**Skríning novorodencov na Duchennovu svalovú dystrofiu:**

**Práve teraz je čas začať**

**Oficiálna správa**

**2024**

**World Duchenne Organization**

2 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**Zhrnutie základných faktov**

Duchennová svalová dystrofia (Duchenne muscular dystrophy - DMD) je zriedkavé recesívne genetické ochorenie viazané na X-chromozóm a je najčastejším typom svalovej dystrofie postihujúcej deti. Miera incidencie sa odhaduje na 1 z 5 000 živo narodených chlapcov a celková miera prevalencie je 4,8 na 100 000 (95 % IS: 3,6-6,3 na 100 000).

Cieľom tohto dokumentu je prezentovať názor (World Duchenne Organization - Svetovej organizácie pre Duchennovu svalovú dystrofiu) na skríning novorodencov („newborn screening“ - NBS) na DMD na základe skúseností rodín a na základe vedeckého vývoja. World Duchenne Organization je zastrešujúcou organizáciou národných pacientských organizácií pre DMD a Beckerovú MD (BMD) na celom svete. Cieľom tejto organizácie je poskytovať rodičom a ľuďom s DMD/BMD informácie na základe najnovšieho výskumu, podporovať dobré štandardy starostlivosti a aktívne sa participovať na úsilí o vývoj bezpečných a efektívnych terapií DMD/BMD a vynájdení spôsobu ako ich vyliečiť.

Viac ako 25 rokov je ustálená väčšina rodičov zástancom implementácie NBS na DMD. A to z nasledujúcich kľúčových dôvodov:

* Vyhnutie sa oneskorenému stanoveniu diagnózy, čo súvisí s „podporným rodičovstvom“, teda schopnosťou rodičov poskytovať svojim deťom podporu, starostlivosť a chápať ich potreby.
* Zabezpečenie včasnej a vhodnej skorej intervencie pre ich dojča a tým maximalizácia terapeutického okna príležitostí.
* Zmiernenie výziev vo vývoji terapie pre skorú fázu (napr. pre vek 0 až 4 roky).
* Pochopenie reprodukčných možností a umožnenie, aby rodiny prijímali informované rozhodnutia.
* Rodičia sú realistami a vedia, že neexistuje žiadne takzvané „obdobie bez starostlivosti“ - rodičia začínajú mať obavy dlho pred potvrdením diagnózy DMD.

Navyše, diskusia o implementácii programov NBS pre DMD prebieha na celom svete už od 70-tych rokov 20. storočia a začali a ukončili sa rôzne programy. Obnovený záujem o zahrnutie DMD do programov NBS je možné pripísať pokroku v technológii testovania s cieľom minimalizovať falošne pozitívne a falošne negatívne prípady, stále sa zvyšujúcemu počtu dôkazov, že novovznikajúce terapie sú najúčinnejšie v skorej fáze, keď je poškodenie svalov ešte obmedzené (napr. v skorom detstve vo veku od 0 do 4 rokov), a vyvíjajúcej sa scéne nových aktuálne skúmaných terapeutík. V praxi už je DMD zahrnuté do programu NBS na Taiwane od roku 2021 a univerzálny NBS na DMD začne v amerických štátoch New York, Ohio a Minnesota v roku 2024.

3

Skrátka, ide o kombináciu nasledujúcich faktorov, z ktorej vyplýva, že čas na implementáciu NBS na DMD nastal práve teraz: neakceptovateľné riziká spájajúce sa s pretrvávaním oneskoreného stanovovania diagnózy; moderné perspektívy kritérií stratégie NBS, ktoré uznávajú dôležitosť názorov pacientov a rodičov; dôkazy podporujúce dvojúrovňové testovanie a pokročilú technológiu testovania, ktorých cieľom je minimalizácia falošne pozitívnych a falošne negatívnych prípadov; medzinárodná spolupráca zainteresovaných strán na vývoji a aktualizácii smerníc pre prax; a rastúci počet schválených terapeutík a novovznikajúcich terapií vrátane génovej terapie. Nedávno publikované princípy EURORDIS pre NBS môžu pomôcť s navigovaním procesov vytvárania stratégií, implementačných a vyhodnocovacích procesov.

4 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**1. Rodičia sú nadšení z nových programov na skríning novorodencov**

Duchennová svalová dystrofia (DMD) je najčastejším typom svalovej dystrofie postihujúcej deti. Ide o zriedkavé recesívne genetické ochorenie viazané na X chromozóm, ktoré sa vyznačuje progresívnym a nezvratným poškodením a degeneráciou svalov, čo vedie k predčasnému úmrtiu. Miera incidencie sa odhaduje ako 1 na 5 000 živo narodených chlapcov (Ellis et al., 2013; Mendell & Lloyd-Puryear, 2013; Mendell et al., 2012) a globálna prevalencia je približne 4,8 na 100 000 (95 % IS: 3,6-6,3 na 100 000) (Salari et al., 2022). Prehľad ochorenia a jeho prirodzeného priebehu je uvedený v Prílohe 1.

Viac ako 25 rokov je ustálená väčšina rodičov zástancom skríningu novorodencov (NBS) na DMD. V roku 1997 na podujatí European Duchenne Meeting sa 67 % rodičov vyjadrilo skríningu podporu a v nasledujúcich štúdiách sa zistilo, že miera podpory medzi rodičmi rastie a je v rozsahu od 87,5 % do 100 %. Vysoké miery podpory sú pozorované medzi rodičmi detí s DMD, ktorí si zvoli NBS v rámci pilotných štúdií, medzi rodičmi synov, u ktorých bola diagnóza stanovená neskôr, a medzi nastávajúcimi rodičmi (Chung et al., 2016; Parsons et al., 2002; Plass et al, 2010; Wood et al., 2014). Dôvody, pre ktoré rodičia silno obhajujú implementáciu programov NBS na DMD, sú diskutované v nasledujúcej časti.

5

**2. Dôvody, pre ktoré je práve teraz ten správny čas na implementáciu NBS na DMD**

2.1 Vyhnutie sa oneskorenému stanoveniu diagnózy, čo (okrem iného) súvisí s podporným rodičovstvom

Napriek tomu, že v predchádzajúcich desaťročiach došlo ku pokrokom v multidisciplinárnom manažmente pacientov s DMD, stále pretrváva oneskorené stanovenie diagnózy (pozri box 1). Priemerný vek pri stanovení diagnózy stále zostáva približne 4 až 5 rokov, čiže priemerné obdobie medzi prvými prejavmi DMD a potvrdením diagnózy trvá 1,1 až 2,2 roka (Crossnohere et al., 2022; Jackson, 2020; Thomas et al., 2022; Vry et al., 2016).

Box 1. Oneskorenie stanovenia diagnózy v číslach

* **Oneskorenie je v rozsahu od 0 do 10 rokov, pričom priemerne od 1,1 do 2,2 roka.**
* **Rodiny sa priemerne radia s troma zdravotníkmi, kým sa dozvedia diagnózu.**
* **Takmer 1 z 3 rodín hľadá pomoc u štyroch alebo viacerých zdravotníkov.**

Tento zdĺhavý proces spôsobuje, že sa rodičia cítia vystresovaní, frustrovaní, úzkostní a vinní. Tiež sa hnevajú na zdravotnícky systém, majú obavy z toho, že ich ostatní ľudia budú odmietať, a pochybujú o svojich rodičovských schopnostiach (Wong et al., 2015). Oneskorené stanovenie diagnózy môže udržiavať rodičov v stave, keď nechápu správanie svojho dieťaťa (napr. prečo sa chce nosiť na rukách) a bráni im v tom, aby reagovali na svoje dieťa najlepším možným spôsobom a aby sa o neho čo najlepšie starali (tzn. „podporné rodičovstvo“). Argumenty proti NBS, ktoré uvádzajú, že skoré stanovenie diagnózy by narušilo vytváranie väzby medzi rodičom a dojčaťom alebo že by malo negatívny psychosociálny vplyv, sú neopodstatnené (Campbell & Ross, 2003; Chung et al., 2016; Parsons et al., 2002).

6 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

*„Nášmu synovi stanovili diagnózu, až keď mal 6 rokov. Na jednej strane sme sa k nemu všetci správali ako k malému dieťaťu, ale často sme ho karhali, že je pomalý alebo nemotorný. Všetko skrýval, hovoril nám, že sa nechce zašpiniť, hoci v skutočnosti išlo o to, že vedel, že danú činnosť nezvládne. Jeho otec sa hanbil, keď sa bol pozrieť ako hrá futbal, a prišiel len na jeden jeho zápas.“*

**Rodič 14-ročného chlapca s DMD**

*„Poď rýchlejšie. Vyjdi hore schodmi, sústreď sa“...málokedy sa hovorí o výčitkách svedomia kvôli neprimeraným požiadavkám na dieťa.*

**Rodič z Francúzska**

2.2 Intervencia, ktorá je vhodná a správne načasovaná pre ich dieťa

Nezvratné poškodzovanie a degenerácia svalov začína pri narodení. Aj iné domény vývoja dieťaťa môžu byť postihnuté v skorej fáze života a dajú sa pozorovať už vo veku 2 až 3 mesiacov. Zahŕňajú komunikačné, adaptívne správanie (napr. emočná/behaviorálna dysregulácia), personálne/sociálne správanie (napr. nepozornosť/hyperaktivita; nutkavé a kompulzívne znaky), inteligenciu (napr. ťažkosti s učením) (Connolly et al., 2014; Connolly et al., 2013; Darmahkasih et al., 2020; van Dommelen et al., 2020). U detí s DMD je vyššia prevalencia neuropsychiatrických porúch, ako sú napríklad porucha autistického spektra, hyperaktívna porucha s deficitom pozornosti a obsedantno-kompulzívna porucha (Hendriksen & Vles, 2008; Pascual-Morena et al., 2022).

**„Stratené svaly sú stratené navždy.“**

7

*„Je dôležitejšie ako kedykoľvek predtým, aby rodičia mohli poznať diagnózu včas a aby nemuseli prechádzať dlhým diagnostickým procesom. Niektoré nové liečby, vlastne aj naša génová terapia, ktorá bola schválená nedávno, sú momentálne dostupné len pre 4 a 5 ročné deti. Ak sa teda diagnóza stanoví vo veku 6 alebo 7 rokov alebo neskôr, premeškáte okno príležitosti.“*

**Matka chlapca, ktorý má teraz 14 rokov (WTHR, 2024)**

Počas procesu stanovovania diagnózy môže dieťa neúmyselne dostať liečbu, ktorá je škodlivá pre jeho svaly, a môže dôjsť ku zrýchleniu straty funkčnosti svalov. Okrem toho, keď bez NBS malé dieťa vo veku od 0 do 4 rokov ostáva stále nediagnostikované, stráca príležitosť začať s terapiami, ktoré zachovávajú jeho svaly a odďaľujú stratu ich funkčnosti. Príklady terapií zahŕňajú glukokortikosteroidy (Connolly et al., 2019) a „exon-skipping“ (preskočenie exónu) terapie (Mercuri et al., 2023). Navyše, deti s neuropsychiatrickými potrebami premeškajú skoré intervencie, čo vedie k zníženiu kvality života (Thangarajh et al., 2018). Oneskorené stanovenie diagnózy vedie aj k tomu, že na začiatku školskej dochádzky nemajú deti absolvované príslušné vyhodnocovania a priradenie zodpovedajúce zdroje, čo ešte viac ohrozuje ich kognitívny vývin.

