

# Iskustva u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom u Hrvatskoj – pozitivni rezultati praćenja iz nacionalnog registra i novi izazovi\*

Nina Barišić<sup>1,2</sup>, Vana Vukić<sup>1</sup>, Ivan Lehman<sup>1,2</sup>, Milivoj Novak<sup>1,2</sup>, Tomislav Đapić<sup>2,3</sup>,  
Jadranka Sertić<sup>2,5</sup>, Katarina Bošnjak Nađ<sup>4</sup>, Ivana Kern<sup>2,3</sup>, Boris Najdanović<sup>4</sup>, Lana Omerza<sup>1</sup>,  
Duje Braovac<sup>1</sup>, Dorotea Bartoniček<sup>1</sup>, Daniel Turudić<sup>1</sup>, Josipa Tomas<sup>1</sup>

*Spinalna mišićna atrofija je autosomno recesivna, progresivna degenerativna bolest uzrokovana mutacijom gena SMN1 (survival of motor neuron 1) na kromosomu 5q. Djelotvorno zbrinjavanje bolesnika i utjecaj standardiziranog terapijskog pristupa radi postizanja kakvoće života zahtijeva multidisciplinski terapijski pristup i koordinaciju velikog broja stručnjaka - užih specijalista. Rana primjena neinvazivne ventilacije i aparata za potpomognuto iskašljavanje te ortopedski pristup rješavanju skolioze značajno povoljno utječu na prirodni tijek bolesti. Uspješan ishod terapijskih postupaka započinje ranom primjenom modificirajuće genetičke i genske terapije. Protusmjerni oligonukleotid nusinersen i mala molekula (risdiplam) usmjereni su na uključivanje egzona 7 u SMN2 mRNK te stvaranja stabilnog i funkcionalnog proteina, a genska terapija (onasemnogen abeparvovec) nadomjesna je terapija mutiranog gena SMN1. Rezultati primjene nusinersena upućuju na to da je napredak na testovima motoričkih funkcija najznačajniji u prvih 6 - 12 mjeseci primjene, osobito za spinalnu mišićnu atrofiju tip 1, uz dobru podnošljivost s malim brojem nuspojava. Rana primjena modificirajuće terapije spinalne mišićne atrofije, ponajprije u tipu 1, povezana je s promjenom prirodnog tijeka i ishoda bolesti u smislu zaustavljanja njene progresije i napretka u razvoju. Zasad nema međunarodno prihvaćenih kriterija za uključivanje bolesnika u gensku i genetičku terapiju prema tipovima, dobi, trajanju bolesti i ovisnosti o trajnoj mehaničkoj ventilaciji. Potrebna su dodatna ispitivanja radi procjene učinkovitosti terapije temeljem procjene motoričkih funkcija i stupnjeva motoričkog razvoja, terapijskog „prozora“, procjene ishoda pomoću biomarkera bolesti, trajanja liječenja, doze lijeka, nuspojava vezanih za dugotrajnu primjenu i ishoda terapije, ponajprije učinka na poremećaje ventilacije i gutanja, učinka na razvoj skolioze, kognitivnog razvoja te rasta i autonomnih funkcija te procjene objektivnosti ljestvica za procjenu motoričkih funkcija.*

*Zaključak. Rano prepoznavanje kliničkih znakova, novorođenački probir i rana genetička dijagnoza, primjena ciljane terapije koja modificira tijek bolesti, redovito multidisciplinsko timsko praćenje i liječenje poremećaja disanja, ortopedskih i gastroenteroloških*

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup> Referentni centar za pedijatrijske neuromuskularne bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

<sup>3</sup> Klinika za ortopediju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup> Specijalna bolnica za zaštitu djece neurorazvojnim i motoričkim smetnjama

<sup>5</sup> Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

\* Rad nije sponzoriran i predstavlja stav struke i Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a

## Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med., KBC Zagreb, Kišpatičeva ulica 12, 10000 Zagreb, e-mail adresa: barisic.nina@gmail.com

Primljeno/Received: 24. 11. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 22. 12. 2020.

komplikacija bolesti, kao i rani početak tranzicijskog razdoblja neizostavan su dio skrbi o bolesnicima sa spinalnom mišićnom atrofijom. Radi unapređenja zbrinjavanja i njege bolesnika, kao i standardizacije skrbi o njima značajna je kontinuirana evaluacija kriterija za uključivanje i prekid modificirajuće terapije te individualni pristup svakom bolesniku i poticanje osnivanja i redovitog obnavljanja registra bolesnika s neuromuskularnim bolestima s podacima vezanim za ishod liječenja na nacionalnoj razini i u različitim zemljama širom svijeta, te njihovo međusobno povezivanje i suradnja.

**Ključne riječi:** MIŠIĆNA ATROFIJA, SPINALNA - DIJAGNOZA, TERAPIJA, GENETIKA; STANDARDI

Spinalna mišićna atrofija (SMA) (proksimalna, infantilna) najčešća je nasljedna degenerativna bolest donjeg motoneurona. Uzrokovana je mutacijom gena za preživljavanje motoneurona (*SMN1*) na kromosomu 5q11.2-q13.3. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Učestalost u populaciji iznosi 1: 6 000 - 10 000, za Europu incidencija u prosjeku iznosi 1:11 000 (1). U Hrvatskom registru za neuromuskularne bolesti u djece ukupno je 42-je bolesnika: njih 17-ero je s tipom I., 16-ero ih je s tipom II. i devetero s tipom III. Osmero ih je na trajnoj mehaničkoj ventilaciji do dobi od 18 godina s tipom I. i 26-ero bolesnika bez trajne mehaničke ventilacije, od toga ih je osmero sa SMA-om tip I., osmero ih je s tipom II. i 12-ero s tipom III. Učestalost prenositelja bolesti, tzv. zdravih heterozigota, u populaciji je 1:50 - 70.

## KLINIČKA SLIKA

Klinički su primarno izražene slabost i hipotonija trupa i proksimalnih mišića udova, koja je u bolesnika s tipom 0 i 1 prisutna već intrauterino i očituje se oskudnim pokretima fetusa. Razlikuju se pet tipova bolesti.

Tip 0 se očituje već pri rođenju izrazitom hipotonijom, respiratornom insuficijencijom i smrtnim ishodom u prvih nekoliko dana života ako se ne primijeni mehanička ventilacija. SMA tip I. (a,b,c) (Werdnig-Hoffmanova bolest) očituje se u prvih šest mjeseci života, uz fascikulacije jezika, tih i slab plač, generaliziranu hipotoniju, oskudnu spontanu motoriku, odsutne tetivne reflekse, jasnu atrofiju mišića, otežanim sisanjem i gutanjem te smrtnim ishodom u prirodnom tijeku bolesti, najčešće unutar prve dvije godine života. SMA tip I. je do 2017. godine, kad je odobrena terapija nusinersenom, bila najčešći uzrok dojenačke smrti od autosomno recesivno nasljednih bolesti. Učestalost tipa I. u raznim studijama iznosi do 50% od ukupnog broja SMA-a uzrokovanih mutacijom gena *SMN1* (2, 3). Kardiološke komplikacije mogu se očitovati u teških oblika SMA-a I. već u novorođenačkoj dobi, osobito u vidu bradikardije, što upućuje na izrazitu autonomnu disfunkciju, ali i na poremećaje razvoja srca: hipoplastično lijevo srce, atrijalni i ventrikularni septalni defekt te kardiomiopatija. Nerijetko su to bolesnici s jednom kopijom gena *SMN2*.

Spinalna mišićna atrofija tip II. očituje se od 7. - 17. mjeseca života. U bolesnika se pojavljuje fini tremor kao odraz mišićne slabosti gornjih ekstremiteta, djeca usvoje sposobnost samostalnog sjedenja, ali nikad ne prohodaju samostalno, no u načelu nemaju teškoće sisanja, gutanja ili disanja, a životni vijek im nije reduciran u toj mjeri kao u bolesnika s tipom I. Kasnije dolazi do razvoja klinički značajne skolioze i teškog invaliditeta te su djeca ovisna o kretanju u invalidskim kolicima. U tipu III. a (Kugelberg-Welanderov oblik) bolest se očituje nakon 18. mjeseca života, u prosjeku oko treće godine (tip III. a do treće godine, tip III. b poslije treće do 10. godine). Hoda gegajući se, ali samostalno. Očekivani životni vijek je normalan.

Tip IV. pojavljuje se od 10. do 30. godine i klinički se očituje blago izraženom, ali progresivnom mišićnom slabošću.

Pozitivni genetički modifikatori tijeka i prognoze bolesti su ponajprije broj kopija *SMN-a 2* koji je obrnuto proporcionalan težini bolesti, no odnos nije uvijek linearan ni prognostički značajan. Varijanta gena *SMN2* c.859G > C u egzonu 7 uzrokuje blaži fenotip (4, 5).

Plastin (PLS3) u nositelja homozigotne delecije, najčešće djevojčica, uzrok je normalnog fenotipa (6).

Plastin je neovisan o proteinu SMN, a sudjeluje u regulaciji metabolizma kalcija. Negativan utjecaj na fenotip imaju geni *NAIP / BIRC1* (proteinski inhibitor neuralne apoptoze / protein koji sadrži baculovirusna IAP ponavljanja) - u 75% odsutan u bolesnika sa SMA-om tip I. i *SERF-om 1* (protein sličan malom EDRK-u bogatom faktorom) - u 35% bolesnika odsutan u SMA-u tip I. (7, 8).

Prirodni tijek SMA-a I. - IV. je definitivno progresivan: najizrazitije za tip I. ENDEAR je jedina randomizirana placebo kontrolirana studija za bolesnike sa SMA-om tip I. U 41/121 bolesnika koji su bili u skupini placebo, u odnosu na prirodni tijek bolesti nije bilo trajnijeg placebo učinka. U bolesnika sa SMA-om tip I. i 2 kopije gena *SMN2* (u 17/30) s < 25 bodova na ljestivici za procjenu motoričkih funkcija Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) zabilježen je pad broja bodova od 1,07 - 1,32/mjesec, što dokazuje brzu progresiju. Progresija prije drugog mjeseca života je još značajnija (u 8/30), pad broja CHOP bodova je bio 1,71/mjesec.

U bolesnika sa tri kopije *SMN2* s brojem bodova 25 do 35 na CHOP ljestvici progresija je bila umjerenija s padom od 0,03 /mjesec (intermedijarna progresija). U bolesnika sa četiri kopije *SMN2* i s procjenom CHOP >35 zabilježen je najveći pad od 3,66/mjesec, jer iako je progresija bolesti spora, viši stupnjevi razvoja povezani su s većim/bržim gubitkom (9). Regresija u prirodnom tijeku bolesnika sa SMA-om tip II. i III. bila je 0,5 boda *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) na godinu (10).

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Dijagnoza SMA se postavlja na temelju kliničke slike i nalaza molekularno - genetičke analize (pomoću ciljane analize homozigotne delecije ili sekvenciranjem nedeletiranih egzona) te određivanjem broja kopija gena *SMN1* (amplifikacijom s pomoću metode MLPA - višestrukog umnažanja vezanih sonda). Najčešće (u 95%) je riječ o homozigotnoj deleciji gena *SMN1*, i to egzona 7 i 8 ili samo egzona 7. Izuzetno rijetko je uzrok bolesti homozigotna točkasta mutacija gena *SMN1*. U 2% riječ je o složenoj heterozigotnosti, pri čemu je uz deleciju prisutna i točkasta mutacija, koja se dokazuje sekvenciranjem nedeletiranog egzona (11). U 2% bolesnika mutacija nastaje *de novo*. Genetičkom analizom treba utvrditi status prenositelja koji je zdravi heterozigot za deleciju gena *SMN1*, no nalaz u roditelja može biti normalan ako je posrijedi *de novo* mutacija ili tzv. 2+0 konstelacija, pri čemu su obje kopije na istom kromosomu, s delecijom na drugom kromosomu. Moguće je provesti analizu prenositelja bolesti za oko 400 genskih bolesti.

