

# Spinálne muskulárne atrofie

Ivan Martinka, Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

*Spinálne muskulárne atrofie (SMA) predstavujú skupinu autozomálne recesívne dedičných ochorení charakterizovaných progresívnou degeneráciou dolných motoneuronóv v predných miechových rohoch. Molekulárno-genetickou podstatou SMA je homozygotná mutácia v géne SMN1 (survival of motor neuron), ktorý je lokalizovaný na dlhom ramienku 5. chromozómu. SMA sa klinicky manifestujú progresívnou slabosťou a atrofizáciou priečne pruho- vaného svalstva. Jednotlivé subtypy SMA (0–IV) sa líšia vekom pri vzniku ochorenia, závažnosťou postihnutia sval- stva, rýchlosťou progresie a prognózou. Rozdiel v klinickej manifestácii je spôsobený rôznym počtom kópií pseu- dogénu SMN2, ktorý kóduje funkčný SMN proteín (nevyhnutný pre prežívanie dolných motoneuronóv) v množstve len 10–25 %. Pre diagnostiku SMA je rozhodujúca kvalitne odobratá rodinná, osobná anamnéza a podrobné neu- rologické vyšetrenie. Elektrofyziológické vyšetrenia majú len podporný význam a väčšinou pre diagnostiku SMA nie sú nevyhnutné. Diagnózu SMA definitívne potvrdzuje molekulárno–genetické vyšetrenie, ktorým sa zistí homozy- gotná mutácia v SMN1 géne. Liečba SMA je podporná, chirurgická, rehabilitačná. V posledných dvoch rokoch pri včasných formách (SMA I–IIIa) je k dispozícii aj kauzálna terapia. Prvým kauzálnym liekom používaným pri SMA je „antisense nucleotid“ nusinersen. Jeho úlohou je konverzia SMN2 génu na SMN 1 gén, a tým zvýšenie dostupnos- ti SMN proteínu v dolných motoneuronoch, čo vedie k ich dlhšiemu preživaníu. Efekt nusinersenu na spomalenie SMA sa potvrdil vo viacerých štúdiách pri rôznych formách SMA, dlhodobé výsledky však zatiaľ nie sú k dispozícii.*  
**Kľúčové slová:** spinálne muskulárne atrofie (SMA) 0–IV, survival motor neuron gene 1 a 2 (SMN 1, 2), dolný mo- toneurón, nusinersen

## Spinal muscular atrophies

*Spinal muscular atrophies (SMA) are autosomal recessive hereditary diseases characterized by progressive degen- eration of lower motoneurons. The molecular - genetic principle of SMA is the homozygous mutation in the SMN1 (survival of motor neuron) gene, which is located on the long arm of the 5th chromosome. SMA are clinically man- ifested by progressive muscle weakness and atrophy. The subtypes of SMA (0–IV) differ in age at disease onset, severity of skeletal muscle damage, rate of progression and prognosis. The difference in clinical manifestation is due to a varying number of copies of pseudogene SMN2 in SMA individuals that encodes the functional SMN pro- tein (required for the survival of lower motoneurons) in an amount of only 10–25%. For SMA diagnostics, it is espe- cially important to have a well-taken family and case history and detailed neurological examination, electrophysio- logical examinations are only of supportive importance. The definitive diagnosis of SMA is confirmed on the basis of a molecular - genetic examination. SMA treatment is supportive, surgical and in the last two years also caus- al in the early SMA forms (SMA I–IIIa). The first causal drug used in SMA is the „antisense nucleotide“ nusinersen. Its role is to convert the SMN2 gene to the SMN 1 gene, thereby increasing the availability of SMN protein in low- er motoneurons, leading to their longer survival. The effect of nusinersen on SMA has been confirmed in different studies, but long-term results are not yet available.*

**Keywords:** spinal muscular atrophy (SMA) 0–IV, survival motor neuron genes 1 and 2 (SMN 1, 2), lower motoneu- ron, nusinersen

