

GABA-Rezeptormodulator Zuranolone/SAGE-217: neue Wirkweise lässt bei Depression hoffen

Datum: 19.10.2021

Original Titel:

Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder

MedWiss - Veränderungen im GABA-Signalweg gelten schon länger als ein mögliches Element der Depressionserkrankung. Der GABAa-Rezeptormodulator SAGE-217 (auch Zuranolone genannt) ist ein neuer Kandidat zur Behandlung. Nun wurde in einer Phase-2-Studie getestet, ob Zuranolone gegen Depression helfen kann.

Zur Behandlung von Depressionen werden aktuell Wirkstoffe mit einem anderen Wirkmechanismus untersucht, als er von den klassischen Antidepressiva wie beispielsweise den SSRI (Serotonin-Signalweg) bekannt ist. Hierbei wird nämlich nicht über das Serotonin-System eine Veränderung der Stimmung bewirkt, sondern der GABA-Rezeptor moduliert. GABA (abgekürzt von *γ-aminobutyric acid*) ist eine Substanz, die als Hemmstoff auf Prozesse im Gehirn einwirkt – also, einfach formuliert, Vorgänge stoppt oder abdämpft. Veränderungen im GABA-Signalweg gelten schon länger als ein mögliches Element der Depressionserkrankung. Der GABAa-Rezeptormodulator SAGE-217 (auch *Zuranolone* genannt) ist ähnlich zu einem anderen Antidepressivum, *Brexanolon*, das in bisherigen Studien vielversprechend in seiner antidepressiven Wirkung gewesen ist und besonders bei postpartaler Depression eingesetzt werden soll. Die Hoffnung besteht, dass diese Art von Wirkstoffen bei Patienten helfen können, die auf andere Medikamente nicht ansprechen. Hilft also *Zuranolone* gegen Depression?

GABA-Rezeptormodulator Zuranolone: neue Wirkweise lässt bei Depression hoffen

In einer neuen Studie der Phase 2 wurde nun untersucht, ob *Zuranolone* wirksam und sicher gegen Depressionen helfen kann. Dazu wurde entweder das Mittel oder ein Scheinmedikament im Doppelblind-Verfahren zufällig Patienten mit einer Depression zugewiesen. Weder die Patienten noch die teilnehmenden Ärzte wussten jeweils, welches Mittel zugeteilt worden war. *Zuranolone* (30 mg) und Placebo wurden jeweils täglich einmal eingenommen. Der Schweregrad der depressiven Symptome wurde mit der Hamilton Depressionsbewertungsskala HAM-D mit bis zu 52 Punkten eingeschätzt. Höhere Punktwerte zeigen schwerere Depressionen an. Die HAM-D-Werte sollten nach 15 Tagen Aufschluss darüber geben, ob das Mittel antidepressiv wirksam war. Außerdem wurden die Symptome während der ersten Woche täglich und anschließend wöchentlich überprüft, um Veränderungen zu erfassen. Mit dem sogenannten klinisch allgemeinen Eindruck (*clinical global impression*) wurden außerdem mögliche Verbesserungen auf einer Skala bis 7 eingeschätzt (sehr viel verbessert: 1, viel verbessert: 2, sehr viel schlechter: 7).

Untersuchung der antidepressiven Wirkung im Doppelblind-Verfahren

Insgesamt 89 Patienten wurden in die Studie aufgenommen: 45 Patienten in der *Zuranolone*-Gruppe, 44 Patienten in der Placebogruppe. Im Mittel lag der HAM-D-Wert vor Behandlungsbeginn bei 25,2

(*Zuranolone*-Gruppe) und bei 25,7 (Placebogruppe). Die durchschnittliche Veränderung von dieser Grundlinie nach zwei Wochen (Tag 15) betrug eine Verbesserung um 17,4 Punkte mit *Zuranolone*, und um 10,3 Punkte mit dem Placebo. Der Unterschied von im Schnitt 7 Punkten, der damit einen Behandlungsvorteil von *Zuranolone* gegenüber dem Scheinmedikament anzeigte, war dabei auch statistisch überzeugend. Vergleichbares zeigte sich auch in den anderen Messwerten. Es gab keine ernstesten unerwünschten Effekte, die Behandlung schien also grundlegend sicher zu sein. In der *Zuranolone*-Gruppe wurden als unerwünschte Wirkung (also mögliche Nebenwirkung) der Behandlung besonders Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Schläfrigkeit berichtet.

Zuranolone gegen Depression: Effektiver als ein Scheinmedikament innerhalb von zwei Wochen

Die Studienautoren schlossen aus der Untersuchung, dass die tägliche Behandlung depressiver Patienten mit *Zuranolone* (SAGE-217) für 14 Tage zu einer Verbesserung der Stimmung, also einer Abnahme der depressiven Symptome am Tag 15 führte. Unerwünschte Effekte traten zwar häufiger mit dem Wirkstoff als mit dem Placebo auf, waren aber nicht ernst. In weiteren Studien, in denen auch einen Vergleich mit aktuell üblichen Wirkstoffen stattfinden muss, wird nun die langfristige Wirksamkeit getestet werden müssen.

Die Substanz *Zuranolone* wurde inzwischen außerdem in verschiedenen Studien bei depressiven Episoden im Rahmen einer Bipolaren Störung untersucht, deren Ergebnisse noch ausstehen. Aktuell läuft unter anderem auch eine Studie der Phase 3 an, die Langzeiteffekte von *Zuranolone* gegen Depression untersuchen wird. Weitere Veröffentlichungen zu diesem Thema sind also zu erwarten.

Referenzen:

Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, et al. Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(10):903-911. doi:10.1056/NEJMoa1815981