

zielgerichtet entfalten. „Durch die intrathekale Verabreichung gelangt Nusinersen dorthin, wo es gebraucht wird – nämlich ins ZNS“, verdeutlichte Prof. Andreas Hahn, Neuropädiater am Universitätsklinikum Gießen. Das Medikament könne im Gegensatz zu anderen verfügbaren Therapien bei allen SMA-Typen eingesetzt werden – es bestehe keine Limitierung hinsichtlich der SMN2-Kopienzahl und auch keine Altersgrenze. Nach der Aufdosierung sind drei Injektionen pro Jahr erforderlich. Mittlerweile liegen Sicherheitsdaten zur Behandlungsdauer von 7,6 Jahren vor.

NURTURE-Studie: präsymptomatische Behandlung zeigt Erfolge

Für den optimalen Therapieerfolg sollte eine Nusinersen-Behandlung insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern so früh wie möglich begonnen werden, wie auch aktuelle Daten der NURTURE-Studie unterstreichen [2]. In der Studie wurden 25 Neugeborene mit genetisch gesicherter 5q-assoziierter SMA-Diagnose noch vor dem Auftreten erster Symptome mit Nusinersen therapiert. Von den 25 Studienteilnehmern konnten zum Zeitpunkt der Auswertung nach median 3,8 Jahren alle frei sitzen und alle waren ohne permanente Beatmung, 88 % konnten sogar frei gehen [2]. Darüber hinaus wurden die bulbären Funktionen durch den präsymptomatischen Therapiebeginn langfristig aufrechterhalten: 92 % der Kinder waren weiterhin in der Lage zu schlucken und 84 % benötigten keine Ernährungssonde [3]. „Die NURTURE-Studie zeigt, wie wichtig die frühe Behandlung ist und wie gut die Erfolge sein können“, kommentierte Hahn die Daten. Eine frühzeitige Therapie könne eine altersgerechte Entwicklung ermöglichen. Die Ergebnisse hätten maßgeblich zur Aufnahme der SMA ins Neugeborenen-Screening beigetragen. Selbst bei Patienten mit vier SMN2-Kopien werde eine Behandlung empfohlen, da auch hier schwerere SMA-Formen auftreten können.

Erwachsene: Zufriedenheit steigt mit Behandlungsdauer

Auch erwachsene Patienten profitierten von der Therapie mit Nusinersen. So konnten in einer deutschlandweiten Beobachtungsstudie mit 151 5q-SMA-Patienten Verbesserungen in der Kopfkontrolle, der Armfunktion sowie der bulbären Funktion festgestellt werden [1]. Insgesamt verringerte sich der Schweregrad der Symptome bei einer medianen Behandlungsdauer von 6,1 Monaten um durchschnittlich 10 %. Ein Großteil der mittels TSQM-9 (Treatment satisfaction questionnaire for medication) befragten Patienten (89 %) war zufrieden mit der Symptomlinderung unter der Nusinersen-Therapie. Auch wenn fast zwei Drittel der Patienten die Anwendung als schwierig ansahen, überwogen für 93 % die Vorteile des Arzneimittels [1]. Dies zeigte sich auch in der Weiterempfehlungsrate: Der NPS (Net Promoter Score) stieg mit zunehmender Behandlungsdauer und erreichte

nach zwei Jahren einen Wert bis +65. Dies sei ein bemerkenswert hoher Score, so Prof. Thomas Meyer, Neurologe an der Charité Berlin, da ein Wert oberhalb von 50 als „exzellent“ angesehen werde.

Quelle

Prof. Dr. Andreas Hahn, Gießen; Prof. Dr. Thomas Meyer, Berlin; Online-Pressesgespräch „Zentral für das, was im Leben zählt: Nusinersen (Spinraza)“ bei 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie“, 14. Juli 2021, veranstaltet von Biogen GmbH.

Literatur

1. Meyer T, et al. Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen. *Eur J Neurol* 2021;28:2582–95. <https://doi.org/10.1111/ene.14902>.
2. Swoboda KJ, et al. Nusinersen effect in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of SMA: NURTURE results. *Cure SMA Annual Conference 2020*, 12.06.2020.
3. Swoboda KJ, et al. Preserved swallowing function in infants who initiated nusinersen treatment in the presymptomatic stage of SMA: results from the NURTURE study. *Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference 2021*, 16.03.2021.

Postpartale Depression

Neue Therapieoption bei postpartaler Depression

Julia Pieper, Bonn

Eine spezifische Behandlung der postpartalen Depression war bisher nicht möglich. Die neue Arzneimittelgruppe der GABA_A-spezifischen positiven allosterischen Modulatoren verspricht ein schnelles Ansprechen. Mit Zuranolon wurde nun der erste Wirkstoff dieser Gruppe zur oralen Einnahme in einer klinischen Phase-III-Studie untersucht.