Gen *SMN2* – genska kopija gena *SMN1*, producira 10-20 % funkcionalno stabilnog proteina cijele duljine za preživljavanje motoneurona zbog tih mutacija (tranzicije C u T), uzrokujući time poremećaj prekrivanja preglasničkog RNK-a (pre-mRNK). Broj kopija *SMN2* sudjeluje u modifikaciji težine spinalne mišićne atrofije, pri čemu bolesnici sa tri i više kopija gena *SMN2* u pravilu imaju blaži oblik bolesti.

Osim za funkciju donjeg motoneurona, protein SMN je značajan i za funkciju neuromuskularne spojnice (NMS) perifernih živaca i za sve ostale organske sustave, uključujući mozak, gušteraču, srce, jetru i slezenu.

Elektromiografija (EMNG) i biopsija mišića nisu indicirane ako je nalaz homozigotne delecije gena *SMN1* pozitivan.

Vrijednosti mišićnih enzima također su normalnih vrijednosti ili umjerenopovišene.

## RANA DIJAGNOSTIKA

Još i danas je u kliničkoj praksi izražena razlika između početka kliničke slike bolesti i postavljanja dijagnoze. Početak

bolesti u bolesnika sa SMA-om I. u prosjeku je u razdoblju 1,2 - 3,0 mjeseca, a dijagnoza se postavlja sa 2,3 - 6 mjeseci. U bolesnika sa SMA-om II. početak bolesti je u prosjeku od 7,5 do 15 mjeseci, a dijagnoza se postavlja sa 11,3 - 13,2 mjeseci. Početak kliničkih znakova SMA-a III. je od 8. do 24. mjeseca, a dijagnoza se postavlja u prosjeku sa 42 mjeseca. U našoj praksi zabilježeno je kašnjenje u postavljanju dijagnoze od sedam godina.

Kašnjenje u postavljanju dijagnoze je najkraće za SMA tip I. i iznosi od 30 do 105 dana (3,6 mjeseci). Za SMA tip II. kašnjenje iznosi do 13,5 mjeseci, a najdulje je za SMA tip III. - čak više od tri godine (43 mjeseca) (12).

No za druge neuromuskularne bolesti, npr. za M. Pompe je čak do 12 godina, a za Duchenneovu mišićnu distrofiju (DMD) do četiri godine.

Za uspjeh liječenja bitna je rana dijagnoza. Ishod liječenja određuje broj kopija *SMN2*, bolesnikova dob i trajanje bolesti prije postavljanja dijagnoze. Za ranu dijagnostiku služi novorođenački probir. On se izvodi iz suhe kap krvi s nekoliko različitih metoda. Metodom PCR određuje se homozigotna delecija egzona 7 i introna 7. DNK masena spektrometrija i MLPA te sekvenciranje egzona određuju broj kopija *SMN1* i *SMN2* i prenositelje. No metode MLPA i PCR ne detektiraju heterozigotnu točkastu mutaciju. Probir za SMA u SAD-u, Njemačkoj, Belgiji i Taiwanu provodi se u kombinaciji s detekcijom teške imunodeficijencije (SCID).

Susrećemo se s pitanjem što je zdravlje i kakva je kakvoća života i je li učinkovitija prevencija ili liječenje (*ex post* intervencije) te koji terapijski pristup treba izabrati i financijski podržati.

Dijagnoza prenositelja omogućuje prenatalnu dijagnostiku i odluku roditelja o eventualno medicinski indiciranom dovršenju trudnoće ili mogućnost preimplantacijske dijagnostike prije *in vitro* fertilizacije (IVF).

U budućnosti postoji mogućnost prenatalnog editiranja patogene mutacije enzimom dobivenim genetičkim inženjeringom (CRISPR-Cas9) radi precizne modifikacije genske pogreške u prekonceptijskoj fazi a) jajnih stanica i spermija (prekonceptijski) i editiranje b) embrija nakon IVF-a (13, 14, 15, 16).

## TERAPIJSKI POSTUPCI

Standardi zbrinjavanja značajno utječu na klinički tijek SMA-a i kakvoću života bolesnika, no njima je potrebna selektivna ciljana i učinkovita terapija.

U liječenju se primjenjuju međunarodno prihvaćeni standardi zbrinjavanja (17, 18, 19, 20). Najznačajniji za bolesnike sa SMA tipom I. i II. su pulmološki pristup i rana primjena

neinvazivne ventilacije (NIV) pozitivnim tlakom na dvije razine, primarno za bolesnike s tipom I. nakon postavljanja dijagnoze, kao i aparati za potpomognuto iskašljavanje, manualna fizioterapija i drenaža dišnih putova, profilaksa respiratornih infekcija primjenom cjepiva te palivizumaba kao i agresivno liječenje respiratornih infekcija. Navedeni postupci značajno utječu na strukturu, tj. na volumen i funkciju prsnoga koša u smislu prevencije respiratornog zatajenja i kolabiranja prsnoga koša.

Palivizumab treba primjenjivati u tijeku prva 24 mjeseca života u sezonama respiratornog sincicijskog virusa (RSV) te svake godine cijepiti protiv gripe nakon dobi od šest mjeseci. Cijepljenje protiv gripe i pneumokoka treba provoditi prema kalendaru cijepljenja i za SMA tip II. U bolesnika sa SMA-om tip I. potrebne su pulsna oksimetrija i kapnografija te polisomnografija, ako postoji i najmanja sumnja na poremećaje ventilacije, tijekom koje se registriju vrijednosti pO<sub>2</sub> (i rjeđe pCO<sub>2</sub>), te je i temelj za primjenu NIV-a.

Potrebno je prilagoditi aparate za insuflaciju/eksuflaciju na 30 - 40 cm H<sub>2</sub>O ili na maksimalno tolerabilne vrijednosti. Rizik za razvoj pneumotoraksa u tijeku primjene aparata za potpomognuto iskašljavanje povećan je u slučaju težih plućnih infekcija i opstrukcije dišnih putova. Aerofagija i dilatacija želuca mogu se smanjiti primjenom nazogastrične sonde (*G-tube venting*). Kontinuiranim pozitivnim tlakom (CPAP) ne smije se služiti pri respiratornom zatajenju, već za održavanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i u slučaju nemogućnosti sinkronizacije s ventilatorom u NIV - modu te ako bolesnik nije u značajnijoj hiperkapniji. CPAP može umoriti bolesnika i onemogućiti odvajanje u slučaju kontinuirane upotrebe >16 h na dan. Za prilagodbu NIV-u sa dva tipa sučelja (maske za nos i za lice) značajno je da je provodi iskusan kliničar. Traheotomija je jedan način na koji se može ventilirati bolesnika kojemu NIV nije dovoljan. To je bitno dogovoriti s bolesnikovom obitelji temeljem kliničkog statusa i prognoze mogućnosti kakvoće života (20, 21, 22).

Inhalacije s bronhodilatatorima smiju se upotrijebiti ako postoji bronhoopstrukcija/sumnja na astmu, a mukolitici (3 i 7% NaCl) i dornaza se ne smiju rabiti dugotrajno, jer smanjuju normalnu gustoću sekreta i povećavaju sekreciju. Glikopirrolat treba primjenjivati oprezno da se izbjegne stvaranje mukoznih čepova.

Za tip II., tj. za SMA bolesnike koji sjede, potrebno je provoditi kontrole oksimetrijom i kasnije u bolesnika starijih od pet godina spirometrijom svakih šest mjeseci te obvezno polisomnografiju i registriranje poremećaja disanja. NIV treba primijeniti u svih simptomatskih bolesnika, no CPAP se, kao i u tipu I., ne smije kontinuirano provoditi. Iste preporuke kao i za tip I. vrijede i za tip II. za aparat za potpomognuto iskašljavanje i za traheostomiju.

U tipu III. smetnje disanja su rijetke, no treba redovito provoditi spirometriju svakih šest mjeseci i svakako nakon četiri godine trajanja bolesti s obzirom na mogućnost njene progresije i poremećaj disanja, a također i polisomnografiju, posebno u nepokretnih bolesnika.

## POSTUPCI U HITNIM STANJIMA

U akutnim stanjima, najčešće respiratornim infekcijama i ostalim hitnim stanjima u pedijatriji i prekirurškoj pripremi te u postoperativnom zbrinjavanju, potrebno je posebnu pozornost usmjeriti na prevenciju gladovanja i omogućiti rehidraciju. Primarno zbrinjavanje usmjereno je na NIV na dvije razine u kućnim uvjetima kao i na monitoring respiratorne funkcije (oksimetri) i aparate za prohodnost dišnih putova (aspiratori). Tijekom transporta i poslije u bolničkim uvjetima treba se služiti opremom kojom raspolaže bolesnik. U zbrinjavanje hitnih stanja bolesnika sa SMA-om trebaju biti uključeni zdravstveni radnici osposobljeni za metode naprednog održavanja života i konzultirani članovi neuromuskularnog tima. Temeljem težine stanja procjenjuje se transport u zdravstvene ustanove određene razine - u teškim infekcijama i pri kompromitranoj ventilaciji indiciran je prijam u tercijarne centre. U bolničkoj ustanovi primarno je pulmološko zbrinjavanje respiratornog poremećaja. Kisik se ne smije rutinski / empirijski primjenjivati bez kapnometrije (monitoringa pCO<sub>2</sub>) ili NIV-a. Primjena kisika se mora smanjiti na najmanju razinu prije odvajanja od respiratora i ne smije se primjenjivati umjesto / ili uz pozitivni tlak ventilacije (CPAP). Nema određenih empirijskih kriterija za obveznu primjenu antibiotika, volumnih ekspandera i sl. Primjena navedenog temelji se na uzroku akutnog stanja. Usporedno je potrebna fizikalna, respiratorna, logopedska i psihoterapija. Potrebno je utvrditi kriterije za otpust bolesnika iz bolnice, temeljem iskustva članova obitelji u bolesnikovu zbrinjavanju i s obzirom na mogućnost izvanbolničkih službi te definirati kriterije za rehospitalizaciju. Za evaluaciju prije anestezije važni su stanje uhranjenosti i nalaz polisomnografije. U tijeku interkurentnih infekcija treba odgoditi elektivne zahvate. Opijatska analgezija postoperativno je rutinski postupak, uz nadzor i primjenu NIV-a (19, 20, 21, 22, 23).

Potrebno je odrediti kriterije, tj. prag za intubaciju, uzevši u obzir smanjenu mobilnost vrata i mandibule, položaja glave te želje bolesnika i obitelji.

## STANDARDI ZBRINJAVANJA BOLESNIKA SA SMA-om

Kontrolu mišićne snage i pokretljivosti u zglobovima potrebno je provoditi svakih šest mjeseci. Funkcijske promjene u tipovima II. i III. su minimalne u tijeku 12 mjeseci praćenja, dok značajna progresija skolioze ili porast tjelesne mase pri-

donose značajnijem pogoršanju. U tipu I. fizikalna terapija uključuje istezanje (*stretching*), ortoze za gornje i donje ekstremitete, udlage, oslonac za glavu i vrat. Također je potrebno održavanje supinacijskog ili sjedećeg položaja pomoću svitaka, invalidskih kolica te sustava za omogućavanje spavanja. Za transport se upotrebljavaju električna kolica i hodalice, oprema prostora s tehnološkim uređajima za adaptaciju te uređaj za praćenje očiju za komunikaciju. Neki bolesnici s tipom I. mogu biti uključeni i u hidroterapiju uz pridržavanje glave i vrata i neprekidan nadzor. Hipoterapija i plivanje su od velikog značenja za bolesnike s tipom II. („sitteri“), a za tip III. (pokretne) su trčanje i vožnja biciklom. Istezanje je značajna vježba u svih tipova.

