

Spinálna muskulárna atrofia – prvé skúsenosti s liečbou nusinersenom na Slovensku

**MUDr. Miriam Kolníková, PhD.¹, MUDr. Karin Viestová¹, MUDr. Patrícia Balážová¹,
MUDr. Katarína Okáľová, PhD.², MUDr. Eva Trúsiková², MUDr. Eva Lazarová³, MUDr. Jaroslav Čižmár³**

¹Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

²II. detská klinika SZU, DFNSP, Banská Bystrica

³Detské neurologické oddelenie, DFN, Košice

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) vzniká v dôsledku poruchy motorického neurónu z nedostatku proteínu SMN. Až 95 % prípadov je spôsobených homozygotnou deléciou v *SMN1* géne v oblasti 5q13. Charakteristickým znakom ochorenia je prevažne proximálna svalová slabosť pri normálnom intelektu detí. Do roku 2018 bola na Slovensku dostupná len symptomatická liečba. V máji 2017 Európska lieková agentúra schválila pre SMA prvú komerčnú liečbu zo skupiny antisense nukleotidov – nusinersen. Na Slovensku sa začal podávať v auguste 2018 a doteraz je liečených 43 pacientov všetkých SMA typov v centrách v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach.

Kľúčové slová: spinálna muskulárna atrofia, diagnostika, liečba, nusinersen, manažment starostlivosti.

Spinal muscular atrophy – first experiences with nusinersen therapy in Slovakia

Spinal muscular atrophy (SMA) is a motor neuron disorder due to SMN protein deficiency. Up to 95 % of cases are the homozygous deletion in the *SMN1* gene located in the 5q13 region. The characteristic feature of the disease is predominantly proximal muscle weakness and the normal intellect of children. In 2017 was nusinersen approved for SMA therapy, it is a member of the antisense nucleotide family. Nusinersen was administered in Slovakia in August 2018 and so far, 43 patients of all SMA types have been treated in three centers: Bratislava, Banská Bystrica and Košice.

Key words: spinal muscular atrophy, diagnostics, treatment, nusinersen, care management.

Úvod

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je autozómovo recesívne neuromuskulárne ochorenie spôsobené mutáciou génu *SMN1* (survival motor neuron 1). Svojím závažným priebehom spôsobuje úmrtie u neliečených pacientov so vznikom ochorenia do 6 mesiacov veku (typ SMA I) v dôsledku prehlbujúcej sa ventilačnej insuficiencie v prvých rokoch života.

Epidemiológia a etiopatogenéza

Výskytom SMA sa zaoberá viacero prác, uvádzame štúdiu autorov Verhaart a spol. z roku

2017, v ktorej sa prevalencia SMA udáva 1–2 na 100 000 obyvateľov a incidencia 1 : 10 000 živo narodených detí. Práca tiež ukazuje, že výskyt jednotlivých typov SMA nie je rovnomerne rozdelený. Pre SMA typu I je výskyt 5,83 : 100 000 živo narodených detí, SMA typ II 2,66 : 100 000 živo narodených detí a typu III 1,20 : 100 000. To znamená, že SMA typu I, II a III predstavuje 60 %, 27 % a 12 % všetkých prípadov (Verhaart, 2017).

Z našich zistení je na Slovensku prevalencia na úrovni 0,865 : 100 000, tento údaj sa blíži k v súčasnosti uvádzanej prevalencii 1 : 100 000 a očakávaný prírastok je približne 5 pacientov ročne pre všetky typy ochorenia.

Podstatou SMA je degradácia a strata alfa motoneurónov predných miechových rohov a jadier mozgového kmeňa v dôsledku porušenej tvorby SMN proteínu. SMN proteín je kódovaný dvoma takmer identickými génmi *SMN1* a *SMN2*. Až 95 % prípadov SMA je spôsobených homozygotnou deléciou v *SMN1* géne (oblasť 5q13). Rozoznávame dve formy *SMN* génu – telomerickú: *SMN1*, a centromerickú – *SMN2* (survival motor neuron 2) formu, ktoré sa od seba odlišujú len jedným nukleotidom (Andrews, 2019). Záměna C > T v exóne 7 nespôsobuje zmenu aminokyseliny, avšak pri splicingu mRNA vedie v 90 % prípadov k vy-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Miriam Kolníková, PhD., miriam.kolnikova@nudch.eu

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Limbová 1, 833 40 Bratislava

