

# Tolperison

Michael Schwarz, Dortmund

Die klinische Anwendung zentraler Muskelrelaxanzien zur Behandlung der Spastik unterschiedlicher Ätiologie ist oft limitiert durch zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Konzentrations- und Koordinationsstörungen sowie durch eine Zunahme der Paresen in den betroffenen Muskeln. Mit Tolperison steht ein Muskelrelaxans zur Verfügung, das kaum zentralnervöse Nebenwirkungen besitzt. Die Substanz entfaltet membranstabilisierende Wirkungen über eine Reduktion des Einstroms von Natriumionen in Nervenzellen, hemmt über diesen Mechanismus und eine Hemmung von Calciumkanälen den Einstrom nozizeptiver Afferenzen in das Rückenmark und reduziert so spinale Reflexe. Außerdem werden deszendierende retikulospinale Projektionen gehemmt. Tolperison ist für die Therapie der Spastik bei neurologischen Erkrankungen zugelassen, auch wenn nur für die Behandlung der Spastik nach Schlaganfall und bei Neurolathyrismus Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudien vorliegen. In diesen Studien unterschied sich die Nebenwirkungsrate nicht von der von Plazebo. Aufgrund der interindividuell um den Faktor 10 schwankenden Plasmakonzentrationen ist eine individuelle Dosisanpassung außerordentlich wichtig. Die größte bisher in der Literatur beschriebene Einzeldosis betrug 450 mg, die maximale Tagesdosis 900 mg, die für die klinische Anwendung empfohlene

**Einzeldosis beträgt 150 mg, die Tagesdosis 450 mg.**

**Schlüsselwörter:** Tolperison, Spastik, Therapie

**Psychopharmakotherapie 2009;16: 2–7.**

Zentrale Muskelrelaxanzien werden zur Behandlung der Spastik infolge multipler Sklerose, Schlaganfall, Schädelhirntrauma, Hirntumor, zerebraler Hypoxämie, Rückenmarkserkrankungen und amyotropher Lateralsklerose eingesetzt. Muskelrelaxanzien finden auch Anwendung zur Behandlung von Patienten mit schmerzhaften Muskelspasmen beispielsweise bei degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen. Baclofen, Tizanidin, Benzodiazepine und Memantin haben sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag ihre Wirksamkeit als zentrale Muskelrelaxanzien gezeigt [Übersicht bei 33, 47, 48], allerdings ist ihr klinischer Einsatz oft kompliziert durch zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Konzentrations- und Koordinationsstörungen sowie durch eine Zunahme der Paresen in den betroffenen Muskeln und eine Schwächung der gesunden Muskeln. Tolperison (2-Methyl-1-(4-methylphenyl)-3-(1-piperidiny)-1-propanonhydrochlorid) gehört wie Eperison (in Deutschland nicht im Handel) sowie die experimentellen Substanzen Lanperison, Inaperison und Silperison zur Gruppe der Propiophenone, die alle zentrale muskelrelaxierende Eigenschaften entfalten [Übersicht bei 21]. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils hat sich bisher nur Tolperison in der Klinik durchgesetzt. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über präklinische

Untersuchungen und klinische Studien sowie Indikationen und das Nebenwirkungsprofil von Tolperison. Während der Vorbereitung dieser Arbeit erschien eine Übersichtsarbeit in englischer Sprache [42].

## Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation wird Tolperison quantitativ (zu 100%) resorbiert und die maximale Serumkonzentration  $C_{\max}$  nach der Zeit  $t_{\max}=0,5-1,5$  h erreicht [2, 29]. Bei einer Halbwertszeit  $t_{1/2}=1,00\pm 0,28$  h beträgt die Eliminationshalbwertszeit demnach etwa 2,5 Stunden mit großen interindividuellen Schwankungen. Auch  $C_{\max}$  ist interindividuell außerordentlich variabel. So schwankte  $C_{\max}$  bei 15 gesunden Normalpersonen zwischen 64,2 und 784,9 ng/ml (Mittelwert  $296,7\pm 203,3$ ) [2]. Entsprechend variierte auch die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve zwischen 125,9 und 1241,3 ng/ml x h erheblich. Dies bedingt, dass eine individuelle Dosis für jeden Patienten gefunden werden muss, die nach den vorliegenden Daten zwischen 300 und 900 mg/d liegt. Die größte bisher in der Literatur beschriebene Einzeldosis betrug 450 mg, die maximale Tagesdosis 900 mg; die für die klinische Anwendung empfohlene Einzeldosis beträgt 150 mg, die Tagesdosis 450 mg.