Drenaža dišnih putova je od izuzetne važnosti, posebice za vrijeme infekcija i perioperativno, kao i radi prevencije infekcija (19 - 23).

U tipu II. glavna je prevencija skolioze i kontraktura. Torakolumbosakralne ortoze te ortoze za držanje vrata izrazito su važne. Stajanje u okvirima za stajanje je značajno za koštanu pregradnju i omogućuje istezanje tetiva donjih ekstremiteta. Kolica se mogu prilagođavati prema bolesnikovim mogućnostima i prije navršene druge godine života.

U tipu II. i III. vježbe su važne za mišićnu snagu, izdržljivost, ravnotežu, aktivnosti u školi, socijalne aktivnosti, a u tipu III. posebno za održavanje pokretnosti. Vježbe mogu biti koncentrične, ekscentrične, aerobne sa i bez otpora.

Invalidska kolica na ručni pogon omogućavaju samostalnost, a u slučaju da se ne mogu pokretati rukama, potrebna su ona na električni pogon ili električni skuteri za veće udaljenosti.

U tipu I. se također može indicirati operativno liječenje skolioze. U tipovima II. i III. potrebno je obaviti rtg kralježnice (u sva smjera) u sjedećem ili stojećem položaju. Ako je Cobbov kut  $> 20^\circ$ , bolesnika treba nadzirati svakih šest mjeseci do postizanja koštane zrelosti, a poslije svake godine te treba primijeniti torakalne ortoze ako je Cobbov kut  $> 20^\circ$ . Kirurško je liječenje indicirano ako je Cobbov kut  $> 50^\circ$  i ako se na godinu povećava za  $10^\circ$ . U toj odluci ulogu ima i kosa zdjelica, hiperkifoza, neravnoteža trupa, uz testove plućne funkcije. Kirurške zahvate treba odgoditi do poslije četvrte godine, a prije 10. godine se postavljaju rastuće šipke i rebra od titana, a poslije 12. godine fuzija kralježaka s dvostrukim šipkama, s ekstenzijom zdjelice ili bez nje. Jedan ili dva kralješka u lumbalnom segmentu trebaju ostati dostupni radi intratekalne (i.t.) primjene nusinersena.

Kontrakture i skolioza su izraženi u svim tipovima SMA-a. Moćna je primjena ortoze za sjedenje, no na kraju je ipak potrebno kirurško liječenje. Skolioza je, nažalost, progresivna i nakon postizanja zrelosti. Nestabilnost prsnoga koša dovodi s vremenom do kolapsa rebara (poput zatvorenog kišobrana).

Zasad ne postoji pristup koji bi spriječio razvoj kolabiranja prsnoga koša u obliku kišobrana i njegovo ispravljanje, a ni sustava za povećanje njegova volumena (19, 20).

Jednostranu ili obostranu nestabilnost kuka treba kirurški liječiti u slučaju jake boli. Kontrakture su rezultat smanjene pokretljivosti i nestabilnosti agonista-antagonista, i mogu uzrokovati bol i onemogućiti funkciju u zglobovima. Kirurško liječenje i postavljanje šipke opravdano je ako je izražena bol i gubitak funkcije u zglobovima koji su u kontrakturi.

U slučaju prijeloma, koji su česti zbog osteoporoze i nedostatka vitamina D, imobilizacija je opravdana ako je bolesnik nepokretan, ali u razdoblju  $> 4$  tjedana dovodi do pogoršanja gubitka mišićne mase i progresije osteoporoze. Ako su bolesnici pokretni, u obzir dolazi kirurško liječenje kao i u slučaju fraktura zdjelice u nepokretnih bolesnika.

Kontrola tjelesne mase i liječenje poremećaja gutanja i disfagije od velikog su značenja. Gastroezofagusni refluks je vrlo čest uz opstipaciju, usporeno pražnjenje crijeva i povraćanje. Poremećaji metabolizma masnih kiselina, sklonost hiperglikemiji i hipoglikemiji, acidozi, hiperlipidemiji te poremećaj diferencijacije gušterače i metabolizma glukoze su česti, uključujući i razvoj dijabetesa melitusa. Utvrđen je poremećaj funkcije mitohondrija u staničnim linijama, te hiperleptinemija u tipovima I-III.

Preporuča se fluoroskopska dijagnostika akta gutanja odmah nakon utvrđene dijagnoze poremećaja gutanja. Kontrakture masetera već od dobi od godinu dana otežavaju peroralno hranjenje. Preporuča se nazogastrična ili nazojunalna sonda te kombinacija s gastrostomom i s Nissenovom fundoplikacijom.

Značajni su hidracija, probiotici, lijekovi koji djeluju na mobilnost crijeva i olakšavaju opstipaciju. Treba izbjegavati gladovanje, jer dovodi do hipoglikemije, acidoze i poremećaja metabolizma masnih kiselina. Studije bolesnika sa SMA-om pokazuju nedostatan unos mikronutrijenata i makronutrijenata, preuhranjenost i meishranjenost, a također i hipometabolizam, ali i hipermetabolizam u 1/3 bolesnika, uz nedostatak vitamina D, E i K, kalcija i folata. Stoga je vrlo značajna uravnotežena prehrana i odgovarajući kalorijski unos.

U tipu II. treba pratiti i nadzirati uhranjenost svakih tri do šest mjeseci, a također ako je ITM  $> 25$ . Česte su poteškoće žvakanja, gutanja, aspiracije hrane i umaranja kod hranjenja. Nedostatak je konsenzusa o upotrebi aminokiselina u prehrani, nema podataka ni dokaza koji podržavaju primjenu sintetskih aminokiselina. Prehrana mora biti prilagođena. U pretjerano uhranjenih postoji opasnost od metaboličkog sindroma. Kod pokretnih bolesnika najveći je rizik od preuhranjenosti, visokog tlaka i dijabetesa.

U vezi s osteoporozom treba redovito obavljati denzitometriju, barem jedan put u dvije godine, uz primjenu vitamina

D ili bisfosfonata prema nalazima. Potrebno je redovito i svakodnevno primjenjivati fizikalnu terapiju. Značajna osteoporoza se u pravilu razvija u svih bolesnika sa SMA-om.

Postoji razlika između palijativnog i interventnog zbrinjavanja. Obitelji djece sa SMA-om smatraju da traheostomija smanjuje kakvoću života na račun njegova produljenja, kojim zapravo produljuju bolesnikovu patnju i povećavaju teret bolesti. Konsenzus za palijativno liječenje nije postignut. Ishod i tijek bolesti se mijenjaju primjenom nove terapije. I dalje će postojati etički problemi i prijepori, potrebni su čvrsti klinički dokazi i dobra klinička prosudba, treba točno odvagati nuspojave i koristi od liječenja te prestati s intervencijama kad bolest napreduje prema terminalnoj fazi. Nejednakost u dostupnosti lijeka i liječenja je neizbježna. Status uhranjenosti i ventilacijske mogućnosti značajne su za odluku o palijativnom ili intervencijskom pristupu liječenju. Potreban je individualni pristup svakom bolesniku, ovisno o dobi, kliničkom statusu, dostupnosti metoda liječenja te potpora okoline. Dulje preživljavanje zahtijeva i brigu o psihičkom i emotivnom zdravlju. Također je potrebno razraditi modele kojima bi se smanjio teret na tercijarnu razinu zbrinjavanja i omogućilo kvalitetnije liječenje u kući ili ustanovama sekundarne razine.

## GENETIČKA I GENSKA TERAPIJA

Neuromuskularne bolesti (NMB) su rijetke i obilježava ih značajan nedostatak etiološke terapije i mogućnosti potpunog izlječenja. Za većinu neurodegenerativnih bolesti terapija je simptomatska ili suportivna, bez mogućnosti učinka na uzrok. Ta je činjenica sve donedavno vrijedila i za SMA. Prirodni tijek bolesti u bolesnika sa SMA-om je temeljito promijenjen zahvaljujući razvoju ciljane terapije.

Cilj etiološke/selektivne terapije je ne samo zaustavljanje progresije bolesti i produljenje života/preživljavanje, već i izlječenje genetičkih NMB-a.

### Definicija genetičke/genske terapije

Modificirajuća terapija omogućuje poboljšanje/napredak u motoričkom razvoju zaustavljanje progresije bolesti i otklanjanje/sprječavanje preuranjenog smrtnog ishoda i potrebe primjene invazivne mehaničke ventilacije - značajno u odnosu na prirodni tijek bolesti. Dugotrajna učinkovitost i posljedice terapije nisu poznate, ograničen je broj publikacija o uspjehu, posebno u kroničnoj primjeni za starije dobne skupine i odrasle.

Prvi lijek koji modificira prirodni tijek SMA-a je protusmjerni oligonukleotid nusinersen/Spinraza, no ne dovodi do izlječenja.

Nusinersen je protusmjerni oligonukleotid (ASO) 2. generacije (2-O-Metoksi-etil-fosfotioat). Intratekalna terapija omogućuje inkluziju egzona 7 u gen *SMN2* djelovanjem na mehanizam prekranja (izrezivanja i spajanja), pri čemu dolazi do povećane produkcije proteina SMN.

SMN je multifunkcijski protein, nalazi se u jezgri, citoplazmi i aksonu te u NMS-u. Nedostatak tog proteina uzrokuje degeneraciju neurona, poglavito prednjeg roga kralježnične moždine, ali i kromatolizu u preostalim neuronima s gubitkom strukture neurona - grubog citoretikuluma i pomakom jezgre prema periferiji, što odgovara posljedicama aksonotomije/aksonotmeze i periferne distalne Walerove degeneracije. Kromatoliza nastaje prije neuronske regeneracije i degeneracije i na granici je neuronske smrti, jer postoji regenerativni potencijal, ali je pitanje je li uopće moguća konverzija kromatolize.

SMN ima ulogu u središnjem živčanom sustavu, ali i u svim drugim organskim sustavima, posebno u gušterači, jetri, srcu, krvnim žilama, mišiću i svim drugim stanicama.

Značajan boljitak u svim studijama sa svim modificirajućim lijekovima i genskom terapijom postiže se ako primjena modificirajuće terapije započne rano, i to za sve tipove, a poglavito za SMA tip I. (najkasnije do šestog mjeseca). Najveći boljitak zamjećuje se ako su bolesnici presimptomski. SMA tip 0 ne smatra se indikacijom za liječenje, iako u literaturi postoje sporadična izvješća o liječenju (24).

U presimptomskih fetusa sa SMA-om tip I. i II. već je prisutna patologija - degeneracija NMS-a, posebno centralnih sinapsi, te poremećaj izgleda - zaokruženi neuroni, lokalizirani na periferiji kralježnične moždine. Restoracija SMN-a u teškim oblicima SMA-a zahtijeva nadoknadu, ne samo centralno (neuroni) već i u perifernim tkivima.

### Nusinersen

Nusinersen modulira preglasnički mRNK povećavajući razinu SMN-a, t ½ je 140 dana. Nusinersen -Spinraza su odobrili FDA 2016. i EMA u lipnju 2017. godine za sve tipove proksimalnog SMA-a. U Hrvatskoj je 2017. odobrena za tip I. (bez trajne mehaničke ventilacije), a 2019. za sve tipove (SMA tip I. - IV.) i za bolesnike na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (IMV).

