

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Für Sie gelesen: Effects of
Milnacipran on Cardiac
Repolarization in Healthy
Participants**

Leitner H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2015; 16 (3), 125

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

The logo for LKH GRAZ II Steiermärkische Krankenanstalten, featuring a green tree icon to the left of the text.

LKH GRAZ II
Steiermärkische
Krankenanstalten

The HELP logo, consisting of the word "HELP" in a bold, sans-serif font. The letter "H" is white and set within a blue square, while the letters "E", "L", and "P" are green.

SAVE THE DATE

SYNKOPEN - WORKSHOP

Interaktiver Workshop mit Fallbeispielen
zum Thema Synkope und TLOC

Samstag, 09. März 2024 | LKH Graz II



Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants

Periclou A et al. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 422–33.

Einleitung

Milnacipran ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), der unter anderem zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen ist. In zwei klinischen Studien zur Fibromyalgie wurden unter Milnacipran 100 mg/d bzw. 200 mg/d messbare, wenn auch nur geringe Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet [1, 2].

In Bezug auf die Sicherheit neuer Substanzen nehmen potenzielle Effekte auf die kardiale Repolarisation einen zentralen Stellenwert ein. So können Medikamente, die das QT-Intervall verlängern, Torsade-de-Pointes- (TdP-) Tachykardien auslösen. Ursache für die QT/QTc-Verlängerung ist häufig eine medikamenteninduzierte Hemmung der „humanen Ether-a-go-go Related Gene-“ (hERG-) Kalium-Kanäle. Die Verzögerung der kardialen Repolarisation kann zu Arrhythmien und plötzlichem Herztod führen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Milnacipran in therapeutischer Dosierung die Aktivität der hERG-Kanäle nicht signifikant hemmt, weshalb es unwahrscheinlich scheint, dass es unter Milnacipran zu Arrhythmien aufgrund einer QT-Verlängerung kommt [3]. Auch ist weder in den Studien zur Fibromyalgie, noch in Studien bzw. der Anwendung von Milnacipran in therapeutischen Dosen bei Depression ein Hinweis auf eine QTc-Verlängerung aufgetaucht.

Die E14-Guideline der ICH (International Conference on Harmonisation) empfiehlt bei Neuzulassungen QT/QTc-Studien in supratherapeutischen Dosierungen, um einen möglichen Effekt auf die kardiale Repolarisation zu evaluieren.

Methode

In der vorliegenden randomisierten, doppelblinden, placebo- und aktiv kontrollierten Parallelgruppen-Studie wurde Milnacipran in der dreifachen, von der FDA zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassenen Dosierung geprüft. Insgesamt 100 gesunde Probanden erhielten entweder ein Placebo am Tag 1, gefolgt von Milnacipran, auftitriert bis 2×300 mg/d für 37 Tage oder am Tag 1 Moxifloxazin 400 mg (als Positiv-Kontrolle gemäß FDA-Guideline), gefolgt von Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Herzfrequenz-korrigierten QT-Intervalle, wobei zwei Korrekturmethode, die individuelle Korrektur (QTcNi) sowie die Fridericia-Korrektur (QTcF), zur Anwendung kamen.

Ergebnisse

Im Vergleich zu den Ausgangswerten war zum Auswertungzeitpunkt in der Gruppe mit $2 \times$ täglich Milnacipran die Herzfrequenz um 21 Schläge/min und im Placebo-Arm um 4

Schläge/min erhöht. Bezüglich des PR- und QRS-Intervalls zeigte sich unter Milnacipran eine Verkürzung um 2 ms bzw. 1 ms, während es unter Placebo zu Verlängerungen um 8 ms bzw. 3 ms kam. Der Blutdruck war gegenüber dem Ausgangswert unter maximaler Milnacipran-Dosierung systolisch um 10 mmHg und diastolisch um 12 mmHg und im Placeboarm um 8 mmHg bzw. 5 mmHg erhöht. Die höchste Steigerung der Pulsfrequenz lag in der Milnacipran-Gruppe bei 39 Schlägen/min und im Placebo-Arm bei 11 Schlägen/min.

Die Erhöhung der Pulsfrequenz führte zu einer mittleren Verkürzung des QT-Intervalls. Überraschenderweise war auch die mittlere QTcNi im Vergleich zu Placebo reduziert, was die Autoren auf eine Unterkorrektur dieser Methode zurückführen. Im Gegensatz dazu war die QTcF unter Milnacipran im Vergleich zu Placebo verlängert, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls (CI) von 10 ms – dies ist das von der FDA vorgegebene Limit – zweimal überschritten wurde. Die Autoren vermuteten, dass die QTcF-Methode das QT-Intervall überkorrigierte.

Um diese Diskrepanz auszugleichen und Herzfrequenz-unabhängige QTc-Werte zu erhalten, wurde *post hoc* eine abschnittsweise QTcNi-Korrektur durchgeführt. Wie zu erwarten war, lagen die QT-Werte in dieser abschnittweisen Analyse zwischen den Resultaten der ursprünglichen Korrekturmethode. Die größte mittlere Differenz zwischen der Milnacipran- und der Placebogruppe hinsichtlich des QTcNi lag bei 0,9 ms mit einer oberen CI-Grenze von 8,3 ms, womit das von der FDA vorgegebene Limit nicht überschritten wurde.

Fazit

Wie die klinische Erfahrung und der nur schwache Effekt von Milnacipran auf die Aktivität des hERG-Kanals erwarten ließ, zeigt auch die vorliegende Studie, dass Milnacipran in supratherapeutischer (2×300 mg/die) Dosierung zu keiner Verlängerung des Herzfrequenz-korrigierten QT-Intervalls führt und damit auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die kardiale Repolarisation hat.

Literatur:

1. Mease P et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 398–409.
2. Clauw D et al. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: A 15-week,

multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 2008; 30: 1988–2004. [published correction: *Clin Ther* 2009; 31: 226]

3. Periclou A et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between milnacipran and digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: S22.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)