

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.

Antiarrhythmika sind Arzneimittel der ersten Wahl

Ursache der verzögerten Muskelrelaxation ist die genetisch determinierte Übererregbarkeit der Skelettmuskulatur. Die Mutationen betreffen die Gene für die Natrium- oder Chlorid-Kanäle, die in der Skelettmuskulatur exprimiert werden. Daraus ergibt sich die Wirksamkeit von Antiarrhythmika wie Mexiletin, Flecainid und Propafenon, die als Arzneimittel der ersten Wahl gelten. Arzneimittel der zweiten Wahl sind Antiepileptika wie Lamotrigin, Carbamazepin oder Phenytoin. Alle diese Arzneimittel stellten bisher einen Off-Label-Use dar.

Mexiletin (Namuscla®) ist das erste, offiziell im Dezember 2018 von der Europäischen Kommission zugelassene Medikament für die Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophischen myotonischen Erkrankungen. Seine Entwicklung ist ein Beispiel für sogenanntes Repurposing, denn bis 2009 war Mexiletin als Antiarrhythmikum verfügbar.

Mexiletin wird oral verabreicht, und zwar mit einer empfohlenen Anfangsdosis von einer Kapsel (167 mg Mexiletin). Die Dosierung kann abhängig von der Schwere der Symptomatik und dem klinischen Ansprechen auf drei Kapseln täglich gesteigert werden.

Überzeugende Studienevidenz

Die Zulassung basiert auf den Daten mehrerer Studien. So wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin in einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-

Studie (MYOMEX) bei 25 Erwachsenen mit NDM sowie zwei weiteren Placebo-kontrollierten klinischen Studien und einer retrospektiven Langzeitstudie dokumentiert. Mit Mexiletin konnte eine signifikante Besserung der Muskelsteifigkeit und eine deutliche Steigerung der Lebensqualität im Vergleich mit Placebo erreicht werden, und dies bei einem sehr guten Nutzen-Risiko-Profil.

Der primäre Endpunkt der MYOMEX-Studie war die Einstufung der Muskelsteifigkeit anhand einer visuellen Analogskala (0–100 mm). Gegenüber dem Ausgangswert wurde der Wert durch Mexiletin im Median um 42 mm gesenkt, unter Placebo stieg er um 2 mm ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis bedeutet einen signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekt. Dabei erwies sich Mexiletin als sicher und gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Bauchschmerzen (12%), Schwindel (8%) und Schlafstörungen (12%) [1].

Risiken durch Interaktionen

Unter der Therapie mit einem Antiarrhythmikum sollte sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Arrhythmien die QTc-Zeit nicht um mehr als 20% verlängern. Grundsätzlich sollte die QTc-Zeit nicht mehr als 500 ms betragen. Deshalb erfordert die Gabe von Mexiletin regelmäßige kardiologische Kontrollen.

Auch müssen zahlreiche Interaktionen bedacht werden. Bei einer Umstellung von Propafenon oder Flecainid auf Mexiletin ist der Abbau von Mexiletin verzögert. CYP1A2-Inhibitoren wie Ciprofloxazin, Fluvoxamin und Propafenon

steigern den Effekt von Mexiletin. Mexiletin ist selbst ein potenter CYP1A2-Inhibitor; so reduziert es den Metabolismus von Theophyllin, Tizanidin und Coffein um 50%. CYP1A2-Induktoren wie Omeprazol, Phenytoin und Rifampicin reduzieren den Effekt von Mexiletin durch einen beschleunigten Metabolismus in der Leber. Rauchen erhöht durch eine Induktion von CYP1A2 die Clearance von Mexiletin um das 1,3- bis 1,7-Fache, wobei die Interaktion nicht durch Nikotin, sondern durch Teerbestandteile des Tabakrauchs zustande kommt [2].

Fazit

Den nicht-dystrophen Myotonien liegt eine genetisch bedingte Störung der Natrium- oder Chlorid-Kanäle zugrunde. Mit Mexiletin steht eine medikamentöse Therapie zur Verfügung, die nach vorliegenden Studienergebnissen die Muskelsteifigkeit signifikant verringert und die Lebensqualität deutlich verbessert. Doch bei Gabe dieser Substanz müssen eine Reihe von Interaktionen bedacht werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold, Bochum, virtuelles Symposium „Seltene neuromuskuläre Erkrankungen im Fokus“, veranstaltet von Hormosan Pharma im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, 13. November 2020.

Literatur

1. European Medicines Agency. Namuscla assessment report EMA/831802/2018, section 2.5.2 and table, 7, October 2018.
2. Namuscla®-Fachinformation, Stand Dezember 2018.