

Orphan drugs v liečbe zriedkavých neuromuskulárnych chorôb

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Zriedkavé choroby (ZCH) sú heterogénnou skupinou ochorení vo vzťahu k ich etiológii, závažnosti či geografickému výskytu. Zriedkavú chorobu preto definuje hranica jej maximálnej prevalence v populácii, ktorá bola v Európe stanovená na 5 osôb z 10 000. Geneticky podmienené a autoimunitné neuromuskulárne ochorenia (NMO) patria k najväčším skupinám ZCH. Súčasná možnosť modernej imunoterapie veľmi priaznivo ovplyvnila prognózu zriedkavých autoimunitných neuromuskulárnych ochorení. Pri myasténii gravis (MG) sú v určitých situáciách (refraktórne MG; nežiaduce terapeutické účinky) k dispozícii nové terapeutické možnosti – inhibitory komplementu (ekulizumab), na B-bunky zameraná liečba (rituximab) a antagonisti neonatálnych Fc receptorov (efgartigimod). K zásadným zmenám došlo v liečbe niektorých geneticky podmienených NMO, ktoré mávali infaustnú prognózu. Spinálna muskulárna atrofia – nusinersen (antisense nukleotid), onasemnogene abeparvovec (génová terapia), risdiplam (splicing modifikátor). Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia – tafamidis (stabilizátor transtyretínu), patisiran (RNAi terapeutikum), inotersen (antisense nukleotid). Fabryho choroba – agalsidáza (enzymatická substitučná liečba – ESL), migalastat (chaperon). Lambert-Eatonov myastenický syndróm – amifampridín (blokátor napäťovo závislých káliových kanálov). Duchennova muskulárna dystrofia (DMD) – ataluren (prepis genetickej informácie pri formách DMD podmienených nonsense bodovou mutáciou), eteplirsén a golodirsén (exon skipping). Pompeho choroba – rekombinantná alfa-glukozidáza (ESL). Malígna hypertermia – dantrolén (blokátor RYR1 receptora). Pri niektorých zriedkavých NMO bude dôležité identifikovať biomarkery, ktoré by umožňovali monitorovať a optimalizovať liečbu, odlišovať respondérov od non-respondérov.

Kľúčové slová: zriedkavé hereditárne a autoimunitné NMO, orphan drugs, biomarkery.

Orphan drugs in treatment of rare neuromuscular disorders

Rare disorders (RD) are a group of heterogeneous disorders in relation to their etiology, severity and geographical occurrence. RD are defined by the limit of their maximal prevalence in population, which has been fixed in Europe by 5 persons out of 10 000 inhabitants. Inherited and autoimmune neuromuscular disorders (NMD) belong to largest groups of RD. Current options of immunotherapy significantly improved the prognosis of rare autoimmune NMD. In myasthenia gravis at certain situations (refractory MG; treatment side effects) some new treatment options are available – complement inhibitors (eculizumab), B-cell directed therapy (rituximab) and neonatal Fc receptor antagonists (efgartigimod). New treatments improved significantly the prognosis of some inherited NMD which had in past unfavourable, mostly fatal, prognosis. Spinal muscular atrophy – nusinersen (antisense nucleotide), onasemnogene abeparvovec (gene therapy), risdiplam (splicing modifier). Hereditary amyloid transthyretin polyneuropathy – tafamidis (transthyretin stabilizer), patisiran (small interfering RNAs) and inotersen (antisense oligonucleotide) resulting in gene silencing. Fabry disease – agalsidase alfa, agalsidase beta (enzyme replacement therapy), migalastat (chaperone). Lambert-Eaton myasthenic syndrome – amifampridine (blocker of presynaptic potassium channels). Duchenne muscular dystrophy – ataluren (promotes ribosomal readthrough for patients with nonsense DMD mutations), eteplirsén and golodirsén (exon skipping). Pompe disease – recombinant human alfa-glucosidase (enzyme replacement therapy). Malignant hyperthermia – dantrolene (RYR1 receptor blocker). In some rare NMD it will be important to identify biomarkers for tailoring and monitoring therapy in optimizing patient care, including differentiation of treatment responders and non-responders.

Key words: rare hereditary and autoimmune NMD, orphan drugs, biomarkers.



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD., peter.spalek@seznam.cz

Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(2): 104–112

Článok prijat redakci: 1. 10. 2020

Článok prijat k publikaci: 18. 11. 2020

Úvod

ZCH sú heterogénnou skupinou ochorení vo vzťahu k ich etiológii, závažnosti či geografickému výskytu (Nguengang Wakap et al., 2020). ZCH preto definuje hranica jej maximálnej prevalence v populácii, ktorá bola stanovená na 5 osôb z 10 000 v Európe, 6,6 osôb v USA a 4 osoby v Japonsku (Huyard, 2005). V súčasnosti je známych viac ako 7 000 rôznych ZCH. Podľa odhadov ZCH **celkovo postihujú 6–8 % populácie v Európskej únii, čo predstavuje 27–36 miliónov ľudí**. Všetky neuromuskulárne ochorenia (NMO) patria k ZCH, ich celkový počet je vyšší ako 800. Etiopatogeneticky ide predovšetkým o geneticky podmienené NMO a autoimunitné NMO. K zlepšeniu starostlivosti o pacientov so zriedkavými NMO, k zlepšeniu dostupnosti diagnostiky a liečby zriedkavých NMO rozhodujúcou mierou prispelo vytváranie špecializovaných centier pre zriedkavé NMO a ich prepojenia do medzinárodných referenčných sietí. V posledných rokoch sa dosiahli prevratné zmeny v diagnostike a liečbe viacerých zriedkavých NMO. Súčasné možnosti modernej imunoterapie (imunosupresívna liečba, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín, monoklonové protilátky, tymeektómia) veľmi priaznivo ovplyvnili prognózu viacerých autoimunitných neuromuskulárnych ochorení (rôzne formy myasténie gravis, autoimunitné polyneuropatie, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, akvirovaná neuromyotónia, autoimunitné myozitídy). Pri myasténii gravis ostáva základom liečby imunosupresívna terapia, tymeektómia a IVIG (intravenózne imunoglobulín), ale v určitých situáciách (refraktérne myasténie, vedľajšie nežiaduce účinky) sú k dispozícii nové terapeutické možnosti – inhibítory komplementu (ekulizumab), na B-bunky zameraná liečba (rituximab) a antagonisti neonatálnych Fc receptorov (efgartigimod). K zásadným a účinným zmenám v liečbe došlo aj pri niektorých geneticky podmienených NMO, ktoré mávali infaustnú prognózu (spinálna muskulárna atrofia I–III, hereditárna amyloidná transtretínová polyneuropatia, Fabryho choroba, Duchennova muskulárna dystrofia, Pompeho choroba, máligna hypertermia). Oblasť výskumu liekov pre zriedkavé NMO je veľmi náročná, ekonomicky nákladná a napriek nesporným pokrokom je

výber liekov pre ZCH obmedzený. S uvedenými charakteristikami súvisí aj označenie týchto liekov ako „orphan drugs“ (orphan = sirota). Doteraz dostupné orphan drugs však zásadne zmenili prognózu pacientov s viacerými zriedkavými NMO.