Neurológia 2019; 14 (1): 25–29

## Úvod

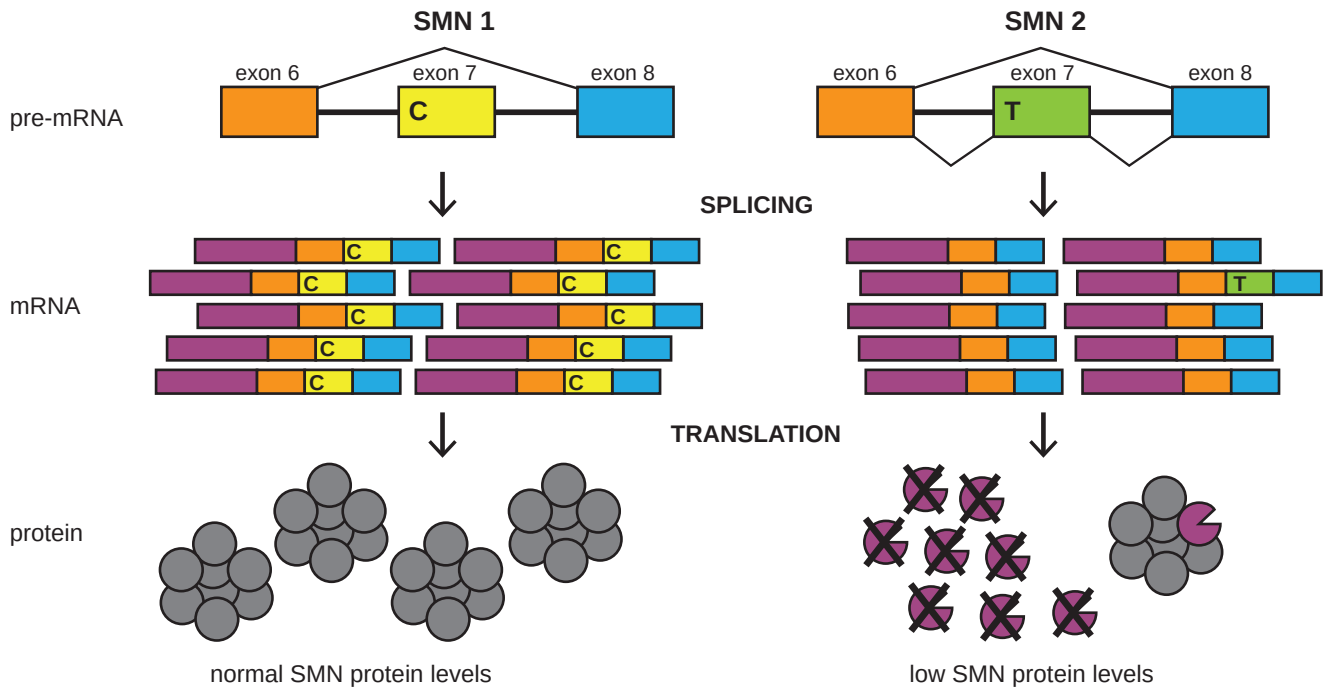
Spinálne muskulárne atrofie (SMA) predstavujú skupinu au- tozomálne recesívne dedičných ochorení charakterizovaných progresívnou degeneráciou dolných motoneuronóv v pred- ných miechových rohoch<sup>1,2</sup>. Klinicky sa manifestujú progresívnou slabosťou a atrofizáciou priečne pruho- vaného svalstva. Jednot- livé subtypy sa líšia vekom pri vzniku ochorenia, závažnosťou postihnutia svalstva, rýchlosťou progresie a prognózou<sup>1,2</sup>.

