



# Zdravljenje prvih bolnikov z gensko nadomestno terapijo v Sloveniji; otroka s spinalno mišično atrofijo, ki sta se zdravila z zdravilom onasemnogene abeparvovek

The first patients receiving gene-replacement therapy in Slovenia; two children with spinal muscular atrophy treated with onasemnogene abeparvovek

Eva Vrščaj,<sup>1</sup> Tanja Golli,<sup>1,2</sup> Tanja Loboda,<sup>1</sup> Alenka Piskar,<sup>1</sup> Matjaž Homan,<sup>3</sup> Damjan Osredkar<sup>1,2</sup>

## Izvleček

Spinalna mišična atrofija (SMA) je redka genetska bolezen, ki prizadene motorične nevrone, zaradi česar propadajo mišice ter se slabša splošno stanje bolnika. Do nedavnega vzročnega zdravljenja za SMA ni bilo, zato so bili bolniki popolnoma odvisni od podpornega zdravljenja in zgolj od vzdrževanja življenjskih funkcij. Danes so na voljo 3 zdravila: nusinersen, risdiplam in onasemnogen abeparvovek. Ker genska nadomestna terapija z zdravilom onasemnogen abeparvovek (Zolgensma®) pomeni nov mejnik v zdravljenju SMA, jo bo članek bolj podrobno predstavil, prav tako pa tudi prva dva bolnika s SMA, ki sta se z gensko nadomestno terapijo zdravila v Sloveniji. To gre hkrati tudi za prva dva primera uporabe genske nadomestne terapije za zdravljenje katere koli bolezni pri nas. S tem tudi dokazujemo, da je možno v Sloveniji bolnike varno in uspešno zdraviti z naprednimi terapijami, kar tudi zahteva ustrezno izobražen multidisciplinarni tim, ki zna prepoznati in zdraviti vse morebitne zaplete zdravljenja.

## Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare genetic disease that affects the motor neurons and leads to muscle wasting and deterioration of the patient's general condition. Until recently, there were no causal treatment options for patients with SMA; they were completely dependent on supportive care and the maintenance of vital functions. Today, three treatment options are available: nusinersen, risdiplam, and gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec. Gene

<sup>1</sup> Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Center za razvojno nevroznanost, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup> Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Damjan Osredkar, e: [damjan.osredkar@kclj.si](mailto:damjan.osredkar@kclj.si)

**Ključne besede:** spinalna mišična atrofija; genska terapija; zolgensma; nusinersen; risdiplam; motorični nevron

**Key words:** spinal muscular atrophy; gene therapy; zolgensma; nusinersen; risdiplam; motor neuron

**Prispelo / Received:** 15. 7. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 9. 1. 2024

**Citirajte kot/Cite as:** Vrščaj E, Golli T, Loboda T, Piskar A, Homan M, Osredkar D. Zdravljenje prvih bolnikov z gensko nadomestno terapijo v Sloveniji; otroka s spinalno mišično atrofijo, ki sta se zdravila z zdravilom onasemnogene abeparvovek. Zdrav Vestn. 2024;93(3–4):135–45.

**DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3478>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

replacement therapy with onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) represents a new milestone in the treatment of SMA. In this article, we present the first two SMA patients treated with gene replacement therapy in Slovenia. These two cases are also the first cases of gene replacement therapy for any disease in Slovenia. These two cases mark the pioneering applications of gene replacement therapy in treating diseases within the national context. They serve as pivotal demonstrations affirming the feasibility of safely and efficaciously administering advanced therapies to patients in Slovenia. Such achievements underscore the importance of a multidisciplinary team's ability to detect and treat potential treatment-associated complications.

## 1 Uvod

Spinalna mišična atrofija je redka živčno-mišična bolezen, za katero je značilno pomanjkanje beljakovine za ohranjanje motoričnih nevronov (*angl.* survival motor neuron, SMN), čemur sledi propad le-teh (1) in zato hipotonija, mišična šibkost, atrofija mišic ter številne druge s tem povezane težave. Pri težjih oblikah bolezni bolniki ne morejo nikoli sedeti ali hoditi, pogosto potrebujejo pomoč pri dihanju in/ali invalidski voziček, njihova življenjska doba pa je močno skrajšana. Večina nezdravljenih bolnikov s SMA tipa I običajno ne preživi več kot 20 mesecev (2).

Pomanjkanje beljakovine SMN je posledica mutacije gena SMN1 na kromosomu 5q13.2 (3). Obstajajo tudi ne-5q oblike SMA (4), ki imajo povsem drug mehanizem nastanka, kljub podobni klinični sliki, a niso predmet tega članka. Večina bolnikov s 5q SMA (95 %) ima bialnelno delecijo eksonov 7 in 8 v genu SMN1, preostali pa imajo intragensko mutacijo SMN1, kar ima oboje za posledico odsotnost funkcionalnega proizvoda gena SMN1. Na istem kromosomu je poleg gena SMN1 še drugi, njemu podoben gen SMN2, ki prav tako proizvaja funkcionalno beljakovino SMN, a v manjših količinah kot gen SMN1 (5-7). Zaradi ene od nukleotidnih sprememb v genu SMN2 namreč pride do spremembe v spajanju molekule mRNK, kar povzroči izpad eksona 7, beljakovinski produkti take SMN $\Delta$ 7 molekule mRNK pa so nestabilni in hitro razpadejo (8); le približno 10 % beljakovinskega produkta gena SMN2 predstavlja funkcionalno beljakovino SMN. Število kopij gena SMN2 v grobem korelira s težo klinične slike: čim več kopij gena SMN2 ima bolnik, tem blažja je oblika bolezni (9).

