proLékaře.cz | 7.11.2026

doi: 10.48095/cccsnn20202S21

Léčba spinální svalové atrofie

Therapy of spinal muscular atrophy

Souhrn

Léčba spinální svalové atrofie (SMA) s vazbou na 5q chromozom v posledních letech zažívá převratné změny. Dříve kauzálně neléčitelné onemocnění je od roku 2016 (v EU od roku 2017) nově léčitelné, aktuálně jsou již registrované 3 kauzální léky. Dva léky nusinesren (Spinraza) a risdiplam (Evrysdi) zvyšují tvorbu chybějícího SMN proteinu modulací transkripce RNA genu *SMN2*. Tyto léky proto musí být podávány opakovaně, celoživotně. Třetí lék, onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) nahrazuje chybějící gen *SMN1* genem syntetickým, který je do těla pacienta přenesen virovým vektorem. Jedná se o první systémovou genovou léčbu v medicíně vůbec, jako virový vektor je použit AAV9. Prozatím je u tohoto léku pouze jedno podání, aktuálně máme dostupná data o minimálně 4,5letém efektu léčby. Prvním kauzálním lékem byl lék nusinersen. Jeho výhodou je dlouhodobá, dnes již 10letá zkušenost, a velký počet odléčených pacientů, již 10 000 pacientů. Jelikož lék nepřechází hematoencefalickou barieru je podáván v pravidelných intervalech intratekálně. Nusinersen má v ČR úhradu pro všechny typy i věkové skupiny pacientů se SMA. Nově, v srpnu 2020, byl v USA regsitrovaný lék risdiplam, který má výhodu perorálního podání. Jeho nevýhodou je však krátká klinická zkušenost, a omezená dostupnost v ČR. Jelikož prozatím není registrován v EU, předpokládaná doba registrace je jaro 2020, je v ČR dostupný pouze formou specifického léčebného programu pro pacienty SMA typu 1 a 2. Třetím kauzálním lékem, a druhým lékem registrovaným v EU, je lék onasemngen abeparvovek. Tato léčba je však díky cestě podání vhodná pouze pro část dětské populace se SMA, indikační kriteria léčby se v jednotlivých zemích mírně liší, v ČR je léčba prozatím dostupná pro pacienty se SMA do 2+ let (den před 3. narozeninami) a do váhy 13,5 kg. Kromě již registrovaných léků probíhají četné klinické studie experimentální léčby modifikující důsledky nemoci – neuroprotektivní léky a léky podporující vitalitu svalů. Dostupnost kauzální léčby však neznamená, že jsme dnes schopni symptomatické pacienty vyléčit. Léčba prozatím mírně zlepšuje motorické dovednosti pacientů a zejména stabilizuje stav, významně zabraňuje progresi nemoci. Z tohoto důvodu je stále zásadní léčba symptomatická, která je multioborová a měla by proto být poskytována v Neuromuskulárních centrech.

Abstract

The therapy of spinal muscular atrophy (SMA) with a link to 5q chromosome is nowadays a very hot area. A previously casually not treatable disease, it has been in the US since 2016, and in Europe since 2017. It is newly treatable, and nowadays there are three causal drugs. Two of them, nusinersen (Spinraza) and risdiplam (Ervysdi) increase the synthesis of the SMN protein by modulation of the RNA transcription of the *SMN2* gene. These drugs have to be taken regularly, and are lifelong. The third drug, onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) is able to substitute the missing *SMN1* gene by a syntetic *SMN1* gene delivered by viral vector AAV9. It is the first systemic gene therapy in medicine. Until now, this drug was taken only once. There are 4.5 years of data proving its sustaining effect. The first causal therapy was the drug Nusinersen. It has the huge advantage of 10 years' experience with a high number of treated patients, more than 10,000. This drug does not go through the cerebro-spinal barrier, due to it having to be applied intrathecaly. Nusinersen is in CZ reimbursed for all types and ages of SMA patients. Recently, in August 2020, the drug risdiplam was registered in the US. Its advantage is per oral application; its disadvantage is the short experiences and limited acces in CZ. Risdiplam is not yet registered in the EU, due to this it is available only through the early access program for SMA patients type 1 and 2. The third causal therapy, and second registered drug in the EU, is onasemnogene abeparvovec. Due to the systemic delivery this therapy is limited only for children before the age of 3 years and weighing less than 13.5 kg. Besides, the already registered therapies there are many clinical trials with experimental drugs ongoing – many neuroprotective drugs and muscle strength-enhancing compounds. The actual therapy cannot help with all the symptoms of the disease, it can only mildly improve the motor function and primarily slow down the progression. Due to this, there is still a need for multidisciplinary symptomatic care that should be provided in Neuromuscular Centres.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Haberlová