## Patofyziológia

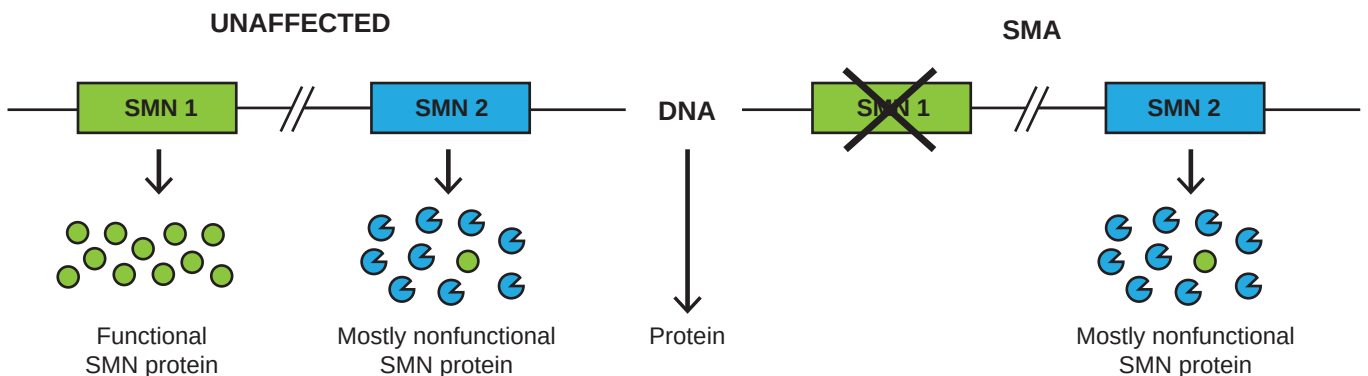
Molekulárno-genetickou podstatou SMA je homozygotná mu- tácia v géne SMN1 (survival of motor neuron), ktorý je lokalizo-

vaný na dlhom ramienku chromozómu 5<sup>2</sup>. Ľudský chromozóm 5 obsahuje dva takmer identické gény v lokalite 5q13: telome- rickú kópiu SMN1 a centromerickú kópiu SMN2 (tzv. „pseudo- gén“)<sup>3</sup>. U zdravých jedincov kóduje SMN1 gén SMN proteín, ktorý zohráva zásadnú úlohu v prežívaní motoneuronóv. Každý jedinec (zdraví jedinci aj pacienti so SMA) majú jednu až niekoľko kópií (obyčajne 2–4) génu SMN2<sup>3</sup>. SMN2 gén sa od SMN1 génu líši v jedinom nukleotide. V dôsledku tejto variá- cie v exóne 7 (840 C-T) dochádza k alternatívnemu spájaniu („splicing“) exónu 6 a 8 a nezaradeniu exónu 7 do SMN2 génu<sup>3</sup>. V dôsledku toho je výsledným produktom transkripcie SMN2 gé- nu plne funkčný SMN proteín len v 10–25 %. Až v 75–90 % je

Obrázok 1. Rozdiely v génoch SMN 1, 2. Produkcia SMN proteínu génmi SMN 1, 2



Obrázok 2. Produkcia SMN proteínu u zdravých jedincov a u pacientov so SMA



produkovany afunkčný, rozvetvený SMN proteín, ktorý je v bunke rýchlo degradovaný<sup>3</sup> (obrázok 1). Od počtu kópií SMN 2 génu závisí, aké množstvo funkčného SMN proteínu je týmto génom produkované.

U pacientov so SMA dochádza v dôsledku mutácie v SMN1 géne k narušeniu jeho funkcie, a preto nedochádza k produkcii SMN proteínu týmto génom<sup>1,2,3</sup>. Najčastejším typom mutácie sú delécie (95 %), menej často sa vyskytujú bodové mutácie alebo preskupenia („rearrangement“) génu<sup>1,2</sup>. V dôsledku nedostatku SMN proteínu dochádza k predčasnej degenerácii a apoptóze dolných motoneurónov<sup>1,2</sup>. Aktuálne nie je ešte objasnené, prečo má SMN proteín zásadný význam pre prežívanie len selektívnej populácie dolných motoneurónov, keďže sa tento gén exprimuje vo veľkom počte buniek a tkanív. Celkové množstvo funkčného SMN proteínu preto plne závisí od počtu kópií SMN2 génu. Čím viac kópií SMN2 génu pacient so SMA vlastní, tým sú hladiny SMN proteínu vyššie (obrázok 2). Vek manifestácie ochorenia je preto vyšší, závažnosť postihnutia svalstva a rýchlosť progresie ochorenia sú miernejšie.

