

BARNE

STAFETTEN



Behandling av barn med SMA med Spinraza/Nusinersen

ARTIKKELFORFATTERE:

ELIZABETH HOLTEBEKK;
BARNEAVDELING FOR NEVROFAG, SEKSJON
NEVROHABILITERING BARN RIKSHOSPITALET/
NEUROLOGISK AVDELING, SEKSJON FOR SJELDNE
TILSTANDER - EMAN, OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS.
EHOLTEBE@OUS-HF.NO

TRINE LISE JÆGER;
BARNEAVDELING FOR NEVROFAG, SEKSJON
NEVROHABILITERING BARN ULLEVÅL.
UXTRJG@OUS-HF.NO



Elizabeth Holtebekk



Trine Lise Jæger

Sammendrag

SMA er en sjelden sykdom som hovedsakelig rammer barn. Den forekommer i ulik grad og resulterer i tidlig død for de med den alvorligste graden. En ny medisin, Spinraza, har gitt mulighet for å behandle barna. I tillegg kan trening og annen behandling påvirke barnets funksjon.

OM SMA

Spinal muskellatrofi (SMA) er en sykdom som rammer spinale motoriske forhornceller gjennom en defekt i SMN1-genet (Survival Motor Neuron) (Bowerman, Becker et al. 2017). SMN1 sørger for at det dannes et fullverdig protein som er nødvendig for at de motoriske forhorncellene skal fungere. Sykdommen arves autosomalt recessivt. Den kan deles inn i undergrupper med ulik alvorlighetsgrad og funksjonsnivå og ulik progresjon.

SMA 1: den vanligste formen, ca. 60 % har denne typen

SMA 2: intermediær type, ca. 27 % har denne typen

Barn med SMA 1 får symptomer før 6 måneder og ubehandlet lærer de ikke å sitte. Typiske tegn er uttalt hypotoni, muskelsvekkelse og ernæringsvansker grunnet suge- og svelgeproblemer. De får store utfordringer med pusten grunnet underventilering som følge av svak thoraxmuskulatur. Hofter lukseres, kontrakturer oppstår.

Barn med SMA 2 lærer å sitte, men ubehandlet oppnås ikke selvstendig gangfunksjon. De er utsatt for kontrakturer og skoliose og kan også påvirkes respirasjonsmessig.

Barn med SMA 3 lærer å gå. De som får symptomer før fylte 18 måneder har en mer alvorlig fenotyp og nærmere halvparten mister gangfunksjon i løpet av 10 år fra debut. For dem som får symptomer etter fylte 3 år vil de aller fleste være gående 20 år etter debut.

Det finnes også en mildere, voksen form, SMA 4 (Chiriboga 2017).

I tillegg til SMN1 har alle mennesker 0-4 kopier av SMN2-genet som kan produsere noe fullverdig protein. Antall SMN2 har betydning for funksjon, men i tillegg er det andre, til nå ukjente faktorer, som har betydning for alvorlighetsgraden (Mercuri, Darras et al. 2018).

Nusinersen (heretter kalt Spinraza som er produktnavnet på medisinen som til nå er i bruk)

Spinraza påvirker SMN2-genet slik at det produserer mer fullverdig protein. Medisinen injiseres i spinalkanalen. Best motorisk respons sees ved tidlig oppstart, før sykdommen har fått utvikle seg og motornevroner går tapt (Chiriboga 2017). Etter en oppfyllingsperiode med 4 doser på 9 uker injiseres medisinen ca. hver 4. måned. Medisinen må gis livet ut. Medisineringen av barna startes opp på Oslo universitetssykehus og overføres deretter til noen bestemte helseforetak eller fortsetter ved OUS. Per i dag behandles mellom 60 og 70 barn hvorav noen er blitt voksne. Samtlige som behandles med Spinraza sees årlig ved OUS til testing og injeksjon uansett hvilket helseforetak de tilhører.

FYSIOTERAPEUTENS ROLLE

I spesialisthelsetjenesten:

Før oppstart av Spinraza, før dose 4 og siden før hver injeksjon testes barna av fysioterapeut. Testingen brukes til å vurdere effekt. Det tas video av testingen før første dose og deretter ved dose 4,5,7,10 og 13 og videre ved de årlige kontrollene. Testene velges ut fra alder og funksjonsnivå. Til de minste og barna uten sittefunksjon brukes Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP INTEND. Den må tilpasses noe for de eldre barna, men hittil har en ikke funnet andre gode alternativer.

HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) brukes der den er hensiktsmessig, men bare del 2, «motor milestones». Den beskriver 8 funksjonsområder og kan poengsettes innen hvert område.