Spinálne muskulárne atrofie

Spinálne muskulárne atrofie (SMA) predstavujú skupinu autozomálne recesívne dedičných ochorení charakterizovaných progresívnou degeneráciou dolných motoneuronov 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 (Lefebvre et al., 1995). SMA sa klinicky manifestujú progresívnou slabosťou a atrofizáciou priečne pruhovaného svalstva. Jednotlivé subtypy SMA (0–IV) sa líšia vekom pri vzniku ochorenia, závažnosťou postihnutia svalstva, rýchlosťou progresie, výrazne skracujú dĺžku života a/alebo majú závažný dopad na kvalitu života pacientov. Rozdiely vo veku pri prvých príznakoch SMA, v rýchlosti progresie a závažnosti prognózy SMA sú spôsobené rôznym počtom kópií pseudogénu *SMN2*, ktorý kóduje funkčný SMN proteín (nutný pre prežívanie dolných motoneuronov) v množstve len 10–25 % (Mailman et al., 2002). Diagnózu SMA definitívne potvrdzuje molekulárno-genetické vyšetrenie, ktorým sa zistí homozygotná mutácia v *SMN1* géne. Od roku 2016 je pri včasných formách (SMA I–IIIb) k dispozícii kauzálna terapia. Prvým kauzálnym liekom používaným pri SMA je antisense nukleotid **nusinersen**. Jeho úlohou je konverzia *SMN2* génu na *SMN1* gén a tým zvýšenie dostupnosti SMN proteínu v dolných motoneuronoch, čo vedie k ich dlhšiemu preživaní. Efekt nusinersenu na spomalenie SMA sa potvrdil vo viacerých štúdiách pri rôznych formách SMA. Štúdia CS3B (ENDEAR) potvrdila účinnosť nusinersenu v placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdií fázy III na 121 deťoch s infantilnou SMA so vznikom pred 7. mesiacom veku (Finkel et al., 2017). V máji 2017 Európska lieková agentúra schválila nusinersen ako jediné kauzálnu liečbu SMA (European Medicines Agency [internet]. UK. Assessment report: information Spinraza 2017, Apr 21). Nusinersen je antisense oligonukleotid, ktorý pri transkripcii

génu *SMN2* zvyšuje zaradenie exónu 7 do tvorby 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 postačujú na predĺžené prežívanie dolných motoneuronov (Gidari et Servais, 2018; Rai et Elsheikh, 2019). Nové možnosti kauzálny liečby nusinersenom poskytujú významnú nádej na zlepšenie prognózy pacientov s SMA. Najlepšie výsledky sa dosahujú u detí v presymptomatickom štádiu, preto má mimoriadny význam genetické poradenstvo a vyšetrenie asymptomatických členov rodiny s diagnostikovanou SMA (Kariywasam et al., 2018). Okrem toho členovia SMA Study Group v Hoofdorpe, Holandsko, diskutovali o skriningovom novorodeneckom programe (Dangouloff et al., 2020). Finkel et al. (2018) u 126 detí so vznikom SMA nad 6 mesiacov vo veku 15 mesiacoch potvrdili klinicky štatisticky významné zlepšenie liečených v porovnaní s kontrolnou skupinou detí, ktoré dostávali placebo. Dlhodobé výsledky liečby nusinersenom zatiaľ nie sú k dispozícii. Rozsah očakávaní je široký, od normálneho motorického vývoja, ak sa začne s liečbou nusinersenom u detí vo včasnom presymptomatickom štádiu, až po dosiahnutie parciálnych priaznivých ovplyvnení motorických funkcií v dlhodobom priebehu SMA (Gidari et Servais, 2018; Ramdas et Servais, 2020).

V máji 2019 FDA v USA schválila génovú terapiu u detí do dvoch rokov so symptomatickou alebo presymptomatickou formou SMA potvrdenou geneticky (Rai et Elsheikh, 2019; Ziegler et al., 2020; Ramdas et Servais, 2020). Ide o preparát **onasemnogene abeparvovec** (Zolgensma), ktorý exogénnu *SMN1* komplementárnu DNA prostredníctvom adeno-asociovaného virálneho vektora dodáva do neurónov. Priaznivé výsledky štúdií, zatiaľ relatívne krátkodobých, poukazujú, že táto génová terapia má potenciál významne ovplyvniť klinický priebeh SMA. Zatiaľ nie sú k dispozícii výsledky liečby z dlhodobého hľadiska ani známe riziká nežiaducich účinkov (Ziegler et al., 2020; Servais et al., 2020; Kirchner et al., 2020). Mimoriadne vysoká cena tejto liečby a limitované zdroje priniesli ďalšie problémy, ako presadzovanie first-come-first-serve stra-