Skorá intervencia zahŕňa aj okamžité monitorovanie dojčaťa a prístup k multidisciplinárnej starostlivosti a najnovším terapiám v správnom čase. Zahŕňa aj vzdelávanie rodičov o tom, ako sa starať o svoje dieťa, a podporu rodičov a poskytovanie perspektívy do budúcnosti. Pokiaľ ide o najnovšie terapie, v USA bolo schválených zopár liekov na báze génovej terapie a určitý počet takýchto terapií je ešte vo vývoji (pozri prílohu 2; tabuľky A1 & A2). Ak sa však oneskorí implementácia NBS na DMD, deti môžu zbytočne prísť o úžitok z týchto najnovších terapií. V praxi môžu byť na zorganizovanie a spustenie NBS programov potrebné dva roky alebo dlhšie obdobie (Bailey et al., 2021). Tak tomu žiaľ bolo aj pri spinálnej svalovej atrofii (SMA) (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021).

Zo zistení z nedávneho prieskumu u rodičov, ktorí majú súrodencov s DMD, ktorého cieľom bolo pochopiť, čo prežívajú pri skorom stanovení diagnózy, vyplýva, že celkovo ho vnímajú pozitívne. Výhodami toho, že nemuseli absolvovať diagnostickú odyseu (mladší súrodenci boli diagnostikovaní v priemere o 2 roky skôr ako starší), sú podporné služby, pripravenosť na školu a vyhodnocovanie liečby. Bežnou nevýhodou bolo zvýšenie obáv. Najmladší súrodenci začali s DMD-schválenými terapiami priemerne o rok skôr ako starší súrodenci a vyššie percento najmladších súrodencov bolo vo veku 10 rokov stále chodiacich (62,3 % oproti 37,1 % starších) (Bhattacharyya et al, 2024).

8 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

*„Nikdy nie je ten správny čas, aby ste sa dozvedeli, že vaše dieťa má Duchennovú svalovú dystrofiu, ale keď to viete, môžete sa pripraviť a rozhodovať sa a byť lepším rodičom.“*

**@FilippoBucella (Projekt rodičov detí s Duchennovou svalovou dystrofiou, Taliansko)**

2.3 Oslabenie dilemy vo vývoji liekov

Jedna z prebiehajúcich diskusií, ktoré súvisia s implementáciou NBS na DMD, sa týka toho, že ešte nie sú schválené lieky pre vekovú skupinu od 0 do 4 rokov. Avšak kľúčovou prekážkou vo vývoji terapeutík pre túto vekovú skupinu je, že malé deti ešte nie sú v tomto veku spoľahlivo diagnostikované a dôsledkom toho je nedostatočne veľká skupina účastníkov potenciálneho klinického skúšania. Bez účastníkov nie sú údaje, nevyvíjajú sa lieky, nezískavajú sa povolenia na ich uvedenie na trh a to vedie k nedostupnosti nových liekov. Tento zložitý problém sa dá vyriešiť len implementáciou NBS. Oneskorené stanovovanie diagnózy brzdí aj vývoj liekov pre staršie deti, pretože sa skracuje časový rámec, v ktorom sa deti môžu zúčastňovať na klinických skúšaniach (Crossnohere et al., 2022; Farrar et al., 2023).

2.4 Reprodukčné možnosti

Včasná diagnostika prostredníctvom NBS môže pre rodičov znamenať skoršiu dostupnosť genetického poradenstva a sprevádzania a vzdelávania v oblasti reprodukčných možností pre genetických prenášačov. Takáto podpora pomáha pri vzdelávaní rodín v oblasti reprodukčných možností, umožňuje rodinné plánovanie a rodinám umožňuje prijímať informované rozhodnutia na základe úplných informácií (Campbell & Ross, 2003; Crossnohere et al., 2022; Jackson, 2020; Parsons et al., 2002).

2.5 Niečo také ako „bezstarostné obdobie“ neexistuje

Ďalším argumentom proti NBS je obava, že skoré stanovenie diagnózy berie rodičom radosť z prvých bezstarostných rokov s ich dieťaťom predtým, ako sa dozvedia, že ich dieťa má DMD. Z výsledkov prieskumov však vyplýva, že rodičia detí, u ktorých sa DMD diagnostikovala neskôr, mali signifikantne vyššie obavy počas prvého roku života dieťaťa ako všeobecná populácia. Takže niečo také ako bezstarostné obdobie neexistuje a rodičia preferujú skoré stanovenie diagnózy, ktoré im umožní poskytnúť svojim deťom čo najlepšiu starostlivosť už od začiatku (Ellis et al., 2013). V skutočnosti by včasná diagnostika znamenala, že rodičia by mali čas vyrovnať sa s diagnózou pred tým, ako si jej bude vedomý ich syn (Parsons et al., 2002). Okrem toho by boli schopní plánovať iné dôležité životné rozhodnutia, akými sú miesto, kde budú žiť a pracovať, a najlepšie možnosti pre školskú dochádzku svojho dieťaťa (Crossnohere et al., 2022; Parsons et al., 2002).

9

*„Naši chlapci už od veľmi nízkeho veku vedia, že budú stále slabší, a nie silnejší. Musí to byť mätúce a smutné a musia mať pocit nevysvetliteľnej neschopnosti, pretože sú vo všetkom poslední.“*

*„Veľa lekárov je toho názoru, že pre rodičov je dobré chorobu ignorovať, ale ak má niekto rakovinu a nebude žiť dlho, bolo by trestuhodné nepovedať to pacientovi, nech by bol v akomkoľvek veku. Svaly našich detí odumierajú od začiatku a pod kožou majú strašný chaos.“*

**Postoje dvoch rodičov z Holandska**

10 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**3. Moderné perspektívy NBS na DMD**

Diskusia o implementácii programov NBS pre DMD prebieha už od 70-tych rokov 20. storočia a v minulosti sa začínali a prerušovali rôzne programy. Za obnovený záujem o zahrnutie DMD do NBS programov vďačíme trom faktorom. Tieto faktory zahŕňajú pokroky v technológii testovania s cieľom minimalizovať falošne pozitívne a falošne negatívne prípady, stále sa zvyšujúci počet dôkazov, že novovznikajúce terapie sú najúčinnejšie, keď je poškodenie svalov ešte obmedzené (napr. v skorom detstve vo veku od 0 do 4 rokov), a vyvíjajúcu sa scénu nových aktuálne skúmaných terapeutík (Birnkrant et al., 2018a). V praxi už je DMD zahrnuté do programu NBS na Taiwane od roku 2021 (CHien et al., 2022) a univerzálny NBS na DMD začne v amerických štátoch Ohio, New York a Minesota v roku 2024 (Parent Project Muscular Dystrophy, 2023a, 2023b, 2024a). V tejto časti diskutujeme o vývoji v NBS politike z perspektívy rodičov, z perspektívy zdravotníkov a vo vzťahu k vývoju v NBS skríningovom procese.

3.1 Pri DMD sa dajú podnikať určité kroky a dá sa liečiť

Tradičné politiky verejného zdravotníctva vo vzťahu k NBS sú založené na 10 kritériách, ktoré navrhol Wilson & Jungner v roku 1968. V tom čase sa tieto kritériá vyvíjali najmä vo vzťahu ku „chronickým ochoreniam dospelých“ a autori nemali v úmysle, aby tieto kritériá slúžili ako dogma, ani aby sa neskôr nezmenili (Wilson & Jungner, 1968; Andermann et al, 2008). Týchto 10 princípov je uvedených v Prílohe 3.

Kritériá vychádzajúce z modernej perspektívy NBS stratégie uznávajú, že je dôležité zahrnúť perspektívu pacientov a perspektívu rodičov a že ústredným bodom vyhodnocovania prínosov a rizík má byť záujem dieťaťa (Cornel et al., 2014). Tieto perspektívy rozširujú pôvodný koncept, podľa ktorého má byť ochorenie liečiteľné (Wilson & Jungner, 1968), na koncept, podľa ktorého sa majú dať v liečbe ochorenia podniknúť určité opatrenia (EURORDIS Rare Diseases Europe, 2021; pozri Box 2). V rámci toho vývoja sa uvažuje o prínosoch, ktoré sa netýkajú modifikácie ochorenia. Týkajú sa prepojených zdravotníckych a psychosociálnych benefitov vyplývajúcich zo včasnej detekcie (napr. včasný dohľad a prístup k zodpovedajúcej starostlivosti; podporujúce rodičovstvo; psychosociálna pohoda rodinnej jednotky; obnova reprodukčným možností pre genetických prenášačov), ktoré potenciálne prevažujú nad obavami súvisiacimi so stanovením diagnózy pre poruchu, pre ktorú nie je schválená medicínska intervencia, ktorá modifikuje progresiu ochorenia (Farrar et al., 2023; pozri Box 3).

11

Box 2. Tri znaky ochorení, pri ktorých sa dajú podniknúť určité kroky

* **Včasná intervencia u novorodenca vedie k zdravotným prínosom.**
* **Vďaka včasnému stanoveniu diagnózy sa môže predísť dlhému strastiplnému diagnostikovaniu.**
* **Pre rodičov sú dostupné reprodukčné možnosti týkajúce sa ďalších tehotenstiev.**

V skutočnosti sa model starostlivosti pri DMD vyvinul na holistický a proaktívny prístup, ktorý reaguje na problematické faktory, akými sú napríklad obavy v rámci rodinnej jednotky, psychosociálna starostlivosť, prechody do rôznych životných fáz a modifikácia ochorenia. Smernice o multidisciplinárnej starostlivosti boli vyvinuté v roku 2012 a aktualizované v roku 2018 medzinárodnou organizáciou DMD Care Considerations Work (Birnkrant et al., 2018a, 2018b, 2018c). Pokroky okrem iného viedli k predĺženiu predpokladanej dĺžky života. Prehľad manažmentu DMD je uvedený v Prílohe 1. Tento prehľad zahŕňa tabuľky sumarizujúce objavujúce sa terapie, ako sú napríklad génové terapie, ktoré už boli schválené alebo sa vyvíjajú (tabuľka A1 a A2).

*„Pri stavoch s progresívnym chradnutím svalov [ako je DMD] sa nedá obnoviť stratené svalové tkanivo...Začínajú byť dostupné terapie. V USA, Japonsku a Izraeli už existujú antisense oligonukleotidy (ASO), ktoré sa môžu podávať dojčatám, prebiehajú skúšania zahŕňajúce nasledujúcu generáciu ASO, pri ktorých sa predpokladajú oveľa vyššie klinické benefity a rýchly proces ich schvaľovania. ASO, ale aj AAV génová terapia, ktoré pravdepodobne budú schválené v roku 2024, môžu zabrať, len ak majú k dispozícii sval, v ktorom môžu pôsobiť.“*

**Prof. dr. Francesco Muntoni (University College London)**

12 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

Box 3. Vzájomne prepojené zdravotné a psychosociálne benefity NBS pre dojčatá s DMD, ich rodiny a systém zdravotníckej starostlivosti

* **Včasne získané poznatky umožňujú rodičom poskytovať svojmu dieťaťu najlepšiu možnú starostlivosť, byť podporujúcimi rodičmi.**
* **Rodičia majú čas plánovať.**
* **Môže sa predísť zdĺhavej strastiplnej diagnostickej ceste a s ňou súvisiacim negatívnym psychologickým následkom.**
* **Môže sa predísť neúmyselnému vystaveniu dieťaťa škodlivej liečbe počas diagnostikovania, ktorá môže zrýchľovať stratu funkčnosti.**
* **Včasná detekcia znamená, že dojča môže byť okamžite monitorované a môže získať včasný prístup k hodnoteniam vývoja, multidisciplinárnej starostlivosti zahŕňajúcej rečové a/alebo autistické terapie, glukokortikosteroidy a objavujúce sa terapie, a môže sa zapojiť do inovatívnych klinických skúšaní.**
* **Rodina má dlhší časový rámec, počas ktorého môže zvažovať, či sa ich dojča zúčastní na klinických skúšaniach.**
* **Rodičia získavajú kontrolu nad svojimi reprodukčnými možnosťami a plánovaním rodiny, keďže vedia aké je riziko, že budú mať ďalšie dieťa s DMD.**
* **Zdravotnícky systém bude profitovať z toho, že sa vyhne plytvaniu zdrojmi v súvislosti s predlžovaním diagnostického procesu (napr. testovanie, konzultácie, odporúčania na vyšetrenia špecialistom a liečba, ktoré nie sú nevyhnutné alebo sú irelevantné).**

13

3.2 Z perspektívy zdravotníkov

Nedávno sa robil prieskum názorov lekárov pracujúcich v certifikovaných centrách starostlivosti o pacientov s Duchennovou chorobou v USA na NBS na DMD. Z výsledkov vyplynulo, že veľká väčšina (82 %) lekárov považuje NBS na DMD za prospešný. Pokiaľ ide o ďalšie sledovanie po NBS, väčšina odporúča nižšie uvedené multiplicitné intervencie (Armstrong et al., 2022):

* včasné zhodnotenie sociálneho a rečového vývoja,
* testovanie matiek, či nie sú prenášačky, a skríning súrodencov,
* genetické poradenstvo,
* odporúčanie služieb skorej intervencie,
* prediskutovanie klinických skúšaní a potenciálnej účasti,
* prediskutovania exon-skipping terapie a iných terapií,
* začatie so schválenými liečbami oveľa skôr ako vo veku, keď typicky dochádza k stanoveniu diagnózy.