Učinak liječenja ponajprije ovisi o bolesnikovoj dobi u vrijeme prve primjene, trajanju bolesti prije primjene i broju kopija *SMN2*.

Nusinersen se vezuje na intronski utišavač/supresor prekranja i omogućuje produkciju oko 90% funkcionalnog proteina. Nusinersen (ASO od 10-34 kb) povećava razinu proteina SMN 2-6 puta. Prema rezultatima kliničkih ispitivanja omogućuje preživljavanje u više od 60% bolesnika, za razli-

ku od prirodnog tijeka bolesti u kojem u više od 80% slijedi smrtni ishod u drugoj godini života. U tijeku kliničkog ispitivanja Spinraze za bolesnike sa SMA-om tip I. zabilježen je smrtni ishod u njih 16%, a u 23% djece bila je indicirana primjena mehaničke ventilacije. CHOP je ljestvica za evaluaciju minimalne razine motornih funkcija u odnosu na HINE, test koji zahtijeva značajniji motorički stupanj razvoja u bolesnika sa SMA-om tip I.

Učinkovitost nusinersena potvrđena je u ENDEAR studiji u koju je uključeno 121 dijete, od kojih 80-ero na terapiji nusinersenom. Značajno je što je ranije započeta terapija u mlađih od 13,4 tjedana na njenom početku, rezultirala boljim ishodom bez potrebe za MV-om (77%) u odnosu na 31% (> 13,4 tjedana na početku terapije). Motorički ishod (HINE 2) bio je povoljniji u 93% mlađih od 13,1 tjedana (na početku liječenja) u odnosu na 45% starijih, usvojili su sposobnost samostalnog sjedenja u 60% nakon osam mjeseci u odnosu na 31% s kasnijim početkom. U *Cherish* studiji 64% ispitanika na početku liječenja je bilo mlađe od šest godina. Prosjek HFMS-a bilo je povećanje od osam bodova ako su mlađi od 3,5 godine, odnosno 3,4 boda ako su stariji.

U prirodnom tijeku bolesti dojenčad sa SMA-om I. rijetko postiže vrijednost do 30 bodova, u prosjeku maksimalno 10.

Oporavak prema mišljenju roditelja katkad je tek minimalan pomak u odnosu na objektivnu procjenu ljestvicama. Ipak 94% djece pokazuje napredak. Značajno poboljšanje motorike registrirano je u 40% bolesnika liječenih nusinersenom, od kojih je 8% bilo u mogućnosti samostalno sjediti, a 1% je moglo stajati, dok je u svih bolesnika liječenih placeboom uslijedilo pogoršanje motorike i mišićne snage. Potrebna su dodatna klinička ispitivanja radi procjene djelotvornosti u ostalim tipovima SMA-a. Tijekom liječenja nusinersenom i.t. dolazi do oporavka motoričkih funkcija, ponajprije mišića udova, no izostaje značajniji povoljan učinak na dišni i probavni sustav, tj. na poremećaje disanja teisanja i gutanja. Naime, i bolesnici koji nisu bili priključeni na NIV prije terapije nusinersenom, tijekom nje manifestiraju u manjem postotku poremećaje disanja, pa se priključuju na NIV ili na mehaničku ventilaciju. Tijekom primjene Spinraze u 6% djece učinjena je traheostoma, a u jednog djeteta nije bilo više potrebe za NIV-om (25, 26). Bolesnici s izraženim poremećajima gutanja se ne oporavljaju, i dalje su ovisni o sondi ili je indiciran PEG (perkutana gastrostoma) (27). Nusinersen produljuje život bolesnicima na trajnoj mehaničkoj ventilaciji i dovodi do poboljšanja motorike, ali bez učinka na ventilaciju, tj. na dišni sustav (25, 28).

U bolesnika na mehaničkoj ventilaciji/traheostomi početna je vrijednost na CHOP ljestvici bila 9 bodova, a porast za 5+/-7 nakon šest mjeseci terapije. Prema rezultatima ishoda primjene nusinersena (Spinraze) u Hrvatskoj od 8-ero bolesnika sa SMA-om tip I. koji nisu na IMV-u, šestero ih je nakon

12-14 mjeseci terapije na peroralnoj prehrani bez nazogastrične sonde uz prosjek broja bodova od 37 na CHOP ljestvici, a bolesnici na terapiji sondom ili PEG-om u prosjeku imaju 12 bodova. Svi bolesnici na IMV-u su na prehrani PEG-om ili nazogastričnom sondom, osim jednog bolesnika s tipom II.

Presimptomski bolesnici sa SMA-om tip I. liječeni prije šest tjedana života: nakon 12 - 34 mjeseci terapije (prosjek 26 mjeseci) sjede samostalno (100%), hodaju uz pomoć (88%), hodaju samostalno (77%) u dobi od 18 mjeseci. Valja naglasiti da se oporavak u prirodnom tijeku bolesti ne očekuje.

Nuspojave mogu izazvati teške posljedice (smrtni ishod ili produljenje liječenja u ustanovi), zatim pneumonije i druge respiratorne infekcije, koje su zapravo tipične za prirodni tijek SMA-a tip I., kao i hipoglikemije, akutno respiratorno zatajenje, dok su vrlo rijetke nuspojave epi napadaji i neutropenija. Zbog nedovoljnog kliničkog iskustva u primjeni lijeka, zasad u literaturi nema čvrstih specifičnih kriterija za uključivanje bolesnika s pojedinim tipovima SMA-a u liječenje Spinrazom kao ni kriterija za isključivanje u tijeku liječenja. Naime, postupak za odobrenje lijeka od strane EMA-a i FDA-a bio je ubrzan.

U bolesnika sa spondilodezom ili uznapređovalom skoliozom za i.t. primjenu nusinersena potrebna je suradnja s intervencijskim radiologom. Uz to valja razmotriti moguće ortopedske komplikacije, odnosno eventualne naknadne zahvate poput laminektomije koja bi omogućila i.t. primjenu nakon spondilodeze.

Dosad su klinička ispitivanja provedena u djece s tipom I., II. i III. do dobi od 15 godina, no potrebna su dodatna klinička ispitivanja u starijim dobnim skupinama. Isto tako treba ispitati prilagodbu doze u različitim dobnim skupinama (25, 26). Dosadašnja ispitivanja upućuju na značenje terapijskog prozora, posebno ona provedena na eksperimentalnim modelima, te na činjenicu da je rana primjena terapije značajna za postizanje povoljnog ishoda liječenja (29). Primjena Spinraze u odraslih bolesnika prema literaturi je također povezana sa zaustavljanjem progresije i boljitkom motoričke funkcije, ali potrebna su dodatna klinička ispitivanja i publikacije (30).

Treba procijeniti potrebno trajanje terapije nusinersenom, napose i zato što je lijek vrlo skup i što ga moraju razmatrati osiguravajuća društva ministarstava i farmaceutske industrije. U perspektivi ASO - nusinersen je vrlo vrijedan koncept i za druge nasljedne bolesti poput hereditarne amiotrofične lateralne skleroze i Huntingtonove bolesti. Problematika nusinersena vezana je i za etičke konflikte. Pravo na terapiju trebaju imati svi bolesnici i u tome prema pravnim propisima treba postići jednakost u pristupu (31).

## REGISTAR

Praćenje bolesnika sa SMA-om tip I. – III. u Hrvatskoj, uključujući i rezultate liječenja, provodi se u okviru nacionalnog registra koji je dio TREAT NMD-a (*Translational Research Europe: assessment and treatment of rare inherited neuromuscular disease*) međunarodnog registra od 2012. godine.

Ukupan broj pedijatrijskih bolesnika sa SMA-om u hrvatskom registru je 42 (Tablica 1).

TABLICA 1. Podatci iz Hrvatskog registra pedijatrijskih bolesnika sa SMA-om

Demografske karakteristike bolesnika sa SMA-om I. dijagnoza	
Broj bolesnika	42
	SMA I 17
	SMA II 16
	SMA III 9
Dob početka kliničkih znakova	SMA I 2,35 mj (1 mj - 5mj)
	SMA II 10,68 mj (3 mj - 4god)
	SMA III 3,2 god (2 mj - 10 god)
Dob postavljanja dijagnoze	SMA I 3,6 mj (1 mj - 7 mj)
	SMA II 17,7 mj (11 mj - 3.5 god)
	SMA III 5,9 god (3 mj - 14 god)

TREAT NMD "network of excellence" međunarodni je registar za neuromuskularne bolesti. Ciljevi registara rijetkih bolesti su: omogućiti doseganje jednakih razina zbrinjavanja za sve bolesnike s NMB-om u cijelom svijetu, olakšati njihovo regrutiranje u klinička ispitivanja i poticati istraživanja novih terapijskih pristupa za NMB. Nacionalni registri su značajan izvor podataka za SMA bolesnike. Temeljem registra provedena je organizacija i primjena nusinersena, što je uključivalo pozivanje bolesnika prema podacima Nacionalnog registra u Referentni centar za NMB. Centralizacija primjene posebno skupe terapije temeljem ispunjenih kriterija omogućuje objektivnu evaluaciju kliničkog statusa, procjenu testovima za motoričku funkciju (CHOP; HFMS) te procjenu respiratornih parametara.

Prije primjene obavlja se analiza krvi: KKS, biokemija, koagulogram i urin, a na dan primjene prethodno se obavlja premedikacija: sedacija midazolamom intramuskularno (i.m.) i diazepamom rektalno te analgezija paracetamolom.

## REZULTATI PRIMJENE NUSINERSENA

U tijeku 1. godine bolesnici trebaju primiti šest doza (12 mg nusinersena u 5 mL otopine) (1., 14., 28. i 64. dan te potom svaka četiri mjeseca), a zatim tri doze na godinu. Procjena motoričkih funkcija standardiziranim testovima prihvaćena je radi evaluacije ishoda na međunarodnoj razini. Za bole-

snike do dobi od dvije godine, koji su samostalno nepokretni rabi se *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorder* (CHOP INTEND) ljestvica koja se sastoji od 16 točaka - za svaku je moguće dodijeliti minimalno 0, a maksimalno 4 boda, a konačni maksimalni zbroj bodova iznosi 64. CHOP INTEND ljestvica se također upotrebljava i za bolesnike starije od dvije godine koji nisu samostalno pokretni. *Hammersmith infant evaluation* (HINE 2) za dojenčad i *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMS) za djecu stariju od dvije godine i za djecu koja imaju CHOP > 50, kao i procjena ventilacijskih parametara provodi se prije prve primjene te zatim nakon šest mjeseci i potom svaka četiri mjeseca. Rezultati primjene u Hrvatskoj pokazuju napredak prema procjeni motoričkih funkcija u prvih 6 - 12 mjeseci, a zatim slijedi stagnacija koja odgovara stabilizaciji progresije bolesti, što je sukladno navodima u literaturi. Primjena prema rezultatima upućuje na sigurnost i dobru podnošljivost nusinersena.

Prema rezultatima provedenim u bolesnika sa SMA-om I. u Hrvatskoj, na CHOP INTEND ljestvici raspon za tip I. prije primjene terapije iznosi 5 - 12, poslije šest mjeseci 11 - 31, nakon 12 mjeseci 28 - 37 bodova. Za tip III. prije početka terapije procjena prema HFMS ljestvici iznosi 45 - 61 bodova, a nakon šest mjeseci 48 - 62, nakon 12 mjeseci 49 - 63, dakle manji porast nakon šest i nakon 12 mjeseci registriran je u bolesnika s tipom III. u odnosu na tip I. Najizrazitiji boljitak je u mlađih od dvije godine, ali i mlađih od pet godina, iako manje značajno u odnosu prema bolesnicima mlađima od dvije godine (Slike 1, 2, 3).