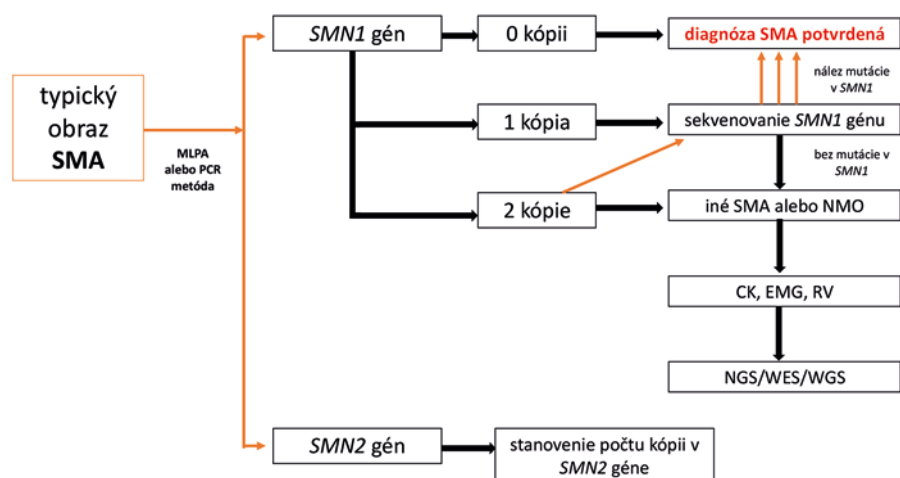
Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(2): 114–120

Článok prijat redakci: 1. 10. 2020

Článok prijat k publikaci: 23. 11. 2020

Tab. 1. Klasifikácia spinálnej muskulárnej atrofie (podľa Ross, 2019; Arnold, 2015)

	Vek nástupu ťažkostí	Typické množstvo kópií SMN2	Dosiahnuté motorické maximum	Prírodný vek dožitia
SMA typ 0	prenatálne/pôrod	0–1	ležiaci, neschopný samostatného sedu	neonatálne obdobie
SMA typ I (Werdnig-Hoffmann)	0–6 mesiacov	1, 2, 3	neschopný samostatného sedu	< 2 roky
SMA typ II (Dubowitz)	6–18 mesiacov	2, 3, 4	schopný samostatného sedu, nedokáže chodiť bez pomoci	> 2 roky
SMA typ IIIa, b, c (Kugelberg-Welander)	18–36 mesiacov 36 mesiacov–2 roky nad 12 rokov	3, 4	dočasná schopnosť samostatného postoja a chôdze	normálny vek dožitia
SMA typ IV	> 2.–3. dekáda	≥ 4	klinický nástup ochorenia v dospelosti	normálny vek dožitia

Obr. 1. Diagnostický algoritmus pri spinálnej muskulárnej atrofií

CK – kreatínkináza; EMG – elektromyografia; NGS – next generation sequencing; NMO – neuromuskulárne ochorenie; WES – whole exom sequencing; WGS – whole genome sequencing; RV – rýchlosť vedenia

strihnutiu exónu 7 z transkriptu a k tvorbe proteínu SMN7. Výsledný proteín predstavuje nestabilný a rýchlo degradovaný produkt so zníženou funkciou (Arnold, 2015), pričom pri malej frakcii z celkového množstva mRNA transkriptov (cca 10 %) nedochádza k strate exónu, ale k tvorbe normálneho funkčného SMN proteínu (Kolb, 2015). Pacienti majú podľa veku vzniku ťažkostí nedostatočné množstvo funkčných kópií *SMN1* a zároveň variabilné množstvo kópií *SMN2*, čo do určitej miery koreluje so závažnosťou klinického obrazu pacienta (čím viac kópií *SMN2* génu, tým miernejší priebeh).

Väčšina pacientov zdedí deléciu génu *SMN1* od svojich rodičov; v 2 % boli opísané *de novo* delécie v jednej z 2 alel. V 3–4 % možno zistiť iné mutácie génu *SMN1* (Kolb, 2015).

Klinický obraz a diagnostika

Charakteristickým znakom ochorenia je prevažne proximálna svalová slabosť v kombi-

nácii s atrofiou svalov. Dlhoročné pozorovanie pacientov s SMA umožnilo vytvorenie klasifikácie, ktorá zohľadňuje vek nástupu ochorenia a maximálne dosiahnuté motorické schopnosti pacienta (tabuľka 1) (Ross, 2019).