Die postpartale Depression (PPD) gehört mit einem Anteil von 10 bis 15 % der Gebärenden zu den häufigsten psychischen Erkrankungen während und kurz nach der Schwangerschaft. Als PPD wird das Auftreten einer depressiven Episode im dritten Trimester bis zu vier Wochen postpartal bezeichnet [2]. Die Symptomatik gleicht der einer depressiven Episode und ist oft zusätzlich begleitet von starken Schuldgefühlen

oder Gedanken, dem Kind etwas anzutun bis hin zum Infantizid. Die PPD kann im Verlauf der Erkrankung zu einer beeinträchtigten Mutter-Kind-Bindung, zu einer verzögerten Kindesentwicklung und einem veränderten Verhalten in der Partnerschaft führen, auch maternale Suizide können auftreten [3].

Bisher setzt man in der Therapie auf psychotherapeutische Maßnahmen und Wirkstoffe aus der Klasse der selektiven

Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder Amitriptylin [2]. Ein Nachteil ist insbesondere ein verzögerter Wirkungseintritt.

Neue Wirkstoffgruppe

Einen neuen Ansatz verfolgt man nun mit der Klasse der GABA_A-Rezeptor-spezifischen positiven allosterischen Modulatoren (GABA_A-R PAM): Das neuroaktive Steroid Allopregnanolon (ein Metabolit des Progesterons) bindet an die Delta-Untereinheit des extrasynaptischen GABA_A-Rezeptors. Ein Abfall der Allopregnanolonkonzentration kann zur Entstehung von Angst und Depression führen [1]. Mit Brexanolon wurde 2019 erstmals ein GABA_A-R PAM von der FDA zur Behandlung der PPD zugelassen. Es handelt sich hierbei um eine besser lösliche Formulierung von Allopregnanolon, die als intravenöse Gabe über 60 Stunden appliziert wird (Kasten „Es stand in der PPT“).

Zuranolon ist ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, der aber nur ein-

mal täglich oral eingenommen werden muss.

Vielversprechende Ergebnisse

In der von Deligiannidis et al. durchgeführten randomisierten Phase-III-Doppelblindstudie wurde nun der Effekt von Zuranolon im Vergleich zur Placebo-Gabe bei 148 Patientinnen mit einer schweren postpartalen depressiven Episode untersucht (definiert durch einen Wert ≥ 26 auf der Hamilton rating scale for depression [HAMD-17]). Die Patientinnen erhielten über zwei Wochen einmal täglich abends eine Kapsel Zuranolon oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war eine mindestens 50%ige Reduktion des HAMD-17-Werts an Tag 15, der sekundäre Endpunkt eine entsprechende Reduktion zu allen anderen Zeitpunkten. Zusätzlich wurden unter anderem Verbesserungen hinsichtlich Angst (Hamilton rating scale for anxiety [HAMA]) und der Fähigkeit, das Kind zu betreuen, untersucht (Barkin index of maternal functioning [BIMF]).

Es stand in der PPT

Postpartale Depression. Brexanolon zur Behandlung der Wochenbettdepression. *Psychopharmakotherapie* 2018;25:321–2.

Zuranolon zeigte bereits ab dem dritten Tag bessere Ergebnisse als das Placebo. An Tag 15 ergab sich eine signifikant größere HAMD-17-Reduktion (-17,8 vs. -13,6; $p = 0,003$) (Tab. 1). Der Vorteil hielt bis zur letzten Untersuchung an Tag 45 an. Für den BIMF ergab sich nur bei der abschließenden Untersuchung ein Vorteil für Zuranolon.

Die Substanz wurde gut vertragen. Typische unerwünschte Wirkungen waren Somnolenz, Kopfschmerzen und Schwindel.

Ob Zuranolon auch bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer postpartaler Depression geeignet ist, wurde nicht untersucht. Für Patientinnen mit schweren Episoden postpartaler Depressionen könnte sich die Substanz aber als vielversprechende, schnell wirkende Option herausstellen.

Quelle

Deligiannidis KM, et al. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. Online Publication 30.06.2021

Literatur

1. Kanes S, et al. Brexanolon (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:480–9.
2. Sonnenmoser M. Vom Tief nach der Geburt. *Dtsch Arztebl* 2007;2:82–3.
3. Stewart DE, et al. Postpartum depression: Pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. *Annu Rev Med* 2019;70:183–96.

Tab. 1. Ergebnisse zur Wirksamkeit von Zuranolon vs. Placebo [nach Deligiannidis et al.]

Endpunkte an Tag 15	Zuranolon	Placebo	Effekt
Primärer Endpunkt			
Veränderung HAMD-17-Score	-17,8	-13,6	Differenz -4,2 (95%-KI -6,9 bis -1,5); $p = 0,003$
Sekundäre Endpunkte (Auswahl)			
HAMD-17-Response ($\geq 50\%$ Reduktion)	72 %	48 %	Odds-Ratio 2,63 (95%-KI 1,34–5,16); $p = 0,05$
HAMD-17-Remission (≤ 7)	45 %	23 %	Odds-Ratio 2,53 (95%-KI 1,24–5,17); $p = 0,011$
HAMA-Score			Differenz -3,9 (95%-KI -6,7 bis -1,1); $p = 0,006$

HAMD-17: Hamilton Rating Scale for Depression; HAMA: Hamilton Rating Scale for Anxiety; KI: Konfidenzintervall