

Einsatz von Nusinersen bei spinaler Muskelatrophie (SMA)

Frühe Therapie bei SMA essenziell

Die spinale Muskelatrophie ist eine schwere, seltene genetische Erkrankung mit hierzulande ca. 1.500 Betroffenen, bei der Motoneuronen im Rückenmark und unteren Hirnstamm aufgrund eines Mangels an Survival of Motor Neuron (SMN) Protein absterben.¹ Dadurch kommt es zur fortschreitenden Schwäche und Atrophie der abhängigen Muskulatur bis hin zum Verlust vitaler Funktionen wie Atmen und Schlucken.² Nusinersen (Spinraza®) stellt die bisher einzige zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie der SMA dar – mit umfangreichen Behandlungserfahrungen bei Säuglingen, Kleinkindern, älteren Kindern und Erwachsenen.³ Aktuellen Interimsergebnissen der NURTURE-Studie zufolge sind die frühe Diagnose und Therapie besonders vielversprechend.⁴

Das 2017 zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit 5q-asoziiertter SMA zugelassene Nusinersen wurde in einem umfangreichen Entwicklungsprogramm mit symptomatischen und präsymptomatischen Patienten in verschiedenen Altersstufen und mit unterschiedlichen SMA-Typen geprüft.³

Gentest für die schnelle Diagnose

Bislang wird die SMA aufgrund von Unterschieden in Symptomschwere, Krankheitsstadien sowie Krankheitsbeginn und Lebensalter oft mit einer beträchtlichen Verzögerung diagnostiziert.⁵ Oft kündigt sie sich durch ein verändertes Gangbild an, Patienten haben zunehmend Schwierigkeiten beim Gehen, Laufen und Treppensteigen. Im weiteren Verlauf können auch die Arme betroffen sein. Um das Intervall zwischen Anfangsverdacht und Diagnose zu verkürzen, bietet eine Diagnostik-Initiative niedergelassenen Ärzten einen kostenfreien Gentest an. Das Testkit kann online (www.sma-diagnostics.com) oder telefonisch (Service-Hotline: 0800-4430420, Mo. - Fr., 8 - 16 Uhr) angefordert und bereits früh im Zuge der Differenzialdiagnostik eingesetzt werden. Die Ergebnisse liegen in der Regel binnen einer Woche vor.

SMA in allen Lebensaltern

Bei früh einsetzender, infantiler SMA treten die ersten Symptome im Alter von ≤6 Monaten auf. Die

Betroffenen erreichen unbehandelt oftmals keine motorischen Meilensteine wie Kopfheben, freies Sitzen, Stehen oder Gehen¹ – und nur beatmet ein Alter über drei Jahre.

Daneben erkranken auch ältere Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene. Mit unterschiedlichem Behinderungsgrad leiden sie meist unter Bewegungseinschränkungen, Schluck- und Atembeschwerden. Auch wenn die später einsetzende, sog. „later-onset“-SMA (Erstsymptome >6 Monate) oft langsamer verläuft, schreitet sie ohne krankheitsmodifizierende Therapie fort: Die zunehmende Verschlechterung motorischer Fähigkeiten (Körperpflege, Essen, Schreiben, Computer-Bedienung etc.) oder deren Verlust können die Betroffenen in ihrem Lebensalltag massiv einschränken.⁶

Einsatz von Nusinersen in allen Altersgruppen

Nusinersen wurde in zwei randomisierten Doppelblindstudien bei Säuglingen und

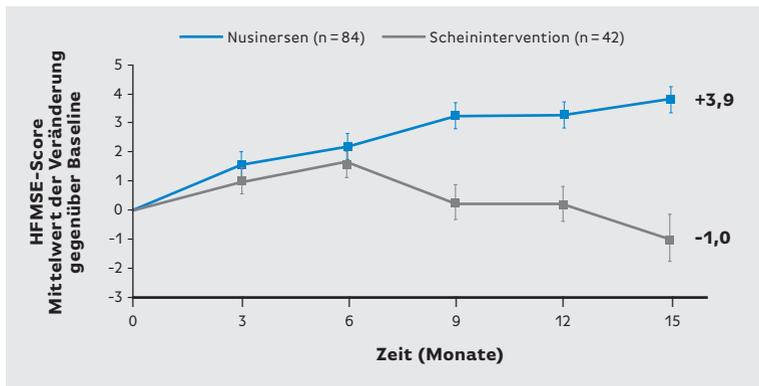


Abb. 1: Therapie der später einsetzenden SMA (Patientenalter 2 - 12 Jahre) mit Nusinersen versus Scheinintervention in der Studie CHERISH: signifikante Besserungen des HFMSE-Motorikscores bis Monat 15. Mod. nach [8]