Glede na težo klinične slike bolezen tako delimo na različne stopnje; pri tipu 0 so bolniki prizadeti takoj ob rojstvu, spontano gibanje je borno in dihalna stiska se zaradi propada dihalnih mišic hitro pogloblja. Pri tipu I se bolezenski znaki pojavijo do 6. meseca starosti. Ti bolniki nikoli ne morejo sedeti. Za tip II je značilno, da bolniki lahko osvojijo sedenje, a nikoli ne shodijo. Pri tipu III se bolezenski znaki pojavijo po 18. mesecu starosti in bolniki običajno lahko tudi hodijo, tip IV pa

se pojavi v odrasli dobi. Za vse oblike bolezni pa velja, da nezdravljeni bolniki osvojene gibalne sposobnosti s časom izgubljajo, saj se značilna proksimalna in simetrična mišična oslabeleost postopno slabša in povzroča nemalo zapletov (10-12). Z uporabo novih, bolezen spreminjajočih zdravil, pa spoznavamo nove fenotipe SMA.

### 1.1 Zdravljenje spinalne mišične atrofije

Zdravljenje SMA je bilo do leta 2017 zgolj simptomatsko in podporno. Razumevanje genetskega ozadja bolezni in razvoj novih tehnologij sta omogočila nove možnosti zdravljenja, ki lahko pomembno spremenijo naravni potek bolezni. Razlogov za uspeh pri razvoju zdravil za SMA je več. Naštejmo jih samo nekaj! Bolezen je monogenska, kar z današnjo tehnologijo omogoča zdravljenje, medtem ko poligenskih bolezni še ni mogoče zdraviti. Gen SMN1 je dovolj majhen, da ga lahko zapakiramo v virusni vektor, česar npr. z genom za Duchennovo mišično distrofijo (DMD) ne moremo narediti, saj je gen prevelik. Za zdravljenje DMD z gensko nadomestno terapijo lahko uporabljamo manjši gen, ki kodira mikrodistrofin (13). Poleg tega imamo pri SMA poleg SMN1, ki je pri SMA okvarjen, še gen SMN2, ki ga je možno izkoristiti pri zdravljenju z nusinersenom in risdiplamom, da se poveča koncentracija beljakovine SMN (14).

Kljub novim možnostim že dejanskega zdravljenja pa je vloga multidisciplinarnega tima osrednjega pomena, da bolnika s SMA obravnava celostno, kar je še vedno nadvse pomemben vidik obravnave.

#### 1.1.1 Nusinersen

Prvo zdravilo, ki je bilo na voljo bolnikom s SMA, je bilo zdravilo nusinersen (Spinraza®). FDA je zdravilo odobrila leta 2016, EMA pa leta 2017. Po protokolu sočutne rabe pa smo ga v Sloveniji dali prvi bolnici s SMA v začetku leta 2017, torej, še preden je postopek EMA

zaključila (15). Nusinersen je protismiselni oligonukleotid, ki se veže na specifični del na pre-mRNK SMN2. Spremeni se spajanje te molekule, kar povzroči vključitev eksona 7 v mRNK SMN2, s čimer se poveča tvorba funkcionalne beljakovine SMN (16). Zdravilo se daje intratekalno, bolnik pa ga mora prejemati vse življenje. Naše izkušnje z zdravilom nusinersen so odlične, saj bolezen pri večini otrok, zdravljenih s tem zdravilom, ni napredovala, otroci pa so po 14 mesecih zdravljenja celo pridobili gibalne spretnosti, ne glede na tip bolezni (17).

### 1.1.2 Risdiplam

Drugo zdravilo, ki prav tako deluje s povečanjem učinkovitosti gena SMN2 in tako poveča raven beljakovine SMN, je zdravilo risdiplam (Evrysdi®), ki ga bolnik uživa v obliki sirupa in ga je EMA odobrila leta 2021 (18). Zdravilo risdiplam mora bolnik prejemati vsak dan vse življenje.

### 1.1.3 Onasemnogen abeparvovek

Onasemnogen abeparvovek (Zolgensma®) je genska nadomestna terapija, ki je dobila dovoljenje za uporabo EMA leta 2020. Vsebuje nereplicirajoči rekombinantni vektor, osnovan na z adenovirusom povezanim virusom serotipa 9 (AAV9), ki vsebuje funkcionalni gen SMN1 (19). Tako vgrajeni gen omogoča nastajanje funkcionalne beljakovine SMN v različnih telesnih celicah. Vektor (zdravilo) prehaja krvno-možgansko pregrado in lahko, med drugim, vstopa tudi v motorične živčne celice osrednjega živčevja. Dedni material se v živčnih celicah ohrani kot episom v jedru celic in se ne vgrajuje v jedro deoksiribonukleinsko kislino (DNK). Tako zagotovi takojšnjo in stabilno tvorbo beljakovine SMN tudi v postmitotičnih celicah (20).

Zolgensma je namenjena zdravljenju bolnikov s 5q SMA z bialelno mutacijo v genu SMN1 in klinično diagnozo SMA tipa 1 ali bolnikov s 5q SMA z bialelno mutacijo v genu SMN1 z do 3 kopijami gena SMN2 (20). Poleg navedenega sme biti bolnik star največ dve leti, imeti sme manj kot 13,5 kg telesne mase in do 3 kopije gena SMN2. Kljub temu pa se pojavlja vse več znanstvenih dokazov, da je zdravilo učinkovito in varno tudi pri starejših in težjih bolnikih (21) in pri bolnikih s 4 kopijami SMN2 (22,23).

Študije so pokazale, da je Zolgensma učinkovito zdravilo za novorojenčke in dojenčke s SMA. Zolgensma izboljša motorične funkcije, zmanjša potrebo po umetnem predihavanju in podaljša preživetje (24). Neželeni učinki zdravljenja, kot so bruhanje, povišane

vrednosti jetrnih encimov, povišana telesna temperatura ter trombocitopenija, so prehodni, a so prisotni pri večini bolnikov (24,25). Akutno okvaro jeter preprečujemo in zdravimo z imunosupresivno terapijo s kortikosteroidi, kar je potrebno začeti 24 ur pred samim vnosom zdravila in nadaljevati po shemi v priporočilih (20,21). Odmerek pa prilagajamo resnosti stranskih učinkov. Resni neželeni učinki so bili v študijah redki, najpogosteje povezani s sočasno okužbo in slabim vodenjem po zdravljenju, kar lahko negativno vpliva na končni izid zdravljenja; sočasna okužba lahko vodi tudi v smrt bolnika (26). Za natančno spremljanje in opredelitev neželenih učinkov je potrebno bolnike pred samim zdravljenjem in po njem ustrezno in natančno spremljati.

