die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung (21-mal unter Mexiletin [70%] vs. 1-mal unter Placebo [30%]). Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, eine allergische Hautreaktion, trat unter Mexiletin auf (30%).

### Fazit der Studienautoren

Die Ergebnisse dieser Serie von (N=1)-Studien von Mexiletin gegenüber Placebo bei Patienten mit nichtdystrophen Myotonien sind mit den Ergebnissen einer zuvor durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie vergleichbar. Sie zeigen eine Reduktion der mittleren täglich selbstberichteten Muskelsteifheit. Die Studienautoren resümieren, dass die Ergebnisse die Wirksamkeit von Mexiletin zur Behandlung von nichtdystrophen Myotonien bestätigen. Zudem stellen sie fest, dass die Durchführbarkeit von aggregierten (N=1)-Studien bei man-

Tab. 1. Studiendesign [nach Stunnenberg et al. 2018]

Erkrankung	Nichtdystrophe Myotonien
Studienziel	Kann ein aggregiertes (N=1)-Studiendesign die Wirksamkeit von Mexiletin bei nichtdystrophen Myotonien belegen und sind die Ergebnisse mit denen einer zuvor durchgeführten RCT vergleichbar?
Studientyp/Design	Aggregiertes, doppelblindes, randomisiertes Placebo-kontrolliertes (N=1)-Studiendesign
Eingeschlossene Patienten	30
Intervention	Mexiletin (200 mg/3-mal täglich) vs. Placebo in multiplen Behandlungssequenzen pro Patient
Primärer Endpunkt	Täglich selbstberichteter Muskelsteifheits-Score
Studienregisternummer	NCT 02045667 (ClinicalTrials.gov)

chen seltenen chronischen Erkrankungen möglich ist.

### Quelle

Stunnenberg, BC, et al. Effect of mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials. JAMA 2018;320:2344–53.

### Literatur

1. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/98644/EMA-Mexiletin-zur-Behandlung-der-nichtdystrophischen-Myotonie> (Zugriff am 20.03.2019).

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla#authorisation-details-section> (Zugriff am 01.04.2019).
3. Fachinformation Namuscla®, Stand Dezember 2018.
4. Statland JM, et al. Mexiletin for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia. JAMA 2012;308:1357–65.
5. Statland JM, et al. An interactive voice response diary for patients with nondystrophic myotonia. Muscle Nerve 2011;44:30–5.
6. Vohra, S, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. BMJ 2015 May 14;350:h1738.

### 10 Jahre TOP-Studie

## Positive Langzeit-Erfahrungen mit Natalizumab

Dr. Alexander Kretzschmar, München

**Real-Life-Studien sind ein unverzichtbarer Bestandteil zur Beurteilung der Nutzen-Risiko-Relation eines Medikaments im Praxisalltag. Das „TYSABRI Observational Program“ (TOP) ist heute die größte laufende Real-World-Studie zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (RRMS) mit Natalizumab. Die 10-Jahres-Daten zeigen eine anhaltend gute Krankheitskontrolle ohne neue Sicherheitssignale unter der Therapie mit dem Antikörper, wie bei einer Pressekonferenz der Firma Biogen berichtet wurde.**

**A**ngesichts der zahlreichen Therapieoptionen bei MS kann heute die Behandlung individuell auf Veränderungen der Krankheitsaktivität und anderer Outcome-Faktoren angepasst werden. Dies ist insbesondere für Patienten mit hochaktiver RRMS wichtig. In diesem Setting ist Natalizumab (Tysabri®)

auch heute eine wichtige Option für hochaktive Patienten, die eine effektive Therapie mit raschem Wirkungseintritt benötigen, um bleibende neurologische Schädigungen zu verhindern. In der TOP-Studie wurden 6148 Patienten (72,1 % Frauen; im Mittel 37,1 Jahre; im Mittel zwei Schübe im Jahr vor der