

Infant test of neuromuscular development). Der Anteil der Responder (Verbesserung des Scores um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline) war ebenfalls signifikant höher als unter Scheinintervention (71 % vs. 3 %; $p < 0,0001$) [5]. Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse nach etwa einem Jahr waren 39 % der Verum-Patienten gegenüber 68 % der Kontrollpatienten entweder verstorben oder benötigten permanente Beatmung. Daraus ergibt sich eine Reduktion des Sterbe- bzw. Beatmungsrisikos um 47 % (Hazard-Ratio [HR] 0,53; $p = 0,0046$) [5].

In der CHERISH-Studie [3] bei Patienten später einsetzender SMA (Symptombeginn nach dem 6. Lebensmonat) wurden unter Nusinersen signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der motorischen Funktionen gemäß HFMSE (Hammersmith Functional

motor scale expanded) beobachtet [5]. Der HFMSE-Score stieg nach 15 Monaten um durchschnittlich 4,9 Punkte gegenüber Baseline, während er sich unter Scheinintervention um 1,0 Punkte verschlechterte ($p = 0,0000001$) [5].

Der neue Wirkstoff zeigte in beiden Studien ein günstiges Verträglichkeitsprofil. Häufig beschriebene unerwünschte Wirkungen wie Infektionen der oberen und unteren Atemwege und Obstipation entsprachen den generellen Erwartungen bei Säuglingen mit SMA. In die offene Verlängerungsstudie SHINE [1] werden alle SMA-Patienten aufgenommen, die eine der beiden klinischen Studien abgeschlossen haben. Studienziel ist die weitere Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antisense-Oligonucleotids.

Quelle

Prof. Dr. Andreas Hahn, Gießen, Prof. Dr. Jan Kirschner, Freiburg, Zulassungs-Presskonferenz „Perspektive Leben: Zulassung von Spinraza® (Nusinersen) zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA)“, Frankfurt/M., 28. Juni 2017, veranstaltet von Biogen GmbH.

Literatur

1. ClinicalTrials.gov; NCT 02594124.
2. ClinicalTrials.gov; NCT02193074.
3. ClinicalTrials.gov; NCT02292537.
4. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:743–66.
5. Fachinformation Spinraza®, Stand: Mai 2017.
6. Hua Y et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev* 2010;24:1634–44.
7. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371:2120–33.
8. Prior TW. Spinal muscular atrophy: a time for screening. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:696–702.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Schwangerschaft

Therapie bei bipolarer Erkrankung und Schizophrenie vorsichtig weiterführen

Schwangere Frauen mit bipolarer Erkrankung oder Schizophrenie sollten nach sorgfältiger Information und Einwilligung mit der geringst möglichen Dosis eines atypischen Antipsychotikums weiterbehandelt werden. Dies ist nach den Ergebnissen eines systematischen Reviews die sinnvollste und risikoärmste Vorgehensweise.

In der Schwangerschaft und in den ersten sechs Monaten nach der Geburt ist für Frauen mit bipolarer Erkrankung oder Schizophrenie das Risiko für einen Rückfall erhöht. Werden Frauen schwanger, ist das Risiko der unbehandelten Erkrankung für Mutter und Kind gegen Nutzen und Nebenwirkungen der Pharmakotherapie abzuwägen.

In einem systematischen Review wurden daher Nutzen und potenzielle Nachteile von Antipsychotika bei Schwangeren mit Bipolar-Erkrankung oder Schizophrenie untersucht, wobei auch die potenziellen Effekte der Erkrankungen auf die Mutter und das Kind berücksichtigt wurden. Ziel war es, das Rückfallrisiko, Geburtskompli-

kationen und nachteilige Effekte beim Kind aufgrund der Erkrankungen sowie Nutzen und potenzielle Risiken der Antipsychotika-Therapie während der Schwangerschaft zu erfassen. In die Analyse wurden 49 Publikationen eingeschlossen, in denen über Erkrankungs- und Antipsychotika-assoziierte Risiken bei Frauen mit Bipolar-Erkrankung und Schizophrenie berichtet wurde.

Rückfallrisiko durch Schwangerschaft und Stopp der Therapie erhöht

In einem Teil der Studien wird eine Schwangerschaft nicht als Auslöser einer affektiven Störung angesehen. Andere Untersuchungen sehen einen

Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und erhöhtem Rückfallrisiko. Zu den wichtigsten Faktoren, die das Risiko eines Rückfalls in der Schwangerschaft erhöhen können, gehört das *Absetzen der Therapie*. Bis zu 50% der Frauen mit Bipolar-Störungen, die ihre Medikamente absetzten, erlitten einen Rückfall. Das Rückfallrisiko war zweifach erhöht, die Zeit bis zum Rückfall war verkürzt und die Zeit mit Erkrankung in der Schwangerschaft war verlängert im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen mit Bipolar-Störungen.

Auch bei Frauen mit Schizophrenie steigt das Rückfallrisiko bei Schwangerschaft, noch höher wird es bei Absetzen der Medikation. Innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Antipsychotika erhöht sich das Rückfallrisiko um das 13-Fache.

