Spinalna mišićna atrofija (engl. spinal muscular atrophy, SMA)

5q spinalna mišićna atrofija (SMA) rijedak je autosomno recesivni neuromuskularni poremećaj uzrokovan bialelnim mutacijama gena *SMN1* (engl. survival motor neuron 1), smještenog na kromosomu 5q13, koji kodira protein preživljenja motoričkih neurona (SMN). Posljedični nedostatak proteina preživljenja motoričkih neurona dovodi do progresivne degeneracije alfa-motoričkih neurona u prednjem rogu kralježnične moždine, što uzrokuje mišićnu slabost i atrofiju mišića. Klinička težina bolesti djelomično je povezana s brojem kopija gena *SMN2*, koji omogućuje stvaranje ograničenih količina funkcionalnog proteina SMN. Iako je veći broj kopija gena *SMN2* općenito povezan s blažim fenotipovima bolesti, uočava se znatna fenotipska varijabilnost.

Istodobno se primjenjuje više kliničkih klasifikacija spinalne mišićne atrofije. Spinalna mišićna atrofija predstavlja klinički kontinuum i tradicionalno se klasificira u pet tipova, od tipa 0 do tipa 4, ovisno o dobi u kojoj se pojavljuju simptomi i najvišoj postignutoj razini motoričkih sposobnosti. Međutim, zahvaljujući lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying therapies, DMTs) i uvođenju široko rasprostranjenog probira novorođenčadi, razvijena je i alternativna klasifikacija koja se temelji na najvišoj dosegnutoj razini motoričkih sposobnosti. Obje se klasifikacije spinalne mišićne atrofije istodobno primjenjuju te se međusobno preklapaju.

Tablica 1. Izvorna klasifikacija spinalne mišićne atrofije

Tip SMA	**Početak bolesti (dob)**	**Mogućnost samostalnog sjedenja**	**Mogućnost samostalnog hodanja**	**Očekivano trajanje života**	**Broj kopija *SMN2* gena**
0	Prenatalno / neonatalno	Ne	Ne	Nekoliko dana do nekoliko tjedana	1
1	Dojenačka dob	Ne	Ne	< 2 godine	2
2	6-18 mjeseci	Da	Ne	Često odrasla dob	3
3	>18 mjeseci	Da	Da*	Normalan životni vijek	3-4
4	Odrasla dob	Da	Da	Normalan životni vijek	>4
*može doći do naknadnog gubitka sposobnosti samostalnog hodanja uslijed progresivnog pogoršanja bolesti					

Kod kasnijih oblika bolesti (tipovi 2 i 3 prema izvornoj klasifikaciji SMA) progresija je općenito sporija nego kod oblika s početkom u dojenačkoj dobi, ali i dalje ima značajne kliničke posljedice. Longitudinalni podaci europskih kohortnih istraživanja pokazali su postupno pogoršanje rezultata na validiranim ljestvicama motoričkih funkcija, gubitak prethodno stečenih motoričkih funkcija (uključujući sposobnost samostalnog hodanja), povećanje učestalosti ortopedskih komplikacija te progresivno pogoršanje respiratorne funkcije s porastom dobi.

Tablica 2. Klasifikacija SMA koja se temelji na najvišoj razini motoričke sposobnosti koju je bolesnik postigao i održao

Funkcionalna kategorija	Mogućnost samostalnog sjedenja	Mogućnost samostalnog hodanja	Opis
Non sitter	Ne	Ne	Bolesnici koji ne mogu samostalno sjediti
Sitter	Da	Ne	Bolesnici koji mogu samostalno sjediti, ali ne mogu samostalno hodati
Walker	Da	Da	Bolesnici koji mogu samostalno hodati

SMA je povezana sa značajnim morbiditetom i dugoročnom potrebom za zdravstvenom skrbi. Zbrinjavanje bolesnika zahtijeva multidisciplinarni pristup koji uključuje neurološko praćenje, respiratorni nadzor, fizioterapiju, nutritivnu potporu i ortopedsko praćenje. Bolesnici često trebaju pomagala za kretanje i obavljanje svakodnevnih aktivnosti, a u određenom broju slučajeva i respiratornu potporu. Bolest značajno utječe na kvalitetu života povezanu sa zdravljem i društvenu participaciju, dok je opterećenje pružatelja skrbi znatno, osobito kod nepokretnih bolesnika i onih s respiratornim komplikacijama.