Na základe anamnézy a klinického obrazu pacienta možno vysloviť podozrenie na diagnózu SMA. V laboratórnych parametroch v niektorých prípadoch nachádzame mieru eleváciu CK (kreatínkináza), zvyčajne však nie viac ako 5-násobok referenčnej normy (Haberlová, 2016). V súčasnosti sa za štandard diagnostiky považuje molekulovo-genetické vyšetrenie metódou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) (obrázok 1) (Haberlová, 2016; D'Amico, 2011). Použitie elektromyografického vyšetrenia je indikované pri type III, v atypických prípadoch a pri non-5q asociovaných SMA na demonštrovanie neurogénneho nálezu. V kondukčných štúdiách môžeme pozorovať zníženie CMAP (compound muscle action potential)

a zvyčajne nie sú známky poškodenia senzitívnych nervov. V ihlovej EMG (elektromyografi) býva prítomná abnormálna spontánna aktivita (fibrilácie, pozitívne ostré vlny a fascikulácie), predĺžený čas trvania a amplitúda jednotlivých motorických akčných potenciálov. Svalová biopsia sa pre svoju invazivitu v súčasnosti používa iba v špecifických prípadoch (Arnold, 2015).

Terapia SMA

Neustály výskum zameraný na liečbu ochorenia viedol k vzniku nových liečebných možností, ktoré sa zameriavali predovšetkým na zvýšenie expresie funkčného SMN proteínu. Prvou zo skúšaných možností bola liečba, ktorá umožňovala **modifikáciu splicingu *SMN2* génu** a tvorbu väčšieho množstva funkčného SMN proteínu. Do úvahy prichádzali liečivá zo skupiny tzv. malých molekúl (small molecule therapy) a liečivá zo skupiny syntetických antisense oligonukleotidov (RNA-based therapy). V liečbe pomocou **malých molekúl** sa zvažovali napr. inhibítory histón-deacetylázy, medzi ktoré patrí kyselina valproová, sodiumbuty-rát, fenylbutyrát alebo trichstatín A. Napriek sľubným výsledkom zo štúdií na zvieracích modeloch sa táto liečba v ďalších klinických štúdiách neosvedčila (Chuang, 2009).

Úspech v liečbe zaznamenal risdiplam ako ďalšia malá molekula. Bol schválený americkým regulačným úradom v auguste 2020, v Európskej únii ešte nie je podávanie lieku povolené. Aktuálne prebiehajú humánne štúdie s ďalším predstaviteľom tejto skupiny s liekom branaplam (Neil, 2019).

Syntetické antisense oligonukleotidy (ASO) predstavujú možnosť ovplyvnenia splicingu *SMN2* génu pomocou RNA molekuly, ktoré sa komplementárne viažu na cieľový intrón alebo exón (Kolb, 2015). Po naviazaní na špecifické miesto pre-mRNA v géne *SMN2* ASO zabráňuje vylúčeniu exónu 7 (*SMN2* ho na rozdiel od *SMN1* nemá) a tým zvyšuje produkciu plne funkčného SMN proteínu (Goyal, 2018). V roku 2017 FDA (Úrad pre potraviny a lieky USA) a EMA (Európska lieková agentúra) schválili nusinersen, ktorý patrí do skupiny antisense oligonukleotidov, na liečbu všetkých typov SMA. Od augusta 2018 sa liečba nusinersenom začala aj na Slovensku. V Slovenskej republike (SR) je to prvý a zatiaľ

jediný registrovaný a kategorizovaný liek indikovaný pre pacientov s typom SMA I, II a IIIa. Podľa klinických štúdií a prvých výsledkov je liečba efektívna, prejavuje sa zlepšením hybnosti pacienta a ventilačných parametrov. Nusinersen mení prirodzený priebeh ochorenia a deti dosahujú motorické vývojové mílniky, ktoré by pri prirodzenom priebehu choroby nedosiahli.

Ďalšou liečebnou možnosťou je **géno-vá terapia**, pri ktorej sa nahradí chýbajúci SMN1 gén s pomocou vírusového vektora. V máji 2019 FDA a v máji 2020 EMA schválili pre pacientov s SMA intravenózne aplikovaný preparát onasemnogene abeparvovec, ktorý využíva adeno-asociovaný vírusový vektor na začlenenie kópie SMN1 génu (Long, 2019). Doteraz je na svete liečených približne 1 000 detí a liečba je v legislatívnej príprave na uvedenie na trh aj v SR.