### Epidemiológia

V USA sú SMA druhým najčastejšie autozomálne recesívnym dedičným ochorením po cystickej fibróze<sup>1</sup>. Výskyt celosvetovo je asi 1:10 000 živých pôrodov, frekvencia nosičov je asi 1:50<sup>4,5</sup>.

### Klasifikácia

Na základe veku manifestácie ochorenia, závažnosti klinických príznakov, rýchlosti progresie ochorenia a prognózy rozlišujeme niekoľko subtypov SMA<sup>6,7</sup>.

- SMA typ 0:** k prvým prejavom dochádza už v prenatálnom období.
- SMA typ I** (akútna infantilná forma, m. Werdnig-Hoffmann): vznik od narodenia do 6 mesiacov veku.
- SMA typ II** (chronická infantilná forma, m. Dubowitz): vznik od 6 do 18 mesiacov veku. Ide o najčastejšiu formu, tvorí až 50 % prípadov SMA.
- SMA typ III** (chronická juvenilná forma, m. Kugelberg-Welander): vznik od 18 mesiacov života po dospelosť. Táto forma

Obrázok 3. Pacient so SMA typu I



sa delí na podtyp IIIa so vznikom od 18 mesiacov do 3 rokov veku a na podtyp IIIb so vznikom po 3. roku veku.

**5. SMA typ IV** (adultná forma): vzniká v dospelosti, k manifestácii klinických príznakov dochádza typicky v polovici 4. dekády života.

### Klinický obraz

Stupeň závažnosti postihnutia a rýchlosť progresie sa pri jednotlivých podtypoch líši, ale vo všeobecnosti sa SMA manifestujú nasledovne<sup>2</sup>:

- **Progredujúca chabá slabosť priečne pruhovaného svalstva** (končatinové, respiračné, bulbárne svalstvo).
- **Hypotónia svalstva.**
- **Šlachovo – okosticová areflexia.**
- **Fascikulácie.**
- **Atrofie svalov.**

U pacientov so SMA nedochádza k poškodeniu CNS, nemafestuje sa kognitívna porucha. Pacienti so SMA často bývajú nadpriemerne inteligentní.

**SMA 0:** Pohyby plodu sú redukované už v prenatalnom období, preto postihnutý jedinec môže mať pri narodení prítomný až obraz arthrogryposis multiplex congenita<sup>2,8</sup>.

**SMA I:** Až u 60 % detí sa objavujú prvé príznaky do pár dní po narodení. Do 3 mesiacov veku sa ochorenie primomanifestuje až u 95 % detí. Prvým príznakom ochorenia môže byť prolonoovaná cyanóza pri narodení. SMA I sa obvykle prejavuje rýchlo progredujúcou generalizovanou svalovou slabosťou, ťažkou hypotóniou („floppy babies“), bulbárnym syndrómom (chabý sací reflex, deglutinačné ťažkosti), respiračnou insuficienciou. Môžu byť prítomné deformity skeletu (skolióza). Fascikulácie môžu byť prítomné v oblasti jazyka<sup>8</sup> (**obrázok 3**).

**SMA II:** Typické je spomalenie motorického vývoja. Po prvom roku života sa deti nedokážu sami posadiť a ani stáť. V niektorých prípadoch sedia vzpriamene, ak sú do tejto pozície uvedení inou osobou. Pre túto formu je typický jemný tremor prstov rúk, ktorý je najnápadnejší pri predpažených horných končatinách. Je spôsobený fascikuláciami drobných interoseálnych svalov rúk. Príležitostne sa môžu vyskytovať pseudohypertrofia m. gastrocnemius, rôzne muskuloskeletálne deformity, respiračné zlyhanie<sup>8</sup>.

