

NEUROLOGIA

Nusinersen odgrywa kluczową rolę u pacjentów z SMA typu 2 i 3

O amerykańskich doświadczeniach w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA), a także o preferencjach lekarzy i pacjentów w wyborze terapii i przyczynach jej ewentualnej zmiany opowiedziała w rozmowie z „Kurierem Medycznym” dr Lauren Elman z Perelman School of Medicine na Uniwersytecie Pensylwanii*.

Jaka jest dostępność leczenia dla dorosłych pacjentów z SMA w Stanach Zjednoczonych?

W Stanach Zjednoczonych dorośli pacjenci mają możliwość stosowania zarówno nusinersenu, jak i risdiplamu. Pierwszym lekiem dopuszczonym do użytku w grudniu 2016 r. był nusinersen. Jest on podawany dokanałowo. Z kolei risdiplam przyjmuje się doustnie. Niektórzy pacjenci zdecydowali się na niego przejść, odkąd stał się dostępny w sierpniu 2020 r.

Czy mogłaby pani opisać stan zdrowia chorych na SMA znajdujących się pod pani opieką?

Moimi pacjentami są osoby dorosłe, z których większość choruje na SMA typu 2 lub 3. Mobilność wszystkich dorosłych pacjentów z SMA typu 2 w momencie osiągnięcia dojrzałości jest ograniczona do poruszania się na wózku inwalidzkim. Są w stanie mówić, wielu z nich przyjmuje doustnie pokarmy i samodzielnie oddycha. Wymagają oni jednak wsparcia przy wykonywaniu codziennych czynności. Stan osób chorych na SMA typu 3 jest dużo bardziej zróżnicowany. Część pacjentów porusza się samodzielnie, część natomiast korzysta z pomocy wózków inwalidzkich. Większość z nich zachowała niezależność w wykonywaniu codziennych zajęć, ale niektórzy wymagają wsparcia podczas korzystania z toalety czy przy czynnościach związanych z higieną osobistą. Rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą postępującą, jednak postępującą powoli w ciągu całego życia. Od leków oczekuje się, aby przyniosły nieznaczny poprawę, jednak przede wszystkim, aby spowolniły postęp choroby.

Jakie ma pani doświadczenia w leczeniu SMA z wykorzystaniem nusinersenu i risdiplamu?

Zdecydowanie najważniejsza różnica między tymi lekami polega na sposobie ich



Fot. Archiwum prywatne

podania. Nusinersen jest podawany dokanałowo, czyli poprzez nakłucie lędźwiowe. Należy pamiętać, że wielu pacjentów z SMA ma dość zaawansowane skoliozy, jeśli nie wszyscy. Większość przeszła w młodym wieku operację polegającą na wprowadzeniu prętów w celu utrzymania stabilności kręgosłupa oraz wzmocnienia postawy. Ma to dodatkowe znaczenie także dla prawidłowego funkcjonowania układu oddechowego. W ich przypadku zabieg nakłucia lędźwiowego może nie być łatwy.

W naszym szpitalu posiłkujemy się USG lub TK, co znacznie ułatwia podanie leku. Jak dotąd mamy szczęście, że nie byliśmy zmuszeni nikomu odmówić terapii z powodu niemożności wykonania tego zabiegu. Z pewnością im bardziej skomplikowany jest dany kręgosłup, im bardziej zaawansowana skolioza, tym trudniejsze może okazać się przeprowadzenie nakłucia. To jeden z powodów, dla których lek doustny w przypadku konkretnego pacjenta może być bardziej odpowiedni. Należy jednak

”

Podawaniu leku bezpośrednio do kręgosłupa, a dokładniej do płynu mózgowo-rdzeniowego, nie towarzyszą żadne ogólnoustrojowe efekty niepożądane, ponieważ substancja działa dokładnie w miejscu toczącego się procesu chorobowego

zwrócić uwagę, że podawaniu leku bezpośrednio do kręgosłupa, a dokładniej do płynu mózgowo-rdzeniowego, nie towarzyszą żadne ogólnoustrojowe efekty niepożądane, ponieważ substancja działa dokładnie w miejscu toczącego się procesu chorobowego. Stosowanie leku doustnego, jakim jest risdiplam, może się natomiast wiązać z pewnymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi, które u części osób mogą okazać się dość problematyczne. Ogólnoustrojowe działania niepożądane, jakie zaobserwowałam u osób przyjmujących risdiplam, dotyczą między innymi układu pokarmowego. U kilku moich pacjentów wystąpiły także objawy niepożądane związane z układem moczowym, w tym dotyczące częstotliwości oddawania moczu, jak również infekcje dróg moczowych. Są również doniesienia o problemach z płodnością u badanych osobników płci męskiej – należy zaznaczyć, że dotyczyły one badań przeprowadzanych na zwierzętach, a nie na ludziach. W związku z tym ze wszystkimi pacjentami płci męskiej omawiam możliwość mrożenia nasienia przed rozpoczęciem terapii. Nie spotkałam się z entuzjazmem wobec tego pomysłu u moich młodych pacjentów. Ponadto chorzy przyjmujący risdiplam muszą co roku mieć

