
Mexiletine bij M. Becker

Vraagstelling

Een zorgverzekeraar vraagt een vrijwillig advies betreffende de vraag of een verzekerde met M. Becker (autosomaal recessieve myotonia congenita) aanspraak heeft op verstrekking van mexiletine.

Mexiletine is een in Nederland niet-geregistreerd geneesmiddel. Artsen kunnen, op grond van artikel 54 en artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten (BBA), door middel van zogenaamde bewustheidsverklaringen aan de hoofdinspecteur van de Volksgezondheid voor de Geneesmiddelen verzoeken toestemming te verlenen voor de import en aflevering van ongeregistreerde geneesmiddelen. Deze ongeregistreerde geneesmiddelen vallen niet onder de verzekerde farmaceutische zorg tenzij de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners en de toepassing van het geneesmiddel bij deze indicatie een rationele farmacotherapie betreft. (artikel 2.8 van het Besluit zorgverzekering).

De CFH adviseert de zorgverzekeraars op hun verzoek over de vraag of een ongeregistreerd geneesmiddel bij een bepaalde indicatie kan vallen onder de verzekerde farmaceutische zorg.

Met nadruk wordt erop gewezen dat de kosten van ongeregistreerde geneesmiddelen die zijn bestemd voor onderzoek ten laste komen van de sponsor van het onderzoek.

Rationele farmacotherapie is de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt.

M. Becker

M. Becker is ook bekend als Becker myotonie en heeft de medische naam autosomaal recessieve myotonia congenita. Het betreft een zeldzame erfelijke ziekte die berust op een mutatie in het gen (CLCN1) op chromosoom 7q dat codeert voor het chloride-kanaal in skeletspieren. Naar schatting zijn er in Nederland enkele tientallen patiënten met deze aandoening. Bij deze ziekte kan plotseling spierstijfheid optreden indien spieren enige tijd niet zijn gebruikt. Ook kan spierslakte ontstaan bij het begin van krachtig spiergebruik. Er heeft vaak flinke ontwikkeling van bepaalde spieren plaats, vooral in de benen en de heupen, waardoor een holle rug kan ontstaan.

De behandeling kan – indien nodig – gebeuren met enkele geneesmiddelen die natriumkanalen blokkeren, zoals kinine, procainamide, fenytoïne, carbamazepine en vooral ook mexiletine.

Mexiletine

Mexiletine is een antiaritmicum dat behoort tot klasse 1b (Vaughan-Williams). Het remt de snelle instroom van natriumionen maar heeft in de mens geen invloed op de duur van de depolarisatie (QRS-complex) en van de repolarisatie (QT-interval).

In dierexperimenteel onderzoek blijkt dat mexiletine de stijgsnelheid van de actiepotentiaal vertraagt en de effectief refractaire periode (ERP) van de vezels van Purkinje verkort. Aangezien de afname van de ERP kleiner is dan de afname van de duur van de actiepotentiaal ontstaat er een toename van de verhouding ERP/APD.

Na orale inname wordt mexiletine goed geabsorbeerd (biobeschikbaarheid ongeveer 90%). Het wordt in de lever omgezet in metabolieten (CYP2D6 en CYP1A2) en ongeveer 10% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 10 tot 12 uur.

Het gaat om de volgende vragen:

1. Hoeveel mensen lijden in Nederland aan M. Becker?

De prevalentie van M. Becker wordt geschat op ca 1:350.000. Volgens schatting van deskundigen zijn er in Nederland enkele tientallen patiënten met deze aandoening. Het gaat dus om minder dan 1 op 150.000 inwoners.

2. Kan de toepassing van mexiletine bij M. Becker worden gekenmerkt als rationele farmacotherapie zoals vastgelegd in de Regeling zorgverzekering?

De wetenschappelijke literatuur over de toepassing van mexiletine bij M. Becker is zeer beperkt. Trip et al. (2006) hebben onlangs een overzichtsartikel gepubliceerd in The Cochrane Library. Zij concluderen dat er betreffende de toepassing van mexiletine bij M. Becker eigenlijk geen goede onderzoeksresultaten beschikbaar zijn. Zij noemen enkele casussen, een methodologisch inadequaat onderzoek bij een heterogene groep patiënten met myotonie, en een elektrofysiologisch onderzoek en komen tot de conclusie dat 'expert opinion' zegt dat mexiletine het middel van eerste keus is voor de behandeling van deze vorm van myotonie maar dat deze mening in feite niet op goed onderzoek is gebaseerd.

In genoemd overzichtsartikel in The Cochrane Library gaat het om de volgende publicaties:

Cecarelli et al. (1992)

Een casus van autosomaal dominante myotonia congenita (M. Thomsen). Behandeling met mexiletine leidde tot verbetering van de symptomen.

Leheup et al. (1986)

Casus van recessieve myotonia congenita (M. "Thomsen, forme Becker") die tijdens behandeling met mexiletine goede verbetering vertoont.

Pouget en Serratrice (1983)

Casus van recessieve myotonia congenita (M. Becker) die goede verbetering vertoont tijdens behandeling met mexiletine.