Tolperison unterliegt einem erheblichen First-Pass-Effekt, so dass die Bioverfüg-

Prof. Dr. med. Michael Schwarz, Neurologische Klinik, Klinikum Dortmund, Beurhausstr. 40, 44137 Dortmund, E-Mail: michael.schwarz@klinikumdo.de

barkeit nach oraler Gabe nur  $17 \pm 9\%$  beträgt. Weil Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit erhöht, wird die Einnahme von Tolperison nach den Mahlzeiten empfohlen. Die Substanz wird hepatisch über Cytochrom P450(CYP)-2D6 per Oxidation der 4'-CH<sub>3</sub>-Seitenkette metabolisiert [4] und 98% der Metaboliten werden innerhalb von 24 Stunden renal eliminiert [30]. Nicht metabolisiertes Tolperison wird zu weniger als 0,1% renal eliminiert. Möglicherweise sind die erheblichen Plasmaschwankungen durch einen Polymorphismus des CYP2D6 bedingt, der langsame, schnelle und ultra-schnelle Metabolisierer differenziert.

### Neben- und Wechselwirkungen

In den bisherigen klinischen Studien lag die Nebenwirkungsrate nicht über der von Placebo. Gelegentlich wurden Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Mattigkeit, Schwäche und gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen beobachtet. Selten traten Kopfschmerzen, Schlafstörung, arterielle Hypotonie, Obstipation, Diarrhö, gastrointestinale Störungen, Erythem, Exanthem und Pruritus auf, sehr selten Urtikaria, Dyspnoe und ein angioneurotisches Ödem. Meist handelt es sich um transiente Störungen, die nach Dosisreduktion oder Absetzen sistieren. In Einzelfällen wurde ein anaphylaktischer Schock beobachtet [42].

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Da die Substanz über CYP2D6 verstoffwechselt wird, sind Wechselwirkungen mit anderen Substanzen prinzipiell möglich, die ebenfalls über CYP2D6 metabolisiert werden, wie beispielsweise Betablocker, trizyklische Antidepressiva, bestimmte Neuroleptika, Codein und Tramadol. Tolperison verstärkt nicht die Wirkung von Sedativa, Hypnotika, Tranquilizern oder Alkohol, wohl jedoch die von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAID) [12]. Bei gleichzeitiger Gabe von anderen Muskelrelaxanzien sollte die Dosis reduziert werden.

### Präklinische Untersuchungen

#### Wirkungsmechanismen

Anders als andere zentrale Muskelrelaxanzien wie Baclofen oder Benzodiazepine bindet Tolperison nicht an GABA<sub>A</sub>- ,GABA<sub>B</sub>- oder Benzodiazepinrezeptoren [21]. Auch zu Dopamin (D<sub>1</sub>-), Serotonin-(5-HT<sub>1A</sub>-), NMDA- oder AMPA-Rezeptoren besteht keine relevante Affinität. Im Gegensatz dazu scheint Tolperison mit niedriger Affinität an Alpha-, Dopamin-D<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sowie an den Dopamin-Transporter zu binden [14, 22, 49].

In Patch-Clamp-Experimenten blockiert Tolperison ähnlich wie Lidocain spannungsabhängige Natriumkanäle [16]. Chemische Strukturanalysen lassen es möglich erscheinen, dass Tolperison und Lidocain an der gleichen Rezeptorbindungsstelle binden [9, 56]. Allerdings liegen entsprechende Bindungsexperimente bisher nicht vor. Die Lidocain-ähnliche Wirkung von Tolperison wird nicht nur durch eine aktivitätsabhängige phasische Assoziation/Dissoziation mit den spannungsabhängigen Natriumkanälen realisiert, sondern ein beträchtlicher Anteil der Blockade ist unabhängig von der Aktivität, das heißt tonisch, permanent. Der tonische Anteil der Blockade lässt Tolperison zur Behandlung neuropathischer Schmerzen geeignet erscheinen und mag die geringe proarrhythmische kardiale Nebenwirkungsrate erklären, zumal Tolperison im Vergleich zu Lokalanästhetika vom Lidocain-Typ eine deutlich geringere Affinität zur am Herzmuskel vorkommenden Isoform des Natriumkanals besitzt [16]. Auch in spinalen Ganglienzellen vermindert Tolperison die Leitfähigkeit spannungsabhängiger Natriumkanäle [22]. Wegen der differentiellen Inaktivierung von Natriumkanälen in sensorischen und motorischen Fasern könnten Letztere weniger empfindlich gegenüber der Wirkung von Tolperison sein [15]. Zusätzlich weisen die In-vitro-Experimente daraufhin, dass Tolperison über eine Verlängerung der Refraktärzeit eine verminderte Erregbarkeit besonders in Zuständen pathologisch erhöhter Entladungsraten bewirkt [15].

Eine Wirkung über Natriumkanäle wird auch durch Bindungsversuche an kortikalen Zellen und elektrophysiologische Untersuchungen an zerebellären Zellen nahegelegt [Übersicht bei 22].