Rozmawiała Karolina Zientarska-Łaciak

rolę w leczeniu dorosłych

przeprowadzone badanie siatkówki oka pod kątem pewnych potencjalnych problemów związanych z przyjmowaniem tego leku. Należy się więc liczyć z możliwością pojawienia się ogólnoustrojowych działań niepożądanych lub z innymi problemami związanymi z risdiplamem, których nie obserwujemy w przypadku terapii nusinersenem. Dlatego zawsze omawiam obie opcje leczenia z moimi pacjentami – to do nich należy ostateczny wybór terapii. Niektórzy chorzy wolą przyjmować lek trzy razy w ciągu roku, ponieważ taki właśnie jest schemat dawkowania nusinersenu. Inni z kolei wybierają risdiplam, który trzeba przyjmować codziennie. Risdiplam musi być przechowywany w lodówce, o czym trzeba pamiętać szczególnie w czasie podróży, choć dla niektórych pacjentów nie stanowi to żadnego problemu.

Oczywiście najważniejsza powinna być zawsze skuteczność leku. Dotychczas nie przeprowadzono jednak bezpośrednich badań porównawczych nad risdiplamem i nusinersenem w grupie osób dorosłych. To sprawia, że rozmowa z chorym na SMA jest bardzo trudna, ponieważ pacjentów zawsze najbardziej interesuje to, który lek będzie działał najlepiej, a my w tym momencie nie znamy odpowiedzi na to pytanie. Niekiedy chorzy sami wypróbują jeden lek i określają, czy ich zdaniem działa. Zdarza się, że podejmują decyzję o zmianie terapii. Zawsze jest to jednak trudna decyzja.

| Kiedy lekarze zastanawiają się nad zmianą leczenia i jakie są jej główne powody?

Dla mnie jako lekarza jedynym racjonalnym powodem zmiany leku jest sytuacja, w której występują działania niepożądane uznane za medycznie nie do przyjęcia. Nie widziałam nigdy potrzeby zmiany leku z przyczyn związanych ze skutecznością. Jak wspomniałam, w przypadku SMA typu 2 i 3 choroba postępuje bardzo powoli, a omawiane przez nas leki są w najlepszym wypadku dostępne od niespełna 5 lat. W tej sytuacji z perspektywy lekarza jedynym argumentem za zmianą leku są działania

”

Najważniejsza powinna być zawsze skuteczność leku.

Dotychczas nie przeprowadzono jednak bezpośrednich badań porównawczych nad risdiplamem i nusinersenem w grupie osób dorosłych

”

W przypadku risdiplamu u niektórych chorych obserwowaliśmy działania niepożądane ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego

niepożądane. Na przykład w przypadku nusinersenu powodem zmiany byłaby sytuacja, w której pacjent nie tolerowałby dobrze nakłucia lędźwiowego. W naszym szpitalu to się nie zdarzyło, wszyscy pacjenci dobrze tolerowali podanie dokanałowe, choć teoretycznie mogło to stanowić problem. W przypadku risdiplamu u niektórych chorych obserwowaliśmy działania niepożądane ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego.

| W swojej praktyce obserwowała pani pacjentów, którzy decydowali się na kilkukrotne zmiany w leczeniu – najpierw stosowali nusinersen, następnie przechodzili na risdiplam, a potem znowu wracali do nusinersenu. Jaka była główna przyczyna tych zmian?

W przypadku osób zmieniających nusinersen na risdiplam główną przyczyną była preferencja leku doustnego i niechęć do wkłucia lędźwiowego, zwłaszcza na początku. Risdiplam, jak wspomniałam, został zatwierdzony w sierpniu 2020 r., czyli w samym środku pandemii. Wtedy pacjenci bali się przychodzić do szpitala na zabiegi, szczególnie ci z chorobami przewlekłymi. Woleli dostawy leku doustnego do domu. W związku z tym uważam, a po rozmowach z moimi pacjentami wiem to na pewno, że znacząco przyczyniło się to do podejmowania decyzji o zmianie leku z nusinersenu na risdiplam. Wynikało to głównie z sytuacji pandemii i okoliczności zewnętrznych. Z kolei powrót z leczenia risdiplamem do ponownego leczenia nusinersenem był uwarunkowany działaniami niepożądanymi, o których już wspomniałam, lub odczuwanym brakiem skuteczności.

Warto dodać, że powrót z risdiplamu do nusinersenu następował szybko. Zazwyczaj chorzy przyjmowali risdiplam przez mniej niż rok przed przejściem ponownie na nusinersen. W opinii poszczególnych pacjentów lek ten nie działał równie skutecznie jak nusinersen.

| Czy kliniści potwierdzają odczucia pacjentów dotyczące mniejszej skuteczności leczenia doustnego?