Zdravljenje z Zolgensmo se izvaja v visoko specializiranih centrih pod nadzorom zdravnikov, ki imajo izkušnje na področju zdravljenja SMA in z gensko terapijo. V Sloveniji je edini takšen center Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. Zaradi cene samega zdravila se postopek še dodatno strogo nadzoruje, saj prostora za napake ni nikjer. Ocena pred zdravljenjem in spremljanje zahtevata timsko obravnavo, saj gre za kompleksno zdravljenje. V Sloveniji smo spremljanje bolnikov povzeli po nemških smernicah za zdravljenje otrok s SMA z Zolgensmo ((27); Tabela 1).

Pred začetkom zdravljenja z Zolgensmo je treba preveriti prisotnost titra protiteles proti AAV9, ki so lahko prisotna na račun izpostavljenosti divji obliki virusa. V primeru prisotnosti protiteles proti AAV9 zdravljenje z Zolgensmo najverjetneje ne bi bilo učinkovito, zato v tem primeru od zdravljenja s tem zdravilom odstopimo. Če pa dokažemo prisotnost protiteles že pri novorojenčku, je razmišljanje nekoliko drugačno, saj obstaja velika verjetnost, da so to protitelesa, ki so prešla preko posteljice v času nosečnosti. Titre protiteles je vredno spremljati še nekaj mesecev, saj obstaja velika verjetnost, da se bodo v 2-4 mesecih po rojstvu zmanjšali do mere, ko je zdravljenje z Zolgensmo možno (26). Po zdravljenju z Zolgensmo se sproži imunski odziv na kapsido AAV9, zaradi česar nastanejo zelo visoki titri protiteles proti AAV9, ki se načeloma ne zmanjšajo več.

Zdravilo vsebuje gensko spremenjen organizem, zato mora ta priprava in dajanje zdravila potekati pod skrbno nadzorovanimi pogoji (aplikacija v razkuženi sobi s podtlakom, uporaba zaščitne opreme, osamitev bolnika). Virus AAV9 se začasno izloča s telesnimi izločki prejemnika zdravila, zato je potrebno po stiku s telesnimi tekočinami in izločki bolnika skrbeti za zaščito rok in ustrezno higieno najmanj 10 dni po aplikaciji zdravila.

Tabela 1: Protokol zdravljenja z Zolgensmo.

PRED APLIKACIJO	APLIKACIJA										PO APLIKACIJI											
	T-2	T-1	D-1	D0	D1	D2	T1	T2	T3	T4	T6	T8	T10	T12	M4	M5	M6	M9	M12			
Anamneza	•		•				•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
Somatski / nevro status	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
Funkcionalno testiranje (nftn), Register	•																•	•	•	•		
Molekularni genetik	•																					
AAV9-Pt test	•	(•)																				
ISPET »ŽMB protokol«	•																			•		
ISPEK »Zolgensma - pred«	•																					
ISPET »Zolgensma - min«	•		•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
UZ trebuha	•																			•		
UZ meritev skrajšanja prepone	•																			•		
RTG PC	•																			(•)	•	
Video gibanja prsnega koša	•																			•	•	
EKG / UZ srca																				•	•	
Elektrofiziologija	(•)											(•)								(•)	(•)	
Bioimpedanca	•																			•	•	
Nočna poligrafija	•																			•	•	
Plinska analiza kapilane krvi	•																			•	•	
Meritev pljučne funkcije	•																			•	•	
Vprašalnik o kvaliteti življenja	•																				•	
Preveri cepilni status	•		•																	•	•	
Razlaga + pisna privolitev v gensko th	•		•																		•	
Svetovanje soc. pravic	•					(•)															•	
Predpisi / naročilnice	•					(•)														(•)	(•)	

PRED APLIKACIJO	APLIKACIJA										PO APLIKACIJI											
	T-2	T-1	D-1	D0	D1	D2	T1	T2	T3	T4	T6	T8	T10	T12	M4	M5	M6	M9	M12			
ZZS potrditev plačila th	•																					
Naročilo Zolgensme / planiranje		•																				
Prednisolone - začetek			•																			
Dodatna pojasnila			•																			
2 periferna IV pristopa			•	(•)																		
Priprava AVXS-101				•																		
Aplikacija Zolgensme				•																		
Monitoring		•		•	•	•														•		

Legenda: T – teden; D – dan; M – mesec; nfth – nevrofizioterapija; AAV-9 – adenoasociacijski virus serotipa 9; Pt – protitelesa; ISPEK – informacijski sistem Pediatrične klinike; UZ – ultrazvočna preiskava; EKG – elektrokardiogram; th – terapija; IC – informed consent; ZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije; iv – intravensko.

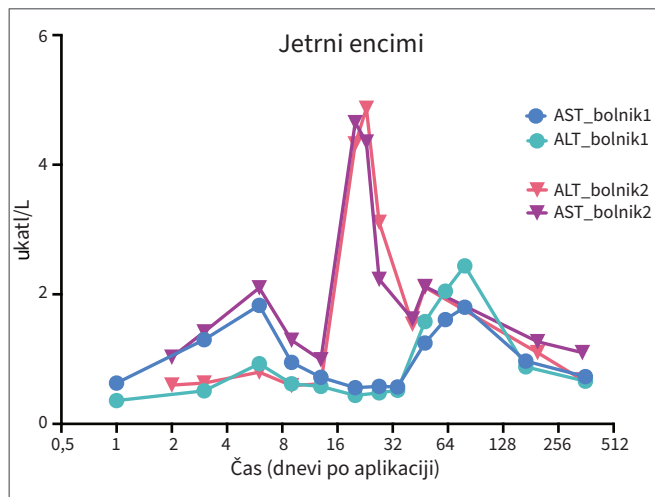
Po prejemu zdravila je priporočljivo, da otrok vsaj en teden ostane v bolnišnici. V tem času spremljamo otrokovo klinično stanje in nadziramo delovanje notranjih organov z laboratorijsko analizo krvi. Nato se tedensko sledenje nadaljuje do 4. tedna po prejemu zdravila, kasneje pa glede na potrebe in v skladu s protokolom (Tabela 1). Če se pojavi kakršni koli stranski učinek, je treba ustrezno ukrepati s simptomatsko in podporno terapijo.