For alle med en viss håndfunksjon brukes Revised Upper Limb Module, RULM, fra 4-5 år. De større barna som ikke er gående, intervjues med Egen Klassifikasjon 2, EK2, om egen funksjon. De som har selvstendig sittefunksjon, testes med Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA, HFMSE, i tillegg til RULM. Barn med gangfunksjon utfører i også 6 minutter gangtest.

I kommunehelsetjenesten:

Fysioterapeutene som følger barna i kommunen, har en viktig rolle i å observere og tilpasse aktivitet og trening til det enkelte barn. Medisinen har ulik virkning på hver enkelt slik at det finnes ingen fasit. Men passivitet er ikke positivt. Enkelte forskere mener at trening i seg selv kan påvirke funksjonsnivået (Alves 2019).

RESULTATER

Alle barna som har fått Spinraza har vist fremgang, men i forskjellig grad. Mange av de større barna har rapportert om mer energi i hverdagen. Noen har mer matlyst og spiser bedre. Noen av barna med SMA 1 har lært å gå. Flere har fått tilbake ferdigheter de hadde mistet, før behandling.

Medisinering med Spinraza har i vesentlig grad forbedret motorisk funksjon hos barn med infantil SMA og forlenget levetiden uten behov for innsetting av permanente ventilasjonstiltak (Yong, Moffett et al. 2019).

Effekt av medisinen er mest studert og dokumentert for barn med SMA 1. I en studie inkluderte man 104 barn fra 3-måneders alder og oppover. Man så på resultat av CHOP INTEND og HINE. Etter 6 måneder fra oppstart medisinering hadde 55,7 % hatt en fremgang, 42,3 % var stabile og kun 1,97 % hadde en forverring. Selv om antall kopier av SMN-2 sies å ha betydning for funksjon, var det fremgang hos alle uavhengig av antall kopier. Barna som responderte dårligst på behandlingen var dem med tidlig debut av alvorlig fenotyp (Pane, Palermo et al. 2018).

En annen studie samlet inn data fra 61 barn med SMA I med en middelalder på 21 måneder. Etter seks måneder med behandling hadde 47 barn (77 %) forbedret seg ≥ 4 poeng i CHOP INTEND skår. 19 barn (31,1 %) forbedret seg ≥ 2 poeng på HINE (Pechmann, Langer et al. 2018).

En multicenter-dobbelt blindet studie så på barn som fikk symptomer etter fylte 6 måneder Randomisering i 2:1 der en gruppe fikk Spinraza og en annen placebo. Det var signifikant bedring hos gruppen barn som fikk Spinraza (Mercuri, Darras et al. 2018).

OPPFØLGING OG TRENING

Tabellene er basert på ubehandlede barn med SMA. Gjennom behandling kan dette endres, men en SMA I blir ikke en SMA II, men en behandlet SMA I, sin egen fasit.

SMA 1

Problemstilling/kjennetegn	Oppfølging	Hjelpemidler/trening
Scoliose	Observere utvikling av asymmetri, kontakt med ryggortoped ved scoliose	Spesialtilpasset plastkorsett til bruk i sittende, tilpasse sitteenheter, jevnlig ståtrening fra ca. 1 år i tilpasset ståstativ/ståskall
Hoftedysplasi	Røntgenundersøkelse, kontakt med ortoped	Ståtrening i tilpasset ståstativ/ståskall
Kontrakturer	Observere utvikling, gjennombeveging/tøying	Ortoser (AFO*), ståtrening
Respirasjon/unormal thoraxform (klokkeformet), svak stemme	Observasjon av pust/stemme, spirometri, nattlig måling	Hostemaskin, Bipap, High-span Bipap
Nedsatt kraft	Observasjon/vurdering	Trening med slynger, trening i stillinger med avlastning av tyngden

*AFO = ankel-fot-ortoser

SMA 2

Problemstilling/kjennetegn	Oppfølging	Hjelpemidler/trening
Scoliose	Observere utvikling av asymmetri, kontakt med ryggortoped ved scoliose	Spesialtilpasset plastkorsett til bruk i sittende, tilpasse sitteenheter, jevnlig ståtrening fra ca. 1 år i tilpasset ståstativ/ståskall
Kontrakturer	Observere utvikling, gjennombeveging/tøying	Ortoser (AFO), ståtrening
Respirasjon/hodepine/nedsatt energi	Observasjon av pust/stemme, vurdere almenntilstand, spirometri, nattlig måling	Hostemaskin, Bipap
Nedsatt kraft	Observasjon/vurdering	Trening av ferdigheter, hjelpemidler for avlastning i ADL