Liječenje nusinersenom je složen problem, i etički i medicinski, te zahtijeva složenu logistiku - i.t. primjenu, a uključuje fragilnost bolesnika (31).

Aktualne informacije o riziku i koristi liječenja treba rutinski procjenjivati za svakog pojedinca i redovito ih raspraviti s bolesnicima i njihovim obiteljima.

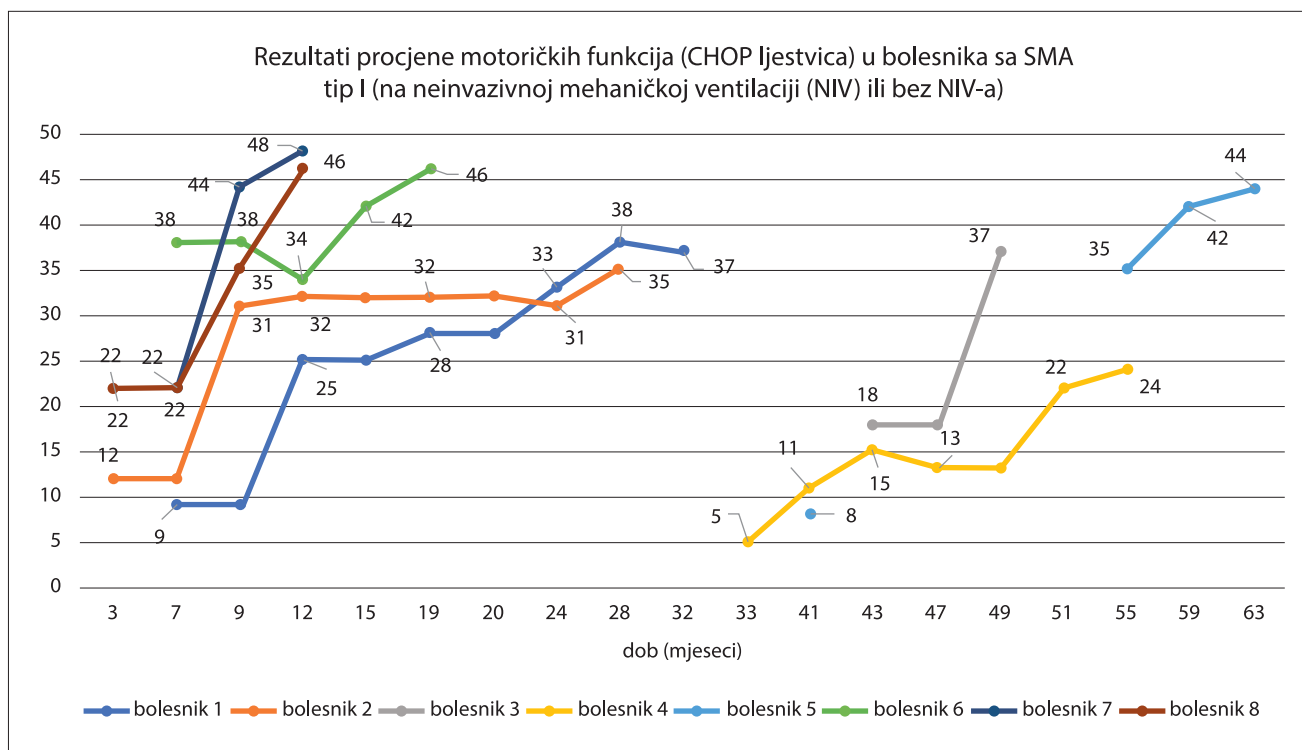
Napredak u funkciji gutanja, iako je slabije izražen od napretka motoričkih funkcija, ipak upućuje na boljitak, tako da se od osmero bolesnika samo njih dvoje bez MIV-a prehranjuju sondom, no svi bolesnici, osim onih s tipom II. na IMV-u, i dalje se prehranjuju PEG-om ili nazogastričnom sondom (NGS).

Terapija nusinersenom ne pokazuje značajniji učinak na ventilacijske funkcije i ne dovodi do napredovanja u smislu odvajanja od trajne invazivne ili neinvazivne ventilacije.

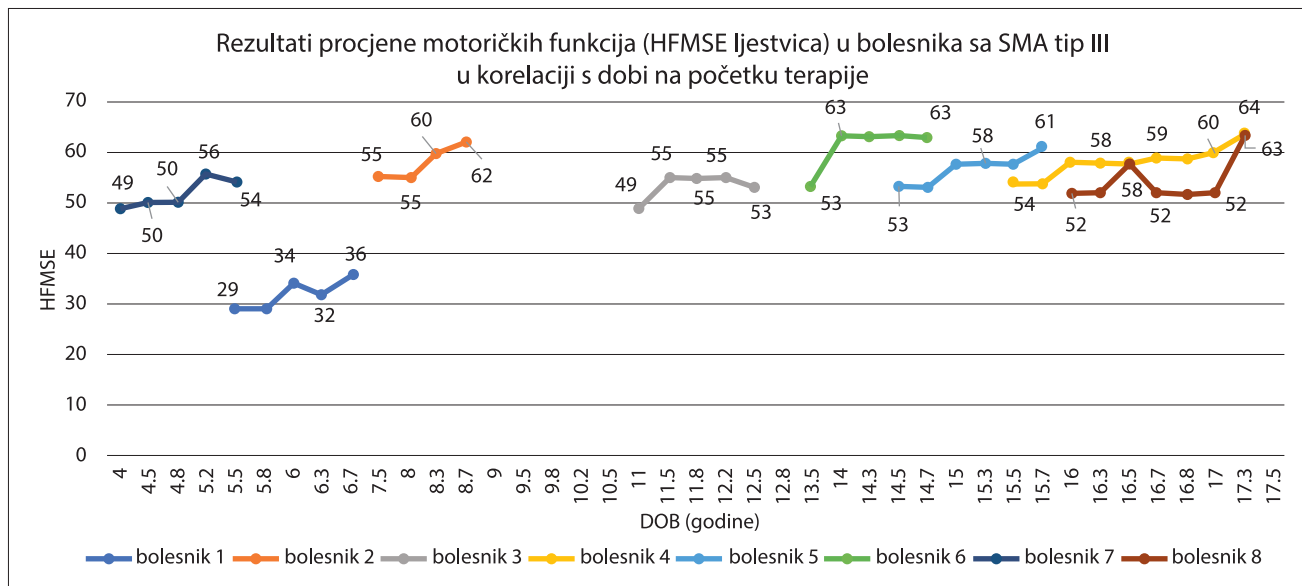
Skolioza je tipična za sve SMA tipove, razvija se i nakon početka i tijekom primjene modificirajuće terapije.

Broj bodova na HFMS ljestvici u odnosu na broj kopija gena *SMN2* je podjednak u bolesnika sa dvije kopije u komparaciji s bolesnicima sa tri kopije (0-60), a rezultati procjene





SLIKA 1. Rezultati liječenja nusinersenom u bolesnika sa SMA-om tip I. - Vrijednosti CHOP procjene prije početka primjene nusinersena, nakon šest i nakon 12 mjeseci za tip I. (bez MIV-a)



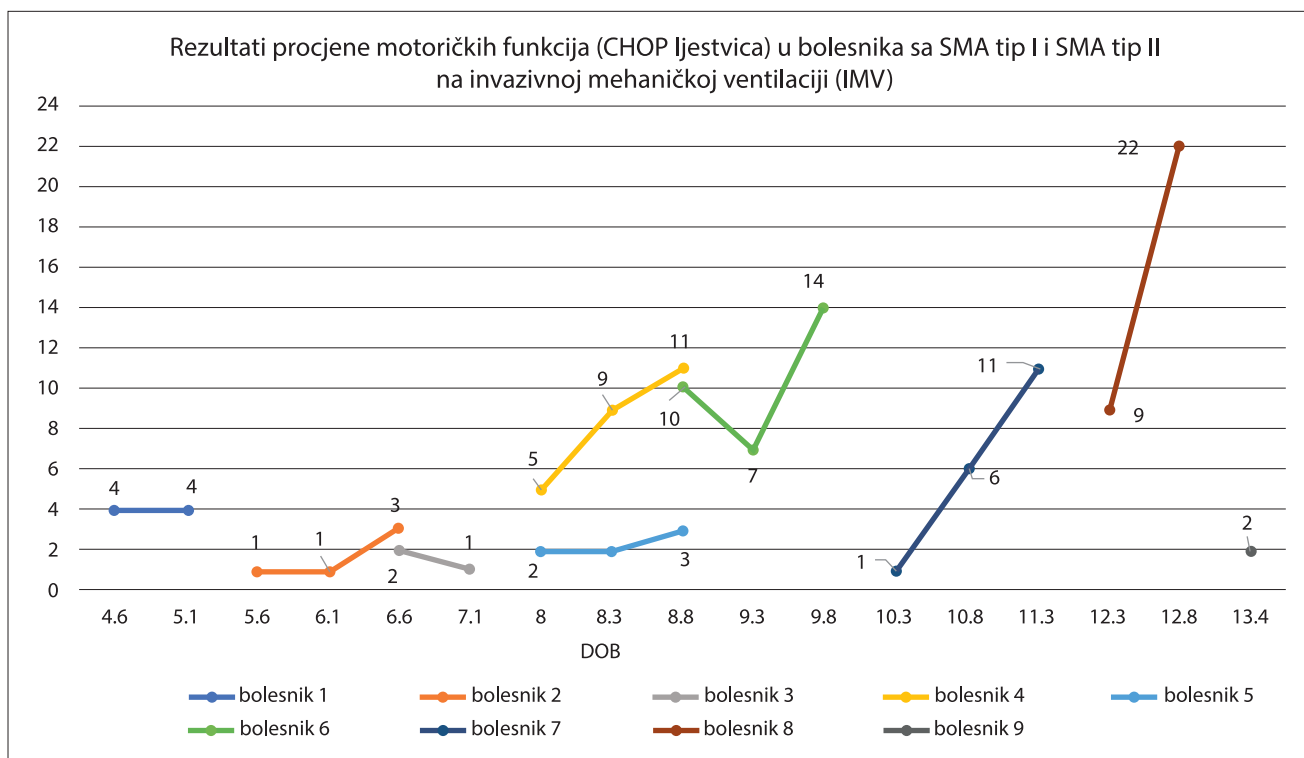
SLIKA 2. Rezultati liječenja nusinersenom u bolesnika sa SMA-om tip III.

u bolesnika sa četiri kopije upućuju na znatno više vrijednosti od 49 - 54 boda.

Problemi prilikom primjene prisutni su u bolesnika sa SMA-om tip II. sa spondilodezom. Primjena nije bila uspješna ni u jednog bolesnika, svi su odbili ugradnju porta. U bolesnika na IMV-u s kroničnom i teškom skoliozom, višekratni pokušaji rezultirali su prolaznom respiratornom disfunkcijom i

padom saturacije O<sub>2</sub> u lateralnom položaju, a neadekvatna primjena terapije u krvožilni sustav dokazana je scintigrafijom.

Nuspojave uključuju višestruke infekcije (tip I.) tijekom prvih nekoliko mjeseci - pneumonija, bakterijemija, atelektaze, influenca, infekcija kože, stafilodermija, febrilitet. Hipertrofična kardiomiopatija interventrikulskog septuma (IVS), lijevog ven-



SLIKA 3. Primjena u bolesnika na IMV-u pokazuje napredak prema rezultatima procjene motoričkih funkcija, iako napredak objektivno nije značajan klinički.

trikula (LV) zabilježena je u dvoje bolesnika s tipom I. Povišene vrijednosti troponina nađene su u troje bolesnika (do 160 IU), kreatin kinaza (CK) povišena do 1400 u četvero bolesnika.