Untersuchungen an isolierten Ranvier-Knoten legen nahe, dass Tolperison in höheren Konzentrationen einen Teil seiner Wirkung auch über Kaliumkanäle entfaltet [15] und sich so von Lokalanästhetika vom Lidocain-Typ unterscheidet. Die Reduktion der Kalium-Leitfähigkeit in Nähe des Schwellenpotenzials trägt in Verbindung mit der Verminderung der Natrium-Leitfähigkeit zu der unter Tolperison beobachteten Verminderung der neuronalen Erregbarkeit bei [15]. Voltage-Clamp-Versuche an der Schnecke legen darüber hinaus in höheren Konzentrationen eine Wirkung über spannungsabhängige Calciumkanäle nahe [34]. Dagegen ist der Calcium-antagonistische Effekt unabhängig von der Stimulationsfrequenz, ist also nicht aktivitätsabhängig („use-dependent“). Der Effekt an den Calciumkanälen trägt zu der präsynaptischen Wirkung von Tolperison auf die Transmitterfreisetzung bei.

Zusammenfassend wirkt Tolperison in vitro über eine Lidocain-ähnliche Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle. Zusätzlich hemmt es in höheren Konzentrationen Kaliumkanäle und spannungsabhängige Calciumkanäle.

#### Muskelrelaxierende Wirkung

Tolperison reduziert dosisabhängig das Ventralwurzelpotenzial im isolierten Rückenmark der Ratte und hemmt monosynaptische und polysynaptische spinale Reflexe bei der Maus, Ratte und Katze [6, 18, 19, 21, 31, 35–38, 40]. Es hemmt den ipsilateralen und gekreuzten Extensorreflex und den Flexorreflex [10, 11, 21]. Da die Wirkung bei spinalisierten und intakten anästhesierten Tieren vergleichbar ist, wird allgemein ein spinaler Wirkungsort angenommen [22]. Der durch mechanische Muskelspindelreizung ausgelöste monosynaptische Patellarsehnenreflex wird geringer gesenkt als der Flexorreflex [18, 22, 35], obwohl Tolperison die Entladungsraten von Muskelspindelafferenzen reduziert

[10]. Tolperison hemmt in isolierten Rückenmarkspräparaten die Nervenleitung und die Transmitterfreisetzung an der Endigung gleichermaßen um etwa 70 % [22].

Aufgrund der In-vitro-Ergebnisse wird postuliert, dass Tolperison über die Wirkung an spannungsabhängigen Natriumkanälen die Erregbarkeit primärer Afferenzen und somit die Fortleitung des afferenten Einstroms zum Rückenmark reduziert, aus dem wiederum über eine verminderte Freisetzung exzitatorischer Transmitter eine Reduktion erregender postsynaptischer Potenziale an den Motoneuronen resultiert. Zusätzlich wird eine membranstabilisierende Wirkung an Alpha-Motoneuronen angenommen, die die Generierung von Aktionspotenzialen hemmt [6, 38].

Trotz des Effekts auf spannungsabhängige Natriumkanäle in vitro blockiert Tolperison in vivo nicht die Signalfortleitung in Dosen, die bereits die Reflexe beeinträchtigen [22]. Dies liegt wahrscheinlich an den in vivo im Vergleich zu in vitro viel niedrigeren Tolperison-Konzentrationen. Möglicherweise ist also unter physiologischen Bedingungen der Lidocain-ähnliche Effekt auf die Impulsweiterleitung durch Hemmung der Natriumkanäle zu vernachlässigen. Er könnte aber unter pathologischen Bedingungen von Bedeutung sein, wenn beispielsweise beim neuropathischen Schmerz eine gesteigerte Entladungsfrequenz der spinalen Afferenzen vorliegt [22]. In diesem Zusammenhang ist auch von Interesse, dass Tolperison in vitro zu den in peripheren Nerven vorkommenden Isoformen des Natriumkanals eine höhere Affinität besitzt als zu den im ZNS vorkommenden Isoformen [16].

Die Bedeutung dieser präklinischen Ergebnisse für die antispastische Wirkung von Tolperison am Menschen ist unklar. Als eine neurophysiologische Grundlage der Spastik wird ein gestörtes Gleichgewicht von Exzitation und Inhibition spinaler Schaltkreise angenommen, die an der Vermittlung spinaler Reflexe beteiligt sind [32, 33, 47]. Eine mögliche therapeutische Maßnahme gegen diese postulierte insuffiziente Inhibition

könnte die durch Tolperison vermittelte Hemmung der spannungsabhängigen Natriumkanäle sein [21]. Diese scheint besonders bei depolarisierten Membranen zu greifen, sie ist „aktivitätsabhängig“. Geht man von einer gesteigerten Erregbarkeit beziehungsweise einem depolarisierten Zustand spinaler Neuronen bei der Spastik aus [25, 26, 32], könnte Tolperison seine antispastische Wirkung selektiv über diese Neuronen entfalten. Dies könnte auch erklären, warum Tolperison die Spastik reduziert und gleichzeitig normale motorische Funktionen sowohl in Tierexperimenten als auch in klinischen Studien kaum verschlechtert [5, 7].