Vo fáze výskumu je aj **využitie látok na zlepšenie funkcie svalovej hmoty** – medzi najvýznamnejšie z nich patrí reldesemtiv – inhibítor myostatínu (Long, 2019), a FSTA (fast skeletal muscle troponin activators) (Andrews, 2018).

Nusinersen

Nusinersen je antisense oligonukleotid, ktorý pridružením exónu 7 na úrovni génu SMN2 vedie k vyššej koncentrácii funkčného SMN proteínu v jeho plnej dĺžke (Chiriboga, 2017). Pre jeho nedostatočný prienik cez hematoencefalickú bariéru je aplikovaný intratekálne priamo do mozgovomiechového moku (Main, 2003). Liečba sa musí začať čo najskôr po stanovení diagnózy štyrmi nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63, udržiavacia dávka sa ďalej podáva každé 4 mesiace.

Prvé skúsenosti s liečbou nusinersenom priniesli veľmi priaznivé výsledky (Finkel et al., 2016). Svedčia o tom tri hlavné klinické štúdie: ENDEAR, CHERISH A NURTURE. V štúdií ENDEAR, dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií so 120 pacientmi s diagnózou SMA typu I, zaznamenali po roku liečby u 51 % liečených pacientov výrazné zlepšenie motoriky, v skupine s placebo sa žiadny pacient motoricky nezlepšil; 22 % pacientov dokázalo držať hlavu v osi, 10 % detí získalo schopnosť pretáčať sa okolo svojej osi (tzv. rolling), 8 % dokázalo sedieť a 1 % (8 pacientov) detí bolo schopných stáť. V porovnaní s prirodzenou

progresiou choroby SMA I boli tieto výsledky veľmi povzbudzujúce. Efekt bol jednoznačný, pretože symptomatickí pacienti s SMA I sa neučia nové zručnosti, ale naopak strácajú už nadobudnuté motorické schopnosti, 50% pacientov s diagnózou SMA I do prvého roku veku vyžaduje dychovú podporu alebo umiera (Haberlová, 2018).

Dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia CHERISH bola s pacientmi s SMA typu II. Aj táto štúdia dokázala v porovnaní s placebo signifikantné zlepšenie motoriky meranej rozšírenou škálou HFMS+13 (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) (Main et al., 2003).

Štúdia NURTURE sa zameriavala na pre-symptomatických pacientov. Po 2,5 rokoch liečby nevyžadoval žiadny pacient dychovú podporu a 6 pacientov (z dvadsiatich) samostatne chodilo, čím štúdia jasne ukázala, aké významné bolo včasné podávanie v bezpríznakovom období (Haberlová, 2018).

Nusinersen a farmakokinetické vlastnosti

Priemerný terminálny polčas eliminácie lieku z likvoru sa odhaduje na 135 až 177 dní, pričom za primárnu cestu eliminácie sa predpokladá vylučovanie močom. Populačné analýzy neodhalili žiadnu zjavnú koreláciu medzi klinickými biochemickými pečeňovými a obličkovými markermi a variabilitou medzi jednotlivými pacientmi. Intratekálna injekcia nusinersenu umožňuje plnú distribúciu do cieľových CNS (centrálne nervová sústava) tkanív. Priemerné minimálne koncentrácie lieku v likvore sa po viacnásobných nasycovacích a udržiavacích dávkach zvýšili 1,4 – až 3-násobne a ustálený stav sa dosiahol v priebehu 24 mesiacov. Intratekálne podaný nusinersen sa významne distribuuje v CNS, dosahuje terapeutické hladiny v cieľových tkanivách miechy, metabolizuje sa pomaly hydrolýzou. Prítomnosť sa preukázala aj v neurónoch a iných typoch buniek miechy, v mozgu a v periférnych tkanivách, ako sú kostrové svaly, pečeň a obličky.

Medzi najčastejšie udávané nežiaduce účinky patrí bolesť hlavy, chrbta a vracanie súvisiace s aplikáciou lieku. Z laboratórnych ukazovateľov boli hlásené zmeny v koagulačných parametroch a vznik septickej aj aseptickej meningitídy (SPC nusinersen, 2017).

