

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО СЪС SPINRAZA (NUSINERSEN) ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ (СМА) НАД 18 Г.

Т. Чамова¹, Т. Ангелов¹, Т. Тодоров², К. Чобанов¹, Т. Димитрова¹, М. Танчева¹, Р. Ковачева¹,
А. Тодорова^{2,3}, И. Търнев^{1,4}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

² Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“, София

³ Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴ Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

TREATMENT EFFECT OF SPINRAZA (NUSINERSEN) IN ADULT PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

T. Chamova¹, T. Angelov¹, T. Todorov², K. Chobanov¹,
T. Dimitrova¹, M. Tantcheva¹, R. Kovacheva¹,
A. Todorova^{2,3}, I. Tournev^{1,4}

¹ Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University of Sofia

² Genetic and Medico-Diagnostic Laboratory „Genica“, Sofia

³ Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia

⁴ Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University,
Sofia

ABSTRACT

Background: 5q spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic neurodegenerative disease caused by a homozygous deletion or mutation in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene, affecting the lower motor neurons. Nusinersen, an antisense oligonucleotide, was approved for the treatment of SMA after having been shown to improve survival and motor function in infants and children in two randomized placebo-controlled clinical trials as well as in adult patients in real-world studies.

Aim: The aim was to assess the safety and efficacy of nusinersen in Bulgarian adult 5q spinal muscular atrophy (SMA) patients.

Methods: Patients older than 18 years and followed for at least 4 months with several motor scales (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE; Revised Upper Limb Module, RULM and 6 Minutes walking test) were included. The safety profile was assessed as well.

Results: Seventeen SMA patients, treated with nusinersen were included. Twelve patients showed a significant improvement of 2 points in RULM after 4 months, while eleven had improvement in HFMSE. On 6MWT 9 affected walked a longer distance, ranging between 14 and 98 m. The rest of the patients remained stabilized during the follow up period. No serious adverse events were reported in our cohort during the follow up period.

Conclusions: Nusinersen treatment is associated with either improvement or stabilization in adult SMA patients.

KEY WORDS: spinal muscular atrophy, Nusinersen, motor scales

РЕЗЮМЕ

Введение: 5q спиналната мускулна атрофия (СМА) е генетично невродегенеративно заболяване, обусловено от хомозиготна делеция или други мутации в survival motor neuron 1

(SMN1) гена, характеризиращо се със засягане на периферния двигателен неврон. Nusinersen, е антисенс олигонуклеотид, порвата терапия, одобрена за лечение на СМА след доказано подобрене в преживяемостта и моторните функции при деца и в изследвания от реалната клинична практика при възрастни.

Цел: Целта на настоящото изследване е да се оцени ефективността и безопасността при лечението с nusinersen на български пациенти над 18 г. със СМА.

Методи: Седемнадесет пациента със СМА над 18 г., преминали натоварващия период на лечение са оценени със следните скали: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE; Revised Upper Limb Module, RULM и 6 Minutes walking test). Профилът на безопасност е оценен при тези болни.

Резултати: Дванадесет пациента демонстрират значимо подобрене с 2 или повече точки по отношение на RULM, а 11 са с подобрене по HFMSE. От 11 болни със запазена самостоятелна походка 9 демонстрират по-голямо разстояние по отношение на 6MWT. Останалите пациенти показват стабилизация по отношение на моторните функции за периода на проследяване. Не са наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции.

Заклучение: Лечението с Nusinersen води до стабилизиране или подобрене на моторните функции при българските пациенти над 18 г.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: спинална мускулна атрофия, Nusinersen, моторни функции

ВЪВЕДЕНИЕ:

Спиналната мускулна атрофия е едно от най-честите моногенни невродегенеративни заболявания с болестност между 1:6,000 и 1:10,000 при новородени (8, 13). То е обусловено от хомозиготна делеция в SMN1-гена, локализиран върху 5q хромозома, която води до намалени количества на survivor motor neuron протеина (6, 7).

Пациентите със СМА имат разнообразна клинична картина, като класическият фенотип включва симетрична проксимална мускулна слабост, съчетана с аксиална, дихателна и булбарна слабост, поради дегенерация на алфа-мотоневроните в предните рога на гръбначния мозък и моторните ядра на черепномозъчните нерви (9, 12).

СМА представлява клиничен континуум, разделен на 4 форми на базата на постигнатите двигателни умения. При СМА тип I началото е в неонаталния период, като пациентите не достигат самостоятелен седеж, леталният изход настъпва в рамките на първите 18 мес. от живота. При СМА тип II болните могат да седят самостоятелно, но не прохождат, а при тип III прохождат, но впоследствие развиват мускулна слабост. При тип IV клиничните прояви започват в юношеската или зрялата възраст (14).