Neben dem Rückenmark ist der Hirnstamm ein weiterer möglicher zentralnervöser Angriffspunkt von Tolperison. Tolperison hemmt sowohl den faszilitierenden als auch den hemmenden Effekt elektrischer Stimulation der Formatio reticularis auf den Patellarsehnenreflex [22, 35]. Die durch Stimulation des Nucleus raphe induzierte Steigerung monosynaptischer spinaler Reflexe wird durch Tolperison allerdings nicht signifikant vermindert [19]. Tolperison hemmt den durch sekundäre Afferenzen induzierten Flexorreflex, möglicherweise durch eine Hemmung der tonischen vom Locus coeruleus deszendierenden noradrenergen Aktivierung im Rückenmark [44]. Außerdem hemmt Tolperison den postrotatorischen Nystagmus beim Kaninchen über eine Wirkung am Nucleus vestibularis und praepositus sowie die paramediane Formatio reticularis [17].

In Präparaten mit experimentell gesteigertem Muskeltonus entfaltet Tolperison ebenfalls eine muskelrelaxierende Wirkung. So senkt die Substanz bei Ratte und Katze sowohl den durch intercolliculäre Dezerebrierung induzierten Gamma-Rigor als auch den durch anämische Dezerebrierung induzierten Alpha-Rigor [10, 31, 35, 36]. Andererseits wird der durch Morphin-Gabe wahrscheinlich in den Basalganglien induzierte Rigor nicht beeinflusst [45].

Auch am wachen Tier entfaltet Tolperison eine muskelrelaxierende Wirkung. Gleichzeitig ist die Substanz im Ver-

gleich zu anderen Muskelrelaxanzien relativ arm an zentralnervösen Nebenwirkungen [7, 22]. Allerdings lassen die Experimente vermuten, dass auch Tolperison eine gewisse sedierende Nebenwirkung hat und die Muskelkraft vermindert. Tolperison besitzt bei Mäusen in Dosen, die muskelrelaxierend wirken, eine antikonvulsive Wirkung gegenüber durch Elektroschock oder chemisch ausgelösten epileptischen Anfällen [22, 40]. Tolperison zeigt in Dosen, die etwa dreibis viermal größer sind als die muskelrelaxierenden, toxische Wirkungen wie Gangstörung, Ataxie, Dyspnoe, Zyanose und gelegentlich klonische epileptische Anfälle [54].

#### Antinozizeptive Wirkung

Tolperison hemmt Mechanismen, die an der Weiterleitung von Schmerzen beteiligt sind [Übersicht bei 22]. Die durch Stimulation nozizeptiver Afferenzen (C-Fasern) induzierte Aktivität spinaler Neurone des Hinterhorns wird durch Tolperison vermindert. Darüber hinaus hemmt Tolperison die durch schmerzhafte Hitzestimuli [27] oder mechanische Zahnfleischreizung induzierte neuronale Erregbarkeit. Auch in Verhaltenstests an wachen Tieren entfaltet Tolperison antinozizeptive Eigenschaften. Bei Mäusen reduziert Tolperison deutlich stärker die Empfindlichkeit auf thermische als auf mechanische Schmerzreize [46]. Dieser differenzierte Effekt wird mit der lokalanästhetischen Wirkung von Tolperison in Zusammenhang gebracht. Lokalanästhetische Natriumkanalblocker wirken besonders auf die über die dünnen nozizeptiven C-Fasern vermittelten thermischen Schmerzreize und weniger auf die über die A $\delta$ - und C-Fasern vermittelten mechanischen Schmerzreize [46]. Allerdings hemmt Tolperison in vitro die Fortleitung von Aktionspotenzialen an A-Fasern des N. ischiadicus der Ratte stärker als an C-Fasern [43]. Andererseits besitzt Tolperison in vitro an Oozyten des Krallenfroschs eine geringere Wirksamkeit an dem auf myelinisierten Fasern vorkommenden Natriumkanal Na<sub>v1,6</sub> als an dem auf unmyelinisierten C-Fasern vorkommenden Natriumkanal Na<sub>v1,8</sub> [16, 42,

43], der Tetrodotoxin-resistent ist und von dem angenommen wird, dass er zur Schmerzchronifizierung beiträgt.

## Klinische Wirksamkeit

### Muskelrelaxierende Wirkung

Erste klinische Beobachtungen beschrieben eine Wirksamkeit von Tolperison bei der Behandlung sowohl von spinaler als auch von zerebraler Spastik, von Parkinson-Rigor und Myotonie [24, Übersicht bei 52]. In einer Reihe von allerdings offenen, nicht kontrollierten Studien zeigte Tolperison therapeutische Wirkung bei schmerzhaften Muskelverspannungen [1] und rheumatoider Arthritis [39, 55] und verbesserte die Wirksamkeit der Krankengymnastik in dieser Indikation [20]. Außerdem wirkte Tolperison in einer Beobachtungsstudie in Verbindung mit NSAID analgetisch bei Patienten mit schmerzhafter Gangstörung [12]. Allerdings entsprechen diese Studien wegen erheblicher methodischer Mängel nicht aktuellen Standards und erlauben daher keine Therapieempfehlung in diesen Indikationen. Es liegen wenige kontrollierte, verblindete Placebo-kontrollierte klinische Studien zur muskelrelaxierenden Wirkung bei Patienten mit Spastik unterschiedlicher Genese und zur Therapie bei Patienten mit schmerzhaften reflektorischen Muskelverspannungen vor. In einer kontrollierten, verblindeten, aber nicht Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit zerebraler oder spinaler Spastik zeigte Tolperison (300 mg/d) bei 61 % der 144 behandelten Patienten einen therapeutischen Benefit [23]. In einer kontrollierten, jedoch nicht verblindeten Studie über drei Monate an Patienten mit spastischer Paraparese infolge Neurolathyrismus senkte Tolperison (150 mg/d) im Vergleich zu Placebo Muskeltonus und Kloni und verkürzte die für eine bestimmte Gehstrecke benötigte Zeit [13]. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie über 12 Wochen senkte Tolperison (300 mg/d) in der gleichen Indikation signifikant Muskeltonus, Krampi, Flexorospasmen, subjektives Schweregefühl der Beine, Stürze und Kloni des M. gas-