Pokiaľ ide o skorú intervenciu, 67 % lekárov by predpísalo kortikosteroidy do prvých dvoch rokov dieťaťa s príznakmi a ďalších 23 % by začalo s kortikosteroidmi vo veku 2 až 4 rokov. Viac ako polovica by tiež dieťaťu s diagnostikovanou DMD predpísala kortikosteroidy pred 2. rokom veku, aj keď by dieťa nemalo príznaky. Pokiaľ ide o exon-skipping terapiu, 81 % lekárov by túto liečbu predpísalo deťom počas prvého roku života, keby mali príznaky a mali modifikovateľný patogénny variant (Armstrong et al., 2024).

*„Skríning novorodencov je dôležitý na včasnú identifikáciu pacientov [s Duchennovou chorobou]. Umožní včasnú intervenčnú starostlivosť a pre niektorých pacientov príležitosť okamžite začať s liečbou. Taktiež dáva rodičom viac času na plánovanie a rozhodovanie sa o účasti na klinických skúšaniach a o možnostiach liečby.“*

**Prof. dr. Annemieke Aartsma-Rus (Leiden University Medical Center)**

14 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

3.3 Overený koncept dvojúrovňového testovania

Overený princíp NBS na DMD sa zaviedol v roku 1975. Zahŕňa meranie hladín kreatinín kinázy (CK) vo vysušených vzorkách krvi (DBSs) (Zellweger & Antonik, 1975). Na základe toho sa v roku 2010 zaviedol overený koncept dvojúrovňového testovania založeného na meraní CK, po ktorom nasleduje testovanie génu DMD (Mendell & Lloyd-Puryear, 2013; Mendell et al., 2012). Vo všeobecnosti tento dvojúrovňový prístup začína meraním koncentrácie CK z DBS odobranej pichnutím do päty. Prahové hodnoty interpretácie koncentrácií CK sú založené na načasovaní testu pokiaľ ide o dni po pôrode. Dojčatá so zvýšenou hladinou CK sa odošlú na genetické testovanie na potvrdenie diagnózy.

Nedávno pilotná štúdia vyhodnocovala tento dvojúrovňový prístup v štáte New York v USA (Tavakoli et al., 2023) a ďalšia sa plánuje v Austrálii (Farrar et al., 2023). Počas 2-ročného obdobia štúdie sa v newyorskej štúdii testovalo takmer 37 000 bábätiek. Z nich sa 42 bábätiek (25 chlapcov, 17 dievčat) odoslalo na druhú úroveň, na genetický test. Nakoniec sa u štyroch chlapcov zistili delécie alebo duplikácie zodpovedajúce DMD alebo BMD a jedno dievča sa identifikovalo ako genetická prenášačka (Tavakoli et al., 2023). Následne sa tento NBS predložil na posúdenie jeho zaradenia do registrovaného jednotného skríningového panelu (Registered Uniform Screening Panel) (Parent Project Muscular Dystrophy, 2024c). Univerzálny dvojúrovňový NBS na DMD začne v roku 2024 v amerických štátoch Ohio, New York a Minnesota (Parent Project Muscular Dystrophy, 2023a, 2023b, 2024a).

Presná povaha skríningového procesu sa môže meniť v závislosti od potrieb NBS programov, aby sa brala do úvahy infraštruktúra miestneho zdravotníckeho systému a ekonomická, politická a kultúrna problematika. Do NBS programu Taiwanu bol napríklad od roku 2021 zahrnutý trojkrokový postup (tzn. východisková DBS, opakovaná DBS, ak sa vo východiskovom DBS teste zistí hraničná alebo zvýšená hladina CK, a genetický test, ak zvýšená CK pretrváva) (Chien et al., 2022). Pilotná štúdia využívajúca tento prístup sa nedávno ukončila aj v provincii Guangzhou, v Číne (Jia et al., 2023).

V priebehu NBS na DMD sa môžu detegovať aj iné (genetické) stavy a môže to byť aj problematické. Prehľad iných diagnóz zistených v nedávnych pilotných štúdiách a implementovaných programoch je uvedený v Prílohe 4. Starostlivosť o tieto dojčatá a ich rodiny je súčasťou programov NBS vybudovaných na odporúčaných princípoch, ako napríklad na princípoch EURORDIS: „Rodine novorodenca, ktorému bola stanovená diagnóza prostredníctvom NBS, majú príslušné národné zdravotnícke inštitúcie poskytnúť psychologickú, sociálnu a ekonomickú podporu (3. princíp; Všetkých 11 princípov podľa EURORDIS pozri v prílohe 5).

15

3.4 Proces genetického testovania

Smernice pre najlepšiu prax pre genetické testovanie odporúčajú postupný prístup. Východiskové genetické testovanie sa má sústrediť na stanovenie prítomnosti delécie a duplikácie v géne dystrofínu. Tieto mutácie predstavujú 70 % všetkých pozorovaných mutácií u pacientov s DMD. Preferuje sa multiplexná od ligácie závislá amplifikácia problému (MLPA) alebo komparatívny genomický hybridizačný (CGH) rad (Birnkrant et al., 2018a). Ak sa nedetegujú jednoexónové ani multiexónové mutácie, potom sa odporúča genetické sekvenovanie (Sangerovo sekvenovanie) na skríning zvyšných malých mutácií. Nakoniec, ak sú výsledky týchto genetických testov negatívne, potom sa urobí svalová biopsia na vyhodnocovanie lokalizácie, množstva a veľkosti dystrofínového proteínu použitím Western blotu a imunohistochemických metód (Birnkrant et al., 2018a; Duan et al., 2021). Z prebiehajúceho vývoja vyplýva, že v budúcnosti sa budú možno používať genetické panely (napr. exómové sekvenovanie, celogenómové sekvenovanie, masívne paralelné sekvenovanie) (Duan et al., 2021; Farrar et al., 2023). Potenciálnou nákladovo efektívnou alternatívou postupného prístupu je sekvenovanie ďalšej generácie (NGS) na DMD, pretože je schopné identifikovať všetky typy mutácií a jeho rozsah sa môže zväčšiť tak, aby sa používalo v skríningových postupoch (Fratter et al, 2020).

16 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

3.5 NBS nie je len test, ale je to aj program

NBS je všeobecný výraz na opísanie testov používaných na identifikáciu rôznych vrodených zdravotných stavov v novorodeneckom období. Cieľom NBS programov je identifikovať postihnuté dojčatá, pre ktoré by bolo užitočné včasné stanovenie diagnózy a liečba a manažment, prostredníctvom ktorých by sa predĺžila ich predpokladaná dĺžka života a zlepšili funkčné schopnosti (Grosse et al., 2006; Scarpa et al., 2022; Therrell et al., 2015). Je veľmi dôležité nezabúdať, že NBS nie je len o samotnom teste, ale zahŕňa aj následnú starostlivosť.

Ako pri všetkých NBS programoch, je nevyhnutné správne vedenie, zapojenie zainteresovaných strán a venovanie osobitnej pozornosti zraniteľným skupinám (napr. vidiecke, domorodé alebo minoritné komunity) (Farrar et al., 2023; Ke et al., 2017; Parsons et al., 2002). Existujú rôzne dokumentami s informácii o vytváraní stratégií a o skríningovom procese (Dobrow et al., 2018; EURORDIS Rare Diseases Europe, 2021). Relevantné body pre rôzne zainteresované strany sú nasledovné:

* Pre rodičov: štandardná participácia (s možnosťou neprihlásiť sa) verzus dobrovoľná participácia (s možnosťou prihlásiť sa), informovaný súhlas, spôsob akým sa komunikujú pozitívne výsledky a nezamýšľané nálezy, ochrana súkromia a práv a následná starostlivosť.
* Pre systémy verejného zdravotníctva: informovanie verejnosti, adekvátna dohľadová infraštruktúra, školenie personálu, odoberanie a uchovávanie suchých kvapiek krvi, potvrdenie diagnózy a liečba, ochrana súkromia a práv, kontinuálna starostlivosť v rámci širšieho systému zdravotnej starostlivosti a pacientskych organizácií, financovanie, zabezpečovanie kvality, vyhodnocovanie programu.
* Pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti: komunikovanie výsledkov, zdieľanie údajov, kontinuita starostlivosti, ochrana súkromia a práv.
* Pre tvorcov stratégií: kontinuita starostlivosti, vyhodnocovanie prínosov a škôd, zdravotnícke ekonomické dôkazy, ochrana súkromia a práv, financovanie, zabezpečovanie kvality, vyhodnocovanie programu.

17

**4. Ďalšie faktory, ktoré sa majú brať do úvahy**

4.1 Zdravotnícke ekonomické prínosy NBS na DMD

Dôkazy o zdravotníckych ekonomických prínosoch NBS na DMD sú obmedzené. Napriek tomu z výsledkov kanadskej štúdie vyplýva, že náklady na NBS na DMD sú porovnateľné s nákladmi na metabolické poruchy (Rosenberg et al., 1993). Prínosné bude aj vyhnutie sa plytvaniu zdrojov a práceneschopnosti opatrovateľov v dôsledku zdĺhavého diagnostického procesu (napr. nie nevyhnutné a irelevantné testovanie, konzultácie a odosielanie na vyšetrenia k špecialistom) a irelevantnej/nevhodnej liečby. V skutočnosti sa v nedávnej US štúdii odhadlo, že rodiny vynakladajú viac ako 211 000 USD na medicínske náklady a náklady súvisiace so stratou produktivity počas diagnostickej odysey (Every Life Foundation for Rare Diseases, 2023). Okrem toho, predĺženie obdobia funkčnosti dieťaťa prostredníctvom včasnej intervencie je finančnej prínosné tak pre rodinu, ako aj pre spoločnosť. To znamená, že zatiaľ čo je odhadovaný výpadok príjmov matky so synom s DMD, ktorý mal viac ako 4 roky a nebol chodiaci, bol takmer 24 000 USD ročne, žiadny výpadok príjmov sa nepozoroval, ak boli chlapci stále chodiaci (Soelaeman et al., 2021).

