

fahrungsgemäß tritt Übelkeit oft nur in den ersten beiden Behandlungswochen auf. Durch eine Dosisreduktion von 4 mg auf 2 mg gelingt es häufig, sie zu reduzieren oder komplett zum Abklingen zu bringen. Infektionen werden in vielen Fällen mit gleicher Häufigkeit beobachtet wie unter Adalimumab. Dagegen steigen die LDL- und HDL-Werte nach den bisherigen Erfahrungen stärker als unter Adalimumab. Die von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie empfohlenen Kontrollintervalle für die Lipidwerte (12 Wochen nach Behandlungsbeginn) für das Differenzialblut-

bild und die Leberwerte sollten daher unbedingt eingehalten werden [1]. Bei Lymphozytenzahlen unter 500/ μ l, Neutrophilenzahlen unter 1000/ μ l und einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl soll die Behandlung unterbrochen werden. Haben sich die Werte stabilisiert, kann der Arzt die Therapie fortsetzen.

Quelle

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn, Baden-Baden, Symposium „Neue Perspektiven in der Therapie der RA und PsA“, veranstaltet von Lilly Deutschland im Rahmen des 13. Kongresses des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen, Berlin, 20. April 2018.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (Hrsg.). Therapie mit Baricitinib. Merkblatt für Ärztinnen und Ärzte. Stand Juli 2017, www.dgrh.de (Zugriff am 2. Mai 2018).
2. Fachinformation Olumiant® 2-mg-/4-mg-Filmtabletten, Stand Januar 2018.
3. Fachinformation Xeljanz® 5-mg-Filmtabletten, Stand Dezember 2017.
4. Keystone EC, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1853–61.
5. Taylor PC, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652–62.

5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA)

Erstes zugelassenes SMA-Medikament hat erheblichen Zusatznutzen

Beatrice Hamberger, Berlin

Das Arzneimittel Nusinersen ist im Mai 2017 als erste und einzige medikamentöse Therapie zum Einsatz bei 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie von der Europäischen Kommission zugelassen worden. Im Januar bescheinigte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dem Antisense-Oligonukleotid mit Orphan-Drug-Status einen „erheblichen“ Zusatznutzen für die Behandlung der SMA Typ I sowie einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen für die Behandlung der SMA vom Typ II. Grundlage für diese Entscheidung waren die beiden zulassungsrelevanten Studien ENDEAR und CHERISH, in denen schwer betroffene Kinder motorische Meilensteine erreichen konnten. Unklar ist noch, inwieweit erwachsene Patienten von Nusinersen profitieren.

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene Erkrankung, die zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen bei Säuglingen und Kleinkindern zählt. Bisher gab es keine Therapie, die die fortschreitende Atrophie und Muskelschwäche hätte aufhalten können. Bei der schwersten Form – der infantilen SMA (Typ I) – führt die Erkrankung

durch ein zunehmendes respiratorisches Versagen und ein kontinuierliches Fortschreiten der allgemeinen Schwäche meist innerhalb von zwei bis drei Jahren zum Tod. Ursache ist eine Mutation des SMN1-Gens, die zu einem Mangel an funktionsfähigen SMN(Survival of motor neuron)-Proteinen führt. In der Folge sterben nach und nach Motoneuronen im

Rückenmark und im unteren Hirnstamm ab. Der Schweregrad der Erkrankung (Typ I bis IV) korreliert dabei weitgehend mit der Menge an verfügbarem SMN-Protein [5, 8, 9]. Mit der Zulassung von Nusinersen (Spinraza®) steht Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA nun erstmals eine medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung. Das Antisense-Oligonukleotid greift in zelluläre Prozesse am SMN2-Gen ein – einem Reservegen von SMN1 – und kann so die Produktion von vollständigem und funktionsfähigem SMN-Protein erhöhen [6, 7].