Epidemiološke analize provedene na populacijskoj razini u Europi procjenjuju incidenciju SMA na približno 1 na 6.000 do 10.000 živorođene djece. Učestalost nositelja mutacije procjenjuje se na približno 1 na 40 do 60 osoba. Procjene prevalencije u europskim populacijama iznose približno 1–2 na 100.000 stanovnika, ovisno o primijenjenoj metodologiji i pretpostavkama o preživljenju bolesnika.

Značenje novorođenačkog probira i ranog liječenja

U Hrvatskoj se nacionalni probir na SMA provodi od 1. ožujka 2023. godine, a do sada je testirano više od 112.000 novorođenčadi, pri čemu je bolest otkrivena u 15 novorođenčadi. Posebno je značajno da u trenutku prvog neurološkog pregleda nijedno od otkrivene djece nije imalo neurološke simptome. Uzorak krvi uzima se iz pete novorođenčeta, u pravilu između 48. i 72. sata života, a analiza se provodi u središnjem laboratoriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Pritom se ispituje prisutnost najčešće genske promjene u genu *SMN1* povezane s razvojem bolesti. U slučaju pozitivnog rezultata probira, neuropedijatri odmah kontaktiraju roditelje te ih upućuju na daljnju dijagnostičku obradu u Klinički bolnički centar Zagreb. Potom se provodi dodatna genetska analiza uzorka pune krvi, kojom se potvrđuje dijagnoza SMA i određuje broj kopija gena *SMN2*. Taj je podatak važan za procjenu mogućeg tijeka bolesti i donošenje odluke o odgovarajućem liječenju.

Uvođenje novorođenačkog probira omogućuje rano otkrivanje velikog broja oboljele djece, često i prije pojave prvih simptoma, čime se otvara mogućnost pravodobnog započinjanja liječenja. To

je osobito važno jer oštećenje motoričkih neurona može započeti i prije pojave kliničkih znakova bolesti, a jednom izgubljene živčane stanice nije moguće jednostavno obnoviti. Stoga su rano otkrivanje bolesti i pravodobno započinjanje terapije ključni za očuvanje motoričkih funkcija i postizanje boljih dugoročnih ishoda liječenja.

Liječenje u RH

Unatoč značajnom napretku u dijagnostici i liječenju, SMA i dalje predstavlja ozbiljan zdravstveni izazov. Pravodobno prepoznavanje simptoma, rana dijagnostika, brzo započinjanje liječenja te kontinuirana multidisciplinarna i specijalizirana skrb ključni su čimbenici za očuvanje funkcionalnih sposobnosti i poboljšanje kvalitete života oboljelih. Ipak, bolesnici se i dalje suočavaju s brojnim specifičnim izazovima povezanima s bolešću, koje je potrebno pravodobno prepoznati i odgovarajuće zbrinuti.

Bolje razumijevanje genetske osnove SMA omogućilo je razvoj lijekova koji djeluju na mehanizme nastanka bolesti i mogu promijeniti njezin prirodni tijek. Kod 5q SMA ključnu ulogu ima gen *SMN1*, čiji nedostatak dovodi do smanjene proizvodnje proteina SMN, neophodnog za normalno funkcioniranje motoričkih neurona. Srodni gen *SMN2* može djelomično nadoknaditi nedostatak proteina SMN, što je postalo temelj razvoja nekoliko terapijskih pristupa.