Neuromuskulární centrum Kliniky dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

✉
MUDr. Jana Haberlová Ph.D.
Neuromuskulární centrum
Klinika dětské neurologie
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail: jana.haberlova@fnmotol.cz

Klíčová slova

modulace RNA – genová léčba – léčba symptomatická – neuromuskulární centrum

Key words

RNA modulation – gene therapy – symptomatic care – neuromuscular centre

proLékaře.cz | 7.11.2026

Úvod

Spinální svalové atrofie (SMA) s vazbou na 5q chromozom je nejčastější formou SMA. Jedná se o autozomálně recesivní neurodegenerativní onemocnění periferních motoneuronů. Příčinou této formy SMA je mutace obou alel genu *SMN1*, která vede k nedostatečné expresi proteinu SMN (survival motor neuron) [1]. Jedná se o velmi závažné, bez léčby progresivní onemocnění. Klinicky dominuje svalová slabost s riziky dechové nedostatečnosti. Většina pacientů nikdy není schopna samostatné chůze nebo tuto dovednost během svého života ztrácí, většina pacientů také má z důvodu rizika dechové nedostatečnosti zkrácený věk dožití [2]. Tíže klinických obtíží je variabilní, do určité míry ji lze predikovat dle počtu kopií *SMN2* genu, pseudogenu k *SMN1* genu, s variabilním počtem kopií v populaci [3]. Podrobně viz článek o patogenezi a klinickém obraze nemoci.

Terapie

Do roku 2016 neexistovala kauzální léčba. Změna nastala v prosinci 2016, kdy byl americkým úřadem pro registraci léčiv Food and Drug Administration (FDA) schválen lék nusinersen (obchodní název Spinraza [Biogen, Baar, Švýcarsko]) s indikací pro všechny typy SMA s vazbou na 5q chromozom [4]. V EU byl tento lék schválen v květnu 2017, v prosinci 2017 léčbu obdržel první český pacient. Aktuálně, k listopadu 2020, podstupuje léčbu nusinersenem v ČR 73 dětských pacientů a cca 32 dospělých pacientů. Počet zejména dospělých pacientů bude narůstat, neboť úhrada léčby pro dospělé pacienty byla schválena v lednu 2020. Lék nusinersen funguje na principu modulace splicingu *SMN2* genu pomocí syntentických antisence nuktelotidů (ASO). Pomocí ASO se začlení exon 7 do transkriptu, zabrání se předčasnému ukončení translace, a tím se zvýší tvorba SMN proteinu z genu *SMN2*. Lék nusinersen nepřestupuje hematoencefalickou bariéru, je tudíž nutné jej podávat intratekálně, formou lumbální punkce. Jelikož lék pouze moduluje přepis RNA, je třeba jej podávat celoživotně. Schéma léčby je 4 nasycovací dávky v intervalech 2 resp. 5 týdnů (0.–14.–28.–63. den) a následně dávka v intervalech 4 měsíců. Do dnešní doby byl tento lék podán u více než 10 000 pacientů se SMA, ojediněle byl popsán rozvoj komunikujícího hydrocefalu (5 případů), dodnes však není jasně prokázána přímá souvislost s léčbou. Dále se doporučují pravidelné kontroly trombocytů a koagulačních faktorů, a to z důvodu pozorovaných abnormit u obdobných typů ASO [4,5]. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou klasické postpunkční obtíže [5]. Podstatným faktorem efektu léčby je tíže klinických obtíží. Lék není schopen již symptomatického pacienta zcela uzdravit, dle prozatím dostupných dat je schopen mírně zlepšit svalovou sílu, zejména stabilizovat stav a zmírnit progresi nemoci. Tento fakt je nutné před zahájením léčby vždy probrat s pacientem či jeho rodiči, aby očekávání efektu léčby byla reálná. Jelikož prozatím neexistuje žádný biomarker nemoci, hlavním kritériem hodnocení efektu léčby jsou fyzio testy – podrobně viz kapitoly o fyzio testech v dětském i dospělém věku. Aktuálně jsou již publikována první data o efektu léčby českých dětských pacientů, data jsou také sbírána v rámci registru REaDY [6,7].