trocnemius-soleus und verbesserte die Gehgeschwindigkeit [28].

In einer Doppelblindstudie über sechs Wochen an Patienten mit spastischer Hemiparese unterschiedlicher Genese erwies sich Tolperison (450 mg/d) dem Antispastikum Baclofen (75 mg/d) in der Verbesserung globaler motorischer Funktionen (Rivermead-Skala) als signifikant überlegen [8]. Mit dieser Skala wird die Bewegungsleistung der betroffenen Extremitäten gemessen, in die neben Muskelkraft und Koordinationsleistung auch der Muskeltonus eingeht. Auch bezüglich der Selbstversorgungsfähigkeit (Barthel-Index) war Tolperison wirksamer als Baclofen, doch lag dieser Unterschied lediglich an der Signifikanzgrenze. Die schwächere Wirkung von Baclofen ist sicher nicht auf eine unzureichende Dosierung zurückzuführen, doch ist die Substanz in dieser Indikation vermutlich weniger wirksam als bei spinaler Spastik.

Bei Patienten mit Spastik infolge eines Schlaganfalls zeigte Tolperison (300–900 mg/d) in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie eine signifikante Wirkung auf den primären Endpunkt Spastik, gemessen mit der Ashworth-Skala [50]. Besonders hervorzuheben ist, dass etwa zwei Drittel der Patienten mit einer Tagesdosis behandelt wurden, die über der für die klinische Anwendung empfohlenen Dosis von 450 mg/d lag, ohne dass relevante Nebenwirkungen auftraten. Dies ist umso bedeutsamer, als die mit 64 Jahren im Mittel älteren Patienten dieser Studie potenziell empfindlich für zentralnervöse Nebenwirkungen sind. Während ein sekundärer Endpunkt (Gesamteinschätzung der Wirksamkeit) unter Gabe von Tolperison ebenfalls signifikant verbessert wurde, zeigte sich für die anderen sekundären Zielparameter (Durchführung von Alltagsaktivitäten, Gehstrecke während zwei Minuten, Kraft in spastischem Ellenbogenstrecker, modifizierter Barthel-Index) nur ein Trend zu Besserung. Trotzdem steht der Hinweis auf eine funktionelle Verbesserung der spastischen Hemiparese unter Tolperison im Gegensatz zu den meisten anderen systemisch applizierten Antispa-

stika, die zwar die Spastik senken, aber zu keiner relevanten Funktionsverbesserung führen [47, 48]. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass Tolperison in dieser Studie keine Muskelschwäche induzierte, wie das für andere Antispastika wie beispielsweise Baclofen und Dantrolen gezeigt wurde.

Eine neutrale Wirkung auf die Muskelkraft wird nicht in allen Studien berichtet. Die Einnahme von Tolperison in einer Dosis von dreimal täglich 150 mg vor einer anstrengenden exzentrischen Übung des M. interosseus dorsalis I hat keine prophylaktische Wirkung auf die Entwicklung von Schmerz oder Muskelkater, führt aber zu einer verminderten isometrischen Muskelkraft [3]. Gleichzeitige EMG-Ableitungen legen nahe, dass der M. dorsalis I unter Tolperison relaxiert ist und es einer größeren neuronalen Aktivität bedarf, um die maximale Muskelkraft zu generieren.

### Antinozizeptive Wirkung

In einer experimentellen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, bei der Schmerz durch Injektion von hypertotonischer NaCl-Lösung in den M. masseter ausgelöst wurde, entfaltete Tolperison in einer Einzeldosis von 300 mg eine geringe antinozizeptive Wirkung [51] gemessen an einer visuellen Analogskala. Dagegen zeigte es in der gleichen Studie nicht die erwartete hemmende Wirkung auf die Schmerzschwelle gegenüber mechanischem Druck und auf den Dehnungsreflex der Kaumuskulatur [55]. War die antinozizeptive Wirksamkeit von Tolperison bei einer Einzeldosis limitiert, so zeigte eine prospektive randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie über drei Wochen an Patienten mit schmerzhaftem reflektorischen Muskelhartspann eine signifikante schmerzsenkende Wirkung in einer Dosis von 300 mg/d [41]. Als primärer Endpunkt und objektives Maß wurde die Schmerzschwelle gegenüber Druck signifikant erhöht. Dabei ist hervorzuheben, dass zwei Drittel der in die Studie eingeschlossenen Patienten durch frühere Therapien mit anderen Medikamenten keine befriedigende Schmerzbesserung erfahren hatten. Die