В последните 10 г. откриването на SMN гена стана основа

за разработването на различни терапевтични стратегии за лечение на болните със СМА чрез следните механизми (1):

Повишаването на нивата на SMN протеина може да се постигне по два начина:

- Реекспресия на SMN1

Възстановяването на експресията на SMN1, може да се постигне чрез внасяне в организма на адено-асоциирани вирусни (AAV9) вектори, кодиращи пълноверижан SMN протеин (3).

- Промяна в сплайсинга на SMN2, така че да включи екзон 7.

Тук се използват две терапевтични стратегии. При едната чрез антисенс олигонуклеотиди се модифицира сплайсинга на SMN2 пре-иРНК, за да се повишат нивата на SMN-протеина, докато при втората стратегия чрез малка молекула се въздейства директно върху сплайсозомата, за да се включи екзон 7.

Nusinersen е първата одобрена терапия за лечение на СМА, antisense oligonucleotide (ASO), който се прилага интратекално и повишава нивата на SMN протеина. В клинични проучвания nusinersen е доказал своя ефект за подобряване на моторните функции при деца със СМА (2, 10). Впоследствие ефикасността е доказана и при възрастни пациенти със СМА (5, 15, 18, 19, 20).

В метаанализ за оценка на ефективността на nusinersen при пациенти над 12 г. от 12 проучвания, включващи 428 пациента със СМА (4) статистическо значимо подобрене се установява при Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) и Revised Upper Limb Module (RULM), като това подобрене е налице по-рано при групите с по-лек фенотип – СМА тип 3 и 4. Тестът за 6-минутно ходене (6MWT) и тестовите за функционално изследване на дишането показват стабилизиране във времето (4).

Профилът на безопасност е добър, като основни нежелани събития, наблюдавани по време на терапията са: поспункционно главоболие и болки в лумбалната област (16). След 12-месечно приложение не е установено повишаване на ликворния лактат и левкоцитите, докато белтъкът се е повишил средно 2.9 mg/dL. Не е установена редукция на тромбоцитите, чернодробна или бъбречна токсичност (16).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

В изследването за включени 17 пациенти с генетично доказана СМА над 18 г., при които се провежда интратекална терапия с Nusinersen, като са преминали натоварващия период с четири приложения в първите 2 месеца.

Ефектът от лечението по отношение на моторните функции е оценен чрез използването на следните скали:

- Hammersmith Functional Motor Scale (HFMSE) и модифициран вариант MHFMS)
- Revised Upper Limb Module (RULM)
- Тест за 6-минутно ходене (6MWT)

Профилът на безопасност е проследен по отношение на субективните оплаквания на болните, така и по отношение на промените в пълната кръвна картина (ПКК) и биохимичните параметри, оценяващи бъбречната и чернодробната функции.

РЕЗУЛТАТИ:

Всички пациенти със СМА тип 3 с хомозиготна делеция на екзони 7 и 8 от SMN1 гена. При всички са налице по 4 копия на SMN2. Средната възраст на започване на терапията в нашата група е 37.41 г. (SD 15.0), варираща от 15 до 68 г.

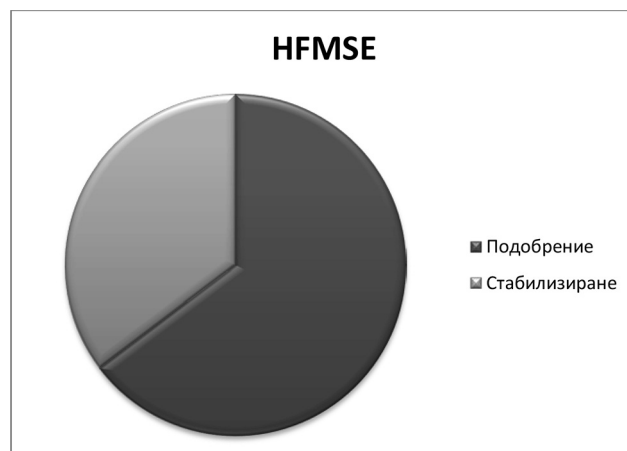
При 11 болни самостоятелната походка е съхранена, а останалите 6 са с невъзможна такава. Всички, включени в изследването, са преминали натоварващия период от 4 приложения, като спрямо броя на приложените Nusinersen, пациентите са разпределени по следния начин:

- 1 болен със 12 приложения

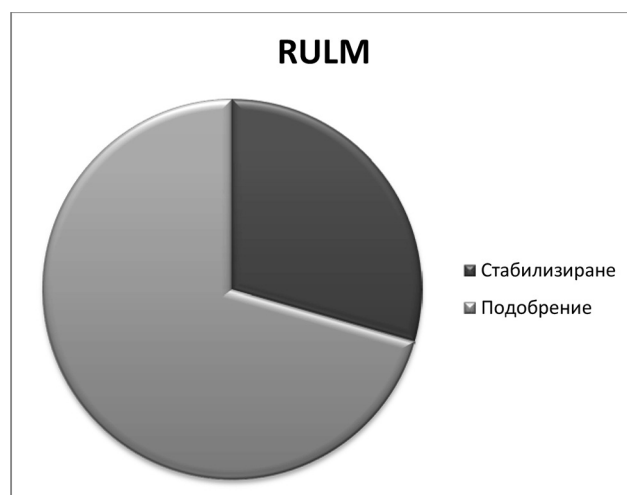
- 10 – със 6 приложения

- 5 – с 5 приложения

По отношение на HFMSE след четвъртата апликация подобрене е наблюдавано при 11, а стабилизиране при 6 пациента (фигура 1). Силата в горните крайници, оценена чрез RULM, се е подобрила при 12, а се е стабилизирила при 5 (фигура 2).

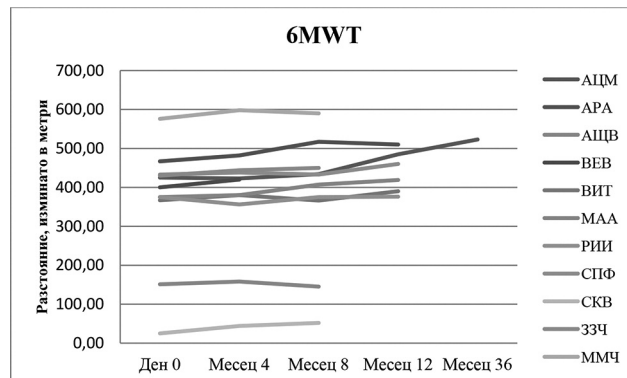


Фигура 1. Промяна на HFMSE след 4 апликация на Nusinersen при пациенти със СМА над 18 г.



Фигура 2. Промяна на RULM след 4 апликация на Nusinersen при пациенти със СМА над 18 г.

По отношение на теста със 6 минутно ходене при 9 има увеличение на изминатото разстояние средно с 33.9 (SD 24.8), с вариация между 14 и 98 м., а при двама има стабилизиране (фигура 3)



Фигура 3. Резултати от проследяване на 6MWT при възрастните пациенти, лекувани със Spinraza.

При 11 от пациентите са установени 33 нежелани лекарствени реакции, проявяващи се като постпункционно главоболие – 23 и болки в мясното на апликация. Не са наблюдавани промени в параметрите на ПМК, чернодробните или бъбречните показатели.

ОБСЪЖДАНЕ:

Представеното проучване за ефекта от терапията с Nusinersen при пациенти със СМА тип 3 над 18 г. демонстрира подобрене при около 2/3 от пациентите по отношение на HFMSE и RULM и стабилизиране при 1/3, което е аналогично на резултатите от мета-анализа на Gavrilaki M и съавт. 2022 (4) и от проучването на Hagenacker T и съавт. 2020. Минимално клинично подобрене е налице при 9/11 от болните по отношение на 6MWT. По-значим е резултатът при тези, при които е налице полек клиничен фенотип към момента на започване на терапията, което е установено и при предшествващи проучвания (5). Тези резултати са в противовес с наблюдаваната прогресия на слабостта в исторически кохорти от нелекувани болни (17) и потвърждават, че Nusinersen модифицира естествения ход на заболяването и при болните над 18 г.

Въпреки че някои проучвания от реалната клинична практика свързват наблюдаваното подобрене и с плацебо ефект (11), не е възможно моторните функции да се подобряват във времето само вел. на плацебо ефект (5).

При нашата кохорта от пациенти са спазени и стандартите за грижи, като болните редовно провеждат рехабилитация, което също е от важно значение за клиничния ефект.

Българската кохорта от възрастна пациенти на терапия със Спинраза демонстрират благоприятен профил на безопасност, който не заличава от данните от клиничните проучвания и реалната клинична практика (2, 5, 10, 15, 18, 19, 20).