Geburtskomplikationen

Komplikationen wie Frühgeburt oder niedriges Geburtsgewicht des Kindes sind bei Frauen mit Bipolar-Störungen oder Schizophrenie häufiger. Bei Bipolar-Störungen wird häufiger eine Mikrozephalie des Kindes beobachtet, jedoch nur, wenn die Frauen nicht be-

handelt waren. Auch bei schizophrenen Müttern ist das Risiko kongenitaler Missbildungen der Kinder erhöht. Eine Behandlung mit Antipsychotika erhöht das Risiko für Missbildungen bei den Kindern nicht.

Bei Frauen mit Bipolar-Störungen oder Schizophrenie sind Totgeburten häufiger, die Kinder sterben häufiger im ersten Lebensjahr. Die Daten bei Schizophrenie sind allerdings widersprüchlich.

Es konnte keine Studie gefunden werden, in der der Effekt einer unbehandelten Bipolar-Störung bei der Mutter auf die neurologische und kognitive Entwicklung des Kindes untersucht worden war. Kinder von schizophrenen Frauen haben ein signifikant erhöhtes Risiko für intellektuelle Störungen.

Risiken von Antipsychotika

Interessanterweise haben Kinder von Müttern mit behandelter Bipolar-Erkrankung im Gegensatz zu unbehandelten Erkrankten kein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen. Allerdings

ist die Aussagekraft dieser Befunde aus methodischen Gründen eingeschränkt. Bislang vorliegende Daten lassen vermuten, dass die Anwendung von Antipsychotika in der Schwangerschaft für die Kinder keine schwerwiegenden Folgen hat. Bei Kindern im Alter von sechs und zwölf Monaten, die in utero Antipsychotika ausgesetzt waren, konnten keine Veränderungen von kognitiven, motorischen und sozial/emotionalen Faktoren sowie von Sprache und Verhalten gefunden werden. Allerdings muss bedacht werden, dass sich klinische Studien zu dieser Frage aus ethischen Gründen verbieten und dass die Erkenntnisse vor allem auf Beobachtungsstudien und Berichten des Herstellers beruhen, die vorwiegend retrospektiv sind.

Insgesamt lassen sich aufgrund der Ergebnisse dieses systematischen Reviews vier Schlussfolgerungen ziehen:

- Unbehandelte Bipolar-Erkrankung und Schizophrenie erhöhen für die Mutter das Risiko eines Rückfalls während der Schwangerschaft und

unmittelbar nach der Geburt erheblich.

- Die Erkrankung der Mutter ist mit Geburtskomplikationen für Mutter und Kind assoziiert.
- Eine Schizophrenie kann für die Gesundheit des Neugeborenen sehr nachteilig sein, dies wurde aber in Studien gefunden, die keine Angaben zum Arzneimittelgebrauch während der Schwangerschaft enthielten.
- Antipsychotika der zweiten Generation sind nicht mit einem erhöhten Risiko für Defekte beim Fetus assoziiert.

Daher erscheint es sinnvoll, die werdenden psychisch kranken Mütter mit der niedrigst möglichen Dosis ihres Antipsychotikums weiter zu behandeln.

Quelle

Tosato S, et al. A systematized review of atypical antipsychotics in pregnant women: balancing between risks of untreated illness and risks of drug-related adverse effects. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e477–e489.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Bipolar-I-Störung

In der Phasenprophylaxe kommt Lithium dem Behandlungsziel am nächsten

In einer naturalistischen Studie wurden Patienten mit Bipolar-I-Störung, die sich nach einer depressiven oder manischen Episode unter der prophylaktischen Therapie mit Lithium, Carbamazepin oder Valproinsäure stabilisiert hatten, bis zu zehn Jahre weiter beobachtet. Dabei zeigte sich, dass Lithium relativ am besten prophylaktisch wirksam war.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. D. Angersbach, Wolfratshausen

Therapieziele der phasenprophylaktischen Behandlung einer bipolaren Erkrankung sind die Verhinderung, Verkürzung und Abschwächung der wiederkehrenden Krankheitsepisoden. Die am häufigsten in der prophylaktischen Therapie eingesetzten Substanzen sind die *Stimmungsstabilisierer*, von denen Lithiumsalze bereits in den 60er-Jahren verwendet wurden. Später folgten die Antikonvulsiva Carbamazepin

(CBZ) und Valproinsäure (VPA). In der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störung werden die Studienergebnisse mit diesen Therapien bewertet und ihre Verwendung diskutiert [1]. Danach können in einer einschränkenden Empfehlung Carbamazepin und Valproinsäure in der Phasenprophylaxe bipolarer Störungen eingesetzt werden. Die Ergebnisse der Lithium-Studien fand die Bewertungskommission über-

zeugender und empfahl, dass Lithium zur Prophylaxe eingesetzt werden soll. Die vorliegende Studie hatte das Ziel, die prophylaktische Wirksamkeit von Lithium, Valproinsäure und Carbamazepin in der Verhinderung manischer, depressiver und gemischter Rezidive bei Patienten mit einer Bipolar-I-Störung zu untersuchen.

Methoden

Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren, die in der Zeit zwischen Juli 1984 und Oktober 2005 mit der Foundation of Depression and Manic Depression Kontakt aufnahmen, wurden in einer Klinik für affektive Störungen in den USA untersucht. Bei den für die Studie geeigneten Patienten trafen die diagnostischen Kriterien des DSM-III, DSM-III-R und DSM-IV für eine rezidivierende bipolare Störung zu. Alle Patienten hatten zuvor wenigstens eine behandlungsbedürftige manische Episode, das heißt, alle eingeschlossenen