## 2 Primer prvih 2 bolnikov s spinalno mišično atrofijo, zdravljenih z gensko nadomestno terapijo v Sloveniji

Slovenska javnost se je prvič srečala s stvarnostjo, da je moč zdraviti SMA z gensko nadomestno terapijo z medijsko kampanjo leta 2019, ko je potekala velika dobrodelna akcija za zbiranje denarja za zdravljenje dečka s SMA tipa I. Deček se je praktično vse življenje zdravil z zdravilom nusinersen, s pomočjo katerega je uspel doseči samostojno sedenje, razvojni mejnik, ki ga nezdravljeni ne bi mogli nikdar doseči. Oče in mama sta se nato odločila, da bi želela dečka zdraviti tudi z gensko nadomestno terapijo, ki v tistem času še ni bila na voljo v Sloveniji. Deček je gensko nadomestno terapijo prejel v ZDA, a ga še naprej redno sledimo na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Še vedno prejema tudi terapijo nusinersen.

Prva dva bolnika s SMA, ki sta ustrezala merilom za zdravljenje z Zolgensmo in smo ju lahko zdravili v Sloveniji, sta se zdravila konec leta 2021 in v začetku leta 2022.

Prvi bolnik, deček, je bil rojen po prvi, normalno potekajoči nosečnosti, tudi obporodni ter poporodni potek sta bila brez posebnosti. Zaradi hipotonije se je vodil v razvojni ambulanti ter obiskoval fizioterapijo. Mama je opazala izrazito izgubo spontanega gibanja ter zmanjšanje moči v spodnjih udih od 8. meseca starosti dalje. Zaradi slednjega so ga napatili na Pediatrično kliniko preko Sprejemne urgentne ambulante z napatno diagnozo razvojni zaostanek in hipotonija. Ob prvem pregledu, v starosti enega leta, smo opazili generalizirano hipotonijo, ki je bila najbolj izrazita v spodnjih udih. Deček ni premikal nog, nanje se ni opiral, miotatični refleksi na spodnjih udih so bili odsotni. Zgornja uda je deček premikal v manjšem obsegu, nosil jih je v centralno lego, ni pa zmožal dvigniti rok nad raven glave. Refleksi na zgornjih udih so bili oslabljeni. Prisotne so bile tudi fascikulacije jezika. Deček se ni mogel plaziti in obračati v ležečem položaju, samostojno se ni posedal, je pa lahko samostojno sedel, a ob izraziti kifozi, pri čemer je bil nestabilen. Vzpostavljal je odlične socialne stike ter se kognitivno za starost povsem normalno odzival.



**Slika 1:** Vrednosti jetrnih encimov pri obeh bolnikih.

Legenda: AST – aspartat aminotferaza; ALT – Alanin aminotferaza.

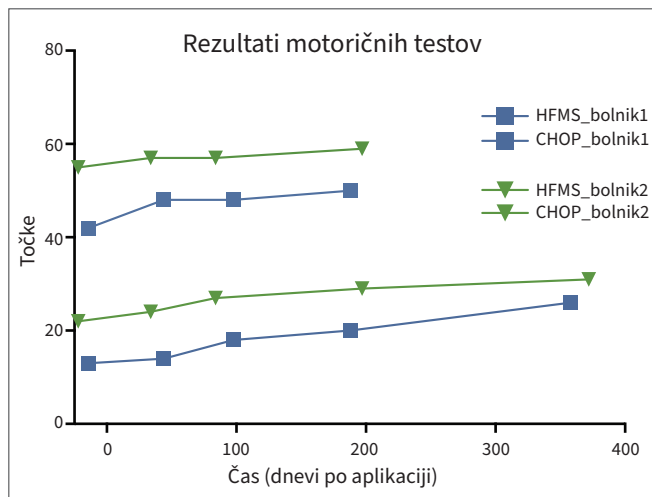
Po prvem obisku smo postavili sum na spinalno mišično atrofijo tipa II, kar smo tudi genetsko potrdili. Ugotovljena je bila delecija gena SMN1 ter prisotnost 3 kopij gena SMN2. S starši smo se pogovorili o možnostih zdravljenja, prednostih in slabostih posameznih zdravljenj ter o pričakovanem izidu. Odločila sta se za zdravljenje z gensko nadomestno terapijo z Zolgensmo. Po dogovoru z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je deček v manj kot 3 tednih od genetske potrditve diagnoze že prejel to zdravilo.

V starosti 13,5 meseca in s težo 12,4 kg je prejel gensko terapijo Zolgensma (Slika 3), ki jo je prenesel brez



**Slika 3:** Prva aplikacija genske nadomestne terapije pri otroku s spinalno mišično atrofijo tipa II v Sloveniji.

Vir: arhiv Kliničnega oddelka za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.



**Slika 2:** Rezultati motoričnih testov pri obeh bolnikih.

Legenda: CHOP – The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMS – Hammersmith Functional Motor Scale.

večjih težav: 3. dan po vnosu je imel blage znake v smislu bruhanja, driske ter povišane telesne temperature, kar se je po 5 dneh normaliziralo. Beležili smo blag dvig jetrnih encimov ob normalni jetrni funkciji (Slika 1), ki pa so se po nekaj mesecih znižali v območje normalnih vrednosti. Po protokolu smo dečka že en dan pred prejemom genske nadomestne terapije pričeli zdraviti s kortikosteroidi, kar pa smo lahko opustili, kot je predvideval protokol.

V enem letu po zdravljenju je deček napredoval ter dosegel nove mejnike (Slika 2). S pomočjo se je lahko oprl na noge ter se samostojno kobacal. Redno obiskuje fizioterapijo ter telovadbo. Starši so z napredkom zadovoljni.

