

### Aktualni pristup odraslim osobama sa SMA tip II i III

U posljednjih pet godina znatno se promijenio pristup osobama saspinalnom mišićnom atrofijom (SMA) uključujući i odrasle osobe sa SMA tip II i III. Otkriće ciljane terapije koje djeluje na uzrok i mijenja tijek bolesti (na SMN2 gen nusinersen-spinraza i risdiplam), ili na SMN1 gen – Zolgensma) je revolucija u dosadašnjem pristupu heredodegenerativnim bolestima. Oboljeli i članovi njihovih obitelji očekuju da će ovakovo liječenje promijeniti tijek bolesti i bitno poboljšati kvalitetu njihovih života.

Kao što je poznato, kod nas odobreno je i provodi se liječenje lijekom nusinersen (Spinraza) za djecu i odrasle osobe koje boluju od SMA tip 1, 2 i 3 na teret HHZO-a. Na Klinici za pedijatriju KBC Zagreb provedeno je kliničko istraživanje lijeka risdiplam koji djeluje na sličan način kao Spinraza na gen SMN2, ali mu je prednost da se daje na usta svakodnevno. U kolovozu 2020. godine risdiplam je odobren od strane FDA za liječenje djece i odraslih sa SMA tip 1, 2 i 3, a očekuje se uskoro odobrenje od strane EMA-e za područje Europske unije. Gensku terapiju predstavlja lijek Zolgensma koji djeluje direktno na gen SMN1 putem virusnog vektora (virus iz skupine adeno virusa - adeno-associated virus), daje se jednokratno, a odobren je 2019. godine u SAD od strane FDA za liječenje djece do dvije godine života. Prošle godine dobio je uvjetno odobrenje od EMA za Europu s potrebom revizije jednom godišnje također za djecu do dvije godine starosti. Radi se o izuzetnom skupom lijeku koji košta oko 2,1 milijun dolara za jednog oboljelog.

Ove nove mogućnosti liječenja zahtijevaju i bitne promjene u obradi i pristupu oboljelima od strane njihovih neurologa i pedijatarata kako bi se osigurao adekvatan probir pacijenata i izbor najboljeg dostupnog terapijskog postupka. Klasični neurološki pregled uz EMNG obradu za to nije dovoljan već je potreban timski pristup koju uključuje pregled više neurologa, fizijatra, pulmologa, neurokirurga te drugih stručnjaka. U skladu s tim unazad nešto više od dvije godine na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb obrađeno je 50 odraslih osoba sa SMA tip II i III kod kojih je dijagnoza predhodno potvrđena DNA analizom gena SMN1 i SMN2. Obrada je uključivala detaljan neurološki pregled s posebnim testiranjem motoričkih funkcija. Motoričke sposobnosti procjenjivala su, radi točnosti i objektivnosti, tri neurologa, ponekad uz pomoć fizijatra. Procjena se vršila temeljem međunarodnih ocjenskih ljestvica koje su prilagođene osobama sa SMA ovisno o tome jesu li pokretni ili koriste invalidska kolica (šest minutni test hodanja, Hamersmith test (HFMS) te RULM test za gornje ekstremitete koji posebno važan kod osoba koje nemaju sposobnost samostalnog hoda. Respiratorne funkcije procjenjivao je pulmolog. Radiološka obrada kralježnice bila je neophodna kod pojedinih osoba s obzirom na deformitete kralježnice koji otežavaju, a kod nekih onemogućavaju primjenu Spinraze koja se aplicira intratekalno. Pri tome je konzultiran neurokirurg koji provodi aplikaciju Spinraze lumbalnom punkcijom. Do kraja 2020. godine na taj način obrađeno je 50 odraslih osoba sa SMA tip II i III. Kod njih 18 započeto je liječenje Spinrazom, ali je kod nekih moralo biti prekinuto budući da zbog teških deformacije kralježnice nije bila moguća višekratna primjena. Spinraza je aplicirana u uobičajnim

terminima 0.-14.- 28. i 63. dan te dalje doze održavanja svaka četiri mjeseca. U periodu prvog „lockdowna“ radi pandemije Covid-19 intervali su nešto produženi, ali od ljeta 2020. primjena je nastavljena u redovnim intervalima.

Zahvaljujući donaciji proizvođača Roche (tzv. milosrdna primjena) lijek risdiplam primilo 12 je osoba. Risdiplam (Evrysdi) je molekula koja modificira „splicing“ pre mRNA na SMN2 genu uključujući egzon 7 te omogućuje stvaranje funkcionalnog SMN proteina. Prednost je da prelazi krvno-moždanu barijeru te se može primijeniti oralno u vidu oralne otopine koja se uzima se svakodnevno Doza za odrasle je 5mg dnevno. Za sada liječenje čeka još 19 osoba. Vjeruje se da će nakon odobrenja risdiplama (tvorničko ime Evrysdi Roche) od strane EMA za Europsku uniju biti moguće započeti liječenje ostalih bolesnika na teret HHZO. Svi uključeni u liječenje kontinuirano se prate radi procjene učinka liječenja ili pojave eventualnih nuspojava. Testiranje motoričkih funkcija temeljem istih ocjenskih ljestvica provodi se prije svake primjene Spinraze odnosno svaka dva do tri mjeseca kod osoba koje primaju risdiplam. S obzirom na to da su rezultati liječenja u dosada objavljanim međunarodnim studijama zadovoljavajući, a nuspojave su relativno blage očekuje se povoljni odgovor na liječenje. Preliminarni rezultati liječenja bit će objavljeni nakod odgovarajućeg perioda praćenja stanja osoba koje lijek primaju.