Druhým registrovaným lékem pro SMA je lék onasemnogene abeparvovec (obchodní název Zolgensma [Novartis, Basilej, Švýcarsko]) s registrací pouze v USA a nyní nově v EU a Japonsku [8]. Lék Zolgensma se zakládá na principu systémové genové léčby, tzn. pomocí virového vektoru (AAV9) je do těla vpraven humánní *SMN1* gen. U tohoto léku se syntetická DNA nezabudovává do DNA pacienta, ale je v jádru buněk uložena ve formě epizomu, mimo vlastní chromozomy. Není tudíž při dělení buněk dále replikována. Virový vektor je podáván intravenózně během cca hodinové infuze v množství v řádu 10^{14}vg. Jedná se o vůbec první systémovou genovou léčbu v medicíně. Vzhledem k systémovému podání je množství podaného virového vektoru z důvodu možných nežádoucích účinků limitováno, a proto má tento lék indikační omezení, která se v jednotlivých zemích odlišují. V EU je lék schválen pro děti se SMA typem I nebo jakýmkoli SMA typem u dětí, které nemají více než 3 kopie *SMN2* genu. Po diskuzi mezi evropskými odborníky jsou však doporučována užší kritéria léčby, pro ČR prozatím platí věk ≥ 2 roky (do dne před 3. narozeninami) a váha do 13,5 kg [9]. Mezi zatím popsané nežádoucí účinky jsou elevace jaterních testů, trombocytopenie a elevace troponinu I [8]. Veškeré tyto popsané nežádoucí účinky byly dočasné a klinicky asymptomatické. Ke srovnání efektů léků nusienrsen (Spinraza) a onasemnogen abeparvovec (Zolgensma) není prozatím dostatek dat.

Třetím kauzálním registrovaným lékem je risdiplam (Evrysdi [Roche, Basilej, Švýcarsko]) [10]. Lék má obdobný princip efektu jako nusinersen, moduluje transkripci RNA genu *SMN2*. Má však výhodu perorálního podání. Aktuálně je lék registrován pouze v USA, v ČR je dostupný v rámci specifického léčebného programu pro SMA pacienty s typem I a II od 2 měsíců věku pacienta [11]. Ke konci listopadu 2020 bylo na léčbě risdiplamem 8 pacientů. Výsledek registračního řízení v EU se očekává na jaře 2020. Profil nežádoucích účinků je příznivý, pouze mírně zvýšené riziko gastrointestinálních obtíží charakteru průjmu [11].

Ke srovnání efektu léku nusienrsen (Spinraza), risdiplam (Evrysdi) a onasemnogen abeparvovec (Zolgensma) není prozatím dostatek dat, neexistují přímé srovnávací studie.

Další možností, jak zvýšit expresi proteinu SMN z genu *SMN2* je užívání tzv. inihibitorů histon deacytylázy. Z této skupiny byl u pacientů se SMA testován efekt hydroxyurei, k. valproové a fenylbutyrátu. Výsledky na zvířecích modelech byly nadějné, humánní studie na větším počtu pacientů ale příznivý efekt u pacientů se SMA zatím u žádné z těchto látek nepotvrdily.

Léčba kmenovými buňkami je u SMA zatím ve fázi zvířecích modelů [12]. Dalším způsobem výzkumu bylo testování neuroprotektivních látek, jako např. riluzolu, gabapentinu, olesoximu. Ani zde ale klinické humánní studie u SMA pacientů neprokázaly efekt.

Ve fázi výzkumu je také salbutamol, β2 sympatomimetikum. Účinek salbutamolu je dvojí. Má jednak přímý anabolický efekt prostřednictvím β2 receptoru, jednak ovlivňuje splicing obdobně jako metoda ASO. Zhodnocení efektu salbutamolu u SMA je zatím ve fázi humánních studií, ale vzhledem k faktu, že je ve většině případů dobře tolerován, je již pacientům v některých centrech nabízen jako léčba [13].