Drugo bolnico so prvič napotili na Pediatrično kliniko v starosti 13,5 meseca za elektrofiziološke preiskave perifernega živčevja (EMG) ob sumu na Guillain-Barréjev sindrom (GBS). Deklica se je do starosti približno 12 mesecev normalno razvijala, pri 6 mesecih sedela, pri 11 mesecih že hodila ob opori. V starosti 12 mesecev pa so pričeli opazovati upad gibalnih sposobnosti. Vedno težje je kobacala, nogice je vlekla za seboj, redkeje se je posedala. Sprejeli so jo v regionalno bolnišnico, kjer so ugotavljali prisotnost kataralnih znakov in potrdili okužbo s covidom-19. Opravljena je bila širša diagnostika (laboratorijske preiskave, lumbalna punkcija, MRI slikanje glave in spinalnega kanala). Vse preiskave so bile v mejah normalnega. Postavili so sum na GBS ob prebolevanju okužbe z virusom SARS-Cov-2, zato je prejela terapijo z intravenskimi imunoglobulini (IVIG). Gibalno stanje se je prehodno pričelo nekoliko izboljševati, vendar v 4 tednih po dajanju IVIG ni prišlo do

normalizacije, zato so lečeči zdravniki v postavljeno diagnozo podvomili in deklico napotili na EMG.

Ob prvem pregledu na Pediatrični kliniki je bila deklica izjemno živahna, komunikativna in je z zanimanjem spremljala okolico. V področju možganskih živcev ni bilo odstopanja od normale, vključno z odsotnostjo fascikulacij jezika. Posesti se sama ni zmoгла, vendar pa je zmoгла samostojno sedeti v materinem naročju z blago kifotično ukrivljeno hrbtenico. Spontani gibi v zgornjih udih so bili prisotni v primernem obsegu, tudi antigravitacijski, moč je bila še primerna, kitni refleksi so bili normalno izzivni. Na spodnjih udih pa so bili tako obseg spontanib gibov kot moč mišic in tonus jasno znižani. Kitni refleksi na spodnjih udih niso bili izzivni. Na senzorne dražljaje se je primerno odzvala.

EMG preiskava ni pokazala znakov GBS, je pa pokazala jasno kronično nevrogeno spremenjene potenciale v mišicah spodnjih udov. Genetska diagnostika je potrdila bialelno mutacijo v genu SMN1 s prisotnosjo 3 kopij gena SMN2, s čimer smo lahko pri deklici potrdili diagnozo SMA tipa II.

Starši so se po predstavitvi različnih možnosti zdravljenja odločili za zdravljenje z Zolgensmo, ki jo je deklica prejela v starosti 14,5 meseca in pri teži 9 kg. Dajanje je potekalo brez zapletov, naknadno smo dobili



**Slika 4:** Deklica s spinalno mišično atrofijo, zdravljena z gensko nadomestno terapijo, lahko po zdravljenju spet stoji in hodi ob opori.

Vir: osebni arhiv staršev bolnice.

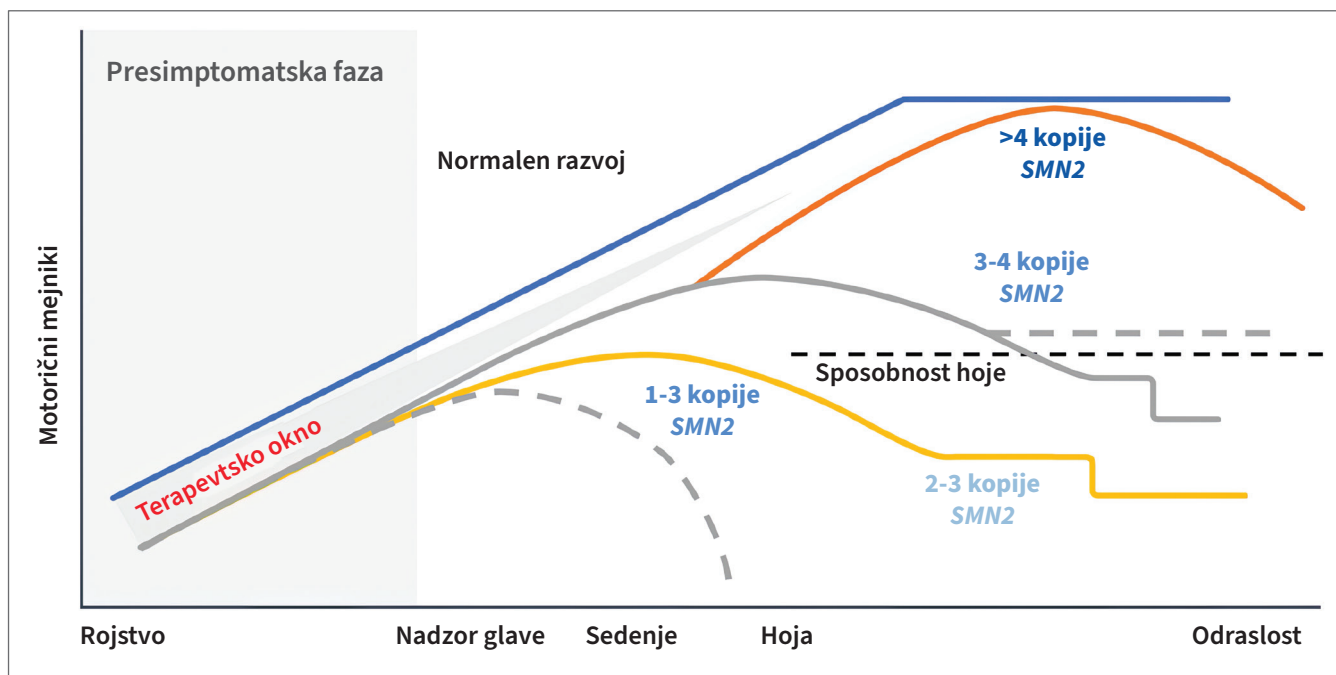
podatek, da je bila deklica dan pred vnosom zdravila v stiku z osebo z okužbo s SARS-Cov2, zaradi česar smo jo tudi dodatno testirali. Prehodno je imela 2.–3. dan po prejemu zdravila povišano telesno temperaturo, ob tem pa bila in ostala neprizadeta. Parametri vnetja in hemokulture ter brisi na SARS-Cov2 so ostali negativni. Vrednosti transaminaz so se 3. dan povišale, vendar nikdar niso dosegle ravni, da bi bilo potrebno dodatno ukrepanje (Slika 1). Kortikosteroidno zdravljenje je bilo možno po 6 tednih jemanja ob normalizaciji transaminaz postopno ukiniti. Razvila se je 6. dan tudi blaga trombocitopenija, ki se je nato normalizirala do 9. dne po jemanju in se kasneje ni več ponovila. Posebno ukrepanje ni bilo potrebno.