4.2 Etické otázky

**4.2.1 Riziká neimplementovania NBS na DMD**

Pokiaľ ide o etické hľadisko, Bayley & Laing argumentujú, že umožnenie toho, aby stále dochádzalo k oneskorenému stanovovaniu diagnózy, a toho, aby rodiny čelili riziku, že budú mať viac chlapcov postihnutých s DMD, nie je ospravedlniteľné (Bayley & Laing, 2012). Navyše, vzhľadom na nedávno schválené terapeutiká a mnohé terapie, ktoré sú predmetom schvaľovacieho procesu alebo klinického vývoja, ako aj terapeutických kandidátov s označením „orphan drug“ (liek na ojedinelé ochorenie), sa DMD postupne stáva liečiteľným stavom. Vzhľadom na tento vývoj a skutočnosť, že rozšírenie NBS programov o DMD bude vyžadovať čas, rozhodnutia, ktoré vedú k oneskoreniu diagnostikovania DMD a riziku premeškania príležitostí na vhodnú a včasnú liečbu, sú neetické.

**4.2.2 Účasť na NBS programoch pre DMD**

Minulé a súčasné NBS programy na DMD sa líšia v podmienkach ochrany rodičovskej autonómnosti. Postupy na zabezpečovanie informovaného súhlasu (napr. poskytovanie vzdelávania o NBS počas prenatálnych kontrol a ich preopakovanie pred postnatálnym testovaním) a možnosti buď na prihlásenie, alebo na odhlásenie z účasti, môžu rešpektovať rodičovskú autonómiu.

**4.2.3 Spravodlivý prístup k zdravotnej starostlivosti**

Hoci dôkazy podporujú používanie dvojúrovňového testu, tento testovací prístup sa nedá aplikovať na celom svete. Faktory, ktoré majú vplyv na jeho aplikovateľnosť, zahŕňajú spôsob nastavenia testovacích miest a spôsob uchovávania (napr. ostáva DBS na mieste testovania alebo sa transportuje na iné miesta), existujúca laboratórna infraštruktúra a dostupné financovanie. V niektorých krajinách môže byť cenovo dostupný a realizovateľný len NBS s použitím opakovaných testov CK bez genetického testovania alebo analýzy dystrofínového proteínu.

18 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**„Bez NBS deti s DMD vo veku 0 až 4 roky budú naďalej prichádzať o benefity včasnej intervencie a budú čeliť neprijateľnému riziku neúmyselného poškodenia spôsobeného nevhodnými liečbami.“**

19

V iných krajinách sa východiskový potvrdzujúci genetický test často obmedzuje na multiplexnú kvantitatívnu polymerázovú reťazovú reakciu (PCR), ktorá často deteguje len génové delécie a nie je dosť presná (Duan et al., 2021; Fratter et al, 2020). Tieto nerovnosti v zdravotnej starostlivosti sa môžu ešte prehĺbiť, keď sa schvália génové panely, ktoré sa identifikovali ako budúcnosť NBS, a nie všetky systémy verejného zdravotníctva si ich budú môcť dovoliť.

Zahrnutie alebo vylúčenie skríningu novorodencov ženského pohlavia v NBS programe na DMD je problém, ktorý musí zvážiť každý potenciálny program spolu s inými faktormi, ktoré musí brať do úvahy verejný zdravotný systém. Predsa len, vzhľadom na to, že ak ženy sú prenášačkami, má to zdravotné a reprodukčné následky, ich vylúčenie zo skríningu by u týchto dojčiat a ich rodín prispievalo k nespravodlivosti v prístupe k zdravotnej starostlivosti. Nedávno bol publikovaný algoritmus na skríning, diagnostiku a následný manažment prenášačiek (Gruber et al., 2022).

**5. Záver**

Diskusia o implementácii NBS programov na DMD prebieha od 70-tych rokov 20. storočia a viac ako 25 rokov a stabilná väčšina rodičov NBS na DMD podporuje. Berúc do úvahy kombináciu nasledujúcich skutočností: 1) neprijateľné riziká spájajúce sa so stále pretrvávajúcim oneskoreným stanovovaním diagnózy, 2) moderné perspektívy kritérií stratégie NBS, ktoré uznávajú dôležitosť názorov pacientov a rodičov; 3) dôkazy podporujúce dvojúrovňové testovanie a pokročilú technológiu testovania, ktorých cieľom je minimalizácia falošne pozitívnych a falošne negatívnych prípadov; 4) medzinárodná spolupráca zainteresovaných strán na kontinuálnom vývoji a aktualizácii smerníc pre prax; a 5) rastúci počet schválených terapeutík a objavujúcich sa terapií (napr. génová terapia), je práve teraz ten správny čas na implementáciu NBS na DMD.

20 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**Príloha 1**

Duchennova svalová dystrofia, ochorenie

DMD spôsobujú mutácie v dystrofínovom géne na X-chromozóme (Birnkrant et al., 2018a). Existuje široká škála génových mutácií. Približne 60%-65% mutácií sú delécie, 5-10% sú duplikácie a 25-35% sú malé mutácie (Farrar et al., 2023; Neri et al, 2020). U približne dvoch tretín pacientov s DMD sa ich matky diagnostikujú ako prenášačky mutácie v DMD géne. U zostávajúcej jednej tretiny je príčinou ochorenia spontánna mutácia v zárodočnej línii (Caskey et al., 1980; Chen et al., 2013). Ak budú mať prenášačky ďalšieho syna, šanca, že tento syn bude mať DMD, je 50 %. Ak budú mať prenášačky dcéru, šanca, že táto dcéra bude prenášačkou, 50 %. U žien, ktoré nie sú prenášačkami a majú syna s DMD, je 4,3 % až 8,6 % šanca opätovného výskytu DMD v dôsledku mozaicismu zárodočnej línie v závislosti od typu prenášania (Helderman-van den Enden et al., 2009).

Dystrofínový gén zodpovedá za produkciu dystrofínu. Dystrofín je štrukturálny proteín nachádzajúci sa pod membránou (tzn. sarkolémou) kostrových, srdcových a hladkých svalových buniek. V menšej miere sa dystrofínový gén exprimuje aj v mozgu (Falzarano et al., 2015; Farrar et al., 2023). Dystrofín sa kombinuje s rôznymi inými proteínmi, čím vytvára štruktúry známe ako proteínové komplexy asociované s dystrofínom (DAPC). DAPC sa podieľajú na štrukturálnej stabilite, kontraktilnej aktivite a signalizácii svalových vlákien (Duan et al., 2021).

Mutácie v dystrofínovom géne ovplyvňujú produkciu funkčného dystrofínu a teda vytváranie DAPC (Birnkrant et al., 2018a; Duan et al., 2021). Následkom toho je sval, v ktorom chýba dystrofín, mechanicky nestabilný, náchylný trhať sa počas kontrakcie a jeho svalové vlákna majú tendenciu podliehať nekróze (Duan et al., 2021). Navyše je narušená schopnosť svalových buniek regenerovať (Birnkrant et al., 2018a; Falzarano et al., 2015). Keď sa postupne zvyšuje a akumuluje poškodenie svalových vlákien, začínajú byť pozorovateľné vonkajšie prejavy zhoršenej funkcie svalov.

Prirodzená anamnéza DMD

DMD sa vyznačuje progresívnym a nezvratným poškodzovaním svalov. Degenerácia svalov začína pri narodení a vedie k predčasnému úmrtiu. Hoci sa u jednotlivých ľudí s DMD môžu klinické prejavy líšiť, spoločnými znakmi a symptómami sú svalová slabosť, oneskorený motorický vývoj, strata schopnosti chodiť, ťažkosti s dýchaním a ochorenie srdcového svalu (kardiomyopatia). Môže dochádzať k zhoršenému prehĺtaniu, vyprázdňovaniu žalúdka, črevnej paréze a zhoršeniu funkcie močového mechúra a močových ciest (Birnkrant et al., 2018a, 2018b; Duan et al., 2021).

21

Zasiahnuté môžu byť aj ďalšie domény vývoja dieťaťa v skorej fáze života a dajú sa pozorovať už vo veku 2 až 3 mesiacov. Zahŕňajú komunikačné, adaptívne správanie (napr. emočná/behaviorálna dysregulácia), personálne/sociálne správanie (napr. nepozornosť/hyperaktivita; nutkavé a kompulzívne znaky), inteligenciu (napr. ťažkosti s učením) (Darmahkasih et al., 2020; van Dommelen et al., 2020). V nedávnom systematickom prehľade sa uvádza, že medzi deťmi s DMD je vyššia prevalencia neuropsychiatrických porúch, ako sú napríklad porucha autistického spektra a hyperaktivita s poruchou pozornosti (Pascual-Morena et al., 2022).

Zmeny v hrubej motorike v priebehu určitého časového obdobia sú zhrnuté na obrázku 1. Ťažkosti s chôdzou a chodením po schodoch, stále ťažšie držanie sa na rovnakej úrovni s rovesníkmi, kompenzačné postoje a časté pády sa môžu pozorovať už vo veku približne 2 až 3 rokov. K neschopnosti chodiť dochádza vo veku 8 až 15 rokov, priemerne vo veku 10 až 12 rokov (Szabo et al., 2021; Vry et al., 2016). Priemerný vek nástupu skoliózy je približne 14 rokov (Szabo et al., 2021).

Ku strate funkčnosti ramien tiež dochádza v tínedžerskom veku, čo vedie k potrebe asistencie pri samoobslužných aktivitách, ako sú kúpanie, toaleta, obliekanie a jedenie. Približne v tomto čase sa môžu objaviť kardiologické a respiračné príznaky, pričom potreba podpory ventilácie sa objavuje medzi 15 a 18 rokom života (Szabo et al., 2021). Väčšinu úmrtí spôsobuje srdcové a respiračné zlyhanie (približne 80 %). Zvyšných 20 % sa dá pripísať iným ako kardiopulmonárnym príčinám, ako napríklad pľúcnej embólii súvisiacej s poranením, mozgovej príhode, gastrointestinálnym komplikáciám a neprirodzeným príčinám (Wahlgren et al., 2022). Medián predpokladanej dĺžky života s podporou ventilácie je 29,9 až 31,8 roka a bez podpory ventilácie 19,0 až 19,4 roka (Landfeldt et al., 2020).

**CHRONOLOGICKÝ PREHĽAD DUCHENNOVEJ CHOROBY**

Obrázok 1. Časový priebeh zmien v hrubej motorike chlapcov s Duchennovou svalovou dystrofioiu

22 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

Klinické prejavy prenášačiek

Ženy, ktoré sú prenášačkami, môžu, ale nemusia mať príznaky. Vek nástupu príznakov sa môže značne líšiť (napr. 1-50 rokov), ako aj klinické prejavy (Silva et al., 2020). Príznaky prenášačiek môžu zahŕňať slabosť a nemotornosť v detstve, asymetrickú svalovú slabosť a kompenzačné pohyby, predĺženie lýtkových svalov (tzn. pesudohypertrofiu), svalové kŕče, myalgiu, nevysvetlené bolesti brucha alebo bolesti na hrudníku a rýchly tep (tzn. tachykardiu) neznámeho pôvodu v anamnéze (Gruber et al., 2022; Silva et al., 2020).

V nedávnom prehľade sa uvádzalo, že incidencia poškodenia kostrových svalov u symptomatických a asymptomatických prenášačiek môže byť v rozsahu od 2,5 % do 19 % a incidencia dilatovanej kardiomyopatie môže byť v rozsahu 7,3 % až 16,7 % (Ishizaki et al., 2018). Aj u prenášačiek sa môže vyvinúť myokardová fibróza, podobne ako u mužských pacientov s DMD (Florian et al., 2016). Okrem toho sa u asymptomatických prenášačiek môže pozorovať subklinické zhoršenie systolickej srdcovej funkcie (Kincl et al., 2020).

