

Referiert & kommentiert

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, doppelblinded, 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.

Angesichts 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

Umstellung) mit einer Behandlungsdauer von mehr als zehn Jahren ausgewertet. Die auf dem ECTRIMS 2018 vorgestellten 10-Jahres-Daten bescheinigen Natalizumab eine anhaltende Reduktion der Krankheitsaktivität bei gleichbleibend guter Sicherheit ohne neue Signale. Die Schubaktivität wurde unabhängig von der Krankheitsaktivität und dem EDSS (Expanded disability status score) bei Baseline sowie von der Art bzw. Anzahl der Vortherapien um 89,9 bis 94,3 % im Vergleich zum Jahr vor dem Switch auf Natalizumab reduziert. Die jährliche Schubrate ging von 0,24 in Jahr 1 bis auf 0,04 in Jahr 10 zurück.

Anhaltende Wirksamkeit bei guter Sicherheit

Dies bedeutet, dass die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Reduktion

des Behinderungsgrads (bestätigt nach sechs Monaten) bis zum Jahr 9 auf 32,3 % stieg. Im Vergleich dazu war das Risiko einer EDSS-Verschlechterung mit 25 % deutlich geringer. 91 % der Patienten waren frei von Schüben, die zu Hospitalisierungen führten; 89 % der Patienten waren frei von Schüben, die zu einer Behandlung mit Steroiden führten. Neben diesen harten klinischen Endpunkten liegen auch zahlreiche Daten vor, die eine deutliche Verbesserung patientenassoziierter Endpunkte (PROs) wie dem mentalen und physischen Funktionsstatus sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegen.

Für ein leitliniengerechtes Monitoring von JCV-negativen Patienten sind heute ein JCV-Antikörpertest alle sechs Monate und ein kraniales MRT einmal pro Jahr erforderlich. Um die Behandlung

mit Natalizumab sicherer zu machen, laufen weitere Real-Life-Studien. In dem TOUCH-Register werden mehr als 90 000 Patienten unter Natalizumab-Therapie in den USA nachbeobachtet, beispielsweise zur Inzidenz schwerer opportunistischer Infektionen. In der jetzt anlaufenden Phase-IIIb-Studie NOVA werden zwei Dosierungsintervalle von Natalizumab – 4-wöchentlich vs. 6-wöchentlich – hinsichtlich einer möglichen Verlängerung des Dosierungsintervalls verglichen (NCT03689972).

Quelle

Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum; Prof. Dr. Dr. Sven Meuth, Münster; Fachpressekonferenz „MS-Therapie: Von der Theorie in die Praxis – Was können wir aus Real-World-Daten lernen?“, München, 26. Februar 2019, veranstaltet von Biogen.

Atypische Antipsychotika

Erhöhtes Risiko von Hypophysentumoren unter Antipsychotika

Dr. Jasmine Thibaut, Stuttgart

Eine der möglichen Langzeitfolgen von Antipsychotika-induzierter Hyperprolaktinämie ist das Entstehen von Hypophysentumoren – den Prolaktin-produzierenden Tumoren. In der vorliegenden Studie wurde basierend auf Daten von EudraVigilance untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypophysentumoren und einzelnen Antipsychotika existiert.

Eine häufige Nebenwirkung von Antipsychotika ist die Antipsychotika-induzierte Hyperprolaktinämie (HPRL). Kurzzeitfolgen von HPRL sind sexuelle Dysfunktion und Gynäkomastie bei Männern. Langfristig kann HPRL mit Osteoporose, Hypogonadismus, einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einem möglicherweise erhöhten Brust- und Endometrialkrebsrisiko assoziiert sein. Eine weitere, kaum untersuchte mögliche Langzeitfolge von

Antipsychotika-induzierter HPRL ist das Entstehen von Hypophysentumoren, Prolaktin-produzierende Tumoren eingeschlossen.

Nicht alle atypischen Antipsychotika zeigen das gleiche Risiko für eine HPRL. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Variabilität der relativen Besetzung der Dopamin-D₂-Rezeptoren im Gehirn und in der Hypophyse. Hyperprolaktinämie entsteht durch Blockade der D₂-Rezeptoren in der Hypophyse, die

sich außerhalb der Blut-Hirn-Schranke befinden. Arzneistoffe mit hoher Affinität zu D₂-Rezeptoren, wie Risperidon, Paliperidon oder Amisulprid, haben daher ein höheres Risiko für diese Nebenwirkung.

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen den neuen atypischen Antipsychotika und dem Auftreten von Hypophysentumoren existiert.

Studie

Die Daten wurden der Europäischen Pharmakovigilanz-Datenbank *EudraVigilance*, mit einem Schwerpunkt auf Paliperidon und Amisulprid, entnommen. Alle mit Antipsychotika assoziierten Verdachtsfälle auf Hypophysentumoren, die bis 23. März 2017 in EudraVigilance erfasst wurden, wurden eingeschlossen. In die Analysen eingeschlossene atypische Antipsychotika waren Amisulprid, Risperidon, Paliperidon, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon. Analyisierte typische Antipsychotika waren Chlor-