Starši so že v 1. tednu po prejemu zdravila opisovali izboljšanje pri deklici, ki se jim je zdela bolj živahna, bolj zmogljiva. Popravljanje motoričnih funkcij, tudi z objektivnimi meritvami se je nadaljevalo ob kasnejših kontrolnih pregledih. Ob zadnjem v starosti 26 mesecev je deklica ponovno lahko stala in hodila ob opori in občasno stala tudi povsem samostojno brez opore (Sliki 2 in 4).

### 3 Razprava – pomembni vidiki zdravljenja otrok s spinalno mišično atrofijo z bolezen spreminjajočimi zdravili

Spinalna mišična atrofija je napredujoča bolezen, za katero je ključnega pomena, da jo prične zdraviti čim prej zato, da se izognemo dokončnemu in nepopravljivemu propadu motoričnih nevronov (28,29). V pomembnih študijah z naštetimi zdravili je bilo dokazano, da imajo bolniki, ki so bili zdravljeni pred pojavom klinično zaznavnih znakov, najboljši izid zdravljenja in da je možno, da se tako zdravljeni bolniki razvijajo kot povsem zdravi vrstniki (30). Pomembni vidiki zgodnjega zdravljenja so nemoten gibalni razvoj, izboljšanje kakovosti življenja, boljše delovanje v družbi, popolna vključitev v okolje in samostojnost. Na Sliki 5 je razvidna razlika med razvojem otrok s SMA in zdravih otrok. Otroci s SMA s časom izgubljajo motorične sposobnosti, optimalno terapevtsko okno pa je prisotno v fazi, preden se pojavijo bolezn.

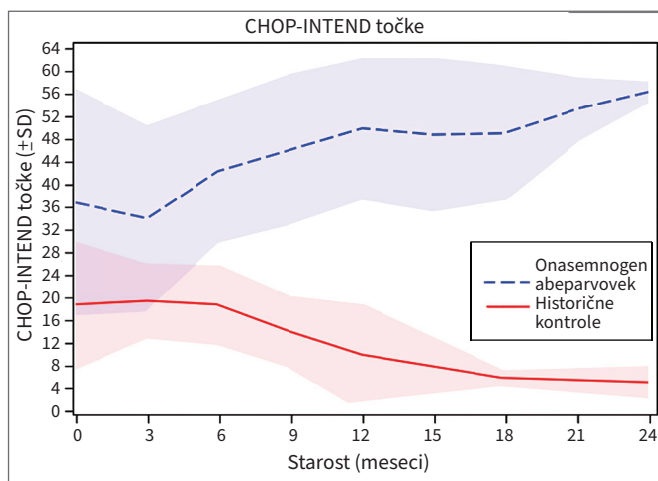
Na Sliki 6 (32) je prikazan razvoj nezdravljenih in z gensko nadomestno terapijo zdravljenih otrok s SMA, ovrednoten z lestvico CHOP INTEND. Primera naših 2 bolnikov kažeta, da se njune motorične sposobnosti prav tako ne poslabšujejo, temveč se postopoma celo izboljšujejo (Slika 2). Zelo podobni napredki oziroma učinkovitost zdravil so razvidni tudi pri zdravljenju z risdiplamom ali nusinersenom (33,34).



**Slika 5:** Najpomembnejši mejniki v razvoju in faze spinalne mišične atrofije. Povzeto in prevedeno z dovoljenjem. Vir: Serra-Juhe C, Tizzano EF, 2019 (31).

Učinek zdravljenja je najbolj odvisen od stanja bolnika v času začetka zdravljenja. Glede na to, da se odmrli motorični nevroni ne morejo obnoviti niti pri zdravljenih bolnikih, velja pravilo: čim prej se zdravljenje prične, tem boljši je izid (30). Da se izognemo nepopravljivim posledicam bolezni, je potrebno postaviti diagnozo v najkrajšem možnem času, najbolj optimalno že pred pojavom bolezenskih znakov. Znano je, da

pogosto pride do kasne postavitve diagnoze, če bolezen diagnosticiramo po kliničnih simptomih in znakih, kar lahko opazimo tako v kohortah bolnikov v velikih centrih po svetu kot tudi v Sloveniji (35). Zato je več strokovnih skupnosti in skupnosti bolnikov presejanje novorojencev za SMA prepoznalo kot ključno za zgodnje odkrivanje bolezni ter čim prejšnje zdravljenje (36-38). V mnogih državah v Evropi in po svetu vzpostavlja ali že deluje presejanje novorojenčkov za SMA (39), v Sloveniji smo začeli z aktivnostmi za vzpostavitev slednjega že leta 2020, dokončno se je presejanje za SMA uresničilo v začetku leta 2024.



**Slika 6:** Gibalne sposobnosti bolnikov s spinalno mišično atrofijo, ocenjene z motorično lestvico CHOP-INTEND, pri bolnikih, zdravljenih z gensko terapijo (modra), in pri nezdravljenih (rdeča). Povzeto po Al-Zaidy SA, et al., 2019 (32).