Nusinersen (Spinraza®)

Antisense-Oligonukleotide (ASO) sind kurze synthetische Nukleotidketten, die selektiv an eine Ziel-RNA binden und die Genexpression regulieren. Das intrathekal injizierte ASO Nusinersen moduliert die Spleißung der prä-mRNA von SMN2. Dies führt dazu, dass vollständiges, funktionsfähiges SMN-Protein in größeren Mengen gebildet werden kann und die Motoneuronen überleben. Dabei wird das Genom der Patienten nicht verändert.

■ Gerade bei infantiler SMA erreichen viele Patienten unter Nusinersen wichtige motorische Meilensteine und ein insgesamt höheres Funktionsniveau.^{7,8} Dabei kann der frühe Therapiebeginn essenziell sein.

Kindern mit SMA geprüft.^{7,8} In der Studie ENDEAR mit rund 121 symptomatischen Säuglingen wurden bei 51% der Patienten wichtige motorische Meilensteine (nach Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE) erreicht.⁷ Zudem wurde die Wahrscheinlichkeit von Tod oder permanenter Beatmung um 47% verringert. Jetzt zeigen aktuelle Studiendaten, dass auch Kinder mit präsymptomatischer SMA von Nusinersen profitieren (siehe Textkasten rechts).⁴

Bei älteren Kindern (2-12 Jahre) ergab sich in der CHERISH-Studie ebenfalls eine deutliche Wirksamkeit: Es wurden signifikante Besserungen der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF-MSE) und des Revised Upper Limb Module (RULM) erreicht (Abb. 1).⁸ Die beiden offenen Studien CS2 und CS12 ergaben bei noch gehfähigen adulten Patienten alltagsrelevante motorische Verbesserungen z.B. der Gehfähigkeit und der Fatigue.³ Dies zeigt, dass auch bei ihnen eine Stabilisierung oder Besserung motorischer Beeinträchtigungen bewirkt werden kann. Bereits der Erhalt der Fähigkeit zur Bedienung einer Computer-Tastatur kann z.B. für die Berufsfähigkeit entscheidend sein.

AAN 2019: Interimsanalyse der SMA-Studie NURTURE

Klare Vorteile durch frühe Behandlung

Nusinersen war in mehreren klinischen Studien bei SMA-Patienten in einem breiten Altersspektrum wirksam. Die offene Phase-II-Studie NURTURE, deren Zwischenergebnisse Anfang Mai auf dem 71. Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) in Philadelphia vorgestellt wurden, zeigt den Nutzen von Nusinersen speziell bei Säuglingen mit SMA im präsymptomatischen Stadium.⁴ Viele Kinder entwickelten sich motorisch dem Alter entsprechend weitgehend normal.

Von 25 Säuglingen im Alter von jetzt 14,0 bis 34,3 Monaten (Medianalter: 26,0 Monate), die an einer gendiagnostisch gesicherten, aber klinisch präsymptomatischen infantilen SMA litten, wiesen 15 zwei und 10 drei SMN2 Kopien auf. Alle erhielten mindestens eine intrathekale Injektion von Nusinersen. Primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die Zeit bis zum Tod oder einer Atemwegsintervention (Beatmung ≥ 6 h/d über kontinuierlich ≥ 7 Tage oder Tracheotomie).

Alle Säuglinge leben

Die Plasmaspiegel der phosphorylierten schweren Kette des Neurofilaments (pNF-H) als Marker der axonalen Degeneration nahmen unter Nusinersen schon während der Loading-Phase rasch ab und stabilisierten sich dann. Zum Stichtag (15.5.2018) waren alle Kinder am Leben – und keines musste permanent beatmet oder tracheotomiert werden. Lediglich bei vier Kindern (4/15 mit zwei SMN2-Kopien und keines mit drei SMN2-Kopien) war

überhaupt eine Atemwegsintervention erforderlich – stets während einer reversiblen akuten Krankheitsphase. Alle Kinder erreichten den Meilenstein „Sitzen ohne Unterstützung“. 88% konnten mit und 77% sogar ohne Hilfe laufen. Die motorische Entwicklung zeigt die Abb. 2.