Nusinersen a indikačné kritériá pre SR

Liečbu nusinersenom môže na Slovensku indikovať neurológ z troch pracovísk: Klinika detskej neurológie LF UK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave, II. detská klinika SZU v Detskej fakultnej nemocnici v Banskej Bystrici a Oddelenie detskej neurológie Detskej Fakultnej Nemocnice Košice. Hradená liečba pre jednotlivé typy podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne podľa indikačných kritérií kategorizačnej komisie Ministerstva zdravotníctva (MZ) SR z januára 2018.

Pre **SMA typ I** je nevyhnutný nástup prvých príznakov do 6. mesiaca veku a geneticky potvrdená diagnóza 5q SMA (homozygotná delécia či heterozygotná delécia alebo bodová mutácia génu SMN1) s prítomnosťou najmenej 2 kópií SMN2 génu, pričom pacient nemá symptómy SMA v 1. týždni veku (klasifikované ako SMA 0), pacient nie je respiračne deprivovaný viac ako 16 hodín počas dňa, viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní je bez prítomnosti simultánnej infekcie. Ďalšia liečba nie je hradená, ak po 5. dávke, medzi 8. a 9. mesiacom liečby, nie je preukázané zlepšenie v bodovom skóre CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) alebo HINE testov alebo má zhoršený stav výživy, prípadne zhoršené respiračné funkcie.

U pacientov s **SMA typ II** je výskyt prvých príznakov do 18. mesiaca veku. Je potrebné získanie viac ako 10 bodov a menej ako 54 bodov v škále HFMSE+13, diagnóza je geneticky potvrdená – 5q SMA (homozygotná delécia či heterozygotná delécia alebo bodová mutácia génu SMN1) s prítomnosťou najmenej 3 kópií SMN2 génu. Ďalšia liečba nie je hradená, ak sa u pacientov po 12 mesiacoch liečby nepreukáže zlepšenie v bodovom skóre HFMSE+13 testu v porovnaní so stavom pred liečbou alebo nie je preukázané zlepšenie v bodovom skóre v CHOP INTEND alebo HINE, alebo majú zhoršený stav výživy alebo zhoršené respiračné funkcie, ktoré sa hodnotia podľa závislosti od ventilácie počas dňa, a ak je pacient respiračne deprivovaný viac ako 16 hodín počas dňa a viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní je bez prítomnosti simultánnej infekcie.

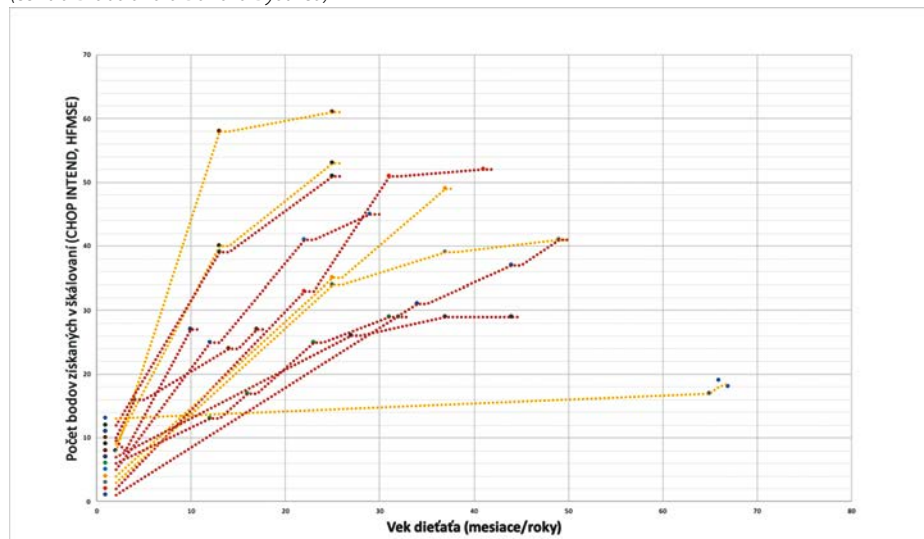
INZERCE

Tab. 2. SMA pacienti z centra na Klinike detskej neurológie v Bratislave, sledovanie vyhodnotenia škálovania a motorickej schopnosti