Niti jedno dijete s tipom I. unutar tri godine od početka primjene nije preminulo, nitko od liječene djece s tipom I. i II. nije respiratorno pogoršano tako da mu je potrebna primjena mehaničke ventilacije u tijeku interkurentnih infekcija (pneumonija, bakterijemija). Sva djeca pokazuju motorički napredak prema ljestvicama za procjenu (CHOP, HFMSE).

Djeca sa SMA-om tipom I. primarno pokazuju napredak motorike i mišićne snage distalne, ali ne značajnije i aksijalne muskulature, 2/7 djece sa SMA-om tip I. usvojilo je sposobnost samostalnog sjedenja, a dvoje djece može samostalno pokretati kolica pokretanjem kotača gornjim ekstremitetima - dakle viši stupanj motoričkog razvoja koji nije moguć u prirodnom tijeku bolesti. Sva djeca s tipom I. su i dalje tijekom 24 sata maksimalno do osam sati na NIV-u, gutanje bez sonde omogućeno je u 1/8 djece. Navedeni su rezultati sukladni s dosad objavljenim rezultatima u literaturi.

## BIOMARKERI

Neurofilamenti teških lanaca pokazuju povišene vrijednosti u SMA-u tip I. u ranoj fazi prije početka terapije nusinersenom. Neurofilamenti teških lanaca povišeni su u amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi, multiploj sklerozi, Parkinsonovoj bo-

lesti i obilježje su degenerativne bolesti neurona, ali i obilježje njihove maturacije. Nagli pad vrijednosti neurofilamenta teških lanaca uz terapiju nusinersenom registriran je u ENDEAR studiji nakon dva mjeseca. Neuronska specifična enolaza također je povišena na početku liječenja.

Specifične stanice, tzv. nusinofoagi, detektirani u jednog bolesnika sa SMA-om III. nakon sedme primjene nusinersena.

Liječenje najtežih bolesnika sa SMA-om tip I., prema mišljenju 16-ero neuropedijatarata iz Njemačke, Austrije i Švicarske nema klinički značajnog boljitka. Nema značajnijeg poboljšanja bulbarne funkcije (gutanje) ni respiratorne funkcije u najtežih bolesnika sa SMA-om I. Trajni IMV/NIV treba i dalje provoditi unatoč terapiji nusinersenom.

Predložen je konsenzus za početak terapije u podlozi koje su čvrste činjenice temeljene na dokazima: u bolesnika sa SMA-om tip I., neovisnih o NIV -u/MIV-u, za mlađe od 24 mjeseca s brojem bodova CHOP procjene većim od 10 (32) i za dojenčad s brojem bodova CHOP 3 - 10 na NIV-u, te za bolesnike na MIV-u ako je CHOP veći od 20. Stručnjaci iz njemačkog govornog područja u EU smatraju da nije indicirano započeti terapiju u djece starije od 24 mjeseca na trajnom NIV-u/IMV-u ako je CHOP tri i manji, kao i u djece bez vidljive spontane motorike.

Opravdano je nastaviti terapiju ako uslijedi stabilizacija ili boljitak motoričkih funkcija koji nije uvijek ovisan o CHOP-u,

a pogoršanje od 1 - 3 boda na CHOP i HFMSE ljestvici ne smatra se značajnim.

Evaluacija učinkovitosti liječenja nusinersenom je obavezna i provodi se redovito objektivnim testovima motoričkih funkcija prema dobi i usvojenim stupnjevima motoričkog razvoja. Povećanje broja bodova nije nužno da bi se dokazala učinkovitost liječenja, jer je bolest u prirodnom tijeku progresivna, stoga je stacionarno stanje, tj. stabilizacija bolesti također dokaz uspješnog liječenja. Istodobno promjene u smislu povećanja broja bodova za 1-2 boda nisu klinički jasno uočljive.

Roditelji djece sa SMA-om tip I. (ponajprije djece na invazivnoj trajnoj mehaničkoj ventilaciji), ne samo u Hrvatskoj već sukladno publiciranim rezultatima primjene nusinersena u Njemačkoj (33), navodili su boljitak i uspjeh terapije u 94% slučajeva ako je uslijedilo minimalno poboljšanje, primarno kod djece koje nije objektivno moguće procijeniti: npr. ako je djetetov glas snažniji, tj. glasniji ili ako su uočljivije pokretljivost i kontrakcije m. frontalis, jer je to način komunikacije s djetetom koji je roditeljima dragocjen, ali nije objektivno mjerljiv.

Za bolesnike na MIV-u pogoršanje motoričke funkcije prema CHOP procjeni motoričkih funkcija znači indikaciju za prekid terapije. Predloženo razdoblje za procjenu iznosi 12 - 24 mjeseci. Potrebno je objektivno informirati roditelje o mogućem ishodu liječenja u najtežih bolesnika sa SMA-om. Teret terapije je značajan - uključuje ponavljane lumbalne punkcije, analgosedacije, zračenja (u slučaju primjene pod kontrolom rendgena). Svakom bolesniku treba pristupiti individualno i u dogovoru s roditeljima i pri početku terapije kao i pri odluci o njenom prekidu.

#### **PRIJEDLOG KRITERIJA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA DJEČJU NEUROLOGIJU (HDDN) ZA PREKID TERAPIJE NUSINERSEOM I ISKLJUČNIH KRITERIJA ZA POČETAK TERAPIJE TE KRITERIJA ZA NASTAVAK TERAPIJE NUSINERSEOM KRITERIJI ZA PREKID TERAPIJE NUSINERSEOM**

Smanjenje ukupnog broja bodova za četiri ili više (CHOP/HFMS) u odnosu na prethodni ukupni broj bodova na dvije sukcesivne procjene motoričkih funkcija u razmaku od četiri mjeseca, na testovima Children's hospital of Philadelphia (CHOP) za bolesnike do dvije godine i sve one koji ne sjede samostalno ili Hammersmith Functional motor scale (HFMS) za bolesnike koji su stariji od dvije godine i sjede samostalno. Procjenu treba obaviti isti procjenitelj kao i za onu prvu.

Primjena genske terapije (onasemnogen paravec), osim u slučaju progresije bolesti.

#### **Isključni kriteriji za terapiju nusinersenom**

Ukupni zbroj bodova CHOP < 3/66 za tipove I. i II., trajna invazivna mehanička ventilacija trajanja duljeg od 24 mjeseca, bolesnikova dob > 24 mjeseca.

#### **Kriteriji za nastavak terapije nusinersenom**

Porast ukupnog broja bodova na ljestvicama za procjenu motoričkih funkcija ili stabilizacija bolesti, bez porasta ukupnog broja bodova na procjenama, ili smanjenje ukupnog broja bodova za najviše tri u dva uzastopna mjerenja.

Sastavilo Povjerenstvo za neuromuskularne bolesti Hrvatskog društva za dječju neurologiju prema (31, 32).

U tijeku je kliničko ispitivanje tzv. malih morfolino molekula risdiplama i branaplama s istim djelovanjem na inkluziju egzona 7 u gen *SMN2*, a koje se može primijeniti peroralno.

#### **Rezultati liječenja risdiplomom**

Risdiplam je mala molekula koja djeluje na preglasnički RNK na mjestu intronskog pojačivača prekranja, povećavajući tako inkluziju egzona 7 i produkciju proteina SMN. Odobrila ga je FDA u SAD-u u kolovozu 2020. EMA nije odobrila primjenu risdiplama u Europi.

Ima dobru bioraspodivnost, primjenjuje se peroralno jedan put na dan i resorbira se kroz krvno-moždanu barijeru u središnji živčani sustav i u periferna tkiva, za razliku od nusinersena.

Učinkovitost risdiplama se procjenjuje u kliničkim studijama FIREFISH (za tip I.), SUNFISH (za tipove II. i III.) i Rainbowfish (za presimptomatske bolesnike).

Prema rezultatima kliničkog ispitivanja (FIREFISH) za tip I. risdiplam Roche RG7916 primijenjen u ispitanika dovodi do značajnog porasta broja bodova prema CHOP ljestvici, a koji iznosi u prosjeku više od 40 bodova u 57%. Rezultati za tip I. pokazuju da je 17-ero ispitanika postiglo sposobnost samostalnog sjedenja (70%) ako je terapija počela prije petog mjeseca i 30% ako je počela poslije. Za tipove II. i III., rezultati 43-je bolesnika prema ljestvici *Muscle function measurement* (MFM 32) upućuju na značajan porast za više od 1,5, ako su stariji od 11 godina prije početka primjene i za više od 3,75 bodova ako su mlađi, tj. u dobi od 2 - 11 godina na početku primjene. U 71% bolesnika registrira se boljitak, to veći ako su bili mlađi od 11 godina na početku te u 42% starijih od 11 godina.

Treba istaknuti da svi bolesnici sa SMA-om tip I. u prirodnom tijeku bolesti u dobi od 12 mjeseci zahtijevaju potporu pri hranjenju, tj. prehranu sondom ili PEG-om.

Djeca u dobi od 2 - 12 godina sa SMA-om tipovi II. i III. koja nisu samostalno pokretna ispitivana su u SUNFISH klinič-

kom ispitivanju. Porast prema RULM (revidirani test motoričke funkcije gornjih udova) vrijednosti u odnosu na početne je značajan. S ljestvicom za procjenu samostalnosti *SMA Independence Scale* (SMAIS), moguće je registrirati samostalnost pri hranjenju, u obavljanju osobne higijene i kod pokretanja kolica. Bolesnici i roditelji navode povećanje samostalnosti nakon 12 mjeseci terapije risdiplomom. U klinička ispitivanja uključeni su bolesnici od rođenja do dobi od 60 godina.

U Hrvatskoj se provodi kliničko ispitivanje risdiplama u okviru SUNFISH studije (12-ero bolesnika) za bolesnike s tipovima II. i III. koji su samostalno nepokretni te FIREFISH za tip I. (jedan bolesnik).

Branaplam je mala molekula, još u fazi 3. kliničkog ispitivanja za SMA tip I. u 25-ero ispitanika i primjenjuje se peroralno.

### Genska terapija

Prema definiciji gensku terapiju čine lijekovi koji sadrže rekombinantnu nukleinsku kiselinu (DNK ili RNK), kao aktivnu tvar prema široj definiciji, a koji su primijenjeni u čovjeka radi nadoknade, reparacije, zamjene ili uklanjanja genske sekvence (34).

Genska terapija u užem smislu nadomješta gubitak funkcije gena zbog mutacije ili nadoknade ekspresije gena (35).

*In vivo* uklapanje gena u matičnu stanicu omogućeno je integrirajućim virusnim vektorom (lenti ili retrovirusima) na poseban dio kromosoma koji se tako priključuje svakoj stanici kćeri ili virusnim vektorom koji se ne integrira, ne replicira i ne uklapa u kromosom, već djeluje episomski i uklapa se u dugoživuću stanicu - neuron (postmitotička ili sporodijeleća stanica) te tako djeluje onoliko dugo koliko traje život stanice, a transferirani DNK se stabilizira ekstrakromosomski i zahtijeva *in vivo* primjenu gena.

*Ex vivo* znači da se stanice izdvoje i potom nakon obrade ponovo transduciraju genom/transgenom i vrate domaćinu.

*In vivo* primjena je poput drugih lijekova - virusni vektor s transgenom se smrzne i primijeni u bolesnika. Mora biti stabilan, mora se dostaviti ciljnim tkivima i ne smije interferirati s funkcijom stanica.