Prema javno dostupnim podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) u Republici Hrvatskoj za liječenje 5q spinalne mišićne atrofije (SMA) dostupne su tri terapijske mogućnosti koje se financiraju na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO): onasemnogen abeparvovek (Zolgensma®), nusinersen (Spinraza®) i risdiplam (Evrysdi®). Iako sve tri terapije imaju zajednički cilj povećanja količine funkcionalnog proteina SMN, razlikuju se prema mehanizmu djelovanja, načinu primjene i kriterijima za ostvarivanje prava na liječenje putem HZZO-a. Osnovna obilježja navedenih lijekova i njihove indikacije prema HZZO-u prikazane su u tablici 3 i 4.

Tablica 3. Mehanizam djelovanja i način primjene lijekova za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA)

Lijek (zaštićeni naziv)	Mehanizam djelovanja	Način primjene
Nusinersen (Spinraza®)	Antisense oligonukleotid koji se veže na mjesto ISS-N1 u intronu 7 pre-mRNA gena SMN2. Time potiče uključivanje egzona 7 u mRNA, povećavajući proizvodnju funkcionalnog SMN proteina.	Intratekalno, lumbalnom punkcijom. Početne doze primjenjuju se 0., 14., 28. i 63. dana, a zatim doza održavanja svakih 4 mjeseca.
Onasemnogen abeparvovek (Zolgensma®)	Peroralni modifikator prekrajanja (splicinga) pre-mRNA gena SMN2. Povećava uključivanje egzona 7 u mRNA, čime se povećava proizvodnja funkcionalnog i stabilnog SMN proteina.	Jednokratna intravenska infuzija u trajanju od približno 60 minuta. Doza se određuje prema tjelesnoj težini bolesnika.
Risdiplam (Evrysdi®)	Genska nadomjesna terapija koja pomoću rekombinantnog AAV9 virusnog vektora dostavlja funkcionalnu kopiju gena SMN1 u stanice, uključujući motoričke neurone. Omogućuje ekspresiju funkcionalnog SMN proteina.	Peroralno, jedanput dnevno. Doza se određuje prema dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

Tablica 4. HZZO indikacije i uvjeti financiranja lijekova za liječenje SMA u Republici Hrvatskoj

Lijek (zaštićeni naziv)	Indikacija	Napomene
Nusinersen (Spinraza®)	Za liječenje spinalne mišićne atrofije uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q uz minimalno dvije kopije gena, kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom SMA tipa 1, 2 ili 3.	Liječenje se može započeti samo u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog Povjerenstva Referentnih centara Ministarstva zdravstva za neuromuskularne bolesti (za djecu - Referentni centar za pedijatrijske neuromuskularne bolesti Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, za odrasle - Referentni centar za neuromuskularne bolesti Klinike za neurologiju KBC Zagreb). Povjerenstvo Referentnih centara postavlja medicinsku indikaciju za početak primjene lijeka te provodi prvu procjenu učinka primijenjenog lijeka obavezno nakon 6 mjeseci liječenja (prije 5. doze) i dalje svaka 4 mjeseca odnosno prije