tegy, výrazné konflikty záujmov, problematickú randomizáciu, ktorým sa venoval nedávny editoriál v *Neuromuscular Disorders* (Servais et al., 2020). Aj Európska lieková agentúra nedávno schválila onasemnogene abeparvovec na liečbu pacientov s SMA do 3 kópií *SMN2* génu alebo pre klinicky manifestný typ SMA 1. Tieto širšie indikácie poskytujú nové možnosti liečby, ale vyvolávajú aj polemickú diskusiu o vhodnom výbere pacientov v kontexte limitovaných skúseností s liečbou. Skupina európskych expertov, ktorej členkou bola aj J. Haberlová z Prahy, nedávno publikovala súhlasné prehlásenie (consensus statement) s cieľom racionálneho používania onasemnogene abeparvovec v liečbe SMA, ktoré je o výbere pacientov, kvalifikačných kritériách, dlhodobom klinickom sledovaní vrátane hodnotenia bezpečnostného profilu lieku (Kirchner et al., 2020). Nemecká skupina expertov odporúča, aby sa účinnosť a bezpečnosť génovej terapie hodnotili v špecializovaných SMA centrách a registroch, ktoré sú nezávislé od farmaceutického priemyslu (Ziegler et al., 2020). Možnosti liečby SMA sa budú pravdepodobne rozširovať vrátane génovej terapie, antisense oligonukleotidov, splicing modifikátorov (Ramdas et Servais, 2020). 7. augusta 2020 FDA v USA schválila **risdiplam** na liečbu SMA od veku nad 2 mesiace pre deti a dospelých pre formy SMA1, SMA2 a SMA3. Risdiplam je aplikovaný vo forme tekutiny ústami alebo výživovou sondou u jedincov neschopných prehĺtať. Jeho jednoduché podávanie je veľmi výhodné v domácich podmienkach. Risdiplam účinkuje ako splicing modifikátor, zvyšuje produkciu funkčného SMN proteínu, ktorý je nutný na prežívanie dolných motoneurónov. V klinickej štúdii SUNFISH mali deti a dospelí liečení risdiplomom štatisticky signifikantné a klinicky významné motorické zlepšenia v porovnaní so skupinou liečbou placebom (SUNFISH, 2020). Problémom pre všetky typy liečby je fakt, že SMA nemá žiadne biomarkery, ktoré by umožňovali odlíšiť pacientov respondérov od pacientov non-respondérov (Ramdas et Servais, 2020).

Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia

Hereditárna amyloidná transtyretínová (hATTR) polyneuropatia je vzácné geneticky

podmienené ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti spôsobené patogénnymi amyloidogénnymi mutáciami v *TTR* géne (Ando et al., 2013; Kapoor et al., 2019; Chandoga, 2020; Špalek, 2020). Hereditárnu ATTR polyneuropatiu spôsobuje abnormný proteín transtyretín (TTR), ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Patogénne amyloidogénne mutácie sú zodpovedné za destabilizáciu tetraméru TTR a asociáciu monomérov TTR do amyloidných formácií. Amyloid sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje ich deštrukciu. Hereditárna ATTR polyneuropatia sa manifestuje v dospelosti ako ťažká rýchlo progredujúca senzitivná, motorická a vegetatívna polyneuropatia (Conceicao et al., 2016; Adams et al., 2017; Finsterer et al., 2019; Špalek, 2020). V rozvinutom štádiu polyneuropatie sú prítomné ťažké neurologické príznaky – výrazné chabé parézy až plégie, svalstvo je globálne atrofické, prítomné sú ťažké poruchy citlivosti pre všetky kvality, časté sú neuropatické bolesti a výrazné prejavy vegetatívnej dysfunkcie s orgánovými príznakmi. Prognóza neliečeného ochorenia bola donedávna infaustná, pacienti zomierali do 10 rokov od manifestácie prvých klinických príznakov. Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia sa vyskytuje v dvoch formách. Early-onset forma vzniká v mladom veku (25–35 rokov) a late-onset forma vzniká vo vyššom veku nad 50–60 rokov. Sporadická forma amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie je spôsobená *de novo* mutáciami v *TTR* géne, má vzácny výskyt (Ueda et al., 2018; Špalek et al., 2019). V posledných rokoch sa dosiahli významné pokroky v liečbe hATTR polyneuropatie, na našom pracovisku máme skúsenosti s transplantáciou pečene a liečbou tafamidisom (Špalek, 2013; Špalek et al., 2019; Špalek, 2020).

Transplantácia pečene

Koncom 20. storočia zaviedli na Karolinska Inštitúte v Štokholme do liečby ortotopickú transplantáciu pečene s cieľom eliminovať produkciu abnormného transtyretínu, zabrániť tvorbe amyloidných depozitov v periférnych nervoch a tým zastaviť progresiu ochorenia (Ando et al., 2013; Špalek, 2013; Suhr et Ericzon, 2012; Adams et al., 2016). V SR sme prvú transplantáciu pečene realizovali

3. 9. 2010 u 33-ročného pacienta s early-onset formou, keď ešte nebola k dispozícii žiadna medikamentózna liečba (Špalek, 2013). Po operácii sa u pacienta klinická progresia early-onset formy hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie zastavila. Benefity a riziká transplantácie pečene ovplyvňujú časový faktor (trvanie polyneuropatie od vzniku po transplantáciu), klinická závažnosť polyneuropatie, typ patogénnej amyloidogénnej mutácie v *TTR* géne, komorbidita, vek pacienta a nutnosť trvalej imunosupresívnej liečby (Suhr et Ericzon, 2012; Ando et al., 2013; Kapoor et al., 2019; Špalek, 2020).

Tafamidis

Zásadný prelom v liečbe hereditárnej amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie je spojený s tafamidisom – prvým farmakom, ktoré pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyretínu (Coelho et al., 2012; Waddington Cruz et al., 2016). Tafamidis sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transtyretínu. Zabráňuje disociácii tetraméru na monoméry a pôsobí inhibične na amyloidnú kaskádu. Týmto mechanizmom tafamidis zabráňuje transformáciu transtyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov, prípadne do ďalších tkanív. V roku 2011 bola v USA ukončená randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná multicentrická štúdia, ktorá hodnotila účinnosť tafamidisu v súbore 127 pacientov s hATTR polyneuropatiou (Coelho et al., 2012). Do štúdie boli zaradení pacienti vo včasnom štádiu ochorenia, ktorí mali DNA analýzou potvrdenú mutáciu Val30Met. Po 6 týždňoch liečby tafamidisom sa zistilo, že 95 % pacientov malo stabilizovaný tetramér transtyretínu, po 6 a 12 mesiacoch liečby ho mali stabilizovaný všetci pacienti. Klinicky sa u všetkých pacientov dosiahla stabilizácia ochorenia, bez progresie polyneuropatie, pacienti hodnotili pozitívne vplyv tafamidisu na kvalitu života, u žiadneho pacienta nemusel byť tafamidis vysadený pre nežiaduce účinky. Európska lieková agentúra v roku 2012 na základe docielených výsledkov odporučila tafamidis na liečbu amyloidnej transtyretínovej polyneuropatie v I. funkčnom stupni polyneuropatie s ľahkou vegetatívnou a senzitivnou symptomatológiou pre pacientov so všetkými patogénnymi mutáciami v *TTR* géne (Ando et