**Príloha 2**

Manažment DMD

Organizovanie stanovenia diagnózy a liečby pacientov s DMD sa sústreďuje na multidisciplinárnu starostlivosť. Multidisciplinárny tím zahŕňa lekárskych odborníkov, súvisiace zdravotnícke profesie (zdravotné sestry, fyzioterapeutov, pracovných terapeutov, odborníkov na liečbu rečových patológií, terapeutov na liečbu respiračného systému) a genetických poradcov. Existujú smernice pre najlepšiu starostlivosť, ktoré poskytujú odporúčania na manažovanie neuromuskulárnych, respiračných, srdcových, ortopedických, endokrinologických, gastrointestinálnych, nutričných, urologických a neurovývojových a neuropsychologických problémov. Smernice sa zaoberajú aj psychologickými obavami a výzvami pri dospievaní. Pokroky v priebehu posledných 30 rokov viedli k zlepšeniu funkčných výsledkov, kvality života a predĺženiu predpokladanej dĺžky života (Birnkrant et al., 2018a, 2018b, 2018c; Duan et al., 2021).

Na celom svete sú špecializované centrá liečby DMD a slúžia miestnym, národným a medzinárodným pacientom. Okrem toho majú pacientské organizácie dôležitú úlohu pri obhajovaní a poskytovaní bezpečnostnej podpornej siete pre rodiny, ktoré sa dozvedia neočakávanú správu po NBS. Rodičia, ktorí sú v podobnej situácii, môžu pomáhať pri vzdelávaní nových rodín, poskytovať im perspektívnu, že stále je možné žiť dobrý život, a deliť sa o stratégie ako sa so situáciou vyrovnať. Komunita pacientov s Duchennovou svalovou dystrofiou je aktívnym partnerom v klinickom výskume a je iniciátorom vývoja digitálnej infraštruktúry na zabezpečenie toho, aby sa údaje súvisiace s DMD dali nájsť, boli dostupné, interoperabilné (dali sa využiť v rôznych aplikáciách) a opakovane použiteľné (van Lin et al., 2021; Verhaart et al., 2019).

23

Manažment sa sústreďuje na pacienta a závisí od štádia ochorenia. Cieľom intervencií je spomaliť progresiu ochorenia, predchádzať príznakom a manažovať ich a riešiť psychosociálne otázky, aby sa optimalizovalo začlenenie pacientov do spoločnosti a dosahovanie ich cieľov v živote. Nefarmaceutická liečba zahŕňa fyzioterapiu a asistenčné pomôcky na prevenciu kontraktúr a skoliózy, a sledovanie respiračných a kardiologických funkcií (Duan et al., 2021).

Štandardná farmaceutická liečba zahŕňa inhibítory ACE a kortikosteroidy. Inhibítory ACE sa predpisujú ako profylaktická liečba srdca. Neprofylaktická liečba sa začína po stanovení diagnózy kardiomyopatie. Kortikosteroidy (prednizón alebo deflazakort) sú účinné na zvyšovanie sily svalov a odďaľovania neschopnosti chodiť, ako aj odďaľovanie progresie ochorenia pľúc (McAdam et al., 2012; McDonald et al., 2018a; McDonald et al., 2018b; Merlini et al., 2020; Vry et al., 2016). Dlhodobé užívanie kortikosteroidov tiež predchádza vývoju skoliózy a potreby chirurgického zákroku na chrbtici (Lebel et al., 2013; McAdam et al., 2012). Vedľajšie účinky kortikosteroidov zahŕňajú zvýšenie hmotnosti a glukokortikoidmi indukovanú osteoporózu (Duan et al., 2021; Lamb et al., 2018; Mayo et al., 2012). Liečebné režimy sa môžu obmieňať, aby sa dala optimalizovať rovnováha medzi prínosmi a rizikom.

Najnovšie sa vyvinul vamorolón, nový disociatívny steroid, ktorý modifikuje následnú aktivitu glukokortikoidných receptorov bez obvyklých vedľajších účinkov, akými sú napríklad poškodenie metabolizmu kostí (Guglieri et al., 2022). Vamorolón bol nedávno schválený na používanie u pacientov vo veku od 2 rokov Americkým úradom pre potraviny a lieky (FDA) a u pacientov vo veku od 4 rokov Európskou agentúrou pre lieky (EMA) (Santhera Pharmaceuticals Holding AG, 2023).

Rýchlo sa vyvíja oblasť génovej terapie pre DMD na obnovu alebo náhradu dystrofínu. Novo sa objavujúcou triedou terapeutík sú takzvané exon-skipping (preskočenie exónu) terapie. Hoci sa pomocou exon-skipping terapií DMD nevylieči, pomáhajú oddialiť stratu funkcie svalov u približne 30 % DMD populácie s určitými mutáciami v exóne. Exon-skipping terapie opravujú čítací rámec dystrofínového génu tak, aby umožňoval produkciu skráteného dystrofínu (Duan et al., 2021).

V júni 2023 FDA schválila prvú génovú terapiu pre DMA s názvom Elevidys. Prehľad schválených terapeutík na obnovu alebo nahradenie dystrofínu je uvedený v tabuľke A1. Terapeutiká, ktoré sa ešte vyvíjajú, sú sumarizované v tabuľka A2.

24 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

Tabuľka A1. Zhrnutie schválených terapeutických prístupov na obnovu alebo nahradenie dystrofínu k 31. januáru 2024 v USA, Európe, Spojenom kráľovstve a Japonsku1–4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapeutický prístup** | **Liek (výrobca)** | **Schvaľujúca regulačná agentúra** | **Indikácia pri DMD** |
| Exon skipping (preskočenie exónu) | Casimersen (Sarepta Therapeutics) | FDA | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 45 |
|  | Eteplirsen (Sarepta Therapeutics) | FDA | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 51 |
|  | Golodirsen (Sarepta Therapeutics) | FDA | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 53 |
|  | Viltolarsen (NS Pharma, Inc) | FDA, Japonsko | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 53 |
| Čítanie cez nonsense mutáciu | Ataluren (PTC Therapeutics, Inc.) | Uka | Chodiaci pacienti vo veku od 2 rokov s nonsense mutáciou v géne dystrofínu |
| Génová terapia (na báze AAV-vektora) | Elevidys (Sarepta Therapeutics) | FDA | Pacienti vo veku 4-5 rokov s potvrdenou mutáciou v DMD géne |

aPodmienečné schválenie

Skratky: AAV, adeno-asociovaný vírus; FDA, Úrad pre potraviny a lieky

1Japonská agentúra pre medicínsky výskum a vývoj, 2020;

2Rodičovský projekt pre svalovú dystrofiu, 2024b;

3Národný inštitút zdravotnej starostlivosti a excelentnosti, 2023;

4 Svetová organizácia pre Duchennovu chorobu, 2024.

25

Tabuľka A2. Zhrnutie klinických skúšaní terapeutík, ktorých cieľom je obnova alebo nahradenie dystrofínu (k 31. januáru 2024)1–3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapeutický prístup** | **Liek (zadávateľ; číslo skúšania)** | **Fáza vývoja** | **Indikácia pri DMD** |
| Exon skipping (preskočenie exónu) | SRP-5051 (Sarepta Therapeutics, NCT04004065; NCT03675126) | Fáza II | Generovanie eteplirsenu; vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 51 |
| NS-089/NCNP-02 (NS Pharma; NCT05996003) | Fáza II | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 44 |
| DS-5141b (Daiichi Sankyo; NCT04433234) | Fáza II | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 45 |
| DYNE-251 (Dyne Therapeutics; NCT05524883) | Fáza I/II | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 51 |
| WVE-N531 (Wave Life Sciences; NCT04906460) | Fáza I/II | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 53 |
| AOC 1044 (Avidity Biosciences; NCT05670730) | Fáza I/II | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 44 |
| scAAV9.U7.ACCA (Audentes Therapeutics; NCT04240314) | Fáza I/IIa | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 2 |
| PGN-EDO51 (Pepgen; NCT06079736) | Fáza I | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 51 |
| BMN 351 (Biomarin) | Predklinická | Vhodný na liečbu prostredníctvom preskočenia exónu 51 |
| Génová terapia (na báze AAV-vektora) | PF-06939926 (Pfizer; NCT03362502) | Fáza III | DMD potvrdená lekárskou anamnézou a genetickým testovaním |
| rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin (SRP-9001) (Sarepta; NCT05096221, NCT05967351, NCT04626674) | Fáza III/nezaslepená | DMD potvrdená lekárskou anamnézou a genetickým testovaním; chodiaci vo veku 4 až 7 rokov |
| SCAAV9.U7.ACCA (Nationwide Children’s Hospital; NCT04240314) | Fáza I/II | Pre pacientov s duplikáciou exónu 2 v DMD géne |
| RGX-202 (REGENXBIO; NCT05693142) | Fáza I/II | Mutácia v DMD géne, v exónoch 18 a vyšších a klinický obraz zodpovedajúci typickej DMD |
| RAAVRH74.MCK.GALGT2 (Nationwide Children’s Hospital; NCT03333590) | Fáza I/II | Potvrdené mutácie 1,2 |
| SGT-003 (Solid Biosciences; NCT06138639) | Fáza I/II | SGT-003 je navrhnutý na produkciu funkčného dystrofínového proteínu obsahujúceho doménu neurónovej syntázy oxidu dusnatého (nNOS) v kostrových a srdcových svaloch |
| GNT-0004 (Généthon/Sarepta) | Fáza I/II | DMD potvrdená lekárskou anamnézou a genetickým testovaním |

1Rodičovský projekt pre svalovú dystrofiu, 2024b; 2Genethon, 2021; 3Svetová organizácia pre Duchennovu chorobu, 2024.

26 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**Príloha 3**

**Kritériá verejného zdravotníctva pre skríningové programy podľa Wilsona a Jungnera (Wilson & Jungner, 1968)**

1. Hľadaný stav musí byť dôležitým zdravotným problémom.
2. Pre pacientov, u ktorých sa ochorenie zistí, má byť k dispozícii akceptovaná liečba.
3. Majú byť dostupné zariadenia na diagnostiku a liečbu.
4. Má byť rozoznateľné latentné štádium alebo skoré symptomatické štádium.
5. Má byť k dispozícii vhodný test alebo vyšetrenie.
6. Test má byť akceptovateľný pre populáciu.
7. Má byť adekvátne pochopená prirodzená anamnéza stavu vrátane vývoja z latentného ochorenia na zjavné ochorenie.
8. Má byť odsúhlasená stratégia na to, kto sa má liečiť ako pacient.
9. Náklady na zistenie prípadu (vrátane stanovenia diagnózy a liečby diagnostikovaných pacientov) majú byť ekonomicky vyvážené vo vzťahu k možným výdavkom na celkovú lekársku starostlivosť.
10. Po zistení prípadu má byť súčasťou kontinuálneho procesu a nie projektom tzpu „jedenkrát a stačí“.