		primjene iduće doze lijeka, temeljem čega donosi ocjenu i daje preporuku za nastavak ili prekid primjene lijeka, a sve sukladno smjernicama Nacionalnog povjerenstva za evaluaciju učinka lijeka nusinersen i Referentnih centara. Liječenje se odobrava iz sredstava namijenjenih za posebno skupe lijekove.
Onasemnogen abeparvovek (Zolgensma®)	Za primjenu u liječenju djece, u dobi do dvije godine života i tjelesne težine od 2,6 do 13,5 kg, kod bolesnika s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s utvrđenom bialelnom mutacijom gena SMN1 i s kliničkom dijagnozom SMA tipa 1 ili kod bolesnika s 5q SMA s utvrđenom bialelnom mutacijom gena SMN1 i do 2 kopije gena SMN2.	Lijek se primjenjuje jednokratno (jedna doza) i može se primijeniti isključivo u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s SMA. Prije infuzije lijeka potrebno je dokazati odsutnost protutijela na AAV9 virus. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na temelju prijedloga Povjerenstva Referentnog centra za pedijatrijske neuromuskularne bolesti Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, koje postavlja medicinsku indikaciju za primjenu lijeka i provodi procjenu učinka primijenjenog lijeka najmanje jednom godišnje te o učinku lijeka jednom godišnje izvješćuje HZZO. Nakon jednokratne primjene lijeka onasemnogen abeparvovek nije primjenjiva druga ciljana terapija za SMA na teret sredstava za posebno skupe lijekove.
Risdiplam (Evrysdi®)	Za liječenje spinalne mišićne atrofije uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q u bolesnika u dobi od 2 mjeseca i starijih bolesnika, uz minimalno dvije kopije gena kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom SMA tipa 1, 2 ili 3.	Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog Povjerenstva Referentnih centara za neuromuskularne bolesti (za djecu - Referentni centar za pedijatrijske neuromuskularne bolesti Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, za odrasle - Referentni centar za neuromuskularne bolesti Klinike za neurologiju KBC Zagreb). Povjerenstvo Referentnih centara postavlja medicinsku indikaciju za početak primjene lijeka i daje preporuku za nastavak ili prekid primjene lijeka, a sve sukladno smjernicama Nacionalnog

		povjerenstva za evaluaciju učinka lijeka i Referentnih centara. Lijek se odobrava na razdoblje od 6 (šest) mjeseci kada se radi reevaluacija radi nastavka liječenja.

Odabir terapije ovisi o dobi bolesnika, obilježjima i težini bolesti, kliničkom stanju te važećim kriterijima za liječenje. Dostupnost i uvjeti primjene pojedinih lijekova u Hrvatskoj određuju se prema važećim pravilima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).

Epidemiološki pokazatelji i korištenje zdravstvene zaštite osoba s bolestima iz skupine G12 (MKB-10) u Hrvatskoj od 2020. do 2025. godine

Skupina dijagnoza G12 prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) obuhvaća spinalnu mišićnu atrofiju i srodne sindrome te druge bolesti motornih neurona. Riječ je o skupini neuroloških bolesti koje zahvaćaju motorne neurone, odnosno živčane stanice odgovorne za kontrolu voljnih pokreta mišića.

Tablica 5. Dijagnoze iz skupine MKB-10 G12–G12.9

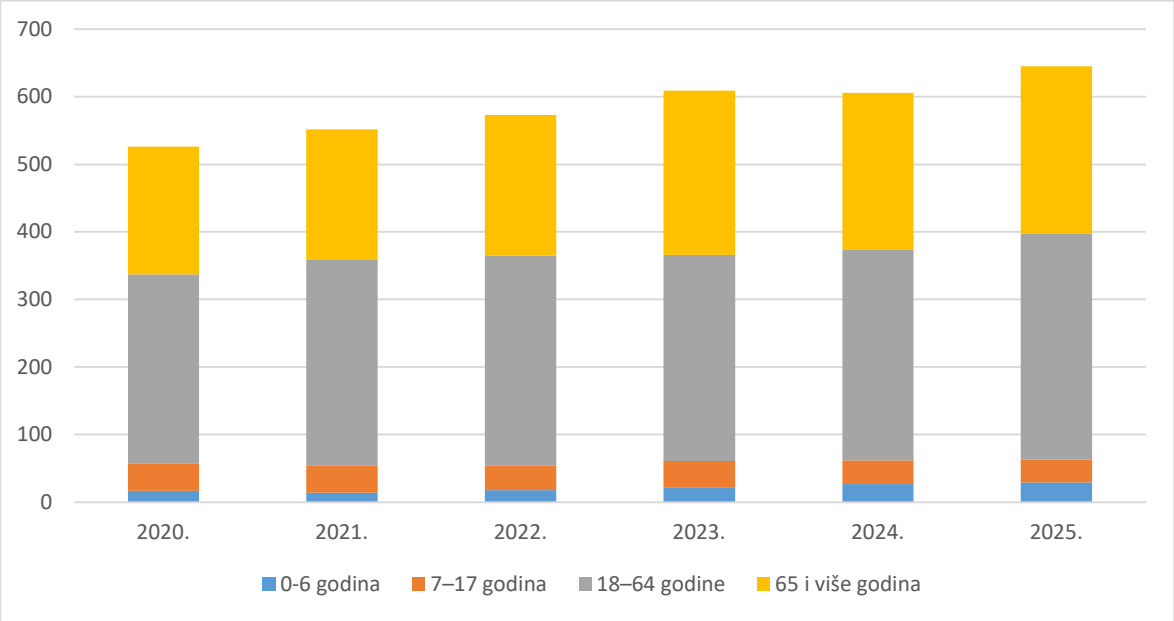
G 12 Spinalna mišćina atrofija i sindromi u vezi s njom
G12.0 Infantilna spinalna mišićna atrofija, tip I (Werdnig-Hoffman)
G12.1 Ostale nasljedne spinalne mišićne atrofije
G12.2 Bolest motoričkog neurona
G12.8 Ostale spinalne mišićne atrofije i sindromi u vezi s njima
G12.9 Spinalna mišićna atrofija, nespecificirana