INZERCE

INZERCE

al., 2013). European Network for TTR-FAP od roku 2016 schvaľuje liečbu tafamidisom tiež v I. funkčnom stupni polyneuropatie so senzitivnou a vegetatívnu symptomatológiu, naviac sú však prípustné aj ľahké motorické príznaky lokalizované len dolných končatinách (DK), chôdza musí byť bez obmedzenia a nález na horných končatinách (HK) musí byť v norme (Adams et al., 2016). Cieľom včasnej ordinácie tafamidisu je odvrátiť, oddialiť vývoj periférnych neurologických príznakov. Viaceré štúdie potvrdili, že tafamidis v dennej dávke 1 cps á 20 mg dosahuje najlepšie výsledky, ak sa ordinuje vo včasnom štádiu polyneuropatie (Coelho et al., 2012; Waddington Cruz et al., 2016; Gertz et al., 2019).

Patisiran a inotersen sú nové účinné preparáty redukujúce transtyreťín – ako tzv. transthyretin protein knockdown (reduction) agents (gene silencing). **Patisiran** je RNAi terapeutikum, ktoré redukuje signifikantne hladinu transtyreťínu degradáciou messengerovej RNA v *TTR* géne a zabraňuje rozvoju polyneuropatie (Adams et al., 2017; Adams et al., 2018; Gertz et al., 2019; Mayberry et al., 2020). **Inotersen** je antisense nukleotid, ktorý inhibuje hepatálnu produkciu transtyreťínu (Benson et al., 2018; Gertz et al., 2019; Mayberry et al., 2020). Účinnosť patisiranu a inotersenu bolo potvrdená v klinických štúdiách pacientov s early-onset a late-onset formami polyneuropatie. V porovnaní s tafamidisom je liečba patisiranom a inotersenom metodologicky náročná a ekonomicky nákladná.

Fabryho choroba

Fabryho choroba (Fch) je vzácné metabolické ochorenie, ktoré sa často prejavuje neurologickými príznakmi (Bersano et al., 2012; Reková et al., 2018). Na Fch je nutné myslieť u mladých pacientov s neuropatiou tenkých nervových vlákien a mladých pacientov s kryptogénnymi NCMP (Tanislav et al., 2011; Špalek, 2017). Fch je hereditárne ochorenie s dedičnosťou viazanou na chromozóm X. Mutácia *GLA* génu kódujúceho enzým α -galaktozidázu A (α -Gal A) vedie k zníženej až úplne vymiznutej aktivite enzýmu (Hopkin et al., 2016; Reková et al., 2018; Ortiz et al., 2018). Dôsledkom absencie enzýmu je akumulácia glykosfingolipidov (najmä globotriaosylceramidu – Gb3) v lyzozómoch buniek viacerých

orgánových systémov vrátane nervového systému. Homozygotní muži majú obvykle plne rozvinutú chorobu, kým u heterozygotných žien klinická manifestácia varíruje od plne asymptomatických až po plne rozvinutý variant choroby. Akumulácia glykosfingolipidov iniciuje patofyziologické procesy, ktorých konečným výsledkom sú klinické prejavy ochorenia. Klasická forma sa prejavuje už v detstve alebo v adolescencii, najčastejšie páľivými bolesťami rúk a nôh, poruchami potenia (hypo- až anhidróza, zriedka hyperhidróza) a kožnými angiokeratómami (Hopkin et al., 2016; Reková et al., 2018). V dospelosti sa objavujú hlavné orgánové komplikácie, ktoré postihujú centrálnu nervovú sústavu (CNS), myokard a obličky. Cerebrovaskulárna príhoda môže byť prvou manifestáciou Fch v strednom a v mladom veku. Neliečená Fch skracaie priemernú očakávanú dĺžku života o 15–20 rokov.

Enzymatická substitučná liečba (ESL) predstavuje špecifickú liečbu Fabryho choroby a spočíva v podávaní umelo vyrobeného enzýmu chorým (Bersano et al., 2012; Hopkin et al., 2016; Reková et al., 2018; Ortiz et al., 2018). K dispozícii sú dva preparáty **agalzidáza alfa** a **agalzidáza beta**. Lieky sú podávané pacientom v infúzii 1-krát za 14 dní. Včasne indikovaná liečba má priaznivý vplyv na prejavy polyneuropatie a má preventívny význam pre zabraňovanie vzniku ireverzibilných orgánových lézií obličiek, myokardu a mozgu. Pri neskorej ordinácii ESL nemá žiadny vplyv na manifestné cerebrálne prejavy. Včasné určenie diagnózy je z prognostického hľadiska rozhodujúce, preto sa vo viacerých krajinách, aj v SR, realizuje skríningový projekt vyhľadávania pacientov s Fch suchou kvapkou krvi, ktorá spoľahlivo deteguje deficit α -galaktozidázy A (Špalek, 2017; Ortiz et al., 2018). Z neurologického hľadiska je na diagnózu Fch nutné myslieť u pacientov s cievnou mozgovou príhodou vo veku do 55 rokov a u mladých pacientov s idopatickou bolestivou neuropatiou tenkých nervových vlákien (Tanislav et al., 2011; Bersano et al., 2012; Špalek, 2017; Reková et al., 2018; Ortiz et al., 2018). K ďalším klinickým prejavom, pri ktorých je indikované skríningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi, patria kardiomyopatia nejasnej etiológie, renálna dysfunkcia, angiokeratómy, neznášanlivosť

tepla alebo chladu, hypohidróza alebo anhidróza. V ČR nedávno schválili špecifickú terapiu liekom **migalastat**, perorálne podávaný chaperon (Reková et al., 2018). Chaperony sú malé molekuly, ktoré väzbou na endogénny, ale aj exogénne dodávaný enzým stabilizujú jeho štruktúru a zvyšujú jeho účinnosť (Ortiz et al., 2018; Reková et al., 2018). Migalastat je vhodný len pre niektorých pacientov s určitými mutáciami génu, keď je produkovaná endogénna α -Gal A nestabilná.