	Typ SMA	Pred liečbou	Motorické schopnosti	Posledné škálovanie (20–22 mesiacov liečby)	Motorické schopnosti	Počet dávok
1	typ I	06/2018 – 31 bb (CHOP)	pasívne leží, pretočí sa na bok	09/2020 – 41 bb (CHOP)	posadený sedí	10
2	typ I	06/2018 – 33 bb (CHOP)	pasívne leží, pretočí sa na bok	01/2020 – 53 bb (CHOP)	samostatne sedí	10
3	typ I	09/2018 – 25 bb (CHOP)	pasívne leží	02/2020 – 45 bb (CHOP)	pretočí sa na brucho	9
4	typ I	05/2018 – 13 bb (CHOP)	pasívne leží, ventilovaný	09/2020 – 34 bb (CHOP)	odpojený od ventilácie	12
5	typ I	11/2018 – 26 bb (CHOP)	pasívne leží, pretočí sa na bok	04/2020 – 29 bb (CHOP)	pasívne leží, pretočí sa na bok	9
6	typ I	04/2019 – 16 bb (CHOP)	pasívne leží	05/2020 – 27 bb (CHOP)	pasívne leží, pretočí sa na bok	6
7	typ I	10/2019 – 8 bb (CHOP)	pasívne leží	06/2020 – 27 bb (CHOP)	pasívne leží, pretočí sa na bok	5
8	typ II	05/2018 – 34 bb (CHOP)	pretočí sa na brucho, posadený sedí	10/2020 – 41 bb (CHOP)	stabilne sedí	9
9	typ II	05/2018 – 35 bb (CHOP)	pretočí sa na brucho, posadený sedí	10/2020 – 18 bb (HFMSE)	štvornožkuje, stojí a chodí s oporou	10
10	typ II	08/2018 – 17 bb (HFMSE)	pretočí sa na brucho, posadený sedí	05/2020 – 18 bb (HFMSE)	stabilný a samostatný sed	10
11	typ II	11/2018 – 58 bb (CHOP)	samostatne sedí	10/2020 – 63 bb (CHOP)	stojí a chodí s oporou	9
12	typ II	01/2019 – 39 bb (CHOP)	pretočí sa na bok, posadený sedí	01/2020 – 51 bb (CHOP)	posadený sedí	8
13	typ II	04/2019 – 40 bb (CHOP)	pretočí sa na bok	09/2020 – 57 bb (CHOP)	pretočí sa na brucho, posadený sedí	8
14	typ IIIa	05/2020 – 23 bb (HFMSE)	chôdza s pomocou bariel	-	-	5
15	typ IIIa	05/2020 – 31 bb (HFMSE)	sedí, používa vozík	-	-	4

CHOP – škála CHOP IINTEND, HFMSE škála; bb – bodové ohodnotenie

Obr. 2. Grafické znázornenie pacientov SMA I a SMA II podľa bodového vyhodnotenia v priebehu liečby (centrá Bratislava a Banská Bystrica)



U pacientov s **SMA typ IIIa** je vek vzniku pred 3. rokom, indikácia je podobná ako pre typ SMA II, zmena je v sledovaných testoch, používa sa tiež test RULM a test 6-minútovej chôdze (Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Rozhodnutie 2018).

Situácia a možnosti liečby na Slovensku

Liečba nusinersenom na Slovenku začala v auguste 2018. Niekoľko pacientov bolo cez „early access“ program spoločnosti Biogen liečených individuálne v Belgicku ešte pred oficiálnym uvedením lieku na slovenský trh a následne prešla liečba do jednotlivých centier. Do augusta 2020 bolo na liečbe 43 pacientov z celkového počtu 65 diagnostikovaných žijúcich (neliečení pacienti nesplnili indikač-

né kritériá). Efektivita liečby sa posudzovala podľa bodového vyhodnotenia motorickej škály, hodnotením stavu ventilácie (ventilačná podpora daná počtom hodín za 24 hodín) a pohybových schopností. Pre deti s SMA I a II je najvhodnejšia škála CHOP IINTEND, u chodiacich pacientov s typom SMA II a III sa používa škála HFMSE a test 6-minútovej chôdze.

Na obrázku 2 a tabuľke 2 uvádzame jednotlivé prípady liečených detí s SMA, ich bodové skóre pred liečbou a po 20–22 mesiacoch liečby, počet podaných dávok a aj zlepšenie motorických schopností. Vidíme zlepšenie bodového skóre: pri SMA I najviac o 20 a najmenej o 3 body, pri SMA II najviac o 14 a najmenej o 2 body. V motorických schopnostiach hodnotených pred liečbou

a po 22 mesiacoch sú pre SMA I najlepšie výsledky odpojenie od ventilácie, pretáčanie, stabilný sed a pre SMA typ II samostatný sed, lezenie a chôdza.