Najveći je rizik od insercijske mutageneze i kancerogeneze (posebno za retrovirusni vektor), gdje se vektor ubacuje u DNK stanice i kompromitira njenu funkciju, tj. gena. Adenovirusni i lentivirusni vektori nemaju mogućnost replikacije, no u slučaju koinfekcije s divljim tipom ili kontaminacijom pripravka s njim replikacija virusnog vektora je moguća.

Zolgensma (onasemnogen abeparovec), gensku terapiju SMA-a tip I. uzrokovanog mutacijom gena *SMN1* na kromosomu 5q odobrila je EMA 27.3.2020.

Zolgensma nadomještava gubitak funkcije gena *SMN1* zbog genske mutacije i omogućuje produkciju proteina SMN. Primjenjuje se jednokratno intravenski (i.v.). Mehanizam djelovanja je transferencija. Primijenjen i.v. prolazi krvno-moždanu barijeru i transducira neurone, što je njegov farmakodinamski učinak. Gen *SMN1* (transgen) integriran je u AAV 9 (*adeno associated virus*) virusni vektor. Adeno udruženi virusni vektor 9 ima jednostruki DNA, malen je 4,8 kB, pripada porodici parvovirida. Ne replicira se i ne uklapa se u genom domaćina (osim 0,1 - 1%), već djeluje episomski. Integrira se u stanice središnjeg živčanog sustava, primarno u neurone (dugoživuće, postmitotičke ili sporodijeleće stanice), ali i u stanice perifernih tkiva i organa, ponajprije jetre, srca i mišića te tako djeluje dok traje život stanice. Transferirani DNK se stabilizira episomski/ekstrakromosomski. Zolgensma ne dovodi do izlječenja SMA-a.

Zolgensma je ispitana u START otvorenoj kliničkoj studiji u 15-ero bolesnika sa SMA-om tip I. sa dvije ili tri kopije gena *SMN2* u dobi od 0,9 - 7,9 mjeseci i mase do 8,4 kg. Troje dojenčadi dobilo je nižu (odobrene od EMA) dozu -  $6,7 \times 10^{13}$  vg/kg (retrospektivno utvrđena doza virusnih genoma/kg:  $3,7 \times 10^{13}$  vg/kg), a 12-ero djece dobilo je dozu  $2,0 \times 10^{14}$  vg/kg (retrospektivno utvrđena doza -  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg - aktualna doza). Djeca su praćena do 24 mjeseca nakon primjene lijeka.

Podatci su uspoređeni s kontrolnom kohortom (n=16) djece s prirodnim tijekom bolesti (iz registra SMA-a djece). Na početku je 2/12 dojenčadi bilo priključeno na NIV, a na kraju studije 5/12. Peroralna prehrana u ispitanika - za tekućinu je bila moguća u 4/12, na kraju u 10/12, za krutu na početku 7/12, a na kraju 11/12. Na kraju studije u sedmero djece (troje na nižoj količini vg i četvero na višoj količini vg) terapija je nastavljena nusinersenom, prema mišljenju roditelja i ordinirajućih liječnika, na nezadovoljavajući ishod liječenja.

U dugotrajno praćenje, tj. u 001 studiju koja će se dovršiti 2038. godine, uključeno je 13-ero bolesnika sa SMA-om tip I. iz START studije 101 (sedmero na nusinersenu + Zolgensma - bez zadovoljavajućih rezultata). Vrijednosti jetrenih transaminaza ALT - u kohorti 1 bile su do 31 put više od normale, a u kohorti 2 do 35 puta više od normale, bez kliničkih znakova zatajenja jetre. Rizik razvoja nuspojava genske terapije onasemnogenom abeparovec, primarno imunogenosti i porasta jetrenih transaminaza se smanjuje primjenom imunomodulatorne terapije. Povećanje rezultata (broja bodova) temeljem CHOP procjene motoričkih funkcija bilo je u rasponu 7,7 - 24,7 u najmanjoj učinkovitoj dozi, u učinkovitoj dozi 16,3 i 28,2, od početnih vrijednosti, a tri mjeseca nakon primjene Zolgensma postigli su rezultat veći od 40 CHOP bodova. Značajan je bio rezultat postignutih stupnjeva motoričkog razvoja: u 92 % ispitanika postignuta je kon-

trola držanja glave, u 75% su se okretali u stranu, 92% je postalo sposobno sjediti uz pridržavanje, 83% (>10 s) i 75% ispitanika bilo je sposobno sjediti bez pridržavanja > 30 s, a 17% je bilo sposobno puzati, stajati uz držanje i stajati samostalno, dok je 17% ispitanika (2/12) samostalno hodalo (36).

Prednost pred nusinersenom, uspoređujući rezultate studija START (Zolgensma) i ENDEAR (Spinraza) za isti tip - SMA-a tip I., Zolgensma pokazuje zbog većeg preživljenja (manji broj smrtnih ishoda), ali svakako treba uzeti u obzir manji broj ispitanika u studiji START, rjeđu ovisnost o trajnoj invazivnoj ventilaciji (IV), bolju motoričku funkciju i usvojene više stupnjeve motoričkog razvoja.

Usporedba s nusinersenom (Spinrazom) kvantitativno: u ENDEAR (Spinraza) studiji, dvostruko slijepoj kontroliranoj studiji, ispitanik je 121 bolesnik sa SMA-om tip I., 16/73 uspostavilo je kontrolu glave, 6/73 sjedi (8%) i 1/73 stoji sam (1,4%), nitko od ispitanika nije samostalno prohodao. Navedeni rezultati pripadaju umjerenom razini dokaza.

Primjena genske terapije pokazuje značajnu učinkovitost u presimptomskih bolesnika u kojih je primjena uslijedila od tri dana života do šest tjedana, a rezultati pokazuju da su svi bolesnici sjedili samostalno, 92% ih je hodalo uz pomoć, a 88% bolesnika je samostalno hodalo. Vrlo slični rezultati postignuti su ranom primjenom nusinersena u presimptomskih bolesnika.

Nakon jednokratne primjene Zolgensma izražen je porast proteina SMN u SŽS-u i u perifernim tkivima, što je rezultat centralnog i perifernog učinka. Nakon primjene pada broj transduciranih neurona, a broj transduciranih glija stanica se povećava. Budući da se stanice perifernih tkiva repliciraju, diluira se učinak genske terapije i broj transduciranih neurona se smanjuje.

Kriteriji za primjenu u simptomatskih bolesnika: dob, trajanje bolesti i status motoričkih funkcija prije primjene te titar AAV (manji ili jednak 50). Kriterij za primjenu u presimptomskih bolesnika je broj kopija *SMN2*, maksimalno tri kopije *SMN2*.

Klinička ispitivanja su dokazala učinkovitost u bolesnika sa SMA-om tip I. u dobi do 7,9 mjeseci i masom do najviše 8,4 kg. Za starije od 12 mjeseci i teže od 13,5 kg primjenu Zolgensma i praćenje sigurnosti i učinkovitost trebalo bi provesti kroz klinička ispitivanja i temeljem rigoroznih protokola. Potrebno je upozoriti roditelje starije djece na činjenicu da nema kliničkih dokaza o djelotvornosti za starije od 12 mjeseci. Najučinkovitija je terapija primijenjena unutar 14 dana nakon primitka rezultata novorođenačkog probira.

Gensku terapiju treba primjenjivati u nacionalnim referentnim centrima, ili u onima što ih je akreditirala Europska referentna mreža (ERN) s iskustvom u praćenju, procjeni i lije-

čenju komplikacija. Bolesnike valja često i redovito nadzirati i tako biti u potrebnom kontaktu uz bolničke uvjete.

## NUSPOJAVE

Blage nuspojave su česte: u 58% povezane su sa Zolgensmom, 99% bolesnika je imalo sljedeće nuspojave: trombocitopenija, eozinofilija (22%) i neutropenija, a vrlo visoke jetrene transaminaze zabilježene su u 22,7% bolesnika, povišen CK u njih 90%.

Rekonstitucija ili mobilizacija divljeg tipa virusa sposobnog za replikaciju je moguća, rizik postoji iako je nizak. Ako dođe do koinfekcije istog tkiva s divljim tipom ili u slučaju kontaminacije vektora u proizvodu, moguća je insercijska mutageneza koja je teška nuspojava. Gen *SMN* integriran u prstenasti episom, smješten je izvan kromosoma, a ne u genomu (DNK) te je niskorizičan za insercijsku mutagenezu (inserciju virusnog genoma). Hepatocelularni karcinom dokaz je mutageneze u novorođenenačkoj dobi u eksperimentalnih životinja. Isti je scenarij moguć u presimptomskih bolesnika u dobi do šest tjedana zbog brzog razvoja i brzog rasta (diobe) stanica jetre sa sklonošću lomovima kromosoma na mjestima koja preferiraju AAV za inserciju. Značajna virusna transdukcija povezana je s rizikom tromboze.

Neuroinflamacija posredovana virusnim vektorom AAV9 zahvaća stražnje korijenove/ganglije i uzrokuje patologiju kralježnične moždine s mononuklearnim infiltratima potvrđenu u eksperimentalnih životinja, ali i na obdukciji preminulih bolesnika, što klinički rezultira ataksijom. Neuroinflamatorni proces kao rezultat primjene Zolgensma dokazuje se povišenim titrom antikapsidnih antitijela, T - staničnim odgovorom i pleocitozom u likvoru, tj. znakovima upale SŽS-a te patohistološkim nalazom upalnih i degenerativnih promjena stražnjih korjenova. U preminulog djeteta, temeljem nalaza obdukcije, razvila se difuzna leukoencefalopatija, klinički praćena za djetetova života, autonomnom disfunkcijom te epileptičkim napadajima. U jednog djeteta manifestirao se kardiorespiratorni arrest u dobi od 15 mjeseci, uzrokovan miokarditisom, tri dana nakon primjene Zolgensma, što je rezultiralo smrtnim ishodom. U dvoje djece registriran je hidrocefalus u dobi od pet mjeseci i 17 mjeseci, što je zahtijevalo postavljanje ventrikuloperitonealne drenaže.

Intravenska primjena Zolgensma zahtijeva velike doze AAV9 virusnog vektora i izlaže imuni sustav domaćina i njegov središnji živčani sustav velikim količinama dijelova virusa, koji uzrokuju kontinuirani i T - i B - stanični imunološki odgovor. Visok rizik znače povišene vrijednosti jetrenih transaminaza prije početka primjene genske terapije.

Razine proteina SMN u preparatima tkiva nakon i.v. primjene jednake su u bolesnika i u zdrave djece iste dobi, u biopati-

ma mozga i leđne moždine, u kori mozga i subkortikalno, ali i u srcu, mišićima, limfnim čvorovima i najviše u jetri. Kolinacetiltransferaza (ChAT), biomarker motoneurona, upućuje na obilje motoneurona normalne veličine i oblika (35).

Dan prije primjene Zolgensma treba započeti primjenu kortikosteroida u dozi od 1 mg/kg, metilprednisona peroralno i nastaviti kroz 30 dana te postupno ukidati kroz 28 dana ako su nalazi normalni, odnosno nastaviti sve dok se nalazi ne normaliziraju. Potrebne su redovite tjedne kontrole trombocita, prije primjene i prvih mjesec dana jedan put naedan, zatim svaka dva tjedna kontrolirati troponin te jetrene transaminaze dok ne uslijedi normalizacija.