Заключение: Nusinersen е добра терапевтична атреназива, модифицираща естествения ход на заболяването при пациенти над 18 г. със СМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Двигателни нарушения, 2020, 17, допълнение 1, 9-70. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. National consensus Nationalen консенсус за диагностика, лечение и профилактика на nasledstvenite nevro-muskulni zaboliavania. Dvigatelni narushenia, 2020, 17, 1, 9-70]
2. Finkel, R.S., Mercuri, E., Darras, B.T., Connolly, A.M., Kuntz, N.L., Kirschner, J., Chiriboga, C.A., Saito, K., Servais, L., Tizzano, E., Topaloglu, H., Tulinius, M., Montes, J., Glanzman, A.M., Bishop, K., Zhong, Z.J., Gheuens, S., Bennett, C.F., Schneider, E., Farwell, W., De Vivo, D.C., Group ES. Nusinersen versus sham control in infantile onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med, 2017, 377, 1723-1732.
3. Foust, K.D., Braun, L., Bevan, A.K., Bevan, A.K., Haidet, A.M., Le, T.T., Morales, P.R., Rich, M.M., Burghes, A.H.M., Kaspar, B.K.. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. Nat Biotechnol, 2010, 28, 3, 271-274.
4. Gavrilaki, M., Moschou, M., Papaliagkas, V., Notas, K., Chatzikyriakou, E., Papagiannopoulos, S., Arnaoutoglou, M., Kimiskidis, V.K. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. Neurotherapeutics, 2022, 19, 2, 464-475.
5. Hagenacker, T., Wurster, C.D., Günther, R., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S., Weiler, M., Ziegler, A., Kuttler, J., Koch, J.C., Schneider, I., Wunderlich, G., Schloss, N., Lehmann, H.C., Cordts, I., Deschauer, M., Lingor, P., Kamm, C., Stolte, B., Pietruck, L., Totzeck, A., Kizina, K., Mönninghoff, C., von

- Velsen, O., Ose, C., Forsting, M., Pechmann, A., Kirschner, J., Ludolph, A.C., Hermann, A., Kleinschnitz, C. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol, 2020, 19, 317-325.
6. Lefebvre, S., Burglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., Zeviani, M. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-deleting gene. Cell, 1995, 80, 155-165.
7. Lefebvre, S., Burlet, P., Liu, Q., Bertrand, S., Clermont, O., Munnich, A., Dreyfuss, G., Melki, J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet, 1997, 16, 265-269.
8. Lunn, M.R., Wang, C.H. Spinal muscular atrophy. Lancet Lond Engl, 2008, 371, 2120-2133.
9. Mercuri, E., Bertini, E., Iannaccone, S.T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol, 2012, 11, 443-452.
10. Mercuri, E., Darras, B.T., Chiriboga, C.A., Day, J.W., Campbell, C., Connolly, A.M., Iannaccone, S.T., Kirschner, J., Kuntz, N.L., Saito, K., Shieh, P.B., Tulinius, M., Mazzone, E.S., Montes, J., Bishop, K.M., Yang, Q., Foster, R., Gheuens, S., Bennett, C.F., Farwell, W., Schneider, E., De Vivo, D.C., Finkel, R.S., Group CS. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med, 2018, 378, 625-635.
11. Moshe-Lilie, O., Visser, A., Chahin, N., Ragole, T., Dimitrova, D., Karam, C. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: observations from a single center. Neurology, 2020, 95, 4, 413-416.
12. Munsat, T.L., Davies, K.E. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscul Disord, 1992, 2, 423-428.
13. Ogino, S., Leonard, D.G.B., Rennert, H., Ewens, W.J., Wilson, R.B. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet, 2002, 110, 301-307.
14. Ramdas, S., Servais, L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2020, 21, 3, 307-315.
15. Stolte, B., Totzeck, A., Kizina, K., Bolz, S., Pietruck, L., Mönninghoff, C., Guberina, N., Oldenburg, D., Forsting, M., Kleinschnitz, C., Hagenacker, T. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11, 1756286418803246.
16. Stolte, B., Nonnemacher, M., Kizina, K., Bolz, S., Totzeck, A., Thimm, A., Wagner, B., Deuschl, C., Kleinschnitz, C., Hagenacker, T. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: a safety analysis of laboratory parameters. J Neurol, 2021, 268, 12, 4667-4679.
17. Wadman, R.I., Wijngaarde, C.A., Stam, M. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. Eur J Neurol, 2018, 25, 512-518.
18. Walter, M.C., Wenninger, S., Thiele, S., Stauber, J., Hiebler, M., Greckl, E., Stahl, K., Pechmann, A., Lochmuller, H., Kirschner, J., Schoser, B. Safety and treatment effects of nusinersen in long-standing adult 5q-SMA type 3 – a prospective observational study. J Neuromuscul Dis, 2019, 6, 453-465.
19. Wurster, C.D., Winter, B., Wollinsky, K., Ludolph, A.C., Uzelac, Z., Witzel, S., Schocke, M., Schneider, R., Kocak, T. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. J Neurol, 2019, 266, 183-194.
20. Yeo, C.J.J., Simeone, S.D., Townsend, E.L., Zhang, R.Z., Swoboda, K.J. Prospective cohort study of nusinersen treatment in adults with spinal muscular atrophy. J Neuromuscul Dis, 2020, 7, 257-268.

Адрес за кореспонденция:
доц. Теодора Чамова, дмн,
Клиника по Нервни болести,
УМБАЛ „Александровска“,
бул. Св. Георги Софийски I,
е-мейл: teodoratch@abv.bg