**SMA III:** Charakteristická je pomalá progresia proximálnej svalovej slabosti, dolné končatiny bývajú výraznejšie postihnuté. Vo všeobecnosti sú pacienti schopní sa sami postaviť a prejsť, majú však v dôsledku svalovej slabosti problémy s mnohými motorickými zručnosťami – chôdza do/zo schodov, postaviť sa z nízkeho sedu, z podrepu. Bulbárna dysfunkcia sa objavuje až v neskorých štádiách ochorenia. Podobne ako pri SMA II môžeme niekedy pozorovať pseudohypertrofiu m. gastrocnemius<sup>2</sup>.

**SMA IV:** Klinický obraz je podobný ako pri SMA III. Klinické príznaky sa manifestujú v dospelosti, obvykle vo 4. dekáde. Intenzita svalovej slabosti je menšieho stupňa a progresia ochorenia pomalšia<sup>2</sup>.

### Diagnostika

Pri diagnostike zohráva zásadnú úlohu podrobná a kvalitne odobraná rodinná a osobná anamnéza a objektívne vyšetrenie klinického obrazu. Pri infantilných formách je klinický obraz obvykle taký typický, že nie sú potrebné pomocné vyšetrenia.

V laboratórnom skríningu sa pri SMA II-IV môžu zistiť ľahko zvýšené hladiny kreatínkinázy (CK), môžu byť však aj normálne. Pri SMA I bývajú hladiny CK v sére v norme<sup>2</sup>.

V natívnej elektromyografii (EMG) sa zisťuje neurogénny vzorec postihnutia (spontánna aktivita, široké polyfázické potenciály s vysokou amplitúdou). Miestami sa ako prejav reinervácie môžu zaznamenať úzke polyfázické akčné potenciály motorických jednotiek (apmj) s nízkou amplitúdou. Najčastejším typom spontánnej aktivity sú fibrilácie (najmä pri akútnejších formách), fascikulácie bývajú zachytené zriedka. Pre SMA I býva typické spontánne „pálenie“ („firing“) apmj vo frekvencii 5-15 Hz, ale EMG vyšetrenie sa obvykle pri tejto forme SMA vzhľadom na jeho zložitost' a typický klinický obraz pacientov nevykonáva. Vo vodivostných štúdiách sa najčastejšie zaznamenáva zníženie amplitúdy CMAP motorických nervov, rýchlosti vedenia bývajú v norme. Senzitívny neurogram je typicky normálny pri všetkých formách<sup>2</sup>.

Definitívne sa diagnóza SMA potvrdí molekulárno-genetickým vyšetrením – dôkazom homozygotnej lézie v SMN1 géne. V prípade delcií je senzitivita vyšetrenia 95 % a špecifickosť takmer 100 %. Ak sa delécia nedokáže a pretrváva silné klinické podozrenie na SMA, treba pristúpiť k sekvenovaniu kódujúcich regiónov SMN1 génu za účelom detekcie iných typov mutácií<sup>2</sup>. Nevyhnutnou súčasťou molekulárno-genetického vyšetrenia pri podozrení na SMA je aj stanovenie počtu kópií SMN2, čo má význam pre prognózu a v súčasnosti aj pri indikácii kauzálnej terapie<sup>2</sup>.

### Diferenciálna diagnóza

Do diferenciálnej diagnostiky treba zahrnúť všetky stavy prejavujúce sa symetrickou progredujúcou svalovou slabosťou a atrofizáciou priečne pruhovaných svalov, prípadne aj fascikuláciami<sup>2</sup>:

- kongenitálne svalové dystrofie,
- kongenitálne myopatie,
- hereditárne metabolické poruchy,
- progresívne svalové dystrofie,
- amyotrofická laterálna skleróza (ALS), primárna laterálna skleróza (PLS).

Diferenciálno-diagnostické spektrum sa líši vzhľadom na vek pri vzniku ochorenia.

## Liečba

**Symptomatická a podporná liečba** predstavujú veľmi významnú zložku terapie SMA<sup>2</sup>:

- Rehabilitácia.
- Podporná liečba:
  - Dychová gymnastika, asistované vykašliavanie.
  - Podpora výživy (úprava stravy, perkutánná endoskopická gastrostómia – PEG).
  - Protetické pomôcky.
  - Non-invazívna ventilácia (väčšinou nočná).
- Chirurgická liečba: liečba skolióz, subluxácií/dislokácií bedrových kĺbov.