besten Resultate wurden bei Patienten mit einem Alter von 40 bis 60 Jahren, einer Schmerzdauer von weniger als einem Jahr und begleitender Physiotherapie erzielt. Auf der anderen Seite waren die Effekte auf die eher subjektiven sekundären Endpunkte in dieser Studie uneinheitlich. Zwar war unter Tolperison die globale Einschätzung der Wirksamkeit sowohl durch die Patienten als auch durch die Ärzte gegenüber Placebo signifikant gebessert, aber der globale klinische Eindruck (CGI) als wichtigster sekundärer globaler Endpunkt zeigte nur einen Trend zugunsten von Tolperison und weder der manuell palpierbare Muskeltonus noch die Beweglichkeit zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Tolperison.

#### Fehlende zentralnervöse Nebenwirkungen

In allen diesen Studien war die klinisch beobachtete Nebenwirkungsrate von Tolperison nicht höher als die von Placebo. Besonders eine potenzielle sedierende Nebenwirkung, die von den meisten zentralen Muskelrelaxanzien bekannt ist, war Gegenstand einer experimentellen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Hier zeigte Tolperison in Dosen von 150 mg/d oder 450 mg/d keine sedierenden Effekte in Computerunterstützten psychomotorischen Tests wie einfacher Reaktionszeit, multipler Reaktionsaufgabe oder einer psychomotorischen Koordinationsaufgabe [5]. Interessanterweise war die Fehlerrate in der multiplen Reaktionsaufgabe unter Tolperison 450 mg/d sogar niedriger als unter 150 mg/d oder Placebo. Auch in anderen Untersuchungen zeigte Tolperison keine stärkeren zentralnervösen Nebenwirkungen als Placebo [41, 51].

#### Zusammenfassung und Bewertung

Tolperison ist ein in Deutschland für die Therapie der Spastik jeglicher Ursache zugelassenes zentrales Muskelrelaxans, auch wenn Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien nur für die Behandlung der Spastik nach Schlaganfall und bei Neurolathyrismus vorliegen. Im Ge-

gensatz zu anderen zentralen Muskelrelaxanzien wie Baclofen, Tizanidin oder Midazolam

- besitzt Tolperison eine geringe Rate zentralnervöser Nebenwirkungen, die sich nicht von Placebo unterscheidet,
- scheint Tolperison zumindest bei Schlaganfall-Patienten zu einer gewissen funktionellen Verbesserung zu führen und
- vermindert Tolperison nur in geringem Maß die Muskelkraft.

Aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils scheint es besonders geeignet für die Spastiktherapie bei den oft noch im Arbeitsleben stehenden Patienten mit multipler Sklerose oder spinalem Querschnittsyndrom zu sein. In diesen wichtigen Indikationen werden gerade Phase-II-Studien durchgeführt. Die Substanz hat zudem in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie eine antinozizeptive Wirkung bei reflektorischen Muskelverspannungen gezeigt. Für diese Indikation bedarf es weiterer kontrollierter Studien. Durch interindividuelle Schwankungen der Serumkonzentrationen bis zu einem Faktor von 10 ist eine individuelle Dosisfindung unverzichtbar. In Studien lagen wirksame und gut verträgliche Tagesdosen mit 900 mg deutlich über den empfohlenen 450 mg. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 2,5 Stunden wird eine Aufteilung der Tagesdosis in drei Einzeldosen empfohlen.

#### Tolperison

Treatment of spasticity of various origin with centrally acting muscle relaxants is often limited by central nervous side effects such as fatigue, dizziness, lack of concentration, ataxia and muscle weakness. Tolperison is a centrally acting muscle relaxant drug with only mild central nervous side effects. This substance stabilizes nerve membranes and inhibits voltage-dependent sodium and calcium currents. By these mechanisms tolperison inhibits afferent nociceptive input to the spinal cord and attenuates spinal reflexes. In addition, tolperison inhibits descending reticulo-spinal projections. Tolperison is licensed for therapy of spasticity of neurological origin, although placebo-controlled double-blind studies were performed only for treatment of spasticity in patients suffering from stroke or neurolathyrism. In these studies there was no difference in side effects between patients treated with tolperison or placebo.

Due to the very large interindividual differences in plasma concentration (factor 10) oral dosages of tolperison have to be individually adjusted. The largest single dosage reported in literature was 450 mg, the maximum daily dosage was 900 mg. For clinical application single dosages of 150 mg and daily dosages of 450 mg are recommended.

