

Männer (n=179) und Frauen (n=173). Das Durchschnittsalter betrug 43,9 Jahre. Die Diagnose lag im Mittel etwas mehr als drei Jahre (39,8 Monate) zurück. Der mittlere UHDRS-TMS-Score lag bei 24,4, der mittlere UHDRS-TFC-Score bei 11,1. Je 107 Patienten erhielten Laquinimod in der Dosierung 0,5 mg bzw. 1,0 mg und 108 Patienten Placebo.

Die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte ergab nur für den sekundären Endpunkt einen Unterschied (Tab. 1).

Laquinimod wurde gut vertragen, und es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei acht (7 %) Patienten unter Placebo, sieben (7 %) unter Laquinimod 0,5 mg, fünf (5 %) unter Laquinimod 1,0 mg und ein Ereignis (3 %) unter Laquinimod 1,5 mg beobachtet.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in allen Laquinimod-Dosierungsgruppen (0,5 mg, 1,0 mg und 1,5 mg) waren Kopfschmerzen (16 %), Durchfall (10 %), Stürze (7 %), Nasopharyngitis (8 %), Erbrechen (5 %), Arthralgie (5 %), Reizbarkeit (4 %), Müdigkeit (3 %) und Schlaflosigkeit (3 %).

Kommentar

Leider war auch diese Studie zur neuroprotektiven Therapie der Chorea Huntington negativ. Es wäre möglich, dass der Beginn der Behandlung zu einem Zeitpunkt, zu dem die Krankheit bereits manifest ist, zu spät ist. Dies wird auch bei anderen neurodegenerativen Krankheiten vermutet. Ermutigend sind allerdings die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung. Daher wäre es wichtig, eine längere Therapiedauer als 52 Wochen zu

verfolgen. Möglicherweise ist auch Laquinimod nicht wirksam. Laquinimod hat in Europa keine Zulassung zur MS-Behandlung erhalten [2]. Leider müssen wir weiterhin auf eine Therapie warten, die das Fortschreiten der Huntington-Erkrankung verlangsamt.

Quelle

Reilmann R, et al. Safety and efficacy of laquinimod for Huntington's disease (LEGATO-HD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Neurol* 2024;23:243–55.

Literatur

1. Comi G, et al. CONCERTO: A randomized, placebo-controlled trial of oral laquinimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2022;28(4):608–19.
2. Gonzalez-Lorenzo M, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;1:Cd011381.

Spinale Muskelatrophie



Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Erwachsenen mit 5q-SMA

Prof. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine prospektive Langzeitstudie mit 237 erwachsenen Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) zeigte über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 38 Monaten die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei den meisten Patienten mit SMA.

Die 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1 pro 7000 Lebendgeburten in Deutschland, Österreich und der Schweiz. In den meisten Fällen liegt eine homozygote Deletion im Survival-of-Motor-Neuron-1-Gen (*SMN1*) vor. Dies führt zu einer Reduktion des funktionellen SMN-Proteins und in der Folge zu einer kontinuierlichen Degeneration von Mo-

toneuronen mit fortschreitender Muskelschwäche und -atrophie. Der SMA-Phänotyp ist durch progrediente Paresen und Atrophien der Skelettmuskulatur gekennzeichnet, einschließlich Defiziten der proximalen und distalen Arm- und Beinmuskeln und der Rumpfmuskulatur. Abhängig vom Schweregrad des SMA-Typs umfasst der natürliche Krankheitsverlauf sehr unterschiedliche Phänotypen – von Neugeborenen, die nicht in der Lage sind, motorische Meilensteine

zu erreichen und/oder ohne Unterstützung zu atmen, bis hin zu Patienten, die noch im höheren Alter gehen können. Der Schweregrad ist abhängig vom Grad der Expression von *SMN2*, dessen Transkript den Mangel des *SMN1*-Proteins teilweise kompensieren kann.

Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das die Expression von *SMN2* erhöht, indem es das Splicing der *SMN2*-Prä-mRNA spezifisch blockiert. Seit der Zulassung dieser ersten genmodifizierenden Therapie für SMA im Dezember 2016 durch die FDA und im Mai 2017 durch die Europäische Kommission hat sich die phänotypische Ausprägung der SMA verändert.

Die Wirksamkeit von Nusinersen bei Erwachsenen mit 5q-assoziierter SMA war bis zu einem Zeitraum von bis zu 16 Monaten in relativ großen Kohorten nachgewiesen [1, 3]. Ob die Patienten im Laufe der Zeit unter Therapie ein stabiles Plateau erreichen, muss noch gezeigt werden. Die Autoren der vorliegenden Studie verfolgten die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Erwachsenen mit SMA über durchschnittlich

38 Monate. Dies ist der bisher längste Zeitraum in einer großen Patientenkohorte.

Studiendesign

Die prospektive Beobachtungsstudie umfasste erwachsene Patienten mit SMA aus Deutschland, der Schweiz und Österreich von Juli 2017 bis Mai 2022. Alle Patienten hatten eine genetisch bestätigte, 5q-assoziierte SMA und wurden mit Nusinersen entsprechend der Fachinformation behandelt. Die Gesamtwerte der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE; Spanne 0–66; primärer Endpunkt) und des Revised Upper Limb Module (RULM; Spanne 0–37) sowie der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT; Meter) wurden zu Studienbeginn sowie 14, 26 und 38 Monate nach Behandlungsbeginn erfasst. Es wurden die Werte vor und nach der Behandlung verglichen. Auch unerwünschte Ereignisse wurden erfasst.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 389 Patienten auf ihre Eignung geprüft. In die Analyse des primären Endpunkts nach 14 Monaten gingen Daten von 237 Patienten ein. Die ausgeschlossenen Patienten hatten ihre Zustimmung zurückgezogen (n=11) oder die 14-Monats-Untersuchung noch nicht erreicht (n=31), oder es fehlten trotz absolvierter 14-Monats-Untersuchung Ausgangswerte (n=72) oder der 14-Monats-Wert (n=38). Aus entsprechenden Gründen wurden nach der 26-Monats-Untersuchung (n=276) Daten von 171 Patienten und nach der 38-Monats-Untersuchung (n=203) Daten von 120 Patienten für den primären Endpunkt ausgewertet. Alle Parameter der verwendeten Skalen stiegen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant und blieben es über die Beobachtungsdauer (Tab. 1). Zusammengefasst zeigt diese prospektive Studie, dass Nusinersen zu einer

Tab. 1. Verlauf der motorischen Endpunkte über 38 Monate [Günther et al.]

Parameter	Score [Mittelwert]	Differenz zum Ausgangswert [Mittelwert (95%-KI)]
HFMSE		
■ Nach 14 Monaten	27,04	1,72 (1,19–2,25)
■ Nach 26 Monaten	27,47	1,20 (0,48–1,91)
■ Nach 38 Monaten	27,68	1,52 (0,74–2,30)
RULM		
■ Nach 14 Monaten	24,06	0,75 (0,43–1,07)
■ Nach 26 Monaten	24,57	0,65 (0,27–1,03)
■ Nach 38 Monaten	24,90	0,72 (0,25–1,18)
6-Minuten-Gehtest		
■ Nach 14 Monaten	372,48 m	30,86 m (18,34–43,38)
■ Nach 26 Monaten	369,51 m	29,26 m (14,87–43,65)
■ Nach 38 Monaten	354,92 m	32,20 m (10,32–54,09)

HFMSE: Hammersmith Functional Rating Motor Scale Expanded; KI: Konfidenzintervall; RULM: Revised Upper Limb Module

langanhaltenden Verbesserung oder Stabilisierung der motorischen Funktion bis zu 38 Monaten bei den meisten erwachsenen SMA-Patienten führt. Bei 30 % der Patienten kam es aber trotz Therapie zu einer Verschlechterung der motorischen Funktionen. Die Verträglichkeit von Nusinersen war gut und unterschied sich nicht zwischen Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung der motorischen Funktionen.

Kommentar

Die spinale Muskelatrophie war bis vor einigen Jahren eine unheilbare Krankheit, die bei sehr vielen Betroffenen zu einer schweren Behinderung und letztendlich zum Tod führte. Die Einführung des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen hat die Behandlung der spinalen Muskelatrophie revolutioniert. Die ersten großen Studien wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern durchgeführt und zeigten, dass viele dieser Kinder zeitgerecht motorische Entwicklungsstufen erreichten [2]. In der Folgezeit wurden dann auch Erwachsene mit spinaler Muskelatrophie, die eine bessere Prognose haben als Kinder, mit Nusinersen behandelt [4]. Die große europäische

Registerstudie zeigt jetzt, dass etwa 70 % der erwachsenen Patienten mit SMA von der Therapie mit Nusinersen profitieren und es bei diesen Patienten entweder zu einem Stillstand der Erkrankung kommt, in Einzelfällen sogar einer Verbesserung motorischer Funktion oder zumindest einer Verlangsamung der Progression. Noch ist nicht endgültig geklärt, warum die Therapie bei einigen Patienten mit SMA nicht wirkt.

Quelle

Günther R, et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. Lancet Reg Health Eur 2024;39:100862.

Literatur

1. Coratti G, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: a critical review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis 2021;16:430.
2. Finkel RS, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723–32.
3. Hagenacker T, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol 2020;19:317–25.
4. Mercuri E, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2018;378:625–35.