Celkovo je na Slovenku liečených 9 detí s SMA typ I, 25 s typom SMA II a 9 je pacientov s typom SMA IIIa (z toho 4 pacienti sú už v dospelom veku nad 19 rokov). Všetky liečené deti, až na jedno dievčatko, boli symptomatické. Siedmi mali ventilačnú podporu, z toho štyria pacienti neinvazívnu. Neliečených je 22 pacientov. Dôvody nepodania liečby sú invazívna ventilačná podpora v trvaní 24 hodín, závažné motorické postihnutie, skolióza s nemožnosťou podať liečivo intratekálne alebo rozhodnutie rodičov s ohľadom na ťažký zdravotný stav (tabuľka 3).

V Banskej Bystrici liečia prvé presymptomatické dievčatko s typom SMA II, ktoré zachytili po narodení pre pozitívnu rodinnú anamnézu (dva starší súrodenci v dlhodobom sledovaní). Pacientka bola liečená od 7. mesiaca s veľmi dobrým efektom, samostatne chodí a dosahuje v škálach normálne bodové hodnoty (obrázok 3), čo je dôkazom dobrého efektu liečby vo včasnom, najlepšie v presymptomatickom období.

Tab. 3. Celkový počet pacientov s ochorením SMA sledovaných a liečených v jednotlivých centrách

Typ SMA	Počet pacientov	Počet pacientov liečených nusinersenom
Typ I	23	9
Typ II	33	25
Typ IIIa	9	9
Celkový počet	65	43

Obr. 3. A: presymptomatická pacientka SMA typ II a symptomatickí neličení starší súrodenci; B: pacient s SMA II na liečbe, ktorá začala už pri rozvinutom ochorení



Pacienti liečbu doteraz celkovo veľmi dobre znášali. Problémy sme mali pri intratekálnom podávaní u detí s pokročilou skoliózou – v jednom prípade bol implantovaný intratekálny katéter a v druhom prípade sa pri operácii skoliózy vytvorilo pre potreby liečby laminotomické okien-

ko s titánovým značením. Liečba bola podávaná v spolupráci s intervenčným rádiológom pod CT (počítačová tomografia) kontrolou. Počas podávania vo sme všetkých centrách zaznamenali tri izolované príhody, ktoré sme vyhodnotili ako komplikácie: postpunkčný syndróm, sínusová tachykardia bez nutnosti následnej liečby a izolovaná zmena v hemokoagulačných parametroch so spontánnou úpravou (pokles INR).

Po zavedení liečby nusinersenom sme za dvojročné obdobie získali určité skúsenosti a vnímame niektoré výzvy. Prvou je možnosť liečiť pacientov so vznikom ochorenia po 3. roku veku, teda typ IIIb, c, ktoré nie sú do indikácie zaradené, ale môžu z liečby výrazne profitovať. Druhou výzvou sú v indikačnom obmedzení presne určené motorické škály pre daný vek, čo nemusí vyhovovať pri správnom zaradení a vyhodnotení efektu liečby. Lepšou sa ukazuje voľba hodnotiacej škály podľa stavu motorických schopností pacienta. Poslednou výzvou pre nás je zaručiť plynulý prechod detských pacientov do starostlivosti pre dospelých.

Záver

Dieťa s podozrením na ochorenie SMA, najčastejšie z ambulancie detského neurológa, ale tiež pediatra či neonatológa, vyšetríme geneticky (výsledok je možné získať do 7–10 dní). Po genetickom potvrdení ochorenia s údajom o počte kópií je pacient odoslaný podľa miesta bydliska do príslušného centra, kde sa počas hospitalizácie komplexne vyšetrí – vyhodnotí sa jeho aktuálny stav, ventilačné a motorické schopnosti (pomocou motorických škál) – a po získaní súhlasu od príslušnej zdravotnej poisťovne je u neho možné okamžite začať liečbu. Potvrdenie diagnózy na genetickej úrovni pre typ SMA I je urgentná situácia, keďže dieťa je ohrozené ventilačným zlyhaním. Z tohto dôvodu je pre nás významná otázka novorodeneckého skriningu, ktorá by situáciu mohla riešiť bez zbytočného zdržania. Spolu so Skriningovým centrom novorodencov v Banskej Bystrici pripravujeme

pilotný projekt, v ktorom by bola diagnostika možná formou novorodeneckého skriningu.

