Antiepileptikum bei muskulären Natriumionenkanalstörungen

Lamotrigin reduziert die Symptome bei nicht dystrophen Myotonieerkrankungen

Fragestellung: Hat Lamotrigin mit seinen natriumkanalblockierenden Eigenschaften einen klinischen Nutzen bei Myotonieerkrankungen, deren Symptome durch einen erhöhten Natriumeinstrom in die Skelettmuskelzellen mitbedingt werden?

Hintergrund: Die seltenen, nicht dystrophen Myotonieerkrankungen mit einem primären Defekt sarkolemmaler Ionenkanäle (Myotonia congenita Thomsen und Becker, Paramyotonia congenita) gehen mit teilweise erheblichen Muskelbeschwerden, wie einer kälteabhängigen Muskelsteifigkeit und krampfartigen Myalgien einher. Sie beruhen auf einem genetischen Chlorid- oder Natriumkanaldefekt, der zu einer erhöhten sarkolemmalen Exzitabilität führt und unter anderem den Natriumeinstrom in die Skelettmuskelzelle beeinträchtigt. Bislang wurde nur für Mexiletin eine klinische Wirksamkeit auf die Myotoniesymptomatik in einer Phase-II-Studie nachgewiesen [1].

Andersen G, Hedermann G, Witting N et al. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain* 2017; 140: 2295 – 305

Patienten und Methodik: In diese Studie wurden insgesamt 26 erwachsene Patienten mit einer genetisch nachgewiesenen Myotonia congenita (n = 14) oder Paramyotonia congenita (n = 12) ein-

geschlossen. Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Crossover-Studie an zwei Zentren in Dänemark durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in zwei 8-Wochen-Intervallen. In der Lamotrigin-Phase wurde die Dosierung von initial 25 mg auf 50 mg, dann 150 mg bis zu einer Zieldosierung von 300 mg gesteigert. Zwischen den Behandlungsphasen lag ein Washout-Intervall von einer bis drei Wochen. Der primäre Studienendpunkt war der Symptomrückgang im patientenbasierten 6-Punkte-Myotonie-Score im Verlauf der Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren die Zeitdauer von Myotoniesymptomen an Augen- und Handmuskeln sowie der Timed-up-and-go-Test und ein 14-Treppenstufentest zur Erfassung der Beinmyotonie.

Ergebnisse: Die Studie zeigte in der Zwischenanalyse eine signifikante Verminderung im primären Endpunkt der Myotonieskala. Die number needed to treat lag bei 2,6. Unter Lamotrigin kam es außerdem zu signifikanten Verkürzungen der vier sekundären Endpunkte der Myotoniesymptome. In der Lamotrigin-Phase traten mehr Nebenwirkungen (besonders Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Muskelschmerzen) als in der Placebophase auf.

Schlussfolgerungen: Diese Studie belegt, dass Lamotrigin die Myotoniesymptome von Patienten mit nicht dystrophen Myotonieerkrankungen reduziert und damit als alternative Therapie zur Mexiletin-Behandlung in Betracht kommt.

– **Kommentar** von Matthias Vorgerd, Bochum

Eine alternative Therapieoption bei Muskelionenkanalerkrankungen

Zur Behandlung von Myotoniesymptomen der seltenen Muskelionenkanalerkrankungen stehen nur wenige Medikamente (Mexiletin, Propafenon, Flecainid) zur Verfügung, die aus der Klasse I (Natriumkanalblocker) der kardialen Antiarrhythmika stammen. Nur für Mexiletin ist eine Wirksamkeit auf die Myotoniesymptomatik belegt [1], es steht in Deutschland jedoch nicht zur Verfügung. Kürzlich wurde für Ranolazin, einem weiteren Natriumkanalblocker, eine Verbesserung der Myotonie beobachtet, dies allerdings nur auf der Basis einer offenen, nicht placebokontrollierten Pilotstudie [2]. Die Ergebnisse der methodisch überzeugenden Lamotrigin-Studie zeigen die klinische Wirksamkeit bei einer kleinen Patientengruppe mit einer genetisch gesicherten Chlorid- beziehungsweise Natriumkanalmyotonie. Die Wirkung beruht wahrscheinlich, wie für Mexiletin, auf einer Blockierung spannungsabhängiger Natriumkanäle mit vermindertem Natriumeinstrom in die Skelettmuskelfasern. Es vermindert die Myotoniesymptome mit einem aus der Epilepsiebehandlung bekannten Nebenwirkungsprofil, sodass diese Substanz als sinnvolle Therapieopti-

on zur Myotoniebehandlung in Betracht kommt. Der Einsatz ist entweder als First-line-Medikament oder bei nicht tolerablen Nebenwirkungen beziehungsweise Nichtansprechen auf eine Therapie mit Klasse-I-Antiarrhythmika zu überlegen.

Referenzen

1. Statland JM et al. *JAMA* 2012; 308: 1357 – 65
2. Arnold WD et al. *Neurology* 2017; 89: 710 – 3

Prof. Dr. med. Matthias Vorgerd, Bochum

Ltd. Oberarzt, Neurologische Klinik und Poliklinik, Berufsgenossenschaftliches Univ.-Klinikum Bergmannsheil GmbH, Bochum
E-Mail: matthias.vorgerd@bergmannsheil.de