Korištenje primarne zdravstvene zaštite

U Hrvatskoj je u razdoblju od 2020. do 2025. godine zabilježen porast broja osoba koje su koristile primarnu zdravstvenu zaštitu (u djelatnosti obiteljske (opće) medicine i zdravstvene zaštite predškolske djece) zbog dijagnoza iz skupine MKB-10 G12–G12.9, koja obuhvaća spinalnu mišićnu atrofiju i druge bolesti motornih neurona. Broj osoba povećao se s 526 u 2020. na 645 u 2025. godini, što predstavlja porast od 22.6 %.

Najveći broj osoba koje su koristile primarnu zdravstvenu zaštitu pripadao je dobnoj skupini od 18 do 64 godine. Najveći relativni porast zabilježen je među djecom u dobi od 0 do 6 godina i iznosio je 70.6 % (sa 17 na 29 osoba), dok je među osobama u dobi od 65 i više godina zabilježen porast od 30.7 %.

Broj osoba sa zabilježenim dijagnozama iz skupine MKB-10 G12–G12.9 u primarnoj zdravstvenoj zaštiti prema dobnim skupinama u razdoblju od 2020. do 2025. godine prikazan je na slici 1.



Slika 1. Broj osoba u primarnoj zdravstvenoj zaštiti prema dobnim skupinama zbog dijagnoza iz skupine MKB-10 G12–G12.9.

Napomena: Navedene dijagnoze zabilježene su prilikom kontakta sa zdravstvenom zaštitom, bilo kao glavne ili dodatne dijagnoze, odnosno na receptima. Budući da svaka zabilježena dijagnoza nije nužno i potvrđena dijagnoza, na temelju ovih podataka nije moguće jednoznačno utvrditi pojavnost bolesti i stanja, već samo korištenje zdravstvene zaštite povezano s navedenim dijagnozama.

