

Spinale Muskelatrophie (SMA)

Antisense-Oligonukleotid Nusinersen bei SMA zugelassen

Die spinale Muskelatrophie ist eine seltene Erkrankung, die durch einen genetisch bedingten Mangel an SMN(Survival motor neuron)-Protein zu einer Degeneration von Motoneuronen aus dem Rückenmark und dem unteren Hirnstamm führt und somit zu einer progredienten Muskelschwäche und -atrophie. Bisher konnte die Erkrankung nur supportiv behandelt werden. Mit der Zulassung von Nusinersen zur Therapie der 5q-assoziierten SMA, der häufigsten Form der spinalen Muskelatrophie, steht erstmals eine spezifische medikamentöse Therapie zur Verfügung. Das Antisense-Oligonukleotid bewirkt, dass wieder ausreichende Mengen von SMN produziert werden können, und verbessert die motorischen Funktionen von Patienten mit infantiler und später einsetzender SMA. Die zulassungsrelevanten Daten wurde bei einer von Bio-gen veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung, die mit einer progredienten Muskelschwäche einhergeht. Betroffen ist etwa eines von 10 000 Neugeborenen [8]. Trotz des seltenen Auftretens ist SMA die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern. Ursache sind in etwa 95 % der Fälle homozygote Mutationen oder Deletionen des *SMN1*-Gens auf Chromosom 5q13, das für die Synthese von SMN-Protein verantwortlich ist [7, 8]. Die restlichen SMA-Fälle sind durch Mutationen außerhalb von Chromosom 5q bedingt [4]. Bei einem Mangel an SMN-Protein kommt es zu einer fortschreitenden Degeneration der Motoneuronen aus dem Vorderhorn des Rückenmarks und dem unteren Hirnstamm [7].

Die Erkrankung präsentiert sich mit einem relativ breiten Spektrum an unterschiedlichen Schweregraden. Über die Hälfte der Patienten leiden an infantiler SMA (früher: Typ-I), dem schwersten Typ der Erkrankung. Die infantile SMA (ICD-10: G12.0) ist durch einen sehr frühen Symptombeginn – in der Regel noch vor dem sechsten Lebensmonat – und eine sehr geringe SMN-Proteinproduktion gekennzeichnet [7]. Die betroffenen Kinder sind schwer beeinträchtigt und erlangen nie die Fähigkeit, sich selbstständig umzudrehen, frei zu sitzen

und zu stehen. Ohne künstliche Beatmung versterben die meisten Patienten mit infantiler SMA innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Bei der später einsetzenden Verlaufsform (früher Typ II-IV) ist die Symptomatik weniger stark ausgeprägt, aber viele Patienten verlieren im Laufe der Zeit die bereits erworbenen motorischen Fähigkeiten („Meilensteine“) [7].

Nusinersen steigert die Produktion von SMN-Protein

Mit der Marktzulassung von Nusinersen (Spinraza®) steht für die 5q-assoziierte SMA erstmals eine spezifische Therapie zur Verfügung [5]. Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid mit 18 Nukleotidresten. Es zielt auf das *SMN2*-Gen, ein mit dem *SMN1* nahezu identisches Gen. *SMN2* kodiert ebenfalls für SMN; allerdings ist es häufig von Mutationen betroffen, insbesondere von einem Basenaustausch, der bewirkt, dass beim Spleißen, also der Weiterverarbeitung der prä-mRNA in die mRNA, Exon 7 verloren geht (Deletion) [6, 8]. Das dann gebildete SMN-Protein ist instabil und weitgehend funktionslos. *SMN2* kann deshalb bei defektem *SMN1*-Gen den SMN-Proteinmangel nur unzureichend ausgleichen.

Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen modifiziert die Spleißung bei der Transkription von *SMN2* so, dass

Exon 7 erhalten bleibt und in der Folge funktionsfähiges SMN-Protein gebildet wird [5]. Somit führt die Therapie dazu, dass das Überleben der Motoneurone unterstützt wird [5].

Therapieerfolge bei infantiler und später einsetzender SMA

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen wurde in zwei noch nicht veröffentlichten ähnlich konzipierten, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien untersucht: ENDEAR bei 122 Säuglingen mit infantiler SMA [2] und CHERISH bei 126 Kindern im Alter von zwei bis zwölf Jahren mit später einsetzender SMA [3]. In beiden Studien erhielten die Patienten nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder Nusinersen oder eine Scheinintervention (**Kasten**). In der ENDEAR-Studie [2] erreichten 51% der mit Nusinersen behandelten Säuglinge, aber kein Patient unter Scheinintervention die mit der HINE(Hammersmith Infant neurological examination)-Skala erfassten Meilensteine der motorischen Entwicklung (willkürliches Greifen, Strampeln, Kopfkontrolle, Umdrehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) [5]. Die motorischen Meilensteine wurden auch mit einer zweiten Skala erfasst, dem CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia

Durchführung der Behandlung [5]

Die Therapie mit Nusinersen sollte durch Ärzte mit Erfahrung im Bereich SMA eingeleitet werden. Der Wirkstoff wird intrathekal per Lumbalpunktion in den Liquorraum des Wirbelkanals injiziert. Nach einer zweimonatigen Auf-sättigungsphase mit vier Injektionen (Tag 0, 14, 28 und 63) folgt die Erhaltungstherapie mit einer Injektion alle vier Monate. Im ersten Jahr erhalten die Patienten also insgesamt sechs Applikation und ab dem zweiten Jahr drei Applikationen als Erhaltungsdosis. Abhängig vom klinischen Zustand kann eine Sedierung des Patienten erforderlich sein.

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-Oligonukleotids.

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-