Lambert-Eatonov myastenický syndróm

Lambert-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) je vzácné závažné autoimunitné ochorenie nervovosvalového spojenia. Manifestuje sa výraznou svalovou slabosťou, ktorú spôsobujú autoprotilátky proti napäťovo závislým kalciovým kanálom typu P/Q v presynaptických motorických zakončeniach (Bednařík, 2010; Mantegazza et al., 2015; Oh et al., 2016; Špalek et al., 2019). Autoprotilátky spôsobujú významný pokles vstupu kalcia do presynaptických zakončení, čo vedie k blokáde uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických motorických zakončení a k zlyhaniu nervovosvalového prenosu, ktoré sa manifestuje výraznou svalovou slabosťou. U 80 % pacientov vzniká LEMS vo veku nad 40 rokov (Bednařík, 2010; Mantegazza et al., 2015; Špalek et al., 2019). Najčastejšou iniciálnou symptomatológiou je slabosť proximálneho svalstva, ktorá postihuje viac dolné ako horné končatiny. Svalová slabosť významne obmedzuje kvalitu života pacientov. Obligátnym nálezom sú nevýbavné/inhibované šľachovookosticové reflexy, vyskytujú sa príznaky vegetatívnej dysfunkcie. U 40–50 % pacientov sa LEMS vyskytuje ako paraneoplastické ochorenie asociované najmä s malobunkovým karcinómom pľúc (Bednařík, 2010; Špalek et al., 2019). Diagnózu LEMS definitívne potvrdzuje nález výrazného vzostupu ($\geq 100\%$) amplitúdy sumačného svalového potenciálu pri vysokofrekvenčnej stimulácii (30 Hz) periférneho nervu alebo plexus brachialis a pozitívny nález autoprotilátok proti napäťovo závislým kalciovým kanálom v presynaptických motorických zakončeniach (Bednařík, 2010; Oh et al., 2016; Špalek et al., 2019). V liečbe pacientov s LEMS má kľúčový význam imunoterapia – prednizón, imunosupresívne preparáty. Niektorí pacienti

s LEMS však nereagujú dostatočne na imuno-terapiu vrátane plazmaferézy a intravenózneho imunoglobulínu a majú trvalú zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu (Mantegazza et al., 2015; Oh et al., 2016; Špalek et al., 2019). Európskou liekovou agentúrou bol v roku 2010 schválený **amifampridín** ako jediná prvolíniová symptomatická „orphan therapy“ pre LEMS (Mantegazza et al., 2015). Amifampridín blokuje napäťovo závislé káliové kanály a tým prolanguje depolarizáciu presynaptickej motorickej membrány. Predĺženie akčných potenciálov zvyšuje vstup kalcia do presynaptických zakončení, ktoré „prelomí“ blokádu uvoľňovania acetylcholínu, čo vedie k zlepšeniu nervo-svalového prenosu a k zlepšeniu svalovej sily a klinických príznakov LEMS (Mantegazza et al., 2015; Oh et al., 2016; Špalek et al., 2019). Efektívnosť amifampridínu u pacientov s LEMS je do značnej miery porovnateľná s terapeutickým účinkom pyridostigminu v symptomatickej liečbe pacientov s myasténiou gravis. Amifampridín má výborný bezpečnostný profil (Mantegazza et al., 2015; Oh et al., 2016; Špalek et al., 2019).

Duchennova muskulárna dystrofia

Duchennova muskulárna dystrofia (DMD) predstavuje jedno z najzávažnejších hereditárnych svalových ochorení. So svojou incidenciou 1 : 5 000 narodených chlapcov je najčastejšou muskulárnou dystrofiou. DMD je spôsobená mutáciou v géne pre dystrofín, ktorá spôsobuje progresívnu svalovú degeneráciu, svalovú slabosť a svalové atrofie. Postihnutý gén je najväčším génom ľudského genómu a nachádza sa na X chromozóme, čo vysvetľuje, že ochorením sú postihnutí chlapci. Ochorenie má progresívny vývoj, chlapci strácajú schopnosť chôdza vo veku medzi 8.–12. rokom. V sére je výrazná hyperCKémia, zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy, myoglobínu aj zvýšenie ALT (alanínaminotransferáza) a AST (aspartátaminotransferáza) myogénneho pôvodu (Juříková et al., 2020; Petrovič et al., 2020). V druhej dekáde je postihnutie svalstva generalizované, objavuje sa respiračná insuficiencia, dilatčná kardiomyopatia a srdcové arytmie. V tretej dekáde je prítomná ťažká chabá kvadruparéza, nutnosť ventilačnej podpory a progreduje kardiálna insuficiencia.

Jedinci s DMD sa dožívajú 25–30 rokov, príčinou úmrtia býva kardiálne a/alebo respiračné zlyhanie. Na potvrdenie diagnózy je indikované molekulárno-genetické vyšetrenie. Najprv metódou MLPA na odhalenie delécií a duplikácií dystrofínového génu. Pri negatívnych výsledkoch MLPA metódy sa realizuje sekvenovanie dystrofínového génu, ktoré o. i. dokáže bodové mutácie. Incidencie mutácií v géne DMD možno vyčíslit: 60 % chlapcov má veľkú deléciu (zasahuje najmenej 1 exón), 10 % pacientov veľkú duplikáciu (1 a viac exónov) a 30 % pacientov má iné raritné mutácie – bodové mutácie typu missense a nonsense, inzerčno-delečné mutácie, malé inverzie a komplexné prestavby (Petrovič et al., 2020). **Ataluren** bol schválený Európskou liekovou agentúrou ako prvý účinný liek pre chlapcov s DMD s geneticky dokázanou nonsense bodovou mutáciou, ktorá sa vyskytuje u cca 13 % pacientov. Ataluren modifikuje prepis genetickej informácie a tým zmierňuje klinický fenotyp DMD na typ Beckerov muskulárnej dystrofie, ktorá má podstatne priaznivejšiu prognózu (Bushby et al., 2014; Mercuri et al., 2018; Muntoni et al., 2019). Aktuálne je možné predpisovať ataluren chlapcom starším ako 2 roky s hmotnosťou aspoň 12 kg. Ataluren sa užíva vo forme rozpustného prášku perorálne 3-krát denne v celkovej dávke 40 mg/kg/deň. U všetkých pacientov sa zaznamenali aspoň prechodné zlepšenia motorických funkcií, pacientom sa o niekoľko rokov predlžuje schopnosť samostatnej chôdze. **Exon skipping** je nádejný typ liečby pre iné formy DMD (Aartsma-Rus et al., 2017; Charleston et al., 2018). Princípom skipping je preskočenie určitých exónov pomocou antisense oligonukleotidov. Krátke sekvencie RNA sú komplementárnymi doplnkami v spojovacích sekvenciách tých exónov, ktoré chceme odstrániť. Fungujú ako „molekulárne záplaty“ maskujúce exóny. Tým dochádza k spojeniu kompatibilných koncov a obnoveniu čítacieho rámca. Vytvorí sa tak dystrofín, ktorý je síce kratší, ale aspoň čiastočne funkčný. Prítomnosť kratšieho dystrofínu vo svaloch potom mení klinický fenotyp DMD na ľahší fenotyp Beckerovej MD. FDA v USA schválili dva lieky z tejto skupiny, v roku 2017 **eteplirsén** určený na skippingu exónu 51 a v roku 2019 **golodirsén** pre skippingu exónu 53 (Aartsma-Rus a Krieg, 2017; FDA News Release Dec 12, 2019).