Izvor: Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske, CEZIH

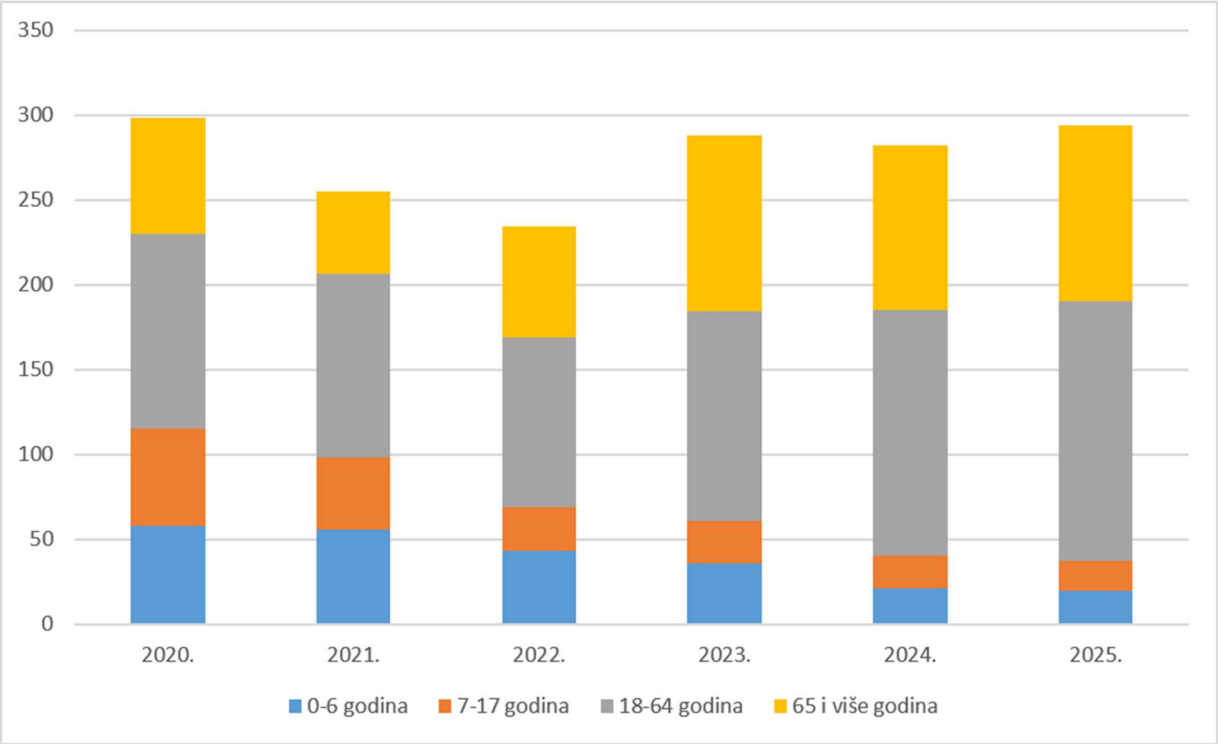
Hospitalizacije

Broj hospitalizacija u stacionarnom dijelu bolnica zbog dijagnoza iz skupine MKB-10 G12–G12.9 mijenjao se tijekom promatranog razdoblja, a 2025. godine gotovo se vratio na razinu zabilježenu 2020. godine.

U razdoblju od 2020. do 2025. godine zabilježeno je smanjenje broja hospitalizacija među djecom u dobi od 0 do 6 godina (za 65.5 %) te adolescentima u dobi od 7 do 17 godina (za 70.2 %). Istodobno je zabilježen porast broja hospitalizacija među odraslim osobama u dobi od 18 do 64 godine (za 33 %) te osobama u dobi od 65 i više godina (za 52.9 %).

U 2025. godini hospitalizacije osoba u dobi od 18 do 64 godine činile su 52 % ukupnog broja hospitalizacija.

Broj hospitalizacija u stacionarnom dijelu bolnica prema dobnim skupinama zbog dijagnoza iz skupine MKB-10 G12–G12.9 u razdoblju od 2020. do 2025. godine prikazan je na slici 2.



Slika 2. Broj hospitalizacija u stacionarnom dijelu bolnica prema dobnim skupinama zbog dijagnoza iz skupine MKB-10 G12–G12.9 u razdoblju od 2020. do 2025. godine.

Metodološka napomena: U bazi hospitalizacija bilježi se svaki dolazak pacijenta na liječenje i skrb u stacionarnom dijelu te jedna osoba može imati više hospitalizacija tijekom jedne kalendarske godine.

Izvor: Baza hospitalizacija (JZ-BSO), stacionarni dio, 2020. do 2025., HZJZ

Osobe s invaliditetom

Registar osoba s invaliditetom središnja je nacionalna baza podataka koja objedinjuje podatke o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj, uključujući podatke o vrstama oštećenja i dijagnozama. Registar se vodi pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ), koji je nadležan za njegovo prikupljanje, obradu i ažuriranje podataka.