**Farmakologická liečba:** Do roku 2016 nebola regulačnými orgánmi schválená žiadna terapia, ktorá by mala významný vplyv na spomalenie progresie ochorenia u pacientov s akoukoľvek formou SMA. Všetky v minulosti testované preparáty (fenylbutyrát, hydroxyurea, albuterol, gabapentín, kreatín) sa ukázali v klinických štúdiách ako neúčinné<sup>9,10,11</sup>.

V máji 2017 Európska lieková agentúra a v roku 2016 FDA v USA schválili **nusinersen** ako jedinú kauzálnu liečbu SMA<sup>12</sup>. Nusinersen je antisense oligonukleotid (ASO), ktorý pri transkripcii génu SMN2 zvyšuje zaradenie exónu 7 do tvoriacej sa mRNA. Tým dochádza prakticky ku konverzii SMN2 génu na SMN1 gén a k zvýšeniu produkcie plne funkčného SMN proteínu. Pôsobením nusinersenu sa preto v organizme dosahujú také hladiny SMN1 proteínu, ktoré sú postačujúce na predĺženie prežívania dolných motoneurónov<sup>13</sup>.

Účinnosť nusinersenu sa potvrdila v štúdií CS3B (ENDEAR)<sup>14</sup>. Ide o placebo kontrolovanú, dvojito zaslepenú štúdiu fázy III na 121 pacientoch s infantilnou SMA (so vznikom pred 7. mesiacom veku). V skupine liečenej nusinersenom došlo k dosiahnutiu predefinovaných motorických míľnikov pri štatisticky významne vyššom percente detí v porovnaní s deťmi v kontrolnej skupine (51 % vs. 0 %,  $p < 0,0001$ ). Aj pri ďalšom sledovanom primárnom endpointe (čas po úmrtí alebo potrebu permanentnej umelej ventilácie) bolo zaznamenané štatisticky významné predĺženie u detí liečených aktívnou látkou. Ešte lepšie výsledky sa dosiahli u tých pacientov, ktorí mali trvanie ochorenia kratšie ako bol medián<sup>14</sup>.

Výsledky zo štúdie CS4 (CHERISH) u 126 pacientov so SMA s neskorším vekom vzniku (nad 6 mesiacov, medián veku pacientov pri skríningu 3 roky) potvrdzujú štatisticky a klinicky významné zlepšenie liečených pacientov vo veku 15 mesiacov v porovnaní s kontrolnou skupinou<sup>15</sup>.

V súčasnosti prebieha niekoľko ďalších štúdií s nusinersenom. Všetky zatiaľ poukazujú na jeho pozitívny efekt pri všetkých subtypoch SMA<sup>12</sup>. Najlepšie výsledky sa dosahujú u pacientov v predklinickom štádiu<sup>16</sup>.

Nusinersen je na Slovensku aktuálne indikovaný u pacientov s definitívne potvrdenou SMA I-IIIa. Presné indikačné kritériá sú uvedené v rozhodnutí Kategorizačnej komisie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky<sup>17</sup>. Liek je určený na intratekálne podávanie formou lumbálnej punkcie, jednorazová dávka je 12 mg<sup>13</sup>. Liečba má začať čo najskôr po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63<sup>13</sup>. Udržiavacia dávka má byť potom podávaná raz za 4 mesiace<sup>13</sup>. Zatiaľ nie sú

k dispozícii informácie, ako dlho by liečba mala trvať. Najčastejšími nežiaducimi účinkami nusinersenu sú bolesti hlavy, chrbta a vracanie – predpokladá sa, že sú spojené najmä so spôsobom aplikácie<sup>13</sup>. Intratekálna administrácia lieku u pacientov so SMA môže byť veľmi zložitá a vyžaduje zdravotnícky personál so skúsenosťami s lumbálnymi punkciami. Niektorí autori odporúčajú pri komplikovaných prípadoch (napr. pacienti so spondylodézou a pokročilými deformitami chrbtice) podávanie lieku pod CT kontrolou<sup>18</sup>.