**Keywords:** Spasticity, centrally acting muscle relaxants, tolperison

#### Literatur

1. Ammer K. Mydocalm (tolperison) in the treatment of myogenic dorsal pain. *Ther Hung* 1980;23:67–9.
2. Bae JW, Kim MJ, Park YS, Myung CS, et al. Considerable interindividual variation in the pharmacokinetics of tolperison HCL. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2007;45:110–3.
3. Bajaj P, Arendt-Nielsen L, Madeleine P, Svensson P. Prophylactic tolperison for post-exercise muscle soreness causes reduced isometric force – a double-blind randomized cross-over control study. *Eur J Pain* 2003;7:407–18.
4. Dalmadi B, Leibinger J, Szeberenyi S, Borbas T, et al. Identification of metabolic pathways involved in the biotransformation of tolperison by human microsomal enzymes. *Drug Metab Dispos* 2003;31:631–6.
5. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperison hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:137–42.
6. Farkas S, Tarnawa I, Berzsenyi P. Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study. *Neuropharmacol* 1989;28:161–73.
7. Farkas S, Berzsenyi P, Karpati E, Kocsis P, et al. Simple pharmacological test battery to assess efficacy and side effect profile of centrally acting muscle relaxant drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005;52:264–73.
8. Feher M, Juvancz P, Szontagh M. Effect of Mydocalm in the rehabilitation of hemiparesis. *Balneologia Rehabilicacio Gyogyfurdougy* 1985;6:201–5.
9. Fels G. Tolperison: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling. *Arch Pharm (Weinheim)* 1996;329:171–8.
10. Fukuda H, Watanabe K, Kudo Y, et al. Pharmacological studies on a centrally acting muscle relaxant, 2,4'-Dimethyl-3-Piperidinopropiophenone, Mydocalm. *Pharmacometrics* 1970;4:125–7.
11. Fukuda H, Ito T, Kokubu M. Effects of some antiparkinsonian drugs and centrally acting muscle relaxants on the intercollicular decerebrate rigidity in rats. *Chem Pharm Bull* 1974;22:2883–8.
12. Galos G. Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients. *Ther Hung* 1992;40:69–71.
13. Haque A, Hossain M, Khan JK, Kuo YH, et al. New findings and symptomatic treatment for neurolathyrism, a motor neuron disease occurring in North West Bangladesh. *Paraplegia* 1994;32:193–5.
14. Hasegawa Y, Kaku S, Araki H, Otomo S. Sigma receptor modulation of the muscle re-