Prema podacima Registra, ukupno 511 osoba ima evidentiranu dijagnozu iz skupine MKB-10 G12-G12.9 – spinalna mišićna atrofija i sindromi povezani s njom. Od ukupnog broja evidentiranih osoba, 291 je muškog, a 220 ženskog spola. Najveći broj osoba pripada dobnoj skupini od 18 do 64 godine (279 osoba), a slijedi dobna skupina od 65 i više godina (180 osoba).

Tablica 6. Broj osoba s evidentiranom dijagnozom iz skupine MKB-10 G12 prema dobi i spolu

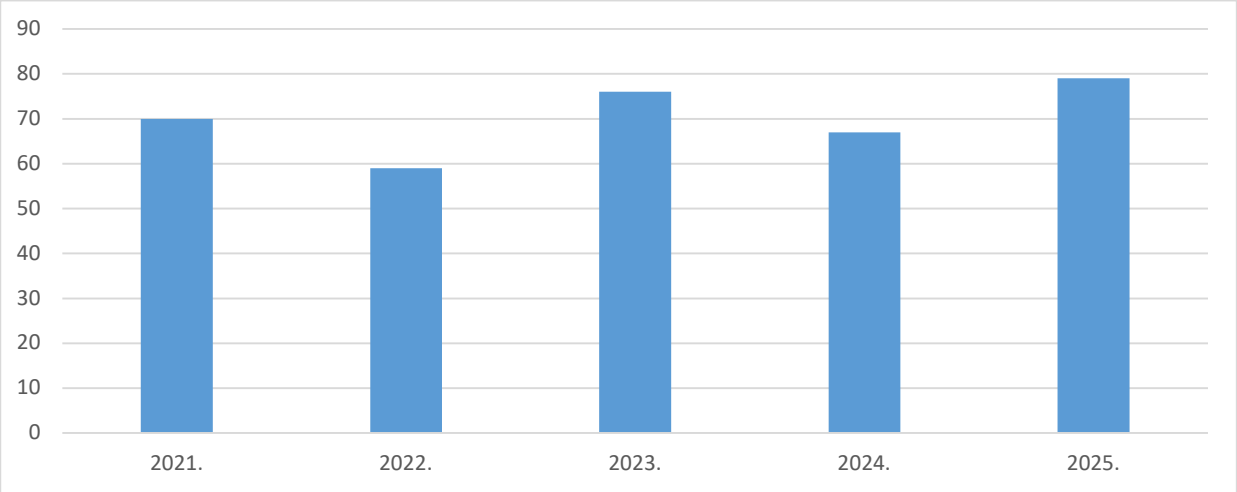
Dobna skupina	Muškarci	Žene	Ukupno
0-6	12	9	21
7-17	17	14	31
18-64	167	112	279
65 i više	95	85	180
Ukupno	291	220	511

Izvor: Registar osoba s invaliditetom, HZJZ

Smrtnost

Prema podacima o uzrocima smrti, u razdoblju od 2021. do 2025. godine u Republici Hrvatskoj zabilježen je ukupno 351 smrtni slučaj povezan s dijagnozama iz skupine MKB-10 G12-G12.9. Broj smrtnih slučajeva mijenjao se tijekom promatranog razdoblja, pri čemu je najmanji broj zabilježen 2022. godine (59), a najveći 2025. godine (79). U četiri od pet promatranih godina veći broj smrtnih slučajeva zabilježen je među muškarcima nego među ženama.

Broj smrtnih slučajeva evidentiranih pod dijagnozama iz skupine MKB-10 G12 u razdoblju od 2021. do 2025. godine prikazan je na slici 3.



Slika 3. Broj smrtnih slučajeva evidentiranih pod dijagnozama iz skupine MKB-10 G12 u razdoblju od 2021. do 2025. godine

Izvor: Dokumentacija Državnog zavoda za statistiku, 2025. god. Obrada podataka: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2026. god.