SMA 3

Problemstilling/kjennetegn	Oppfølging	Hjelpemidler/trening
Nedsatt kraft	Observasjon/vurdering	Trening av ferdigheter, aktivitet/lek for økt styrke og utholdenhet
Redusert energinivå	Observasjon/vurdering	Hjelpemidler som el.rullestol, el.sykkel mm på lengre avstander. Innlagte hvilepauser
Kontrakturer, hypermobilitet	Vurdering, kontakt med ortoped ved behov	Ortoser, ev tøying

TRENING VED SMA

Det er lite validert dokumentasjon på effekt av trening (Bartels, Montes et al. 2016). Likevel publiseres det ut fra erfaringer forslag til trening/aktivisering for de ulike typene SMA som vi gjengir her:

- Trening; en integrert del i habiliteringsforløpet for alle SMA pasienter
- Primærhensikt: opprettholde eller forbedre funksjon, styrke, bevegelighet, utholdenhet, balanse, ADL og deltakelse i barnehage, skole og i sosiale aktiviteter
- tilleggsg fordeler med trening; helsebringende og opplevelse av velbehag.

Mulige mekanismer ved trening og SMA

- Omvendt effekt ved inaktivitet og svekkelse (som resultat av ikke å bli brukt)
- En viss evidens for redusert motornevrondød
- Motvirke utvikling av muskelskjelett-endringer

Generelle anbefalinger for styrkeøvelser og aerob trening

- Minst 30 min varighet (10-15 min av tiden til oppvarming/nedtrapping)
- Minimum 2-3 ganger/uke, optimalt 3-5 ganger/uke

Eksentrisk muskelarbeid skal unngås.

Øke frekvens og varighet før man øker belastning

Vær obs på dagsform, kompensatoriske mekanismer og fatigue. Generelt anbefales ut fra erfaring trunkus-stabiliserende øvelser. Denne treningen synes å gi effekt for også svake barn.

Ikke sittende

Trening med utstyr/hjelpemidler som kan kompensere.

Vanntrening med tilpasset hode- og nakkestøtte.

Sittende

Trening bør oppmuntres til og inngå som del av daglige aktiviteter og gjennom alderstilpassede aktiviteter.

Gående

Styrkeøvelser for skuldre og hofter (2-4 ganger/uke, varighet 30-50 min)

Eksempel for skulderstyrke: skulderpress over hodet, kasting av ball over hodet.

Eksempel for hoftestyrke: seteløft, halvt knestående og kast av ertepose, stående på balansepute; tåtapning, sidesteg, gå over forlengs og baklengs (med støtte i gangbane)

Aerob trening: arm/beinsyssel, romaskin.

Konklusjon:

Spinraza har endret prognosen for barn med spinal muskeltrofi radikalt. Effekten varierer mellom barna. Tidlig diagnostisering og oppstart har stor betydning. Fenotypen vil også ha betydning for effekt av behandling. Med flere års erfaring med denne behandlingen vil kunnskapsgrunnlaget øke og forhåpentligvis gi oss mer solid grunnlag for anbefalte tiltak.



Litteraturliste

- Alves, C. R. R. (2019). «Exercise training: thinking ahead to counteract systemic manifestations of spinal muscular atrophy.» *Journal of Physiology* **597**(24): 5757-5758.
- Bartels, B., et al. (2016). «Skeletal muscle training for spinal muscular atrophy type 3.» *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2016**(3): urn:issn:1469-1493x.
- Bowerman, M., et al. (2017). «Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond.» *Disease Models & Mechanisms* **10**(8): 943-954.
- Chiriboga, C. A. (2017). «Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy.» *Expert Review of Neurotherapeutics* **17**(10): 955-962.
- Mercuri, E., et al. (2018). «Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy.» *The New England Journal of Medicine* **378**(7): 625-635.
- Pane, M., et al. (2018). «Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function.» *Neuromuscular Disorders* **28**(7): 582-585.
- Pechmann, A., et al. (2018). «Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany.» *Journal of neuromuscular diseases* **5**(2): 135.
- Yong, J., et al. (2019). «Implementing a Global Expanded Access Program (EAP) for Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (Type I): Understanding the Imperative, Impact and Challenges.» *Journal of neuromuscular diseases* **6**(2): 227-231.

Bamse Produkter AS

Du har kunnskapen, vi har produktene.



- Barn og voksne
- Posisjonering
- Trening
- Behandling



For mer informasjon se:
www.bamseprodukter.no
www.hjelpemiddeldatabasen.no
Varekataloger og brosjyrer.