Kwiecinski et al. (1992)

Dit betreft een onderzoek bij 30 patiënten (22 mannen en 8 vrouwen) met de volgende diagnoses: myotone dystrofie (9), dominante myotonia congenita (9), recessieve gegeneraliseerde myotonie (12, met inbegrip van 12 'sporadic cases'; is dit M. Becker?). Uit de publicatie is niet helemaal goed af te leiden hoe het onderzoek is opgezet (crossover? randomisatie? dubbelblind?). Uit de resultaten (van alle patiënten tezamen) blijkt wel dat in de testen (openen van de ogen, openen van de handen, traplopen, EMG) de beste resultaten worden verkregen met mexiletine en tocainide. Er is geen analyse verricht van de subgroepen. Hoewel deze resultaten duiden op een gunstig resultaat van behandeling met mexiletine is het onderzoek van zeer matige kwaliteit.

Rossi et al. (1985)

Bij 5 patiënten met recessieve myotonia congenita werd tweemaal repetitieve stimulering (RST) van de N. ulnaris uitgevoerd: voor en tijdens behandeling met mexiletine. Over blinding wordt niets vermeld. Bij patiënten die voornamelijk klachten hebben over parese leidt de behandeling tot een subjectieve verbetering van de klachten en de RST, dit is veel minder het geval indien de spierstijfheid op de voorgrond staat.

Het oordeel van de schrijvers van het Cochrane artikel is gebaseerd op bovenstaande artikelen: "Expert opinion suggests that mexiletine is the agent of first choice (Rudel 1994). However the published evidence basis for this opinion is unclear. There are some case reports (Cecarelli 1992; Leheup 1986; Pouget 1983), one study with a heterogeneous population (Kwiecinski 1992) and an electrophysiological evaluation (Rossi 1985) on the use of mexiletine in patients with myotonia in the literature."

Recent verscheen de volgende publicatie:

Van den Bergen et al. (2006)

Een casus van wat aanvankelijk M. Becker leek te zijn maar uiteindelijk een myotonie veroorzaakt door een mutatie in het natriumkanal bleek te zijn. Behandeling met mexiletine leidde tot dosisafhankelijke verbetering van de myotone verschijnselen.

De aanvrager van de verstrekking van mexiletine heeft zelf goede ervaringen met dit middel en dit is – kort samengevat – de enige onderbouwing.

Zeer onlangs is nog een casus gepubliceerd (Chrestian et al., 2006) waaruit blijkt dat met mexiletine een goed resultaat kan worden verkregen. Het betrof een vrouw van 56 jaar die al sinds haar jeugd klachten had over spierstijfheid en spierzwakte. Nadat uiteindelijk de diagnose recessieve myotonia congenita (M. Becker) was gesteld werd zij behandeld met mexiletine 200 mg 2dd. Hierop verbeterde haar algemene toestand en vooral die van de stijfheid. Zij ondervond geen bijwerkingen van deze behandeling. De auteurs bespreken in algemene zin de behandelingsmogelijkheden van deze aandoening en noemen daarbij als eerste mexiletine – echter zonder literatuurverwijzing. Zij noemen fenytoïne als andere mogelijkheid.

Voor bewijs van werkzaamheid wordt als eis gesteld dat tenminste bewijs van categorie 3 aanwezig is, d.w.z. een reeks patiënten, een cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek (uit tenminste twee onafhankelijke bronnen). Om deze reden kunnen de eerder besproken publicaties niet worden beschouwd als bewijs dat de toepassing van mexiletine bij M. Becker rationele farmacotherapie is.

Conclusie

Het aantal patiënten met recessieve myotonia congenita (M. Becker) is zeer gering en minder dan 1 op 150.000 inwoners. Hoewel in de literatuur bij de behandeling van recessieve myotonia congenita, mexiletine in het algemeen als eerste mogelijkheid wordt genoemd, is er onvoldoende wetenschappelijk klinisch bewijs voor de werkzaamheid/effectiviteit van mexiletine bij de behandeling van deze aandoening. Daarom kan de behandeling van recessieve myotonia congenita (M.Becker) met mexiletine niet beschouwd worden als rationele farmacotherapie.

Literatuur

Bergen, JC van den, Verbruggen KT, Ginjaar HB, Kerstjens-Frederikse WS. Een meisje met een erfelijke myotonie door een bijzondere mutatie in het natriumkanal. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:2501-2506.

Ceccarelli M, Rossi B, Siciliano G, Galevro L, Tarantino E. Clinical and electrophysiological reports in a case of early onset myotonia congenita (Thomsen's disease) succesfully treated with mexiletine. Acta Paediatrica 1992;81:453-455.

Chrestian N, Puymirat J, Bouchard JP, Dupre N. Myotonia congenita – a cause of muscle weakness and stiffness. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:393-399.

Kwiecinski H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. Acta Neurologica Scandinavica 1992;86:371-375.

Leheup B, Himon E, Morali A, Bricchet F, Vidailhet M. Interet de la mexiletine dans la traitement de la myotonie de Thomsen-Becker. Archives Francaises de Pediatrie 1986;43:49-50.

Pouget J, Serratrice G. Myotonie avec faiblesse musculaire corrigeé par l'exercice. Effect thérapeutique de la mexiletine. Revue Neurologique 1983;139:665-672.

Rossi B, Siciliano G, Sartucci F. Electrophysiological evaluation of congenital myotonia. Electromyography and Clinical Neurophysiology 1985;2:413-422.

Trip J, Drost G, van Engelen BGM, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004762. DOI: 10.1002/14651858. CD004762.pub2.