- laxant action of eperisone. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:157–9.
15. Hinck D, Koppenhöfer E. Tolperison – a novel modulator of ionic currents in myelated axons. *Gen Physiol Biophys* 2001;20:413–29.
  16. Hofer D, Lohberger B, Steinecker B, et al. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms. *Eur J Pharmacol* 2006;538:5–14.
  17. Ishikawa M, Nago M, Miyazaki H, Fukuda H. Effects of centrally acting muscle relaxants on post-rotatory nystagmus in the rabbit. *Gen Pharmacol* 1989;20:47–51.
  18. Ito T, Hori M, Furukawa K, et al. Pharmacological studies of 1-(2,3-dimethyl-4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone hydrochloride (AD-2239), a centrally acting muscle relaxant. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985;275:105–22.
  19. Kaneko T, Ono H, Fukuda H. Simultaneous evaluation of drug effects on both the spinal cord and the descending pathways in rats. *Arch Int Pharmacodyn* 1987;287:203–10.
  20. Kiss AM, Martos J. Observation with high-dose Mydocalm therapy. *Ther Hung* 1993;41:51–4.
  21. Kocsis P, Farkas S, Fodor L, Bielik N, et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1237–46.
  22. Kocsis P, Tarnawa I, Kovacs G, Szombathelyi Z, et al. Mydeton: a centrally acting muscle relaxant drug from Gedeon Richter. *Acta Pharmacol Hung* 2002;72:49–61.
  23. Kuroiwa Y, Sobue I, Tazaki Y, et al. Effect of E-0646 on cases of spasticity: A double-blind comparison using tolperisone hydrochloride. *Clin Eval* 1981;9:391–419.
  24. Lehoszky T. Mydocalm, a new drug to relax spastic muscles in neurological diseases. *Ther Hung* 1961;9:10–2.
  25. Li Y, Gorassini MA, Bennett DJ. Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats. *J Neurophysiol* 2004;91:767–83.
  26. Li Y, Harvey PJ, Li X, Bennett DJ. Spastic long-lasting reflexes of the chronic spinal rat studied in vitro. *J Neurophysiol* 2004;91:2236–46.
  27. Matsumiya T, Shimura H, Shibuya T. The effects of tizanidine on C-fiber reflex and heat evoked discharge in the cats. *Pharmacometrics* 1986;31:81–6.
  28. Melka A, Tekle-Haimanot R, Lambien F. Symptomatic treatment of neurolathyrism with tolperisone HCL (Mydocalm); a randomized double blind and placebo controlled drug trial. *Ethiop Med J* 1997;35:77–91.
  29. Miskolczi P, Vereczkey L, Frenkl R. Gas-liquid chromatographic method for the determination of tolperisone in human plasma: pharmacokinetic and comparative bioavailability studies. *J Pharm Biomed Anal* 1987;5:695–700.
  30. Miyazaki H, Masataka I, Takyama H, Abuki H, et al. Studies on drug metabolism by gas-chromatograph mass spectrometer-metabolism of Mydocalm. *Proceedings of the 4th Symposium on Drug Metabolism and Action*, Sendai, 1972:154–64.
  31. Morikawa K, Oshita M, Yamazaki M, Ohara N, et al. Pharmacological studies of the new centrally acting muscle relaxant 4'-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidino-propiofenone hydrochloride. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 1987;37:331–7.
  32. Nielsen J, Hultborn H. Regulated properties of motoneurons and primary afferents: new aspects on possible spinal mechanisms underlying spasticity. In: Thilmann AF, Burke DJ, Rymer WZ (Hrsg.). *Spasticity: Mechanism and Management*. Berlin: Springer, 1993:177–92.
  33. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J Neurol* 1991;238:131–9.
  34. Novales-Li P, Sun X-P, Takeuchi H. Suppression of calcium current in a snail neurone by eperisone and its analogues. *Eur J Pharmacol* 1989;168:299–305.
  35. Ochiai T, Ishida R. Pharmacological studies on 6-amino-2-fluoromethyl-3(O-tolyl)-4-(3H)-quinazoline (afloqualone), a new centrally acting muscle relaxant (I). *Jpn J Pharmacol* 1981;31:491–501.
  36. Ochiai T, Ishida R. Pharmacological studies on 6-amino-2-fluoromethyl-3(O-tolyl)-4-(3H)-quinazoline (afloqualone), a new centrally acting muscle relaxant. (II) Effects on the spinal reflex potential and the rigidity. *Jpn J Pharmacol* 1982;32:427–38.
  37. Okada H, Honda M, Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin-releasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. *Jpn J Pharmacol* 2001;86:134–6.
  38. Ono H, Fukuda H, Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J Phar Dyn* 1984;7:171–6.
  39. Porkolab E. New means in the treatment of locomotor disorders of aged patients. *Ther Hung* 1978;26:190–2.
  40. Porszasz J, Nador K, Gibiszer-Porszasz K, Barankay T. *Pharmakologie einer neuen Interneuron lähmenden Substanz 1-Piperidino-2-methyl-3-(p-tolyl)-propan-3-on*. *Arzneim Forsch* 1961;11:257–60.
  41. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain* 1996;67:417–25.
  42. Quasthoff S, Möckel C, Zieglängsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci & Ther* 2008;14:107–19.
  43. Quasthoff S, Pojer C, Mori A, Hofer D, et al. No blocking effects of the pentapeptide QYNAD on Na<sup>+</sup> channel subtypes expressed in *Xenopus* oocytes or action potential conduction in isolated rat sural nerve. *Neurosci Lett* 2003;352:93–6.
  44. Sakitama K. The effects of centrally acting muscle relaxants on the intrathecal noradrenaline-induced facilitation of the flexor reflex mediated by group II afferent fibres in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993;63:369–76.
  45. Sakitama K, Ozawa Y, Aoto N, et al. Pharmacological properties of NK433, a new centrally acting muscle relaxant. *Eur J Pharmacol* 1995;273:47–56.
  46. Sakaue A, Honda M, Tanabe M, Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice. *J Pharmacol Sci* 2004;95:181–8.
  47. Schwarz M. *Spastik: Pathophysiologie, Klinik und Pharmakologie*. 3. Pharmakologie. *Akt Neurol* 1999;26:215–24.
  48. Schwarz M. *Myotonolytika*. In: Fox JM, Jörg J (Hrsg.). *Neurologische Pharmakotherapie*. Stuttgart: Thieme, 2004:162–90.
  49. Slusher BS, Tiffany CW, Olkowski JL, Jackson PF. Use of identical assay conditions for cocaine analog binding and dopamine uptake to identify potential cocaine antagonists. *Drug Alcohol Depen* 1997;48:43–50.
  50. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, Hansen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol* 2005;12:453–61.
  51. Svensson P, Wang K, Arendt-Nielsen L. Effect of muscle relaxants on experimental jaw-muscle pain and jaw-stretch reflexes: a double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 2003;7:449–56.
  52. Szobor A. Mydocalm's thirty-year clinical use. *Ther Hung* 1993;41:3–12.
  53. Takata Y, Nakajima T, Yamada Y. Quantitative evaluation of the tonic vibration reflex (TVR) in the masseter muscle. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:1307–13.
  54. Tomizawa S, et al. Toxicological studies on Mydocalm (1-piperidino-2-methyl-3-(p-tolyl)-propan-3-one). Toxicity and pharmacological properties of Mydocalm. *Pharmacometrics* 1971;5:421–33.
  55. Udvardi G. Observations with high Mydocalm doses in the treatment of internal diseases. *Ther Hung* 1961;9:23–7.
  56. Zsila F, Hollosi M, Gergely A. Stereochemical study of tolperisone, a muscle relaxant agent, by circular dichroism and ultraviolet spectroscopy. *Chirality* 2000;12:720–6.