## Prognóza

V minulosti bola prognóza včasných foriem vysoko nepriaznivá. Pri **SMA I** 95 % pacientov zomieralo do 18. mesiaca života. Ak sa manifestovala fulminantne progredujúca svalová slabosť už v prvých dňoch po narodení, priemerná dĺžka života bola 5,9 mesiaca. Väčšina detí zomierala na respiračné zlyhanie. Pri **SMA II** sa dĺžka prežitia pohybuje od 2 rokov veku až po 3. dekádu. Najčastejšou príčinou úmrtia boli konkomitantné respiračné infekcie<sup>19</sup>. Pacienti so **SMA III a IV** majú väčšinou normálnu dĺžku života, kvalita života je však v rôznej intenzite narušená.

Zavedením moderných ošetrovateľských, fyzioterapeutických postupov a zlepšením intenzívnej starostlivosti sa v posledných rokoch dosiahlo mierne predĺženie priemernej dĺžky života a zlepšenie kvality života aj pri infantilných formách SMA ešte v období nedostupnosti kauzálnej liečby. Vzhľadom na možnosť kauzálnej farmakologickej liečby nusinersenom možno v nasledujúcich rokoch predpokladať zlepšovanie prognózy aj pri najťažších formách SMA. Dlhodobé výsledky liečby nusinersenom zatiaľ nie sú k dispozícii.

## Záver

Spinálne muskulárne atrofie predstavujú skupinu hereditárnych ochorení charakterizovaných degeneráciou dolných motoneurónov, ktorá sa klinicky manifestuje progredujúcou slabosťou a atrofiami priečne pruhovaných svalov. SMA výrazne skracujú dĺžku života a/alebo majú závažný dopad na kvalitu života pacientov. Nové možnosti kauzálnej liečby nusinersenom poskytujú významnú nádej na zlepšenie prognózy pacientov s SMA. Pre včasnú stabilizáciu ochorenia je nutné včasné určenie správnej diagnózy. Preto u detí s progredujúcou slabosťou a atrofizáciou svalstva je vždy potrebné zahrnúť SMA do diferenciálno-diagnostickej úvahy. Najlepšie výsledky sa dosahujú u pacientov v predklinickom štádiu, preto má mimoriadny význam genetické poradenstvo a vyšetrenie asymptomatických členov rodiny s diagnostikovanou SMA.

*Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemám potenciálny konflikt záujmov.*

## Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU  
a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

## Literatúra

1. Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC. Spinal muscular atrophies. In Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, eds. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann 2002: 445-453.
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromusc Dis* 2018; 28: 103-115.
3. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008; 371 (9630): 2120-2133
4. Harding AE. Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower neurons. In Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders 1993:1051-1064.
5. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162: 153-159.
6. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting 26-28 June 1992, Bonn, Germany. *Neuromusc Dis* 1992; 2(5-6): 423-428.
7. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene therapy* 2017; 24: 529-533.
8. Rudnik-Schöneborn S, Forkert R, Hahnen E et al. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 1996; 27: 8-15.
9. [Guideline] Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 443-452.
10. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD006282.
11. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006281.
12. European Medicines Agency [internet]. [UK]. European Medicines Agency. Assessment report: Spinraza. 2017 Apr 21 [cited 2019 Feb 2]. Available on internet: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en-0.pdf)
13. European Medicines Agency [internet]. [UK]. European Medicines Agency. Product information. Spinraza, INN - Nusinersen [cited 2019 Feb 2]. Available on internet: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf)
14. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1723-1732
15. Finkel RS, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018; 378: 625-635.
16. Bertini E, Hwu WL, Reyna SP et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21(Suppl 1): 14.
17. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky [internet]. [SK]. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Rozhodnutie číslo: S06174-2018-OKC-12920. 2018 May 2 [cited 2019 Feb 2]. Available on internet: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestDecision/5233>
18. Stolte B, Totzek A, Kizina K et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1-9.
19. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromusc Dis* 2017; 27: 428-438.