Pompeho choroba

Pompeho choroba (glykogenóza typ 2) je autozomálne recesívne hereditárne metabolické ochorenie, ktoré je spôsobené deficitom lyzozomálnej kyslej alfa-glukozidázy (GAA), čo vedie k hromadeniu – akumulácii lyzozomálneho glykogénu v bunkách a tkanivách (Špalek et al., 2013; Vohánka, 2014; Löscher et al., 2018). Pompeho choroba patrí medzi vzácne ochorenia. Presná prevalencia nie je známa vzhľadom na vzácny výskyt a poddiagnostikovanie ochorenia (Vohánka, 2014; Löscher et al., 2018). Priebeh Pompeho choroby je veľmi variabilný. Ak je deficit GAA úplný alebo téměř úplný (< 2 %), vzniká najťažšia klasická infantilná forma s rýchlo progredujúcim postihnutím novorodencov. Vyvíja sa ťažká svalová slabosť, dilatčná kardiomyopatia a respiračné ťažkosti. V minulosti pred zavedením substitučnej enzymatickej liečby, sa postihnutí dojčatá nedoživali jedného roku. Ak je deficit GAA len čiastočný, vzniká late-onset forma Pompeho choroby (juvenilná alebo dultná). Táto situácia nastane, ak vznikne závažná mutácia jednej alely a ľahká mutácia na druhej alele, čo spôsobí menej progresívny fenotyp s určitou reziduálnou aktivitou GAA do 25 % (Vohánka, 2014; Mattosova et al., 2015). Dultné formy Pompeho choroby majú určitú zvyškovú aktivitu GAA a manifestujú sa od druhej do šiestej dekády. Dultná forma, ktorá je v 80 % najčastejšou formou Pompeho choroby, má heterogénnu klinickú manifestáciu, variabilnú rýchlosť progresie, imituje rôzne myopatie – pletencové muskulárne dystrofie, chronické polymyozitidy, facio-skapulo-humerálnu muskulárnu dystrofiu, myotonicú dystrofiu. Dultné formy sa manifestujú aj ako vzácne klinické fenotypy – bilaterálna progredujúca ptóza, progredujúca dyzartria a slabosť jazyka, izolovaná respiračná insuficiencia bráničného typu, asymptomatická perzistujúca hyperCKémia (Tchan et al., 2020). Výrazná klinická diverzita dultnej formy Pompeho choroby je základnou príčinou stanovenie mylných diagnóz. V posledných rokoch je však evidentný nárast počtu diagnostikovaných pacientov, čo súvisí so zvýšeným záujmom o Pompeho chorobu, ktorý vyplýva z možnosti jej účinnej liečby enzymatickou substitučnou liečbou. Bez liečby Pompeho choroba rôznou rýchlosťou progreduje, u väčšiny pacientov vedie k imobilizácii a potrebe asistovanej ventilácie. Najčastejšou príčinou úmrtia

je respiračné zlyhanie. Pompeho choroba bola neliečiteľným ochorením až do prvých rokov 21. storočia. **Enzymatická substitučná liečba (ESL) s rekombinantnou alfa-glukozidázou**, schválená v roku 2006 FDA a Európskou liekovou agentúrou, znamenala významný prelom v liečbe a prognóze pacientov s Pompeho chorobou (Katzin et Amato, 2008; Anderson et al., 2014). Včasné určenie diagnózy s následnou indikáciou ESL má rozhodujúci vplyv pre priaznivú prognózu pacientov (Katzin et Amato, 2008; Špalek, 2013; Schoser et al., 2017). Preto je potrebné aktívne vyhľadávať Pompeho chorobu u rizikových jedincov skríningovým vyšetrením metódou suchej kvapky krvi, ktorá má vysokú senzitivitu. Potvrdenie diagnózy sa vykonáva enzymovým vyšetrením aktivity GAA v leukocytoch. Diagnózu Pompeho choroby potvrdzuje aj DNA vyšetrenie, ktoré je dôležité aj na stanovenie korelácie genotyp-fenotyp, významné je v prípade hraničného výsledku enzymového vyšetrenia a je dôležité pre detekciu prenášačov v rodine (Katzin et Amato, 2008; Špalek, 2013; Voháňka, 2014; Löscher et al., 2018). Liečba spočíva v i. v. aplikácii biotechnologicky vyrobenej alfa-glukozidázy obvykle v 14-dňových intervaloch (Katzin et Amato, 2008; Anderson et al., 2014; Schoser et al., 2017). Pri liečbe infantilnej formy je veľmi dôležité stanoviť diagnózu v prvých týždňoch po narodení a okamžite ordinovať ESL. Tento postup zmenil prirodzený fatálny vývoj infantilnej formy, ale nedochádza k úplnému vyzdraveniu a u mnohých detí sa vyvíja a prejaví určitá forma reziduálneho postihnutia. Pri adultnej forme má ESL variabilné výsledky (Anderson et al., 2014; Schoser et al., 2017). Niektoré štúdie poukazujú, že oneskorené určenie správnej diagnózy Pompeho choroby až po odstupe viacerých rokov zhoršuje prognózu pacientov. Uplatňuje sa pri tom viacero faktorov vrátane obmedzených