Studien belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit

In den beiden zulassungsrelevanten Studien ENDEAR [2] und CHERISH [3] (Tab. 1) konnten die Patienten motorische Meilensteine und eine Verbesserung der Muskelfunktion erreichen, die bei einem unbehandelten Krankheitsverlauf bislang nicht beobachtet werden konnten [4]. Zu nennen sind hier unter anderem Fähigkeiten wie selbstständig zu sitzen oder zu stehen. Bei Säuglingen mit der

Tab. 1. Studiendesign von ENDEAR (A study to assess the efficacy and safety of Nusinersen [ISIS 396 443] in infants with spinal muscular atrophy) [2] und CHERISH (A study to assess the efficacy and safety of Nusinersen [ISIS 396 443] in participants with later-onset spinal muscular atrophy [SMA]) [3]

	ENDEAR	CHERISH
Erkrankung	Spinale Muskelatrophie (SMA)	
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nusinersen bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie (Typ I)	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nusinersen bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, deren Symptomatik frühestens nach 6 Monaten eingesetzt hatte (Typ II)
Studientyp	Interventionsstudie	
Studienphase	Phase III	
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	
Eingeschlossene Patienten	122 Säuglinge Randomisierung im Verhältnis 2:1	126 Patienten im Alter zwischen 2 und 12 Jahren Randomisierung im Verhältnis 2:1
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nusinersen 12 mg, intrathekale Injektion ■ Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nusinersen 12 mg, intrathekale Injektion an Tag 1, 29, 85, 274 ■ Placebo
Primäre Endpunkte	Unterschied zwischen Baseline und Monat 15 im HINE-Score (Hammersmith infant neurological examination), Zeit bis zum Tod bzw. bis zur Beatmung	Unterschied zwischen Baseline und Monat 15 im HFMSE-Score (Hammersmith functional motor scale expanded)
Sekundäre Endpunkte	Anteil der CHOP-INTEND-Responder (Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders), Anteil der CMAP-Responder (Compound muscle action potential), weitere	Anzahl neuer motorischer Meilensteine pro Patient, Unterschied zwischen Baseline und Monat 15 im RULM-Test (Revised upper limb module), Fähigkeit alleine zu stehen, Fähigkeit mit Hilfe zu laufen, weitere
Sponsor	Biogen	
Studienregister-Nr.	NCT02193 074 (ClinicalTrials.gov)	NCT02292 537 (ClinicalTrials.gov)

potenziell lebensbedrohlichen SMA I führte Nusinersen zu einer signifikanten Senkung des Sterberisikos beziehungsweise des Risikos einer permanenten Beatmung um 47% ($p < 0,01$). Zudem zeigte Nusinersen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil [2, 3]. Die beiden Studien mit Säuglingen (ENDEAR) bzw. Kindern zwischen 2 und 12 Jahren (CHERISH) waren auch die Grundlage für die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA. Dieser hatte im Januar einen „erheblichen“ Zusatznutzen für Säuglinge mit früh einsetzender SMA (Typ I) festgestellt. Es ist die höchste Kategorie zum Ausmaß des Zusatznutzens, die der Ausschuss vergibt. Für Kleinkinder, die in der Regel vor dem zweiten Lebensjahr erste Symptome zeigen (Typ II), sah der G-BA einen „beeinträchtlichen“ Zusatznutzen gegeben.

Für die später einsetzenden SMA-Typen III und IV wurde der festgestellte Zusatznutzen von Nusinersen als „nicht quantifizierbar“ bewertet [1].

Kinder so früh wie möglich behandeln

Die klinischen Erfahrungen legen nahe, dass Nusinersen so früh wie möglich nach der Diagnose gegeben werden sollte, da dann die Chance am größten ist, Motoneuronen zu retten und die Progressionsrate abzuschwächen. Inwieweit Jugendliche und Erwachsene von Nusinersen profitieren, ist aufgrund unzureichender Studiendaten derzeit unklar. Auch stellt sich die Frage, wie klinische Effekte bei chronischen Verläufen beurteilt werden können. Da bereits verhältnismäßig kleine Veränderungen – zum Beispiel einen Finger

bewegen zu können – individuell eine große Bedeutung haben können, gilt es in Zukunft, zusätzliche Outcome-Parameter zu definieren.

Nusinersen wird intrathekal im Bereich der Lendenwirbel per Lumbalpunktion direkt in den Liquorraum injiziert. Die Therapie beginnt mit vier Aufsättigungsdosen in den ersten zwei Monaten an den Tagen 0, 14, 28 und 63, anschließend wird alle vier Monate eine Erhaltungsdosis (12 mg/5 ml) verabreicht. Dadurch erhalten Patienten im ersten Jahr insgesamt sechs Applikationen sowie ab dem zweiten Jahr drei Applikationen als Erhaltungsdosis [7].