Jak již bylo uvedeno, ani nyní již dostupná kauzální léčba není schopna zvrátit druhotné změny ve svalech, a proto je i dnes stále podstatná léčba symptomatická. Cílem je předejít kloubním kontrakturám, deformitám páteře a respirační insuficienci. Symptomatická léčba spočívá v intenzivní rehabilitaci vč. lázeňské péče, ortopedické péče – dlahy, ortézy a korzety, péče o respiraci, dechové rehabilitaci, neinvazivní ventilaci a zajištění pomůcek, jako jsou stendry, invalidní mechanické či elektrické vozíky či jiné domácí pomůcky. Součástí péče je i genetické poradenství, péče sociální a péče psychologa. Šíře potřebné symptomatické péče je známa, v roce 2007 byly publikovány standardy péče o pacienty se SMA [14–16]. Zá-

proLékaře.cz | 7.11.2026

sadní je spolupráce s rodinou – zde velkou roli hrají pacientské organizace, občanská sdružení a neziskové organizace, v ČR zejména pacientská organizace SMAci [17] a nezisková organizace Kolpingova rodina Smečno [18]. Z výše uvedeného je patrné, že se jedná o multidisciplinární péči. Tato péče je jednotlivě popsána v dalších článcích supplementa. V ČR existuje síť tzv. Neuromuskulárních center, která by multidisciplinární péči měla poskytovat. Jsou zde čtyři centra jak pro dětské, tak dospělé pacienty, která by kromě symptomatické léčby měla poskytovat schválenou kauzální léčbu. Jedná se o NM centrum ve FN Motol a v Thomayerově nemocnici v Praze, NM centrum FN Brno a NM centrum ve FN Ostrava – podrobněji viz web Společnosti dětská neurologie [19] a Neuromuskulární sekce Neurologické společnosti ČLS JEP [20].

Grantová podpora

Publikace vznikla za podpory Nadace pohyb bez pomoci.

Literatura

1. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. Identification and characterisation of a SMA – determining gene. Cell 1995; 80(1): 155–165. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.

2. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy a timely review. Arch Neurol 2011; 68(8): 979–984. doi: 10.1001/archneurol.2011.74.

3. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. Genet Med 2002; 4(1): 20–26. doi: 10.1097/00125817-200201000-00004.

4. Stein CA, Castanotto D. FDA-approved oligonucleotide therapies in 2017. Mol Ther 2017; 25(5): 1069–1075. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.023.

5. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E. An Integrated safety analysis of infants and children with symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen in seven clinical trials. CNS Drugs 2019; 33(9): 919–932. doi: 10.1007/s40263-019-00656-w.

6. Osredkar D, Jílková M, Butenko T et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. Eur J Paediatr Neurol 2020 [ahead of print].

7. Strenková J, Voháňka S, Haberlová J et al. REaDY – český registr svalových dystrofií. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(2): 230–234.

8. Mahajan R. Onasemnogene Abeparvovec for spinal muscular atrophy: the costlier drug ever. Int J Appl Basic Med Res 2019; 9(3): 127–128. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_190_19.

9. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol 2020; 28: 38–43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001.

10. Poirier A, Weetall M, Heinig K et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. Pharmacol Res Perspect 2018; 6(6): e00447. doi: 10.1002/prp2.447.

11. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. J Clin Med 2020; 9(7): 2222. doi: 10.3390/jcm9072222.

12. Zanetta Ch, Riboldi G, Nizzardo M et al. Molecular, genetic and stem cell-mediated therapeutic strategies for spinal muscular atrophy. J Cell Mol Med 2014; 18(2): 187–196. doi: 10.1111/jcmm.12224.

13. Shorrock HK, Gillingwater TH, Groen EJ. Overview of current drugs and molecules in development for spinal muscular atrophy therapy. Drugs 2018; 78(3): 293–305. doi: 10.1007/s40265-018-0868-8.

14. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol 2007; 22(8): 1027–1049. doi: 10.1177/0883073807305788.

15. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 2018; 28(2): 103–115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.

16. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord 2018; 28(3): 197–207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.

16. SMÁci. [online]. Dostupné z URL: https://smaci.cz/.

17. Kolpingova rodina Smečno. Dům rodin. [online]. Dostupné z URL: http://www.dumrodin.cz/.

18. Společnost dětské neurologie. [online]. Dostupné z URL: https://www.detskaneurologie.cz/.

19. Neuromuskulární sekce České neurologické společnosti. [online]. Dostupné z URL: https://www.neuromuskularni-sekce.cz/.