27

**Príloha 4**

Tabuľka A3. Hraničné hodnoty kreatinín kinázy pri testovaní suchých kvapiek krvi a miera diagnostikovania iných neuromuskulárnych stavov po ďalšom vyhodnocovaní v najnovších pilotných skúšaniach a v aktuálne implementovaných programoch.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hraničné hodnoty pre kreatinín kinázu-MM** | | | | | | | |
| **Autor (rok)** | **Lokalita NBS pilotného skúšania alebo programu** | **Počet skrínovaných dojčiat** | **Vek pri odberea** | **Hraničná hodnota (pre opakovaný skríning)** | **Referenčná hraničná hodnota pre ďalšie vyhodnocovanie** | **Počet dojčiat diagnostikovaných ako majúcich DMD alebo ako prenášačky** | **Iné diagnózy (počet)** |
| Mendell et al (2012) | Ohio, USA | 37 649 | Neuvádza sa | Neuvádza sa | Najprv ≥ 600 U/l (3 SD oproti priemeru), potom ≥ 750 U/l | DMD (n=6) | MD pletenca hornej končatiny (n=3) |
| Chien et al (2022) | Taiwan | 50 572 | 48-72h | 650 ng/mlb  750 ng/mlc | 300 ng/ml | DMD (n=3) | Pompeho choroba (n=13); Nedostatok GAA (n=5); Čiastočný nedostatok GAA (n=8) |
| Jia et al (2022) | Guangzhou, Čína | 62 553 | 48h-7d | ≥ 800 ng/m | ≥ 400 ng/m | DMD (n=4) | Iná porucha vývoja svalov (n=1 |
| Tavakoli et al (2023) | New York, USA | 36 781 | 0-47h  48-71h  72-167h  ≥ 168h | ≥ 1 990 ng/ml  ≥ 1 430 ng/ml  ≥ 571 ng/ml  Neuvádza sa | ≥ 4000 ng/ml  ≥ 4000 ng/ml  ≥ 860 ng/ml  ≥ 571 ng/ml | Diagnsotikovaná DMD/BMD (n=4)  Prenášač (n=1) | Alagillov syndróm (n=1); prenášač LAMA2 MD (n=2); MD pletenca hornej končatiny (n=1); prenášač MD pletenca hornej končatiny (n=2); prenášač MD-dystroglykanopatie (n=1); mozgová obrna s neuromuskulárnou respiračnou slabosťou (n=1) |

aČas po narodení; bHraničné hodnoty pre predčasne narodené deti; cHraničné hodnoty pre deti narodené v termíne.

Skratky: BMD, Beckerova svalová dystrofia; DMD, Duchennova svalová dystrofia; GAA, kyslá alfa-glukozidáza; MD,

svalová dystrofia; NA, neaplikovateľné; n, počet pacientov.

28 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**Príloha 5**

**Kľúčové princípy skríningu novorodencov podľa EURORDIS (EURORDIS Zriedkavé ochorenia, Európa, 2021)**

1. Skríning má identifikovať čo najširšie spektrum príležitosti, ako pomôcť novorodencovi a jeho rodine. To znamená, že skríning by mal identifikovať ochorenia, pri ktorých je možné podniknúť určité opatrenia, vrátane liečiteľných ochorení.
2. NBS by mal byť zorganizovaný vo forme systému s jasne definovanými rolami, úlohami, zodpovednosťou a spôsobmi komunikácie, ktorý je súčasťou systému národnej zdravotnej starostlivosti a ktorý je uznávaný ako mechanizmus včasnej diagnostiky stavov, pri ktorých je možné podniknúť určité opatrenia, ako súčasť rozšírenej starostlivosti.
3. Rodine novorodenca, ktorému bola stanovená diagnóza prostredníctvom NBS, majú príslušné národné zdravotnícke inštitúcie poskytnúť psychologickú, sociálnu a ekonomickú podporu.
4. Rôzne štádiá NBS procesu majú zahŕňať všetky zainteresované strany.
5. Expandovanie NBS programov vyžaduje transparentné a rázne vedenie. Každá krajina/región by mala mať jasne zadefinovaný transparentný, nezávislý, nezaujatý a dôkazmi podložený proces rozhodovania, ktoré stavy sú pokryté NBS programom, pričom by sa na tomto procese mali podieľať všetky zainteresované strany.

29

1. Riadenie NBS programov má byť explicitné, komplexné, transparentné a má podliehať národným inštitúciám.
2. Proces vyhodnocovania, ktoré ochorenia majú byť zaradené do NBS programov, alebo ktoré z nich majú byť vyradené, musí byť založený na najlepších dôkazoch, musí reflektovať zdravotné ekonomické fakty, ale nemá byť založený len na ekonómii zdravotníctva.
3. Na širokú a spravodlivú implementáciu NBS programov je nevyhnuté, aby boli všetky zainteresované strany informované a vzdelávané o zriedkavých ochoreniach a celom procese NBS.
4. Na zaručenie uniformity a kvality celého procesu sú potrebné celoeurópske štandardy zaoberajúce sa načasovaním, spôsobmi odberu vzoriek, ďalším sledovanín a informáciami, ktoré sa poskytujú rodičom.
5. Vzorky suchej kvapky krvi sa majú uchovávať v národných biobankách na výskumné účely, pričom sa musí zabezpečiť prijatie príslušných bezpečnostných opatrení na ochranu údajov a na prístup k údajom.
6. Centrá zapojené do ERN sa majú integrovať do systému starostlivosti v rámci rôznych zdravotníckych systémov a majú byť považované za preferovaných partnerov pri poskytovaní odporúčaní pre NBS stratégie.

30 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**Literatúra**

Andermann, A., Blancquaert, I., Beauchamp, S., Déry, V., 2008. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull. World Health Organ., 86(4), 317-9. doi: 10.2471/blt.07.050112

Armstrong, N., Apkon, S., Berggren, K. N., Braun, C., Ciafaloni, E., Connolly, A., Kennedy, A., Kuntz, N., Mathews, K., McGuire, M., Parad, R., Scavina, M., Scharf, R. J., Waldrop, M., 2024. The early care (0-3 years) in Duchenne muscular dystrophy meeting report. J. Neuromuscul. Dis., 11, 525-533. doi: 10.3233/jnd-230180

Armstrong, N., Schrader, R., Fischer, R., Crossnohere, N., 2022. Duchenne expert physician perspectives on Duchenne newborn screening and early Duchenne care. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet., 190(2), 162-168. doi: 10.1002/ajmg.c.31993

Bailey, D. B., Jr., Porter, K. A., Andrews, S. M., Raspa, M., Gwaltney, A. Y., Peay, H. L., 2021. Expert Evaluation of Strategies to Modernize Newborn Screening in the United States. JAMA Netw. Open, 4(12), e2140998. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40998

Bayley, K. L., Laing, N. G., 2012. Is newborn screening for Duchenne muscular dystrophy ethically justifiable? Future Neurol., 7(4), 363-365. doi: 10.2217/FNL.12.33

Bhattacharyya, O., Campoamor, N. B., Armstrong, N., Freed, M., Schrader, R., Crossnohere, N.L., Bridges, J. F. P., 2024. Assessing the benefits and harms associated with early diagnosis from the perspective of parents with multiple children diagnosed with Duchenne muscular dystrophy. Int. J. Neonatal Screen., 10(2), 32. doi: 10.3390/ijns10020032

Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L. E., Clemens, P. R., Hadjiyannakis, S., Pandya, S., Street, N., Tomezsko, J., Wagner, K. R., Ward, L. M., Weber, D. R., 2018a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol., 17(3), 251-267. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30024-3

Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., Case, L. E., Cripe, L., Hadjiyannakis, S., Olson, A. K., Sheehan, D. W., Bolen, J., Weber, D. R., Ward, L. M., 2018b. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol., 17(4), 347-361. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30025-5

Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Colvin, M. K., Cripe, L., Herron, A. R., Kennedy, A., Kinnett, K., Naprawa, J., Noritz, G., Poysky, J., Street, N., Trout, C. J., Weber, D. R., Ward, L. M., 2018c. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol., 17(5), 445-455. doi: 10.1016/s1474-4422(18)30026-7

Campbell, E., Ross, L. F., 2003. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. Am. J. Med. Genet. A., 120a(2), 209-214. doi: 10.1002/ajmg.a.20031

Caskey, C. T., Nussbaum, R. L., Cohan, L. C., Pollack, L., 1980. Sporadic occurrence of Duchenne muscular dystrophy: evidence for new mutation. Clin. Genet., 18(5), 329-341. doi: 10.1111/j.1399-0004.1980. tb02293.x

Chen, W. J., Lin, Q. F., Zhang, Q. J., He, J., Liu, X. Y., Lin, M. T., Murong, S. X., Liou, C. W., Wang, N., 2013. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation-dependent probe amplification and Sanger sequencing. Clin. Chim. Acta, 423, 35-38. doi: 10.1016/j.cca.2013.04.006

31

Chien, Y. H., Lee, N. C., Weng, W. C., Chen, L. C., Huang, Y. H., Wu, C. S., Hwu, W. L., 2022. Duchenne muscular dystrophy newborn screening: the first 50,000 newborns screened in Taiwan. Neurol. Sci., 43(7), 4563-4566. doi: 10.1007/s10072-022-06128-2

Chung, J., Smith, A. L., Hughes, S. C., Niizawa, G., Abdel-Hamid, H. Z., Naylor, E. W., Hughes, T., Clemens, P. R., 2016. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. Muscle Nerve, 53(4), 570-578. doi: 10.1002/mus.24880

Connolly, A. M., Florence, J. M., Cradock, M. M., Eagle, M., Flanigan, K. M., McDonald, C. M., Karachunski, P. I., Darras, B. T., Bushby, K., Malkus, E. C., Golumbek, P. T., Zaidman, C. M., Miller, J. P., Mendell, J. R., 2014. One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development. Pediatr. Neurol., 50(6), 557-563. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.006

Connolly, A. M., Florence, J. M., Cradock, M. M., Malkus, E. C., Schierbecker, J. R., Siener, C. A., Wulf, C. O., Anand, P., Golumbek, P. T., Zaidman, C. M., Philip Miller, J., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Viollet-Callendret, L., Flanigan, K. M., Mendell, J. R., McDonald, C. M., Goude, E., Johnson, L., Nicorici, A., Karachunski, P. I., Day, J. W., Dalton, J. C., Farber, J. M., Buser, K. K., Darras, B. T., Kang, P. B., Riley, S. O., Shriber, E., Parad, R., Bushby, K., Eagle, M., 2013. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. Neuromuscul. Disord., 23(7), 529-539. doi: 10.1016/j.nmd.2013.04.005

Connolly, A. M., Zaidman, C. M., Golumbek, P. T., Cradock, M. M., Flanigan, K. M., Kuntz, N. L., Finkel, R. S., McDonald, C. M., Iannaccone, S. T., Anand, P., Siener, C. A., Florence, J. M., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Johnson, L. B., Nicorici, A., Nelson, L. L., Mendell, J. R., 2019. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve, 59(6), 650-657. doi: 10.1002/mus.26441

Cornel, M. C., Rigter, T., Weinreich, S. S., Burgard, P., Hoffmann, G. F., Lindner, M., Gerard Loeber, J., Rupp, K., Taruscio, D., Vittozzi, L., 2014. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. Eur. J. Hum. Genet., 22(1), 12-17. doi: 10.1038/ejhg.2013.90

Crossnohere, N. L., Armstrong, N., Fischer, R., Bridges, J. F. P., 2022. Diagnostic experiences of Duchenne families and their preferences for newborn screening: A mixed-methods study. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet., 190(2), 169-177. doi: 10.1002/ajmg.c.31992

Darmahkasih, A. J., Rybalsky, I., Tian, C., Shellenbarger, K. C., Horn, P. S., Lambert, J. T., Wong, B. L., 2020. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve, 61(4), 466-474. doi: 10.1002/mus.26803

Dobrow, M. J., Hagens, V., Chafe, R., Sullivan, T., Rabeneck, L., 2018. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. CMAJ, 190(14), E422-e429. doi: 10.1503/cmaj.171154

Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., Aartsma-Rus, A., 2021. Duchenne muscular dystrophy. Nat. Rev. Dis. Primers, 7(1), 13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3

Ellis, J. A., Vroom, E., Muntoni, F., 2013. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul. Disord., 23(8), 682-689. doi: 10.1016/j.nmd.2013.05.008

EURORDIS Rare Diseases Europe, 2021. Key principles for newborn screening [WWW Document]. Available at: https://www.eurordis.org/publications/key-principles-for-newborn-screening/ (accessed: 01.11.2023)

European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021. Spinal muscular atrophy: screen at birth, save lives [WWW Document]. Available at: [https://nbs-alliance-assets.gpm.digital/Spinal\_muscular\_atrophy\_ Screen\_at\_birth\_save\_lives\_Whitepaper\_SMA\_NBS\_Alliance\_v2\_25\_NOV\_2021\_aa4fca4159.pdf](https://nbs-alliance-assets.gpm.digital/Spinal_muscular_atrophy_%20Screen_at_birth_save_lives_Whitepaper_SMA_NBS_Alliance_v2_25_NOV_2021_aa4fca4159.pdf) (accessed: 01.11.2023)

32 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

Every Life Foundation for Rare Diseases, 2023. The impact of delayed diagnosis in Duchenne [WWW Document]. Available at: <https://everylifefoundation.org/wp-content/uploads/2023/09/DuchenneInfo_PDF.pdf> (accessed: 01.03.2024)

Falzarano, M. S., Scotton, C., Passarelli, C., Ferlini, A., 2015. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. Molecules, 20(10), 18168-18184. doi: 10.3390/molecules201018168

Farrar, M. A., Kariyawasam, D., Grattan, S., Bayley, K., Davis, M., Holland, S., Waddel, L. B., Jones, K., Lorentzos, M., Ravine, A., Wotton, T., Wiley, V., 2023. Newborn screening for the diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy. J. Neuromuscul. Dis., 10(1), 15-28. doi: 10.3233/jnd-221535

Florian, A., Rösch, S., Bietenbeck, M., Engelen, M., Stypmann, J., Waltenberger, J., Sechtem, U., Yilmaz, A., 2016. Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. Eur. Heart J. Cardiovasc.Imaging, 17(3), 326-333. doi: 10.1093/ehjci/jev161

Fratter, C., Dalgleish, R., Allen, S. K., Santos, R., Abbs, S., Tuffery-Giraud, S., Ferlini, A., 2020. EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies. Eur. J. Hum. Genet. 28(9), 1141-1159. doi: 10.1038/s41431-020-0643-7

Genethon, 2021. Genethon announces first patient dosed in clinical trial of investigational gene therapy GNT 0004 for Duchenne muscular dystrophy [Press release] 20 April. Available at: <https://www.genethon.fr/> app/uploads/2021/04/PR\_GENETHON\_DMD.pdf

Grosse, S. D., Boyle, C. A., Kenneson, A., Khoury, M. J., Wilfond, B. S., 2006. From public health emergency to public health service: the implications of evolving criteria for newborn screening panels. Pediatrics, 117(3), 923-929. doi: 10.1542/peds.2005-0553

Gruber, D., Lloyd-Puryear, M., Armstrong, N., Scavina, M., Tavakoli, N. P., Brower, A. M., Caggana, M., Chung, W. K., 2022. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy-early detection and diagnostic algorithm for female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet., 190(2), 197-205. doi: 10.1002/ajmg.c.32000

Guglieri, M., Clemens, P. R., Perlman, S. J., Smith, E. C., Horrocks, I., Finkel, R. S., Mah, J. K., Deconinck, N., Goemans, N., Haberlova, J., Straub, V., Mengle-Gaw, L. J., Schwartz, B. D., Harper, A. D., Shieh, P. B., De Waele, L., Castro, D., Yang, M. L., Ryan, M. M., McDonald C. M., Tulinius, M., Webster, R., McMillan, H. J., Kuntz, N. L., Rao, V. K., Baranello, G. I., Spinty, S., Childs, A-M., Sbrocchi, A. M., Selby, K. A., Monduy, M., Nevo, Y., Vilchez-Padilla, J. J., Nascimento-Osorio, A., Niks, E. H., de Groot, I. J. M., Katsalouli, M., James, M. K., van den Anker, J., Damsker, J. M., Ahmet, A., Ward, L. M., Jaros, M., Shale, P., Dang, U. J., Hoffman, E. P., 2022. Efficacy and safety of vamorolone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial. JAMA Neurol., 79(10), 1005-1014. doi: 10.1001/jamaneurol. 2022.2480

Helderman-van den Enden, A. T., de Jong, R., den Dunnen, J. T., Houwing-Duistermaat, J. J., Kneppers, A. L., Ginjaar, H. B., Breuning, M. H., Bakker, E., 2009. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. Clin. Genet., 75(5), 465-472. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01173.x

Hendriksen, J. G., Vles, J. S., 2008. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. J. Child Neurol., 23(5), 477-81. doi: 10.1177/0883073807309775

Ishizaki, M., Kobayashi, M., Adachi, K., Matsumura, T., Kimura, E., 2018. Female dystrophinopathy: review of current literature. Neuromuscul. Disord., 28(7), 572-581. doi: 10.1016/j.nmd.2018.04.005

33

Jackson, A., 2020. Living with Duchenne & Becker in Australia: supporting families waiting for a cure [WWW Document]. Available at: <https://cdn.shopify.com/s/files/1/0506/8367/4813/files/McKell_Institute_-_Equity_Economics_-_Report_into_Duchenne_and_Becker_-_SOSDF_-_Final_Version_PDF.pdf?v=1614568181> (accessed 30.10.2023)

Japan Agency for Medical Research and Development, 2020. Marketing approval of NS-065/NCNP-01 (“viltolarsen”) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Press release] 27 March. Available at: https://www.amed.go.jp/en/news/release\_20200327.html

Jia, C., Zhao, D., Li, Y., Gao, Y., Zhang, X., Li, X., Lv, S., Li, R., Zhu, X., Liu, S., 2023. Newborn screening and genomic analysis of duchenne muscular dystrophy in Henan, China. Clin. Chim. Acta, 539, 90-96. doi: 10.1016/j. cca.2022.11.024

Ke, Q., Zhao, Z. Y., Griggs, R., Wiley, V., Connolly, A., Kwon, J., Qi, M., Sheehan, D., Ciafaloni, E., Howell, R. R., Furu, P., Sazani, P., Narayana, A., Gatheridge, M., 2017. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in China: follow-up diagnosis and subsequent treatment. World J. Pediatr., 13(3), 197-201. doi: 10.1007/s12519-017-0036-3

Kincl, V., Panovský, R., Pešl, M., Máchal, J., Juříková, L., Haberlová, J., Masárová, L., 2020. Echocardiographic signs of subclinical cardiac function impairment in Duchenne dystrophy gene carriers. Sci. Rep., 10(1), 20794. doi: 10.1038/s41598-020-77882-6

Lamb, M. M., Cai, B., Royer, J., Pandya, S., Soim, A., Valdez, R., DiGuiseppi, C., James, K., Whitehead, N., Peay, H., Venkatesh, S. Y., Matthews, D., 2018. The effect of steroid treatment on weight in nonambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. Am. J. Med. Genet. A., 176(11), 2350-2358. doi: 10.1002/ ajmg.a.40517

Landfeldt, E., Thompson, R., Sejersen, T., McMillan, H. J., Kirschner, J., Lochmüller, H., 2020. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Epidemiol., 35(7), 643-653. doi: 10.1007/s10654-020-00613-8

Lebel, D. E., Corston, J. A., McAdam, L. C., Biggar, W. D., Alman, B. A., 2013. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. J. Bone Joint Surg. Am., 95(12), 1057-1061. doi: 10.2106/jbjs.L.01577

Mayo, A. L., Craven, B. C., McAdam, L. C., Biggar, W. D., 2012. Bone health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy on long-term daily deflazacort therapy. Neuromuscul. Disord., 22(12), 1040-1045. doi: 10.1016/j.nmd.2012.06.354

McAdam, L. C., Mayo, A. L., Alman, B. A., Biggar, W. D., 2012. The Canadian experience with long-term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol., 31(1), 16-20.

McDonald, C. M., Gordish-Dressman, H., Henricson, E. K., Duong, T., Joyce, N. C., Jhawar, S., Leinonen, M., Hsu, F., Connolly, A. M., Cnaan, A., Abresch, R. T., 2018a. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Long-term natural history with and without glucocorticoids. Neuromuscul. Disord., 28(11), 897-909. doi: 10.1016/j.nmd.2018.07.004

McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Duong, T., Joyce, N. C., Hu, F., Clemens, P. R., Hoffman, E. P., Cnaan, A., Gordish-Dressman, H., 2018b. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. Lancet, 391(10119), 451-461. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32160-8

Mendell, J. R., Lloyd-Puryear, M., 2013. Report of MDA muscle disease symposium on newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve, 48(1), 21-26. doi: 10.1002/mus.23810

34 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

Mendell, J. R., Shilling, C., Leslie, N. D., Flanigan, K. M., al-Dahhak, R., Gastier-Foster, J., Kneile, K., Dunn, D. M., Duval, B., Aoyagi, A., Hamil, C., Mahmoud, M., Roush, K., Bird, L., Rankin, C., Lilly, H., Street, N., Chandrasekar, R., Weiss, R. B., 2012. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. Ann. Neurol., 71(3), 304-313. doi: 10.1002/ana.23528

Mercuri, E., Seferian, A. M., Servais, L., Deconinck, N., Stevenson, H., Ni, X., Zhang, W., East, L., Yonren, S., Muntoni, F., 2023. Safety, tolerability and pharmacokinetics of eteplirsen in young boys aged 6-48 months with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping. Neuromuscul. Disord., 33(6), 476-483. doi: 10.1016/j.nmd.2023.03.008

Merlini, L., Cecconi, I., Parmeggiani, A., Cordelli, D. M., Dormi, A., 2020. Quadriceps muscle strength in Duchenne muscular dystrophy and effect of corticosteroid treatment. Acta Myol., 39(4), 200-206. doi: 10.36185/2532-1900-023

National Institute for Health and Care Excellence, 2023. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene [WWW Document]. Available at: <https://www.nice>. org.uk/guidance/hst22/resources/ataluren-for-treating-duchenne-muscular-dystrophy-with-a-nonsense- mutation-in-the-dystrophin-gene-pdf-50216315955397 (accessed: 23.01.2024)

Neri, M., Rossi, R., Trabanelli, C., Mauro, A., Selvatici, R., Falzarano, M. S., Spedicato, N., Margutti, A., Rimessi, P., Fortunato, F., Fabris, M., Gualandi, F., Comi, G., Tedeschi, S., Seia, M., Fiorillo, C., Traverso, M., Bruno, C., Giardina, E., Piemontese, M. R., Merla, G., Cau, M., Marica, M., Scuderi, C., Borgione, E., Tessa, A., Astrea, G., Santorelli, F. M., Merlini, L., Mora, M., Bernasconi, P., Gibertini, S., Sansone, V., Mongini, T., Berardinelli, A., Pini, A., Liguori, R., Filosto, M., Messina, S., Vita, G., Toscano, A., Vita, G., Pane, M., Servidei, S., Pegoraro, E., Bello, L., Travaglini, L., Bertini, E., D’Amico, A., Ergoli, M., Politano, L., Torella, A., Nigro, V., Mercuri, E., Ferlini, A., 2020. The genetic landscape of dystrophin mutations in Italy: a nationwide study. Front. Genet., 3(11), 131. doi: 10.3389/fgene.2020.00131