U okviru Referentnog centra za pedijatrijske neuromuskularne bolesti u planu je uvođenje novorođenačkog probira za SMA u kliničku rutinu do 2022. Primjena genske ili genetičke terapije u presimptomskoj i ranoj simptomskoj fazi zasigurno bi pridonijela postizanju viših neurorazvojnih stupnjeva, a prije svega kakvoći života bolesnika sa SMA-om i njihovih obitelji. Cilj je povećati broj pedofizijataru i fizioterapeuta, jer se bez fizikalne terapije ne očekuje ni napredak u motoričkom razvoju. Potrebna je edukacija pulmologa/pedijataru za NIV. Značenje tranzicije pedijatrijskih bolesnika sa SMA-om u odraslu dob je sve veće, posebno za bolesnike koji su ovisni o ventilacijskoj potpori. Uvođenjem biomarkera (iz cerebrospinalnog likvora) u praćenje bolesnika bilo bi moguće procijeniti uspješnost i učinkovitost liječenja te dektirati bolesnike rezistentne na terapiju.

## ZAKLJUČAK

Aktualne informacije o riziku i koristi liječenja treba rutinski procjenjivati za svakog bolesnika i sve redovito raspraviti s bolesnicima i njihovim obiteljima.

Prekidanje liječenja nusinersenom izuzetan je prijedor za liječnički tim i roditelje.

Razmimoilaženje u stavovima među članovima tima komplicira odluku.

Visoka cijena liječenja, pokrivanje troškova i zdravstveno osiguranje zahtijevaju temeljito razmatranje.

Svakom bolesniku treba pristupiti individualno i u dogovoru s roditeljima i pri početku terapije i pri odluci o njenom prekidu.

Modificirajuća terapija nusinersenom povećava preživljavanje, stabilizira tijek bolesti, omogućuje napredak motoričkih funkcija, djeluje na funkciju distalne muskulature, no nema značajnijeg učinka na aksijalnu muskulaturu. Dugoročni učinak liječenja kao ni dugoročno preživljavanje nisu poznati. Terapija ne sprječava razvoj kliničkih znakova dugotrajne bolesti.

Modificirajuća terapija nema značajniji učinak na ventilacijske (respiratorne) smetnje.

U tijeku primjene Spinraze ovisnost o NIV-u je i dalje prisutna i u 6% djece je morala biti učinjena traheostomija.

Otprije tri godine, otkad je u Hrvatskoj započeto liječenje Spinrazom, ni jedno dijete sa SMA-om tip I. nije preminulo niti je priključeno na IMV.

Praćenje razina biomarkera bolesti (neurofilament lakog lanca, neuron specifična enolaza i tau protein) mogući su terapijski i prognostički pokazatelji ishoda liječenja.

Nadoknada troškova može ovisiti o demonstriranoj učinkovitosti (za osiguravajuća društva).

Nema određenih kriterija za osiguranje, tj. pokrivanje troškova liječenja.

Nema konsenzusa za standardizaciju evaluacije učinkovitosti ni definicije što je *benefit*.

Etički relevantne razlike između SMA bolesnika su dvostruke:

1. korist od liječenja je veća za bolesnike koji započnu liječenje prije sedmog mjeseca života
2. stabilni bolesnici na MIV-u mogu živjeti godinama u svojim domovima

Stav struke koji zastupa i predstavlja Hrvatsko društvo za dječju neurologiju je značajan u procesu odobrenja, objektivnoj evaluaciji učinkovitosti i opravdanosti primjene modificirajuće terapije u liječenju spinalne mišićne atrofije.

Timski multidisciplinski pristup je bezuvjetan u zbrinjavanju svih bolesnika svih dobnih skupina, ne samo bolesnika s genetičkim neuromuskularnim bolestima.

## LITERATURA

1. Verhaar IC, Robertson A, Leary R i sur. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol*. 2017;264:1465-73. doi: 10.1007/s00415-017-8549-1
2. Medrano S, Monges S, Gravina LP i sur. Genotype phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. *EJPN*. 2016;20:910-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.017
3. Barišić N, Ivanović V, Lehman I, Grđan P. Spinalna mišićna atrofija – molekularna genetika u dijagnostici i terapiji. *Paed Croat*. 2013;57:338-43. doi: <http://dx.doi.org/10.13112/PC.2013.6>
4. Bernal S, Aliás L, Barceló MJ i sur. The c.859G>C variant in the SMN2 gene is associated with types II and III SMA and originates from a common ancestor. *J Med Genet*. 2010 Sep;47:640-2. doi: 10.1136/jmg.2010.079004
5. Maretina M, Zheleznyakova G, Lanko K, Egorova A, Baranov V, Kiselev A. Molecular factors involved in spinal muscular atrophy pathways as possible disease-modifying candidates. *Curr Genomics*. 2018;19:339-55. doi: 10.2174/1389202919666180101154916
6. Yanyan C, Yujin Q, Jinli B, Yuwei J, Hong W, Fang S. Correlation of PLS3 expression with disease severity in children with spinal muscular atrophy. *J Hum Genet*. 2014;59:24-7. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.111>

7. Salahshourifar I, Shafeghati Y, Golkar Z, Najmabadi H. Molecular analysis of the neuronal apoptosis inhibitory protein gene in families with spinal muscular atrophy. *Arch Iran Med.* 2007;10:509-13. doi: 07104/AIM.0015
8. Brkušanić M, Kosać A, Jovanović V i sur. Joint effect of the SMN2 and SERF1A genes on childhood-onset types of spinal muscular atrophy in Serbian patients. *J Hum Genet.* 2015;60:723-8. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.104>
9. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M i sur. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:84. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01356-1>
10. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT i sur. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012;79:1889-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f7e4
11. Feng Y, Ge X, Meng L i sur. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genet Med.* 2017;19:936-44. doi: 10.1038/gim.2016.215
12. Chia-Wei Lin CW, Kalb SJ, Yeh W Sh. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol.* 2015;53:293-300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002>
13. Prior TW. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med.* 2008;10:840-2. doi: 10.1097/GIM.0b013e318188d069
14. Kirk EP, Barlow-Stewart K, Selvanathan A i sur. Beyond the panel: preconception screening in consanguineous couples using the TruSight One 'clinical exome'. *Genet Med.* 2019;21:608-12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0082-9>
15. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW i sur. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature.* 2017;548:413-9. doi: 10.1038/nature23305
16. Gyngell C, Stark Z, Savulescu J. Drugs, genes and screens: the ethics of preventing and treating spinal muscular atrophy. *Bioethics.* 2020;34:493-501. doi: 10.1111/bioe.12695
17. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES i sur. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22:1027-49. doi: 10.1177/0883073807305788
18. Farrar MA, Park SB, Vucic S i sur. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;81:355-68. doi: 10.1002/ana.24864
19. Mercuri E, Finkel R, Muntoni F i sur. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:103-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
20. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH i sur. 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;28:197-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
21. Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics.* 2009;123:245-9. doi: 10.1542/peds.2008-2952K
22. Scoto M, Finkel RS, Mercuri E, Muntoni F. Therapeutic approaches for spinal muscular atrophy (SMA). *Gene Ther.* 2017;24:514-9. doi: 10.1038/gt.2017.45
23. Barišić N. Suvremena terapija spinalne mišićne atrofije (SMA) i Duchenneove mišićne distrofije (DMD) – kriteriji i prioriteti. *Paediatr Croat.* 2018;62(Suppl 2):60-72.
24. Matesanz S, Curry C, Gross B i sur. Muscular atrophy type 0 treated with nusinersen and onasemnogene abeparovvec. *J Child Neurol.* 2020;35:717-23. doi: 10.1177/0883073820928784
25. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT i sur. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702752
26. Finkel R, Darras BT, Kirschner J, Yanez-Munoz RJ i sur. Nusinersen demonstrates efficacy in infants with and without permanent ventilation: final results from the ENDEAR Study. 2017 Annual Spinal Muscular Atrophy Conference, Orlando, FL, June 29-July 2, 2017.
27. Pechmann A, Langer T, Schorling D i sur. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5:135-43. doi: 10.3233/JND-180315
28. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA i sur. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.
29. Bowerman M, Becker CG. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech.* 2017;10:943-54. doi: 10.1242/dmm.030148
30. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother.* 2017;17:955-62. doi: 10.1080/14737175.2017.1364159
31. Jecker NS. Is there a 'right to try' experimental therapies? Ethical criteria for selecting patients with spinal muscular atrophy to receive nusinersen in an Expanded Access Program. *J Bioeth.* 2017;17:70-1. doi: 10.1080/15265161.2017.1365196
32. Pane M. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: twelve-month real-world data. *Ann Neurol.* 2019;86:443-51. doi: 10.1002/ana.25533
33. Pechmann A. Single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22:122-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.11.001
34. Klug B, Celis P, Carr M, Reinhardt J. Regulatory structures for gene therapy medicinal products in the European Union. *Methods Enzymol.* 2012;507:337-54. doi: 10.1016/B978-0-12-386509-0.00017-X
35. Hoy S. Onasemnogene abeparovvec: first global approval. *Drugs.* 2019;79:1255-62. doi: 10.1007/s40265-019-01162-5
36. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R i sur. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1706198

## SUMMARY

## Treatment of patients with spinal muscular atrophy in Croatia - positive results from the national registry and new challenges

Nina Barišić, Vana Vukić, Ivan Lehman, Milivoj Novak, Tomislav Đapić, Jadranka Sertić, Katarina Bošnjak Nađ, Ivana Kern, Boris Najdanović, Lana Omerza, Duje Braovac, Dorotea Bartoniček, Daniel Turudić, Josipa Tomas

*Spinal muscular atrophy is an autosomal recessive, progressive degenerative disease caused by mutation of the SMN1 (survival of motor neuron 1) gene on chromosome 5q. Effective patient care and success of standardized therapeutic approaches taken to achieve better quality of life require multidisciplinary therapeutic approach and coordination of a large number of specialists. Successful outcome of diagnostic and therapeutic procedures is based on the application of the standardized procedure. It begins with early recognition of clinical signs and symptoms, as well as the risk of complications. Early application of non-invasive ventilation and cough assist device together with orthopaedic approach to scoliosis significantly alter the natural course of the disease. Anti-sense oligonucleotide (AON) nusinersen and small molecules are directed to enhancing inclusion of exon 7 in SMN2 mRNK and formation of a stable and functional protein, and gene therapy (onasemnogene abeparvovec) is an example of SMN1 gene replacement therapy. Results of treatment with nusinersen show improvement on motor function scales, which is most pronounced in the first 6 to 12 months of therapy in spinal muscular atrophy type I, with good tolerability and safety. Earlier application of modifying therapy for spinal muscular atrophy, primarily for type I, may significantly change of the natural course and outcomes of the disease in terms of halting disease progression, as well as establishing progress in motor development. There are currently no strict internationally accepted criteria for inclusion of different genetic or gene therapies in patients according to disease type or duration, patient age and dependence on permanent mechanical invasive ventilation. Additional studies are required to evaluate therapeutic efficacy, therapeutic window, duration of treatment, drug dose, side effects related to long-term use and treatment outcome, preferably effects on ventilation and swallowing, effect on cognitive development, scoliosis, growth and autonomic function, and objectivity of the rating scale for motor functions. In conclusion, early genetic diagnosis, neonatal screening and application of target therapy that modifies the course of the disease, timely monitoring and treatment of respiratory, cardiologic and gastroenterological complications, as well as early onset of the transition period are crucial parts of the care for spinal muscular atrophy patients. In order to improve patient care, it is important to enable treatment possibilities according to standards of care, ongoing evaluation of the criteria for inclusion and termination of modifying therapy, relieving centres for tertiary level of care, reducing the number of disease related hospitalizations and individual access to each patient, along with encouraging the establishment of patient registries for neuromuscular disorders at the national level, as well as in different countries around the world, and their interconnection and cooperation.*

**Key words:** MUSCULAR ATROPHY, SPINAL – DIAGNOSIS, THERAPY, GENETICS; STANDARDS