Príchodom nusinersenu sa zlepšil aj manažment symptomatickej liečby pacientov s SMA. Zameriava sa okrem iného na tri základné zložky: pľúcnu, rehabilitačnú a ortopedickú starostlivosť. Najvýraznejšie pokroky zaznamenala včasná pľúcna starostlivosť. Sledovanie SMA pacienta zahŕňa pravidelné monitorovanie klinického stavu, krvných plynov a v prípade podozrenia na nočnú hypoventiláciu indikáciu polysomnografie. Cieľom tohto aktívneho prístupu je skorá indikácia neinvazívnej pľúcnej ventilácie na zachovanie čo najlepšej ventilačnej kondície a aktivity dieťaťa počas dňa a zabránenie deformitám hrudníka. Na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest máme k dispozícii techniky dychovej rehabilitácie a prístrojovú podporu vo forme tzv. kašľového asistenta (Finkel, 2017). Pravidelná rehabilitácia všetkých SMA pacientov umožňuje do istej miery ovplyvniť progresiu ochorenia a cielene predchádzať vzniku kontraktúr, progresii skoliózy a u starších detí aj excesívnemu prírastku na hmotnosti (Mercuri, 2017). Význam majú techniky zamerané na strečing, polohovanie s využitím ortézu a program cvičenia s fyzioterapeutom zaškoleným na rehabilitáciu nervovosvalových ochorení. V prípade nedostatočnej intervencie pri liečbe skoliózy dochádza u pacientov k významným deformitám hrudníka a vzniku reštrikčnej ventilačnej poruchy. Operačná liečba pacientov sa odporúča od 4. roku veku. Ďalším problémom u SMA pacientov sú často pozorované fraktúry, ktoré vznikajú v dôsledku kombinácie nízkych sérových hladín vitamínu D a rozvíjajúcej sa osteoporózy (Mercuri, 2017).

Liečba a správny manažment SMA pacientov mení zásadne prirodzený priebeh ochorenia. Z poruchy s fatálnym alebo zväčša ťažko invalidizujúcim priebehom sa tak stáva liečiteľné ochorenie, pri ktorom pozorujeme pri včasnom aktívnom liečebnom prístupe výrazné zlepšenie.

LITERATÚRA

1. Andrews JA, Miller TM, Vijayakumar V, Stoltz R, James JK, Meng L, Wolff AA, Malik FI. CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle Nerve* 2018; 57(5): 729–734.
2. Arnold WD, Kassir D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: dia-

gnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; 51(2):157–167.

3. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 71.
4. Dangoulouff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Ear-

ly Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 1153–1161.

5. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2017; 17: 955–962.

6. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci* 2009; 32(11): 591–601.
7. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3): 197–207.
8. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková P, Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Neurol. praxi* 2016; 17(6): 349–353.
9. Haberlová J. Nové možnosti léčby vrozených neuromuskulárních onemocnění v dětském věku. *Neurol. praxi* 2018; 19(2): 108–113.
10. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Rozhodnutie. Bratislava 2. 5. 2018. [online]. Available from: <<http://kategorizacia.mzsr.sk/file:///C:/Users/Miriam/AppData/Local/Temp/S06174-2018-OKC-12920.pdf>>.
11. SPC Nusinersen. 21/06/2017. [online]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_sk.pdf>.
12. Goyal N, Narayanaswami P. Making sense of antisense oligonucleotides: a narrative review. *Muscle Nerve*. 2018; 57(3): 356–370.
13. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33(4): 831–46.
14. Long KK, O'Shea KM, Khairallah RJ, Howell K, Paushkin S, Chen KS, Cote SM, Webster MT, Stains JP, Treece E, Buckler A, Donovan A. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Hum Mol Genet* 2019; 28(7): 1076–1089.
15. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7(4): 155–159.
16. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2): 103–115.
17. Neil EE, Bisaccia EK. Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019; 24(3): 194–203.
18. Ross F, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *NeoReviews* 2019; 20(8): e437–e451.
19. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, Jones CC, Cook SF, Lochmuller H. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *Journal of Neurology* 2017; 264(7): 1465–1473.