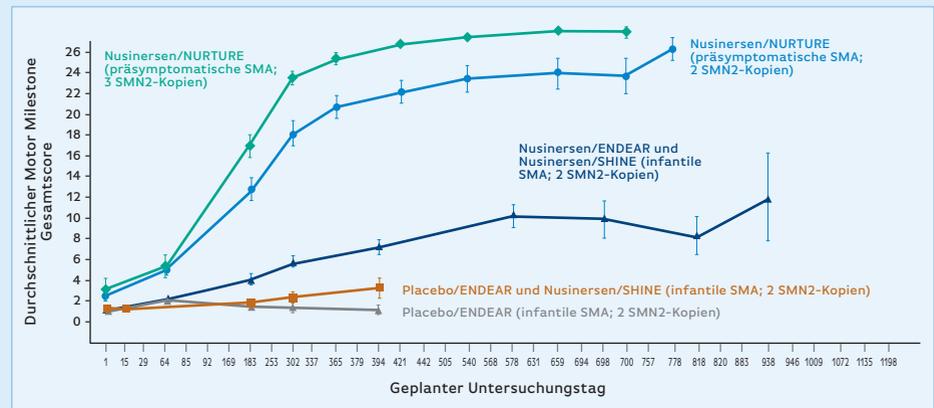


Abb. 2: Frühzeitige Therapie der Kinder mit präsymptomatischer infantiler SMA in der NURTURE-Studie mit Nusinersen: Vorteilhaftere Entwicklung des HINE Motor Milestone Scores im Vergleich mit SMA-Studien bei symptomatischen Patienten. Mod nach [4]

Therapieziele und -management

Der Erhalt von sozialer Teilhabe, Autonomie und Lebensqualität sind wichtige Behandlungsziele. Allein die Stabilisierung des Verlaufs erachteten 4 von 5 Patienten mit später einsetzender SMA in einer europäischen Befragung (n = 822) als Fortschritt.⁶ Dies spricht für einen möglichst frühen Therapiebeginn.

Die SMA soll dabei interdisziplinär, d.h. unter Beteiligung u.a. von Neuropädiatern, Neurologen, Pneumologen, Orthopäden und Physiotherapeuten behandelt werden. Eine stets aktuelle Liste neuromuskulärer Therapiezentren für Kinder und Erwachsene bietet die

Deutsche Gesellschaft für Muskelkrankheiten e.V. (unter <http://bit.ly/SMA-DGM>). Unterstützt werden SMA-Patienten durch ein erfahrenes und qualifiziertes Team des Therapiebegleitprogramms „Gemeinsam stark“ von Biogen (unter <https://care.togetherinsma.de>).

Fazit: Neue Lebensperspektiven durch Nusinersen

Die Behandlung mit Nusinersen kann vielen Patienten mit SMA neue Lebensperspektiven eröffnen. Wie u.a. die AAN-Daten der NURTURE-Studie (s.o.) zeigen, sind eine möglichst frühzeitige Diagnose und Therapie der SMA essenziell.

Keine neuen Sicherheitssignale

Kein Teilnehmer brach die Studie oder die Behandlung ab. Die bei allen Kindern verzeichneten unerwünschten Ereignisse (UE) waren zumeist leicht oder moderat. Wie De Vivo beim AAN betonte, ergaben sich keine neuen spezifischen medikamentenbezogenen Sicherheitsbedenken.

Fazit: Bessere Prognose

Die aktuellen, beim AAN 2019 vorgestellten Interimsdaten der NURTURE-Studie belegen bei Säuglingen im präsymptomatischen Stadium der infantilen SMA den hohen Stellenwert einer früh begonnenen Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen.

Literatur

- Lunn MR, Wang CH, Lancet 2008; 21; 371(9630): 2120-33
- Darras B et al. Spinal Muscular Atrophies. In: Vivo BTD (Hrsg.): Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (2. Auflage), San Diego: Academic Press; 2015: 117-145.
- Fachinformation Spinraza®, Stand März 2019;
- De Vivo DC et al., Scientific Session S25.001, 7.5.2019;
- AAN in Philadelphia/USA;
- Lin CW et al., *Pediatr Neurol* 2015; 53(4): 293-300;
- Rouault F et al., *Neuromuscul Disord* 2017; 27(5): 428-38;
- Finkel RS et al., *N Engl J Med* 2018; 377(7): 1723-32;
- Mercuri E et al., *N Engl J Med* 2017; 378(7): 625-35

Impressum

Herausgeber: GfI. Corporate Media
V. i. S. d. P. Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GfI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Autor: Jörg Lellwitz.
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2019 GfI
Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning