

Patienten. Dies zeigt erneut die recht hohe Erwartungshaltung und somit den hohen Placebo-Effekt bei Substanzen, die große mediale Aufmerksamkeit erhalten – insbesondere Psychedelika, aber auch NMDA-Antagonisten oder Cannabinoide – und unterstreicht, dass auch in RCT das „Framing“ eine große Rolle spielt.

Weitere Studien gerechtfertigt

Zusammengefasst sollte man wegen der kleinen Stichprobengröße nicht von einer negativen, sondern eher von einer gescheiterten Studie sprechen. Die se-

kundären Endpunkte sind jedoch vielversprechend genug, um die Substanz weiter zu verfolgen. Erfreulicherweise war die Sicherheit von Psilocybin hervorragend: Außer Kopfschmerzen, die immerhin 67% der Probanden in der Psilocybin-Gruppe beklagten, waren alle anderen Nebenwirkungen in der Escitalopram-Gruppe numerisch häufiger. Ersthafte unerwünschte Effekte traten in keiner der beiden Gruppen auf. Da Psilocybin also, bei besserer Verträglichkeit, Escitalopram zumindest nicht unterlegen ist, sind auf jeden Fall multizentrische RCT mit größeren

Stichproben und nach objektiver klinischer Selektion gerechtfertigt. Die vorgelegten Daten, so spannend sie auch sind, eignen sich jedoch noch nicht, um eine überlegene Wirksamkeit von Psilocybin bei depressiven Erkrankungen zu belegen.

Quelle

Carhart-Harris R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression; N Engl J Med 2021;384:1402–11.

Spinale Muskelatrophie

Erste orale Therapie zur Behandlung der SMA zugelassen

Dr. Katrin Wolf, Eitorf

Am 26. März hat die Europäische Kommission Risdiplam für die Behandlung der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens oder einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA in Europa zugelassen. Die zugrunde liegenden Studienergebnisse wurden bei einer virtuellen Pressekonferenz vorgestellt.

Ursache der seltenen, autosomal rezessiv vererbten SMA ist eine Mutation oder Deletion des „Survival-Motor-Neuron-1-Gens“ (SMN1), die zu einem Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein führt. Dieses ist wichtig für die Funktion und das Überleben der Motoneuronen. Wird es nicht in ausreichendem Maß gebildet, kommt es unbehandelt zu einer selektiven Degeneration der Alpha-Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks mit progredienter Denervierung der Skelettmuskulatur und damit einem zunehmenden Verlust motorischer Funktionen bis hin zu chronischem Bedarf für Atemsupport [3]. Risdiplam (Evrysdi®), ein oral verfügbarer Spleißmodifikator aus der Klasse der niedermolekularen

Arzneistoffe („small molecules“), erhöht die Bildung von funktionsfähigem SMN-Protein auf Basis des SMN2-Gens. SMA ist die führende genetische Ursache der Kindersterblichkeit. Dabei werden fünf verschiedene klinische Klassifikationen der SMA unterschieden (Typ 0 für die schwerste Verlaufsform mit einer Lebenserwartung < 6 Monate bis Typ 4 mit sehr langsam progredienter Muskelschwäche und normaler Lebenserwartung). SMA-Patienten sind kognitiv nicht eingeschränkt und ihre intellektuelle Entwicklung verläuft normal.

Einmal tägliche Gabe

Die Zulassung von Risdiplam beruht unter anderem auf den Ergebnissen der FIREFISH-Studie. In der offenen,

zweiteiligen klinischen Studie bei Säuglingen mit SMA Typ 1 im Alter von ein bis sieben Monaten wurden Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und Dosierung über 24 Monate untersucht, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase. Nach 12 Monaten waren 41% der Säuglinge (7/17) in der Lage, mindestens 5 Sekunden ohne Unterstützung zu sitzen, nach weiteren 12 Monaten sogar 59% (10/17) [1]. Unbehandelt können die betroffenen Kinder mit im Säuglingsalter beginnender Typ-1-SMA dagegen in der Regel niemals frei sitzen. Nach 24 Monaten waren noch 88% der Säuglinge am Leben und ereignisfrei, das heißt, sie benötigten keine permanente Beatmung [1]. Arzneimittelbedingte Sicherheitsergebnisse, die zum Behandlungsabbruch führten, traten nicht auf.

Die ebenfalls zulassungsrelevante doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte SUNFISH-Studie schloss symptomatische Kinder und Jugendliche (n=51) im Alter zwischen 2 und 25 Jahren mit bestätigter Diagnose einer SMA Typ 2 oder 3 ein [4, 5]. Unter Risdiplam kam es innerhalb von 12 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Funktionen um 1,55 Punkte gemessen anhand der MFM-32-Gesamtpunktzahl (Motor Function Measure, 32 Items; p=0,0156), sodass die Placebo-kontrollierte Phase abgebro-

chen wurde und alle Patienten Risdiplam erhielten. Die Behandlung über weitere 12 Monate steigerte die motorischen Fähigkeiten in beiden Gruppen stetig, wobei die ehemalige Placebo-Gruppe jedoch nicht das Niveau der Patienten erreichte, die von Anfang an Risdiplam erhalten hatten. Zudem erhöhte Risdiplam die Unabhängigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Essen einer Mahlzeit mit Händen, Gabel oder Löffel oder Zähneputzen, beurteilt mit der SMA Independence Scale (SMAIS). „Risdiplam stellt auch für Patienten mit SMA Typ 2 und 3 eine sinnvolle Therapieoption dar“, so Dr. med. Bianca

Dräger, Steinfurt. Zudem können ältere Patienten davon profitieren, wie die Sicherheitsdaten der JEWELFISH-Studie mit vorbehandelten Patienten bis 60 Jahre belegen [2].

Quelle

Dr. med. Cornelia Köhler, Bochum; Dr. med. Bianca Dräger, Steinfurt; virtuelle Launch-Presskonferenz „Konstant und hoch wirksam: Wie Evrysdi® (Risdiplam) die SMA-Therapie bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen wandelt“, 14. April 2021, veranstaltet von Roche Pharma.

Literatur

- 1 Baranello G, et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular

atrophy (SMA) Poster P.259, präsentiert auf dem 25. Internationalen Jahreskongress der World Muscle Society 2020.

- 2 Chiriboga C. JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naive patients with SMA receiving treatment with risdiplam. Präsentiert auf der Cure SMA Virtual Conference 2020.
- 3 D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 2011;6:71.
- 4 Mercuri E, et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). Neurology 2020;94(Suppl 15):1260.
- 5 Servais L, et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Neurology 2020;94(Suppl 15):1302.

Multiple Sklerose

Teriflunomid reduziert MS-assoziierten Hirnvolumenverlust

Sabine M. Rüdeshheim, Frechen

Ein wichtiges Therapieziel bei der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) ist, das Hirnvolumen möglichst zu erhalten. Studien belegen bei guter Wirksamkeit und Sicherheit positive Effekte des Immunmodulators Teriflunomid auf die Hirnatrophie, so das Fazit einer von der Firma Sanofi Genzyme veranstalteten Pressekonferenz.

Die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien TEMSO [6] und TOWER [4] belegten einen signifikanten Einfluss von Teriflunomid (Aubagio®) auf den Krankheitsverlauf: Die NNT (Number needed to treat), um einen Schub zu verhindern, lag bei 5,9 bzw. 5,6, die NNT zur Verhinderung einer Behinderungsprogression bei 13,7 bzw. 17,1 [4, 6].

Prädiktiver Faktor Hirnatrophie

Allerdings reflektieren Schübe und Läsionen den Erkrankungsprozess bei MS nur partiell – auch Hirnatrophie ist ein Hinweis auf die Krankheitsaktivität. Zwar verlieren auch gesunde Menschen im Laufe des Lebens Hirnvolumen, die-

ser ist jedoch bei MS-Patienten deutlich ausgeprägter. Ein über das altersnormale Maß hinausgehender Hirnvolumenverlust kann zur Krankheitsprogression mit Behinderung führen bzw. sich auf viele Lebensbereiche auswirken und zur Beeinträchtigung von Arbeitsfähigkeit sowie Lebensqualität führen.

Neben der in Studien dokumentierten Reduktion der jährlichen Schubrate sowie der Behinderungsprogression reduziert Teriflunomid signifikant den jährlichen Hirnvolumenverlust vs. Placebo über zwei Jahre, wie die SIENA-Analyse der TEMSO-MRT-Daten zeigte: –36,9% im ersten Jahr und –30,6% im zweiten Jahr [7]. Der Hirnvolumenverlust nach zwei Jahren erklärt 51,3%

des Effekts von Teriflunomid auf die Behinderungsprogression [8]. Die Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass der Effekt von Teriflunomid auf die Behinderungsprogression überwiegend durch den Schutz des Hirnvolumens vermittelt wird.

Die Daten der amerikanischen Real-World-Studie TERI-RADAR untermauern den effektiven Schutz des Hirnvolumens unter Teriflunomid: Gegenüber Dimethylfumarat (DMF) wurde eine signifikant geringere jährliche prozentuale Änderung des Hirnvolumens festgestellt. Zudem war im Teriflunomid-Arm der Anteil Patienten mit neuen und bzw. oder sich vergrößernden T2- oder Gadolinium-aufnehmenden T1-Läsionen numerisch geringer als in der DMF-Gruppe. Darüber hinaus wurde eine numerisch geringere Volumenänderung der lateralen Ventrikel unter Teriflunomid gegenüber Patienten unter DMF festgestellt [9].

Langzeitdaten belegen Wirksamkeit und Sicherheit

Der Immunmodulator überzeugt nach Langzeitdaten darüber hinaus mit einem langfristig konsistenten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil – weltweit wurden etwa 100 000 Patienten mit Teriflunomid behandelt (Stand Januar 2019);