Die Lumbalpunktion ist eine Herausforderung, die nur von spezialisierten Ärzten – am besten in interdisziplinären Teams – durchgeführt werden sollte. Wird eine Behandlung von

Jugendlichen und Erwachsenen in Betracht gezogen, sollte eine ausführliche Aufklärung über die fehlende klinische Evidenz erfolgen. Bei Verschlechterung oder Komplikationen muss die Therapie unter Umständen abgebrochen werden.

Quelle

Prof. Dr. Thomas Meyer, Berlin, Dr. Claudia Wurster, Ulm, Symposium „Neue Perspektiven in der Therapie der Spinalen Muskelatrophie (SMA)“, veranstaltet von

Biogen im Rahmen der 62. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN), Berlin, 15. März 2018.

Literatur

1. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. Beschlussdatum: 21.12.2017, Inkrafttreten: 21.12.2017.
2. ClinicalTrials.gov; NCT02193074.
3. ClinicalTrials.gov; NCT02292537.

4. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public designation. 24. April 2012; EMA/COMP/136041/2012.
5. Darras B, et al. Spinal muscular atrophies. In: Vivo BT (Hrsg.). Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. 2. Auflage. San Diego: Academic Press, 2015: 117–45.
6. European Medicines Agency (EMA). First medicine for spinal muscular atrophy. 21. April 2017; EMA/250453/2017.
7. Fachinformation Spinraza®, Stand: November 2017.
8. Farrar MA, Kiernan MC. Neurotherapeutics 2015;12:290–302.
9. Lunn MR, Wang CH. Lancet 2008;371:2120–33.

Schmerz- und Palliativtag

Naloxegol wirksam gegen quälende Opioid-induzierte Obstipation

Simone Reisdorf, Erfurt

Das Tabuthema Obstipation stand im Mittelpunkt eines Symposiums beim Schmerz- und Palliativtag in Frankfurt. Die Ursachen einer chronischen Obstipation können vielfältig sein; oft ist die Darmentleerungsstörung aber iatrogen bedingt, etwa durch eine Opioid-Therapie. Konventionelle Laxanzien versagen hier regelmäßig. Dagegen kann der frühzeitige Einsatz des peripheren Opioid-Rezeptorantagonisten Naloxegol hilfreich sein.

Eine Stuhlfrequenz von weniger als dreimal pro Woche über mindestens drei Monate – oder das Vorliegen anderer Symptome wie harter, klumpiger Stuhl, starkes Pressen, unvollständige Darmentleerung – gilt als chronische Obstipation. Neben Flüssigkeits- und Bewegungsmangel, Ernährungsdefizit und reduziertem Allgemeinzustand, Elektrolytverschiebungen, Obstruktion und/oder Tumordinfiltration kommen vor allem Arzneimittelnebenwirkungen als Auslöser einer chronischen Obstipation infrage. Dabei spielen

unter anderem die starken Opiode (WHO-Stufenschema Klasse 3) eine wichtige Rolle. Die Opioid-induzierte Obstipation (OIC) ist die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Patienten mit chronischen Nicht-Tumor-Schmerzen [3]. Oft wird die OIC von weiteren Symptomen begleitet, etwa Inappetenz, Übelkeit, Anorexie, Völlegefühl, Schmerzen/Spasmen, Flatulenz und Hämorrhoidalblutungen. Eine Gewöhnung an die Therapie tritt auch über längere Zeit nicht ein, die Beschwerden lassen also auch nach län-

**Infokasten:
Der Bowel-Function-Index**

Ein einfaches Instrument zur Beurteilung der Darmentleerungen aus Patientensicht ist der Bowel-Function-Index (BFI). Er wird mithilfe der visuellen Analogskala mit Werten von 0 bis 100 mm ermittelt (100 mm VAS = größte Beeinträchtigung). Der BFI umfasst drei Kategorien: die Leichtigkeit der Defäkation, das Gefühl der inkompletten Entleerung und die persönliche Gesamteinschätzung der Obstipation. Der Mittelwert aller drei Zahlen sollte unter 28,8 (von maximal 100) mm VAS liegen. Ist er höher, so liegt eine behandlungsbedürftige Obstipation vor.

gerer Opioid-Gabe nicht nach. Viele Patienten beenden letztlich deshalb die Schmerztherapie.

OIC gilt als eigenständige Krankheit

Der Nebenwirkung OIC wird heute ein eigenständiger Krankheitswert zugemessen, und sie ist keineswegs selten. So zeigen Patienten unter An-