Parent Project Muscular Dystrophy, 2023a. Duchenne newborn screening milestone - first state with universal newborn screening for Duchenne! [WWW Document]. URL https://www.parentprojectmd.org/duchenne-newborn-screening-milestone-first-state-with-universal-newborn-screening-for-duchenne/ (accessed 13.11.2023)

Parent Project Muscular Dystrophy, 2023b. Duchenne added to New York State’s newborn screening panel. [WWW Document] URL https://www.parentprojectmd.org/duchenne-added-to-new-york-states-newborn-screening-panel/ (accessed 28.02.2024)

Parent Project Muscular Dystrophy, 2024a. Duchenne added to Minnesota’s newborn screening panel. [WWW Document] URL https://www.parentprojectmd.org/duchenne-added-to-minnesotas-newborn-screening-panel/ (accessed 28.02.2024)

Parent Project Muscular Dystrophy, 2024b. Duchenne drug development pipeline. [WWW Document] URL https:// www.parentprojectmd.org/duchenne-drug-development-pipeline/ (accessed 31.01.2024)

Parent Project Muscular Dystrophy, 2024c. Update on PPMD’s newborn screening efforts. [WWW Document] URL https://www.parentprojectmd.org/update-on-ppmds-newborn-screening-efforts/ (accessed 28.02.2024)

Parsons, E. P., Clarke, A. J., Hood, K., Lycett, E., Bradley, D. M., 2002. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed., 86(2), F91-95. doi: 10.1136/fn.86.2.f91

35

Pascual-Morena, C., Cavero-Redondo, I., Reina-Gutiérrez, S., Saz-Lara, A., López-Gil, J. F., Martínez-Vizcaíno, V., 2022. Prevalence of neuropsychiatric disorders in Duchenne and Becker muscular dystrophies: a systematic review and meta-analysis. Arch. Phys. Med. Rehabil., 103(12), 2444-2453. doi: 10.1016/j. apmr.2022.05.015

Plass, A. M., van El, C. G., Pieters, T., Cornel, M. C., 2010. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents’ opinions. Pediatrics, 125(1), e99-106. doi: 10.1542/peds.2009-0269

Rosenberg, T., Jacobs, H. K., Thompson, R., Horne, J. M., 1993. Cost-effectiveness of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy--how does this compare to existing neonatal screening for metabolic disorders? Soc. Sci. Med., 37(4), 541-547. doi: 10.1016/0277-9536(93)90289-g

Salari, N., Fatahi, B., Valipour, E., Kazeminia, M., Fatahian, R., Kiaei, A., Shohaimi, S., Mohammadi, M., 2022. Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. J. Orthop. Surg. Res., 17(1), 96. doi: 10.1186/s13018-022-02996-8

Santhera Pharmaceuticals Holding AG, 2023. Santhera’s AGAMREE® (Vamorolone) approved in the European Union for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [Press release]. 18 December. Available at: https://www.santhera.com/assets/files/press-releases/2023-12-18\_EC-approval\_e\_finalx.pdf (accessed: 04.03.2024)

Scarpa, M., Bonham, J. R., Dionisi-Vici, C., Prevot, J., Pergent, M., Meyts, I., Mahlaoui, N., Schielen, P., 2022. Newborn screening as a fully integrated system to stimulate equity in neonatal screening in Europe. Lancet Reg. Health Eur., 13, 100311. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100311

Silva, T. H. D., Anequini, I. P., Fávero, F. M., Voos, M. C., Oliveira, A. S. B., Telles, J. A. R., Caromano, F. A., 2020. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Arq. Neuropsiquiatr., 78(3), 143-148. doi: 10.1590/0004-282x20190168

Soelaeman, R. H., Smith, M. G., Sahay, K., Tilford, J. M., Goodenough, D., Paramsothy, P., Ouyang, L., Oleszek, J., Grosse, S. D., 2021. Labor market participation and productivity costs for female caregivers of minor male children with Duchenne and Becker muscular dystrophies. Muscle Nerve, 64(6), 717-725. doi: 10.1002/mus.27429

Szabo, S. M., Salhany, R. M., Deighton, A., Harwood, M., Mah, J., Gooch, K. L., 2021. The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: a systematic literature review. Orphanet J. Rare Dis., 16(1), 237. doi: 10.1186/s13023-021-01862-w

Tavakoli, N. P., Gruber, D., Armstrong, N., Chung, W. K., Maloney, B., Park, S., Wynn, J., Koval-Burt, C., Verdade, L., Tegay, D. H., Cohen, L. L., Shapiro, N., Kennedy, A., Noritz, G., Ciafaloni, E., Weinberger, B., Ellington, M., Jr., Schleien, C., Spinazzola, R., Sood, S., Brower, A., Lloyd-Puryear, M., Caggana, M., 2023. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a two-year pilot study. Ann. Clin. Transl. Neurol., 10(8), 1383-1396 doi: 10.1002/acn3.51829

Thangarajh, M., Spurney, C. F., Gordish-Dressman, H., Clemens, P. R., Hoffman, E. P., McDonald, C. M., Henricson, E. K., 2018. Neurodevelopmental needs in young boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD): observations from the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) DMD Natural History Study (DNHS). PLoS Curr., 10. doi: 10.1371/currents.md.4cdeb6970e54034db2bc3dfa54b4d987

Therrell, B. L., Padilla, C. D., Loeber, J. G., Kneisser, I., Saadallah, A., Borrajo, G. J., Adams, J., 2015. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin. Perinatol., 39(3), 171-187. doi: 10.1053/j.semperi. 2015.03.002

36 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

37

Thomas, S., Conway, K. M., Fapo, O., Street, N., Mathews, K. D., Mann, J. R., Romitti, P. A., Soim, A., Westfield, C., Fox, D. J., Ciafaloni, E., 2022. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy remains unchanged: findings from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network, 2000-2015. Muscle Nerve, 66(2), 193-197. doi: 10.1002/mus.27532

van Dommelen, P., van Dijk, O., de Wilde, J. A., Verkerk, P. H., 2020. Early developmental milestones in Duchenne muscular dystrophy. Dev. Med. Child Neurol., 62(10), 1198-1204. doi: 10.1111/dmcn.14623

van Lin, N., Paliouras, G., Vroom, E., t Hoen, P. A. C., Roos, M., 2021. How patient organizations can drive FAIR data efforts to facilitate research and health care: a report of the virtual second international meeting on Duchenne data sharing, March 3, 2021. J. Neuromuscul. Dis., 8(6), 1097-1108. doi: 10.3233/jnd-210721

Verhaart, I. E. C., t Hoen, P. A. C., Roos, M., Vroom, E. 2019. Meeting on data sharing for Duchenne 21-22 March 2019 Amsterdam, the Netherlands. Neuromuscul. Disord., 29(10), 800-810. doi: 10.1016/j. nmd.2019.08.010

Vry, J., Gramsch, K., Rodger, S., Thompson, R., Steffensen, B. F., Rahbek, J., Doerken, S., Tassoni, A., Beytía, M. L., Guergueltcheva, V., Chamova, T., Tournev, I., Kostera-Pruszczyk, A., Kaminska, A., Lusakowska, A., Mrazova, L., Pavlovska, L., Strenkova, J., Vondráček, P., Garami, M., Karcagi, V., Herczegfalvi, Á., Bushby, K., Lochmüller, H., Kirschner, J., 2016. European cross-sectional survey of current care practices for Duchenne muscular dystrophy reveals regional and age-dependent differences. J. Neuromuscul. Dis., 3(4), 517-527. doi: 10.3233/jnd-160185

Wahlgren, L., Kroksmark, A. K., Tulinius, M., Sofou, K., 2022. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. Eur. J. Epidemiol., 37(2), 147-156. doi: 10.1007/s10654-021-00819-4

Wilson, J. M. G., Jungner, G., 1968. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, 34.

Wong, S. H., McClaren, B. J., Archibald, A. D., Weeks, A., Langmaid, T., Ryan, M. M., Kornberg, A., Metcalfe, S. A., 2015. A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy. Eur. J. Hum. Genet., 23(10), 1294-1300. doi: 10.1038/ejhg.2014.301

Wood, M. F., Hughes, S. C., Hache, L. P., Naylor, E. W., Abdel-Hamid, H. Z., Barmada, M. M., Dobrowolski, S. F., Stickler, D. E., Clemens, P. R., 2014. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Muscle Nerve, 49(6), 822-828. doi: 10.1002/mus.24100

World Duchenne Organization, 2024. Drug pipeline [WWW Document]. URL <https://www.worldduchenne.org/> drug-pipeline/ (accessed 28.02.2024)

WTHR, 2024. Mom fighting for ‘Duchenne’ to be on newborn screening [WWW Document]. YouTube. URL https://www.youtube.com/watch?v=ni3dQA1OHOw (accessed 06.05.2024)

Zellweger, H., Antonik, A., 1975. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics, 55(1), 30-34.

38 | Práve teraz je časť začať s NBS na Duchennovu svalovú dystrofiu — Oficiálna správa

**Prispievatelia**

Svetová organizácie pre Duchennovu svalovú dystrofiu (World Duchenne Organization) vyjadruje svoju vďaku nasledujúcim osobám, ktoré sa podieľali na tejto oficiálnej správe v rôznych štádiách jej vývoja.

**Autori**

Elizabeth Vroom, World Duchenne Organization, Holandsko

Anne Smaal, Rivierenland Hospital, Holandsko

**Odborní posudzovatelia**

Prof. dr. Annemieke Aartsma-Rus, Leiden University Medical Center, Holandsko

Prof. dr. Martina Cornel, Amsterdam University Medical Center, Holandsko

Prof. dr. Alessandra Ferlini, S. Anna University Hospital & University of Ferrara, Taliansko

**NBS pracovná skupina pri World Duchenne Organization**

Niki Armstrong, Parent Project Muscular Dystrophy, USA

Dimitrios Athanasiou, World Duchenne Organization, Grécko

Klair Bayley, Save Our Sons, Austrália

Sally Hofmeister, World Duchenne Organization, Nemecko

François Lamy, AFM-Telethon, Francúzsko

Françoise Salama, AFM-Telethon, Francúzsko

Elizabeth Vroom, World Duchenne Organization, Holandsko

Ilaria Zito, Parent Project Italy, Taliansko

**Podpora pri písaní medicínskych textov**

Kimi Uegaki, iWrite, Holandsko

**Dizajn a rozloženie textu**

Hans Bulthuis, Hans. Concept & ontwerp, Holandsko

**Obrázok 1 poskytol**

Justus Kuijer & Hans Bulthuis, Holandsko

**Pôvod fotiek**

Úvodná strana, strany 36, 40 od Arimvideo, Rím, Taliansko

Ostatné od Duchenne Parent Project Holandsko

**Dátum publikácie**

Máj 2024

39

**Informácie o Svetovej organizácii pre Duchennenovu chorobu (World Duchenne Organization)**

World Duchenne Organization je zastrešujúcou organizáciou národných pacientských organizácií pre DMD a Beckerovú MD (BMD) na celom svete. Cieľom tejto organizácie je poskytovať rodičom a ľuďom s DMD/BMD informácie na základe najnovšieho výskumu, podporovať dobré štandardy starostlivosti a aktívne sa participovať na úsilí o vývoj bezpečných a efektívnych terapií DMD/BMD a vynájdení spôsobu ako ich vyliečiť.

**www.worldduchenne.org**

Landjuweel 34

3905 PG Veenendaal

Holandsko

+31 20 62 750 62

info@worldduchenne.org

© 2024 World Duchenne Organization. Všetky práva sú vyhradené.

www.worldduchenne.org