Študij, ki bi nesporno pokazale, da je katero od treh zdravil za zdravljenje SMA bolj učinkovito od drugih dveh, še ni, zato je tudi težko izdelati jasen algoritem odločanja o izbiri zdravljenja za določenega bolnika. Podatki prav tako ne kažejo, da bi kombinacije več različnih zdravil prinašale dodatno korist (40). Podatki o najboljši izbiri zdravila in primerjave med zdravljenji bodo verjetno na voljo šele v naslednjih letih. Zaenkrat na odločitev glede izbire zdravila močno vpliva preferenca bolnika in njegovih staršev, ki jim pri odločanju pomaga zdravnik z informacijami, ki so na voljo. Pogosto na izbiro zdravila vpliva tudi način dajanja, ki je povezan s sodelovanjem bolnika. Obstajajo redki bolniki, ki se na terapijo slabše odzivajo, vendar vzrok za to še ni poznan (41).



Čeprav so vse 3 terapije za SMA varne za bolnike, ki imajo le malo zapletov zdravljenja, so redki stranski učinki možni. Pri genski nadomestni terapiji lahko pride do življenjsko ogrožujočih zapletov, kot so akutna jetrna odpoved, vnetje srčne mišice ali trombotične mikroangiopatije (20,42). Zaradi kratkega obdobja od razpoložljivosti prve terapije do danes dolgoročni učinki zdravljenja še niso povsem raziskani (43). Količina beljakovine SMN, ki jo telo potrebuje, je odvisna od življenjskega obdobja (44), zato je relevantno tudi vprašanje, ali lahko zdravljenje z gensko nadomestno terapijo v telesu proizvede preveč SMN beljakovine (45). Kljub temu, da je verjetnost za to majhna, pa se je potrebno zavedati, da pri genski terapiji dostavimo v telo delujoči gen, ki ga kasneje ni možno odstraniti. Po drugi strani pa se pojavlja vprašanje, ali zdravljenje z gensko nadomestno terapijo s časom izgublja učinek zaradi izgubljanja v telo vnesenega gena. Zaenkrat dokončnih odgovorov na obe vprašanji še nimamo.

SMA je redka bolezen, a zdravljenje predstavlja pomembno finančno breme za državo. Onasemnogene abeparvovek je trenutno ena najdražjih dostopnih terapij za redko bolezen, njena cena pa je bila preračunana glede na 10 let zdravljenja z nusinersenom (46,47). Po 10 letih tudi zdravljenje z risdiplamom preseže ceno genske nadomestne terapije (48). Pomembno pa je, da obstaja vedno več dokazov, da je poleg pomembnega učinka na izboljšanje kakovosti življenja bolnikov zgodnje zdravljenje in preprečevanje dolgoročnih zapletov boleznih tudi finančno učinkovitejše, kot če bolnikov ne bi zdravili. Zato je presejanje novorojenčkov za države, kjer je na voljo zdravljenje SMA, tudi bolj ekonomično (49,50). Finančni vidik zdravljenja odpira tudi vprašanja o finančni vzdržnosti takšnih terapij, saj je bolezn,

ki jih je/bo mogoče zdraviti z dragimi naprednimi zdravili vsako leto več.

## 4 Zaključek

Opisujemo prva 2 klinična primera bolnikov, ki smo ju zdravili z gensko nadomestno terapijo v Sloveniji. Bolnika imata genetsko potrjeno SMA, prejela pa sta gensko nadomestno terapijo onasemnogen abeparvovek (Zolgensma). Bolnika sta zdravljenje prenesla brez večjih zapletov, oba pa sta po zdravljenju lahko dosegla gibalne mejnike, ki jih nezdravljena ne bi mogla. Večjih zapletov pri zdravljenju ni bilo. Gre za pomembno prelomnico v medicini, tako v Sloveniji kot tudi v svetu, saj se tako odpira nova era zdravljenja genetsko pogojenih boleznih, ki prinaša neprimerno boljše izide za bolnike, kot smo jih lahko pričakovali pri nezdravljenih bolnikih v preteklosti. Še vedno pa ostajajo odprta vprašanja o dolgoročnih učinkih in ustrezni izbiri terapije za posameznika.

## Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

## Soglasje staršev za objavo

Starši otrok se strinjajo z objavo članka, ki opisuje otrokov primer.

## Zahvala

Radi bi se zahvalili celotni ekipi in multidisciplinarnemu timu za živčno-mišične bolezni Pediatrične klinike v Ljubljani, staršem za sodelovanje in njihovo dovoljenje za objavo članka in fotografij ter vsem sodelujočim.

## Literatura

- Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100878. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100878 PMID: 33892848
- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741 PMID: 25080519
- Pellizzoni L, Kataoka N, Charroux B, Dreyfuss G. A novel function for SMN, the spinal muscular atrophy disease gene product, in pre-mRNA splicing. *Cell.* 1998;95(5):615-24. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81632-3 PMID: 9845364
- Darras BT. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. *Neurology.* 2011;77(4):312-4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267bd8 PMID: 21715708
- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80(1):155-65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3 PMID: 7813012
- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004 PMID: 26515624
- Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3297. DOI: 10.3390/ijms21093297 PMID: 32392694
- Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(11):6307-11. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6307 PMID: 10339583

9. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208-15. DOI: [10.1016/j.nmd.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003) PMID: 29433793
10. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011;68(8):979-84. DOI: [10.1001/archneurol.2011.74](https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.74) PMID: 21482919
11. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):743-66. DOI: [10.1016/j.pcl.2015.03.010](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010) PMID: 26022173
12. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3(4):487-95. DOI: [10.3233/JND-160177](https://doi.org/10.3233/JND-160177) PMID: 27911332
13. Hotta A. Genome Editing Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2(4):343-55. DOI: [10.3233/JND-150116](https://doi.org/10.3233/JND-150116) PMID: 27858753
14. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci.* 2021;44(4):306-22. DOI: [10.1016/j.tins.2020.11.009](https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.009) PMID: 33423791
15. Loboda T, Butenko T, Golli T, Osredkar D. Treatment with nusinersen in a girl with spinal muscular atrophy type 1 - Case report. *Zdrav Vestn.* 2020;89(5-6):320-6. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2902](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2902)
16. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77(4):473-9. DOI: [10.1007/s40265-017-0711-7](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0711-7) PMID: 28229309
17. Osredkar D, Jílková M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsová P, et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;30:1-8. DOI: [10.1016/j.ejpn.2020.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.11.004) PMID: 33307321
18. Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, De Waele L, Goemans N, Kirschner J, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. 2023;30:1945-56. DOI: [10.1111/ene.15499](https://doi.org/10.1111/ene.15499) PMID: 35837793
19. Hoy SM. Onasemnogene Apeparovvec: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(11):1255-62. DOI: [10.1007/s40265-019-01162-5](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01162-5) PMID: 31270752
20. European medicines agency. Zolgensma. Amsterdam: EMA; 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>.
21. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparovvec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(1):17-27. DOI: [10.1016/S2352-4642\(21\)00287-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00287-X) PMID: 34756190
22. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):109-17. DOI: [10.3233/JND-200475](https://doi.org/10.3233/JND-200475) PMID: 32144995
23. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100. DOI: [10.3233/JND-190468](https://doi.org/10.3233/JND-190468) PMID: 32007960
24. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al.; STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparovvec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):832-41. DOI: [10.1016/S1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9) PMID: 34536405
25. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparovvec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):284-93. DOI: [10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6) PMID: 33743238
26. Chand DH, Mitchell S, Sun R, LaMarca N, Reyna SP, Sutter T. Safety of Onasemnogene Apeparovvec for Patients With Spinal Muscular Atrophy 8.5 kg or Heavier in a Global Managed Access Program. *Pediatr Neurol.* 2022;132:27-32. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.001](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.001) PMID: 35605311
27. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, et al. Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparovvec – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelranke (DGM) e.V. Nervenarzt. 2020;91(6):518-29. DOI: [10.1007/s00115-020-00919-8](https://doi.org/10.1007/s00115-020-00919-8) PMID: 32394004
28. Sumner CJ, Crawford TO. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. *Nat Med.* 2022;28(7):1348-9. DOI: [10.1038/s41591-022-01889-x](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01889-x) PMID: 35840728
29. Ramos DM, d'Ydewalle C, Gabbeta V, Dakka A, Klein SK, Norris DA, et al. Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest.* 2019;129(11):4817-31. DOI: [10.1172/JCI124120](https://doi.org/10.1172/JCI124120) PMID: 31589162
30. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153-61. DOI: [10.2147/TCRM.S172291](https://doi.org/10.2147/TCRM.S172291) PMID: 31632042
31. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(12):1774-82. DOI: [10.1038/s41431-019-0415-4](https://doi.org/10.1038/s41431-019-0415-4) PMID: 31053787
32. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparovvec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(3):307-17. DOI: [10.3233/JND-190403](https://doi.org/10.3233/JND-190403) PMID: 31381526
33. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study. *Muscle Nerve.* 2021;63(5):668-77. DOI: [10.1002/mus.27187](https://doi.org/10.1002/mus.27187) PMID: 33501671
34. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Saito K, et al.; SUNFISH Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol.* 2023;270(5):2531-46. DOI: [10.1007/s00415-023-11560-1](https://doi.org/10.1007/s00415-023-11560-1) PMID: 36735057
35. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2015;53(4):293-300. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002) PMID: 26260993
36. European Alliance for Newborn Screening in SMA. Evropsko zavezništvo za presajalne pregledne. Freiburg: SMA NBS Alliance; 2021 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.sma-screening-alliance.org>.
37. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. Newborn screening for spinal muscular atrophy: the views of affected families and adults. *Am J Med Genet A.* 2017;173(6):1546-61. DOI: [10.1002/ajmg.a.38220](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38220) PMID: 28374951
38. Kariyawasam DS, D'Silva AM, Vetsch J, Wakefield CE, Wiley V, Farrar MA. "We needed this": perspectives of parents and healthcare professionals involved in a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy. *EclinicalMedicine.* 2021;33:100742. DOI: [10.1016/j.eclinm.2021.100742](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100742) PMID: 33842861
39. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D, Adoukonou T, Aryani O, et al.; SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(6):574-82. DOI: [10.1016/j.nmd.2021.03.007](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.007) PMID: 33985857
40. Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1865-83. DOI: [10.2147/DDDT.S214174](https://doi.org/10.2147/DDDT.S214174) PMID: 35734367

41. NIH National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Bethesda: 2022 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05861999>.
42. Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr*. 2021;231:265-8. DOI: [10.1016/j.jpeds.2020.11.054](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.054) PMID: 33259859
43. Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):632. DOI: [10.1186/s12887-022-03671-x](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x) PMID: 36329412
44. Ramos DM, d'Ydewalle C, Gabbeta V, Dakka A, Klein SK, Norris DA, et al. Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest*. 2019;129(11):4817-31. DOI: [10.1172/JCI124120](https://doi.org/10.1172/JCI124120) PMID: 31589162
45. Van Alstyne M, Tattoli I, Delestrée N, Recinos Y, Workman E, Shihabuddin LS, et al. Gain of toxic function by long-term AAV9-mediated SMN overexpression in the sensory-motor circuit. *Nat Neurosci*. 2021;24(17):930-30. DOI: [10.1038/s41593-021-00827-3](https://doi.org/10.1038/s41593-021-00827-3) PMID: 33795885
46. Nuijten M. Pricing Zolgensma—the world's most expensive drug. *J Mark Access Health Policy*. 2022;10(1):2022353. DOI: [10.1080/20016689.2021.2022353](https://doi.org/10.1080/20016689.2021.2022353)
47. Kumar S. Gene therapy for spinal muscular atrophy: the benefit-cost profile. *EClinicalMedicine*. 2021;37:101065. DOI: [10.1016/j.eclinm.2021.101065](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101065) PMID: 34386755
48. Chaytow H, Faller KM, Huang YT, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: from approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Rep Med*. 2021;2(7):100346. DOI: [10.1016/j.xcrm.2021.100346](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100346) PMID: 34337562
49. Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, van Olden RW, Postma M, Boersma C. Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in The Netherlands. *Value Health*. 2022;25(10):1696-704. DOI: [10.1016/j.jval.2022.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.06.010) PMID: 35963838
50. Dangouloff T, Hilgsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian AM, Boemer F, et al. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(1):67-77. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15286> PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35673937>