

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Spinale Muskelatrophie

Nusinersen im Vergleich zu Placebo bei Kindern mit Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensmonat

In einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 126 Kindern, bei denen nach dem 6. Lebensmonat die spinale Muskelatrophie auftrat, war die Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen bezüglich motorischer Funktionen gegenüber Placebo überlegen. Das ergab die CHERISH-Studie.

 Mit einem Kommentar vom Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbliche muskuläre Erkrankung. Zu den Symptomen zählt neben der progredient fortschreitenden Atrophie auch Schwäche der Skelett- und Atmungsmuskulatur sowie der bulbären Muskulatur. Für die Krankheit ist eine Loss-of-Function-Mutation auf dem *SMN1* (Survival motor neuron 1)-Gen verantwortlich, sodass weniger funktionsfähiges SMN-Protein gebildet wird. Das ebenfalls für SMN-Protein kodierende *SMN2*-Gen bildet aufgrund von Splicing-Varianten nur 5 bis 10% des SMN-Proteins im Vergleich zu *SMN1*. Nusinersen ist ein modifiziertes Antisense-Oligonukleotid, das spezifisch innerhalb der *SMN2*-prä-Messenger-RNA bindet und so das Splicing modifiziert, wodurch mehr funktionsfähiges SMN-Protein exprimiert werden kann.

Die spinale Muskelatrophie wird je nach Auftreten der Krankheit in Gruppen eingeteilt. Bei Typ 1 tritt die Erkrankung vor dem 6. Lebensmonat auf, wobei die Kinder nie in der Lage sind zu sitzen. Der SMA-Typ 2 beginnt im Alter von 6 bis 18 Monaten und die Kinder erlernen nicht zu gehen. Für Kinder mit früh beginnender SMA ist die Wirkung von Nusinersen bereits belegt und publiziert [1]. Für diese Altersgruppe ist die Behandlung bereits zugelassen.

Studiendesign

Die vorliegende multizentrische doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie umfasste 126 Kinder mit spinaler Muskelatrophie, bei denen die Symptome nach dem 6. Lebensmonat einsetzten (**Tab. 1**). Die Kinder wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert.

- In der Verum-Gruppe erhielten die Kinder eine intrathekale Gabe von Nusinersen 12 mg an den Tagen 1, 29, 85 und 274.
- In der Kontrollgruppe wurde an denselben Tagen eine Liquorpunktion durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war eine Veränderung der motorischen Funktion gemessen an der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) nach 15 Monaten. Die HFMSSE-Skala reicht von 0 bis 66, wobei höhere Werte eine Besserung der motorischen Funktion belegen. Der sekundäre Endpunkt war der Prozentsatz der Kinder, bei denen sich der HFMSSE-Score um mindestens 3 Punkte verbesserte. Im Rahmen der Studie wurden 84 Kinder mit Nusinersen und 42 mit Placebo behandelt. Die Hälfte der Kinder hatte ein weibliches Geschlecht. Das mittlere Alter lag bei drei bis vier Jahren. Der Krankheitsbeginn lag im Mittel zwischen dem 10. und 11. Lebensmonat. Alle Kinder konnten sitzen, aber nur ein Viertel konnte mit Hilfe gehen. Der HFMSSE-

Tab. 1. Studiendesign von CHERISH [nach Mercuri et al. 2018]

Erkrankung	Spinale Muskelatrophie (SMA)
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nusinersen bei Kindern mit SMA, bei denen die Erkrankung nach dem 6. Lebensmonat einsetzt
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	126 Patienten
Intervention	Nusinersen (n=84) Placebo (n=42)
Primäre Endpunkte	Veränderungen der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)
Sekundäre Endpunkte	Prozentsatz der Kinder, bei denen sich der HFMSSE-Score um ≥ 3 Punkte verbesserte
Sponsor	Biogen
Studienregisternummer	NCT02292537 (ClinicalTrials.gov)

Score in der Baseline betrug 22,4 in der Behandlungsgruppe und 19,9 in der Placebo-Gruppe. Nach Nusinersen-Therapie verbesserte sich der HFMSSE-Score nach 15 Monaten um 4 Punkte, in der Kontrollgruppe nahm er um 1,9 Punkte ab. Dieser Unterschied von 5,9 Punkten war mit einem p-Wert von $<0,001$ signifikant. 57% der Kinder in der Nusinersen-Gruppe erreichten eine Verbesserung von 3 Punkten oder mehr nach 15 Monaten, verglichen mit 26% in der Kontrollgruppe ($p=0,001$). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig.