regeneračných schopností svalových vlákien. Pre presymptomatických pacientov, ktorí sú nosičmi patogénnych mutácií, platí konsenzus, že nemajú byť liečení ESL (Cupler et al., 2012; Echaniz-Laguna et al., 2015). Liečbu treba indikovať u symptomatických pacientov už s minimálnymi klinickými príznakmi. Aj keď výsledky štúdií vykazujú variabilné výsledky, v značnej miere platí konštatovanie, že čím skôr sa začne s ESL, tým významnejšie klinické zlepšenie sa môže dosiahnuť a nedochádza k progresii ochorenia (Anderson et al., 2014; Schoser et al., 2017). V pokročilejších štádiách ochorenia je účinnosť ESL významne limitovaná. Nedávno boli publikované výsledky štúdie s avalglukozidázou alfa (neoGAA), rekombinantnou ESL druhej generácie, u pacientov s adultnou formou Pompeho choroby (Pena et al., 2019). Avalglukozidázu alfa dostávala jedna skupina pacientov ako úplne prvú liečbu, v druhej skupine boli pacienti, ktorí už boli liečení **alglukozidázou alfa**. U pacientov v oboch skupinách zaznamenali zlepšenie alebo klinický stav bez zmeny. Neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky.

Malígna hypertermia

Malígna hypertermia (MH) je vzácne farmakogenetické ochorenie priečne pruhovaného svalstva, pri ktorom volatilné anestetiká, ako halotan alebo izofluran, a depolarizujúce anestetiká (sukcynylcholí) spôsobujú výrazný vzostup voľného intracelulárneho kalcia jeho uvoľňovaním zo sarkoplazmatického retikula (Hallsall et al., 2007; Schneiderbanger et al., 2014; Špalek, 2017). Náchylnosť a hlavná príčina MH je dôsledkom genetických mutácií v určitých receptoroch priečne pruhovaného svalstva. Najčastejšie ide o patogénnu mutáciu na úrovni ryanodínového receptora (RYR1) v membráne sarkoplazmatického retikula,

ktorá spôsobuje zvýšené uvoľňovanie kalcia a súčasne aj poruchu jeho spätného vychytávania, čo spôsobuje prolongovanú svalovú kontrakciu. Nekontrolovaný vzostup voľného intracelulárneho kalcia vedie k aktivácii kalcium-dependentných proteáz, ktoré spôsobujú deštrukciu myofibril, cytoskeletálnych a membránových proteínov. Rozvinutý obraz MH sa prejavuje svalovou rigiditou, hyperkaliémiou, tachykardiou, hypertermiou, rabdomyolýzou, myoglobínúriou, renálnym zlyhaním, metabolickým rozvratom a úmrtím (Schneiderbanger et al., 2014; Špalek, 2017). Pacienti s MH musia byť manažovaní na pracoviskách intenzívnej medicíny a anestéziológie. **Dantrolén** je historicky prvou orphan drug a jediným antidotom, resp. patogenetickou liečbou MH, ktorá významne ovplyvnila predtým infaustnú prognózu pacientov s MH (Paul-Plether et al., 2002; Hallsall et al., 2007). Dantrolén má kauzálny účinok, blokuje RYR1 receptorom sprostredkované masívne uvoľňovanie kalcia zo sarkoplazmatického retikula, tým znižuje intracelulárnu hladinu kalcia, zabraňuje rozvoju rabdomyolýzy, myoglobínúrie a ďalších prejavov MH (Paul-Plether, 2002; Hallsall et al., 2007; Schneiderbanger et al., 2014).

Záver

Orphan drugs v detskom a v dospelom veku zásadne zmenili závažný, často infaustný priebeh viacerých zriedkavých NMO, priaznivo ovplyvnili prognózu a kvalitu života pacientov. Spektrum nových účinných orphan drugs sa bude postupne rozširovať. Na druhej strane, oblasť výskumu orphan drugs je mimoriadne náročná a ekonomicky veľmi nákladná. Limitované zdroje obmedzujú dostupnosť niektorých orphan drugs, čo prináša viaceré problémy, ktoré sa týkajú aj etiky a morálky.

LITERATÚRA

1. Aartsma-Rus A, Krieg AM. FDA Approves Eteplirsen for Duchenne Muscular Dystrophy: The Next Chapter in the Eteplirsen Saga. *Nucl Acid Therap* 2017; 27: 1–3.
2. Adams D, Suhr OB, Hund D, Obici L, Tourneval I, Campistol JM, et al. from the European Network for TTR-FAP (ATTRreUNET): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (Suppl. 1): S14–S26.
3. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J et al. Trial design and rationale for APOLLO, a phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* 2017; 17: 181–193.
4. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CH, Ueda M, Kristen AV, Tourneval I, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11–21.
5. Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek, Hughes DA, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 945–952.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, Lewis WD, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. Cloi.10.1186/1750-1172-8-31.7.
7. Bednář J. Lambertův-Eatonův myastenický syndróm. In: Myasthenia gravis. Pítha J, a kol. (eds.). Praha: Maxdorf 2010; s. 284–291.

8. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck MD, Wang AK et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22–31.
9. Bersano A, Lanfrancini S, Valcareggi C, Bresolin N, Miceli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 77–97.
10. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell G, Comi GP, et al. PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50 (4): 477–487.
11. Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, Donoghue C, Lewis S, Chen L, et al. Eteplirsen treatment for Duchenne Muscular

dystrophy: exon skipping and dystrophin production. *Neurology* 2018; 90: 2146–2154.

12. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy – a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–792.

13. Conceicao I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, Amass L. „Red-flag“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2016; 21: 5–9.

14. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012; 45: 319–333.

15. Echaniz-Laguna A, Carlier RY, Laloui K, Carlier P, Salort-Campana E, Pouget J, et al. Should patients with asymptomatic Pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve* 2015; 51: 884–889.

16. European Medicines Agency [online]. UK. Assessment report: information Spinraza 2017, Apr 21.

17. Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L. SMA Study Group. 244th ENMC international workshop: newborn screening in spinal muscular atrophy May 1–12, 2019, Hoofddorp, Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2020; 30 (1): 93–103.

18. FDA grants accelerated approval to first target treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation. *FDA News Release* Dec 12, 2019.

19. 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.

20. Finsterer J, Iglseider S, Wanschitz J, Topkian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 92–105.

21. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behavior* 2019; 00: e01371. DOI: org/10.1002/brb3.1371.

22. Gidari T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Sept 17; DOI: 10.1111/dmcn.14027 [Epub ahead of print].

23. Halsall PJ, Robinson RL. Malignant hyperthermia and associated conditions. In: *Handbook Clin Neurol*, Vol. 86 (3rd series). Myopathies. (eds.) Mastaglia FL, Hilton-Jones D. Malignant hyperthermia and associated conditions. Amsterdam: Elsevier 2007: 107–124.

24. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR, Fabry Pediatric Expert Panel. The Management and Treatment of Children With Fabry Disease: A United States-based Perspective. *Mol Genet Metab* 2016; 117: 104–113.

25. Huyard C. How did uncommon disorders become “rare diseases”? History of a boundary object. *Sociol Health Illn*. 2009; 31(4): 463–77. DOI: 10.1111/j.1467–9566.2008.01143.x.

26. Chandoga J. Genetické a biochemické aspekty patogenezy transthyretinovej amyloidózy. *Neurológia* 2020; 15: 5–14.

27. Juříková L, Danhofer P, Aulická Š. Léčba Duchennovy svalové dystrofie. *Neurológia* 2020; 15: 31–33.

28. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. *J Neuromusc Dis* 2019; 6: 189–199.

29. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendation in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; 9: 421–431.

30. Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *Paediatr Resp Rev*. 2018; https://doi.org/10.1016/j.prpv.2018.03.003.

31. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermonts O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of

spinal muscular atrophy – determining gene. *Cell* 1995; 80: 155–165.

32. Löscher WN, Humer M, Stulnig TM, Simschitz P, Iglseider S, Eggers C, et al. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *J Neurol* 2018; 265: 159–164.

33. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Koster-Pruszyk A, Mercuri E, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020 Jul 9; DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001 [Epub ahead of print].

34. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, Wirth B, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002; 4: 20–26.

35. Mantegazza R, Meisel A, Sieb JP, Le Masson G, Desnuelle C, Essing M. The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches. *Neurol Ther* 2015; 4: 105–124.

36. Mattosova S, Hlavata A, Spalek P, Kotysova L, Macekova D, Chandoga J. Late-onset form of Pompe disease. *Bratisl Med J*. 2015; 115: 502–505.

37. Mayberry J, Hobson-Webb LD, Gable KL. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Early detection can lead to earlier interventions that can slow disease progression significantly. *Pract Neurol* 2020; 33–41.

38. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1489–1498.

39. Mercuri E, Quinlivan R, Tuffery-Giroud S. Early diagnosis and treatment – the use of Ataluren in the effective management of Duchenne muscular dystrophy. *Eur Neurol Review* 2018; 13: 31–37.

40. Muntoni F, Desguerre I, Guglieri M, Osorio AN, Kirschner J, Tulinius M, et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patients demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Comp Eff Res* 2019; 8(14): 1187–1200.

41. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Guyeidan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020; 28(2): 165–173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0.

42. Oh SJ, Shcherbakova H, Kostera-Pruszyk A, Alsharabati M, Schoser B, Sivakumar K, So Y, LEMS Study Group. Amifampridine phosphate (Firdapse) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve* 2016; 53: 717–725.

43. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416–427.

44. Paul-Plether K, Yamamoto T, Bhat MB, Ma J, Ikemoto N, Jimenez LS, Morimoto H. Identification of dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 34918–34923.

45. Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, et al. Safety, tolerability pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment naive and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicentre, multinational, ascending dose study. *Neuromusc Disord* 2019; 29: 167–189.

46. Petrovič R, Fischerová M, Chandoga J. Duchennova muskulárna dystrofia – diagnostika a štruktúra molekulárno-genetických patológií na Slovensku. *Neurológia* 2020; 15: 25–28.

47. Rai W, Elsheikh B. Spinal Muscular Atrophy. A devastating disease now has 2 approved breakthrough treatments available. *Pract Neurol* 2019; 16: 61–65.

48. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21: 307–315.

49. Reková P, Sedláková K, Dostálová G, Linhart A. Fabryho choroba, prehľad problematiky a najčastejšie neurologické prejavy. *Cesk Slov Neurol N*. 2018; 81/114(2): 156–163.

50. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 355–362.

51. Servais L, Kirschner J, Muntoni F. Editorial: Randomisation versus prioritisation in managed Access programme: Lessons from spinal muscular dystrophy. *Neuromuscular Dis* 2020; 30: 267–269.

52. Schoser B, Stewart A, Kanter S, Mamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; 264: 621–630.

53. Suhr OB, Ericzon BG. Selection of hereditary transthyretin amyloid patients for liver transplantation: the Swedish experience. *Amyloid* 2012; 19(Suppl 1): 78–80.

54. SUNFISH – Study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam (RO7034067) in type 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA) participants U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02908685. Last Update Posted: July 22, 2020.

55. Špalek P. Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) – patogenéza, klinický obraz a aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Neurológia* 2013; 8: 153–159.

56. Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol. praxi* 2013; 14: 296–300.

57. Špalek P. Rabdomyolýza – etiológia, patogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2017; 12: 5–10.

58. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho a Fabryho chorobou v SR. *Neurol. praxi* 2017; 18: 374.

59. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Veverka J, Chandoga J. Prvý prípad sporadickej late-onset formy transthyretinovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie v SR. *Neurol. praxi* 2019; 20: 304–310.

60. Špalek P, Cibulčík F, Vincent A. Amifampridín – “orphan drug” v liečbe Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu: výsledky 4-ročnej liečby u 2 pacientok. *Neurológia* 2019; 14: 5–11.

61. Špalek P. Hereditárna amyloidná transthyretinová polyneuropatia: klinické formy, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2020; 15: 17–23.

62. Tanislav C, Kaps M, Rolfs A, Böttcher T, Lackner K, Paschke E, Mascher H, Laue M, Blas F. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study. *Eur J Neurol*. 2011; 18: 631–636.

63. Tchan M, Henderson R, Kornberg A, Kairaitis K, Fuller M, Davis M, et al. Is it Pompe Disease? Australian diagnostic considerations. *Neuromuscular Disorders* 2020; 30: 389–399.

64. Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Ando Y. Origin of sporadic late-onset hereditary ATTR Val30Met amyloidosis in Japan. *Amyloid* 2018; 25: 143–147.

65. Vohánka S. Adultní forma Pompeho nemoci. *Cesk Slov Neurol N*. 2014; 77/110: 667–676.

66. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2016; 23: 178–183.

67. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, et al. Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskeldystrophie mit Onasemnogene Apeparvec AVXS-101. *Nervenarzt* 2020; 91: 518–529.