

difikation die von SMN2 produzierte Menge des funktionsfähigen SMN-Proteins steigert.

Risdiplam wird aktuell in einem Studienprogramm mit über 400 Patienten untersucht, aus dem Prof. Dr. Tim Hagenacker, Leitender Oberarzt der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Essen, die Ergebnisse von zwei Studien vorstellte [Baranello G et al. sowie Mercuri E et al., beide: 2019 SMA-Conference, Anaheim, CA/USA]. In der offenen klinischen Phase-II/III-Studie FIREFISH konnten 29 % (12 von 41) der Kinder mit SMA-Typ 1 (Alter: 1–7 Monate) in Monat 12 über 5 Sekunden ohne Hilfe sitzen (primärer Endpunkt). „Das ist ein Meilenstein, der im natürlichen Verlauf niemals erreicht werden könnte“, kommentierte Hagenacker. 93 % (38/41) waren in Monat 12 noch am Leben, 85 % (35/41) ereignisfrei (Tod oder beatmungspflichtig). Im HINE-2-Score, der motorische Meilensteine wie Kopfkontrolle, Sitzen, Ste-

hen, Gehen abbildet, zeigten 78 % (32/41) eine motorische Funktionsverbesserung. Die Inzidenz schwerer Lungenentzündungen – Hagenacker zufolge eine häufige Todesursache bei SMA-Kindern – halbierte sich im Verlauf der Studie. Ferner zeigten die Sicherheitsdaten flüchtige Hauterscheinungen, aber keine relevanten Nebenwirkungen im Bereich des Sehnervs. Bei keinem Kind kam es zu einem Studienabbruch wegen unerwünschter Wirkungen.

In der 2:1-randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie SUNFISH mit 180 Patienten mit SMA-Typ 2 und 3 (Alter: 2–25 Jahre, zwei Drittel mit Skoliose) konnte Risdiplam ebenfalls überzeugen. In den Scores MFM32 (motor function measure; primärer Endpunkt) beziehungsweise RULM (revised upper limb module; sekundärer Endpunkt) zeigten sich zwischen Baseline und Monat 12 Verbesserungen der motorischen Funktion, die

gegenüber Placebo signifikant größer waren (Differenz 1,55 Punkte; $p=0,0156$ bzw. 1,59 Punkte; $p=0,0028$). Das Überleben betrug 100 %, Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen kamen auch in dieser Studie nicht vor.

Michael Koczorek

Virtuelles Presse-Hintergrundgespräch „Quo vadis SMA? Perspektiven für Behandler und Patienten“, 28.1.2021; Veranstalter: Roche

Update: Am 30. März 2021 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Zulassung von Risdiplam (Evrysdi®) für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens erteilt. *red*

Therapie des Dravet-Syndroms

Neue Arznei reduziert Anfallshäufigkeit signifikant

Fenfluramin (Fintepla®) ist seit Februar 2021 in Deutschland als antiepileptische Zusatztherapie ab einem Alter von zwei Jahren beim Dravet-Syndrom zugelassen. Studien zeigen, dass die Substanz die Therapieresistenz bei der seltenen Form der Epilepsie überwinden kann.

Das Dravet-Syndrom ist eine seltene, meist therapieresistente Form der Epilepsie, die im frühen Kindesalter beginnt. In Deutschland sind etwa 650 Kinder betroffen. Charakteristisch sind hohe Anfallsfrequenzen (durchschnittlich 40 Anfälle pro Monat, die länger als 20 Minuten dauern können), geistige Behinderung, Verhaltensauffälligkeiten sowie Gangstörungen.

Die Mortalität ist deutlich gesteigert. Betroffene Kinder müssen rund um die Uhr betreut werden, was zu einer hohen familiären Belastung führt. Auch mit der dritten Generation antiepileptischer Medikamente sei das Dravet-Syndrom schwer zu behandeln, erklärte Dr. Kerstin Alexandra Klotz, Leiterin der Sektion pädiatrische Epileptologie des Zentrums

für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Freiburg.

Mit Fenfluramin ist jetzt eine effektive neue Behandlungsoption zugelassen. Fenfluramin setzt Serotonin frei und stimuliert so mehrere 5-HT-Rezeptor-Subtypen. Es kann Krampfanfälle reduzieren, indem es als Agonist an bestimmten Serotoninrezeptoren im Gehirn (einschließlich 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}) sowie am Sigma-1-Rezeptor wirkt. Der genaue Wirkmechanismus von Fenfluramin beim Dravet-Syndrom ist nicht bekannt.

Die Basis für die Zulassung waren zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien, in denen Fenfluramin in verschiedenen Dosierungen seine Wirksamkeit und Sicherheit an 119 beziehungsweise 87 Patienten (Alter: 2–18 Jahre) zeigen konnte.

In Studie 1 reduzierte sich die monatliche Anfallsfrequenz über 14 Wochen gegenüber Baseline um 75 % (Dosis: 0,7 mg/kg/Tag) und um 42 % (Dosis: 0,2 mg/kg/Tag) [Lagae L et al. Lancet 2020;394:

2243–54]. Der Unterschied gegenüber Placebo war mit 62 % und 32 % unter beiden Dosierungen signifikant. Die mediane Anfallsfreiheit erreichte 25 und 15 Tage versus zehn Tage unter Placebo.

In Studie 2 zeigte sich unter der Dosis von 0,4 mg/kg/Tag und begleitender Stripentol-Gabe ebenfalls eine hochsignifikante Reduktion konvulsiver Anfälle um 54 % pro Monat gegenüber Placebo [Nababout R et al. JAMA Neurol 2020;77:300–8]. Die Anfallsfreiheit steigerte sich auf 22 Tage. Patienten, die von der Therapie profitiert hatten, wurden anschließend in einer offenen Verlängerungsstudie weiterbehandelt (n=232) [Sullivan J et al. Epilepsia 2020;61:2396–404]. Dabei sei die Wirkung über die Zeit von 24 Monaten konstant geblieben, so Klotz.

Als häufige unerwünschte Wirkung wurde Appetitminderung beobachtet, die jedoch keinen relevanten Einfluss auf das Körpergewicht hatte. Unter engmaschiger kardiologischer Kontrolle zeigten sich keine Herzklappenerkrankungen, auch pulmonale Hypertonien oder Todesfälle wurden nicht festgestellt.

Michael Koczorek

Digitale Pressekonferenz „Fintepla®: Neue Therapieoption für das Dravet-Syndrom“, 25.1.2021; Veranstalter: Zogenix