Bardzo trudno to stwierdzić, ponieważ to co możemy mierzyć ilościowo w gabinecie, nie potwierdza obserwacji pacjentów, które są dość ogólne. Sprawę komplikuje dodatkowo fakt, że wszystko to miało miejsce w czasie, kiedy pacjenci rzadziej odwiedzali gabinety lekarskie z uwagi na pandemię koronawirusa. Dużo wizyt miało formę teleporad, podczas których nie mogliśmy w ogóle wykonać pomiarów za pomocą odpowiednich skal. Tak więc, po pierwsze, brakowało nam danych. Po drugie, nasze pomiary są dość ogólne, niezbyt szczegółowe. Pacjenci natomiast zgłaszali nam takie uwagi, jak: „myślę, że kiedy przyjmuję ten lek, mam mniej energii” lub „mam wrażenie, że gdy przyjmuję ten lek, mój głos jest cichszy”. Nie było to nic, co byłoby w stanie zmierzyć na skali, nawet gdyby

chorzy pojawił się w gabinecie. Przeświadczenie pacjenta było jednak na tyle silne, że był on skłonny zmienić lek doustny na podawany dokanałowo.

| Różnice w skuteczności terapii obserwowane w badaniu SUNFISH2 w populacji powyżej 5. roku życia mogą wynikać z faktu, że dawka risdiplamu nie jest zwiększana wraz ze wzrostem masy pacjenta powyżej 20 kg – chorzy przyjmują stałą dawkę. Jaka jest pani opinia na ten temat?

Myślę, że jest taka możliwość i ten czynnik należałoby wziąć pod uwagę. Jak wspomniałam, obserwowaliśmy wystąpienie działań niepożądanych, więc musielibyśmy się też zastanowić, czy zwiększenie dawki nie spowodowałoby ich nasilenia. Takie ryzyko również należałoby rozważyć.

| Uczestniczyła pani w spotkaniu z polskimi ekspertami. Jakie można z niego wyciągnąć wnioski dotyczące leczenia SMA oraz wyboru rodzaju terapii, które mogłyby być pomocne dla lekarzy w Polsce?

Było to bardzo udane spotkanie i z niecierpliwością czekam na kolejne międzynarodowe rozmowy o pojawiających się opcjach terapeutycznych dla pacjentów z SMA. W ciągu ostatnich kilku lat, głównie z powodu pandemii, nie mieliśmy zbyt wielu okazji do kontaktów z zagranicznymi ekspertami. Tymczasem w naszej dziedzinie bardzo szybko zmienia się sytuacja w zakresie dostępności różnych opcji terapeutycznych. Ucieszyła mnie informacja, że w Polsce pacjenci mogą korzystać z różnych opcji leczenia, choć risdiplam nie jest dostępny w takim stopniu jak w Stanach Zjednoczonych. Cieszę się, że mogłam podzielić się doświadczeniami z innymi lekarzami. Z moich obserwacji wynika, że nusinersen jako lek pierwszego wyboru odgrywa bardzo ważną rolę, szczególnie w świetle zebranych już danych z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wybór optymalnego leczenia musi być indywidualną decyzją, którą z każdym pacjentem trzeba na bieżąco ustalać. ■

*Doktor Lauren Elman jest profesorem neurologii w Szkole Medycznej Perelmana (Perelman School of Medicine). Ukończyła z najwyższym wyróżnieniem (*magna cum laude*) Uniwersytet Cornell'a oraz otrzymała stopień medyczny nadany przez Kolegium Medyczne Uniwersytetu Cornell'a (Cornell University Medical College). Specjalizację podstawową z neurologii oraz szczegółową nerwowo-mięśniową ukończyła na Uniwersytecie Pensylwanii. Jej praktyka kliniczna koncentruje się na opiece nad osobami dorosłymi z chorobami nerwowo-mięśniowymi, szczególnie ze stwardnieniem zanikowym bocznym, rdzeniowym zanikiem mięśni oraz dziedzicznymi zaburzeniami mięśni. Dr Elman pełni funkcję dyrektora Kliniki Stowarzyszenia Dystrofii Mięśniowej (Muscular Dystrophy Association Center) Uniwersytetu Pensylwanii oraz funkcję dyrektora Kompleksowego Centrum ALS Uniwersytetu Pensylwanii (Penn Comprehensive ALS Center). Jej zainteresowania badawcze obejmują korelacje kliniczne, patologiczne oraz genetyczne, a także nowatorskie metody kwantyfikacji chorób. W ciągu ostatnich ponad 10 lat dr Elman była współautorką przeszło 70 artykułów naukowych oraz badaczem w 16 badaniach klinicznych w zakresie chorób nerwowo-mięśniowych. Najbardziej dumna jest z wielu nagród dydaktycznych, które otrzymała od studentów oraz rezydentów medycznych na Uniwersytecie Pensylwanii.