Kommentar

Die Therapieeffekte, die in dieser Studie gezeigt wurden, entsprechen denen, die bei Kindern mit frühem Krankheitsbeginn beobachtet wurden. Bemerkens-

wert ist, dass das Fortschreiten der Erkrankung durch Nusinersen offenbar nicht nur bei einem Teil der Patienten angehalten wurde, sondern dass es bei zwei Drittel der Betroffenen zu einer Besserung der motorischen Funktionen kam. Mit Nusinersen wird nun eine bisher nicht therapierbare, stetig progrediente und zum vorzeitigen Tod führende, schwerwiegende muskuläre

Erkrankung behandelbar. Ob mit dieser Therapie auch die Lebenserwartung verbessert werden kann, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt. Ein Wermutstropfen bei dieser Therapie sind die erheblichen Kosten. Dies führt dazu, dass die Behandlung nur dann durchgeführt werden kann, wenn eine entsprechende Kostenübernahmeerklärung der Krankenkasse vorliegt.

Quelle

Mercuri E, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625–35.

Literatur

1. Finkel RS, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723–32.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Risiko nach Topiramat im ersten Trimenon vor allem bei 200 mg/Tag deutlich erhöht

Topiramat im ersten Trimenon eingenommen erhöht das Risiko für eine orale Spalt-Missbildung bei den Neugeborenen insgesamt um das Dreifache. Aufgeschlüsselt nach Tagesdosen liegen die Risiken bei einer Exposition von täglich 200 mg, beispielsweise im Rahmen einer Epilepsitherapie, deutlich höher als bei Exposition von täglich 100 mg, beispielsweise im Rahmen einer Migräne-Prophylaxe.

Das Antikonvulsivum Topiramat ist teratogen. Während der Frühschwangerschaft eingenommen steigert es das Risiko für orale Spalt-Missbildungen bei den Neugeborenen um das 2- bis 5-Fache, so die Ergebnisse mehrerer Studien. Die in diese Studien eingeschlossenen Frauen erhielten Topiramat meist aufgrund einer Epilepsiediagnose und damit in der Regel in vergleichsweise hohen Dosen. In niedrigerer Dosierung wird Topiramat aber auch in der Migräneprophylaxe eingesetzt. Zusätzlich ist es in niedriger Dosierung Bestandteil eines in den USA neu zugelassenen Präparats zur Gewichtsabnahme (Phentermin/Topiramat), dem in Europa allerdings 2013 die Zulassung versagt wurde.

Vermutlich ist der teratogene Effekt von Topiramat dosisabhängig. Um genauere Daten zur Risikoabschätzung zu erhalten, wurde eine Beobachtungsstudie initiiert, die groß genug ist, zuverlässige Informationen zu den mit relativ niedriger Inzidenz auftretenden oralen Spalten zu generieren. Die Daten sollten

zusätzlich auf wichtige konfundierende Faktoren adjustiert und in einem anschließenden Vergleich von exponierten versus nicht exponierten Frauen sowie versus Lamotrigin als aktivem Vergleich mithilfe der Propensity-Score-Methode ausgewertet werden.

Methodik

Einbezogen in die populationsbasierte Kohortenstudie waren 1 360 101 Frauen, deren medizinische Daten im Rahmen des US-amerikanischen Medicaid-Analytic-eXtract-(MAX-)Projekts in den Jahren 2000 bis 2010 gesammelt worden waren und die in dieser Zeit

ein lebendes Kind geboren hatten. Die Gruppe der im ersten Trimenon Topiramat-exponierten Frauen/Kinder wurde mit der Gruppe der nicht exponierten Frauen/Kinder sowie der Gruppe der im ersten Trimenon Lamotrigin-exponierten Frauen/Kinder verglichen. Untersucht wurde das Auftreten von oralen Spalt-Missbildungen bei den Neugeborenen. Die Statistiker schätzten die Risk-Ratios (RRs) anhand von linearen Modellen mit einer Stratifizierung im behandlungsbezogenen Propensity-Score und führten dann ebenfalls stratifizierte Vergleiche hinsichtlich von Indikation und eingesetzter Dosis durch.

Ergebnisse

Das Risiko für eine orale Spalt-Missbildung bei den insgesamt 2425 Topiramat-exponierten Neugeborenen bezifferte sich auf 4,1/1000 verglichen mit 1,1/1000 bei den unexponierten Neugeborenen (RR 2,90) (**Tab. 1**). Das RR von Missbildungen bei den Kindern von Schwangeren mit einer Epilepsiediagnose lag bei 8,30, in der Gruppe mit anderen Indikationen wie Bipolarstörungen bei 1,45. Die mediane

Tab. 1. Risiko für orale Spalten nach Topiramat-Exposition im ersten Trimenon [nach Hernandez-Diaz et al. 2018]

	Adjustiertes Risk-Ratio für orale Spalt-Missbildung vs. keine Exposition	95%-Konfidenzintervall
Topiramat-Exposition	2,90	1,56–5,40
• Epilepsiediagnose	8,30	2,65–26,07
• Bipolarstörung	1,45	0,54–3,86
• Exposition ≤ 100 mg	1,64	0,53–5,07
• Exposition > 100 mg	5,16	1,94–13,73

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de