



Újszülöttszűrés a gerincvelői izomsorvadás – SMA – korai felismeréséért

Mi az SMA?

Az **SMA** (spinal muscular atrophy), azaz gerincvelői izomsorvadás, egy örökletes, fokozatosan súlyosbodó izomgyengeséggel, végül bénulással járó betegség. **A genetikai eredetű gyermekkori elhalálozás vezető oka világszerte, Magyarországon kb. minden 6000. csecsemő születik ezzel a betegséggel, ami évente kb. 10-15 új beteget jelent.** A betegség különböző súlyossággal jelenhet meg, erről részletesen korábbi kiadványainkban olvashatnak

(https://smahun.hu/hasznos/sma_gondozasi_utmutato.pdf ,

https://smahun.hu/hasznos/sma_vedono_tajekoztato.pdf). Az SMA hatalmas terhet ró az érintettekre, családjaikra és a társadalomra.

Van rá gyógyszeres kezelés?- **igen!**

Igen, sőt, többféle is. Az utóbbi évek drámaian jelentős változása, hogy több különböző készítmény is megjelent az SMA gyógyszeres kezelésére. Jelenleg három készítmény van forgalomban, a Spinraza, a Zolgensma és az Evrysdi. Magyarországon 2018 óta a társadalombiztosítás által finanszírozottan hozzáférhető (egyedi méltányossági alapon) a Spinraza (nuszinerszen), 2019 óta a Roche cég programjának keretein belül elérhető az Evrysdi (risdiplam). A génterápiás Zolgensma készítmény hatalmas médiakampány kíséretében önköltséges alapon került beadásra több gyermeknél. A közfinanszírozás feltételrendszerének kidolgozása jelenleg zajlik. Az eddigi tapasztalatok alapján, megfelelően alkalmazott támogató kezelés mellett (gyógytorna, ortopédiai, pulmonológiai, gasztroenterológiai stb. gondozás) mindhárom készítmény jelentősen javítja a betegek életkilátásait és életminőségét. Emellett számos új készítmény a klinikai vizsgálat fázisában van, mellyel a jövőben várhatóan tovább javulnak az SMA-ban érintett betegek életkilátásai.

Mindenkinél hatékony a kezelés? - A siker titka a **korai kezelés!**

Mindhárom jelenleg forgalomban lévő készítmény esetén egyértelműen megfigyelték azt az összefüggést, miszerint minél korábban jut egy adott beteg a kezeléshez, annál nagyobb a kezelés hatékonysága, a terápiás haszon. Míg a három készítmény hatékonysága között nem lehet egyértelmű rangsort felállítani, az minden esetben egyértelmű, hogy a kezelés korábbi megkezdése esetén jobb hatást lehet elérni, és a leghatékonyabbak a még tünetmentes, azaz preszimptomatikus állapotban megkezdett kezelések, amint azt ma már több klinikai tanulmány is bizonyítja.

Mit jelent a preszimptomatikus kezelés és mik az előnyei?

A fent leírtak alapján a kezelés megezdése az első tünetek megjelenése előtt, az úgynevezett **preszimptomatikus** szakaszban lenne ideális. Az alábbi táblázattal szemléltetjük a különbséget az SMA-ban érintett egyén, családja, és az egész társadalom számára.

	Preszimptomatikus diagnózis a tünetek megjelenése előtt	Késleltetett diagnózis a (súlyos) tünetek megjelenését követően
Túlélési esély	Életben maradás	Súlyos esetben a terápia megkezdése előtt vagy azt követően bekövetkező halál
Mozgató idegsejtek	A mozgató idegsejtek (motoneuronok) nagy része épségben marad	A motoneuronok jelentős része a tünetek megjelenésekor már elpusztult
Tünetek súlyossága	Megelőzzük a legtöbb tünet kialakulását	Mindössze a betegség előrehaladását lassítjuk le, vagy állítjuk meg
Motoros képességek	A motoros képességek a normálisat megközelítően fejlődnek	A motoros képességek lassan javulhatnak
Életminőség	Az életminőség az egészségesekéhez hasonló	Az életminőség csak rendkívüli időbefektetéssel és odafigyeléssel, komplex gondozással javítható
A család életvitele	Az érintett családja az egészségesekéhez hasonló életvitelt folytathat	Az érintett családok életét az SMA körüli teendők irányítják, a szülők munkaképessége jelentős mértékben csökken, az egészséges testvérekre jóval kevesebb figyelem jut.
Felmerülő költségek	Az újszülöttszűrés és a kezelés költségei	Az elhúzódiagnózis költségei, a kezelés költségei, tetemes rehabilitációs költségek, otthonápolás költségei, kiegészítő kórházi kezelések költségei (pl. ortopédiai műtétek, gastroenterológiai beavatkozások)

E táblázatból is kitűnik, hogy mind az egyén, mind a család, mind a társadalom szempontjából sokkal kedvezőbb eredményekkel jár a tünetek megjelenése előtti diagnózis és a kezelés azonnali megkezdése, hiszen így az érintettek és családjaik is az egészséges családokhoz hasonlóan élhetnek, tevékenykedhetnek. A késői diagnózis miatt elvesztett képességek és lehetőségek egy része már nem pótolható, és az érintettek és családjaik életét hatalmas költségek és erőfeszítések mellett is a betegség dominálja, ezzel számottevő szenvedést okozva az egyénnek és kiesett produktivitást a társadalomnak.

Következtetésként tehát megismételjük a korábbi, „Védőnő tájékoztató” kiadványunkban leírtakat: **Kulcsfontosságú a betegség korai felismerése!**

Hogyan érhető el a preszimptomatikus kezelés?

A preszimptomatikus kezelés csakis szűrővizsgálatok segítségével érhető el, hiszen csakis genetikai szűrővizsgálat segítségével azonosíthatók a még tünetmentes érintettek. Felmerül a terhesség során végzett szűrővizsgálat, mely



egyéni szinten bizonyos klinikákon ma már hazánkban is igénybe vehető szolgáltatás. Társadalmi szinten **az újszülöttszűrés segítségével érhető el valamennyi újszülött genetikai vizsgálata SMA-ra.**

Felismerhető-e az SMA fizikális vizsgálattal újszülötteknél?

Leggyakoribb, 1-es típusú formája újszülöttkorban enyhe tüneteket mutathat, melyek a nem neurológiai képzettségű egészségügyi szakemberek számára általában felismerhetetlenek. Az esetek legalább felében tünetmentesek az SMA-s újszülöttek és a tünetek csak később, a betegség súlyosságától függően, különböző életkorokban jelennek meg.

Az újszülöttszűrés

Az újszülöttszűrés egy hazánkban is rutinszerűen, kötelezően végzett vizsgálat. Valamennyi újszülöttet születését követően megvizsgálunk különböző örökletes betegségekre. A szűrővizsgálathoz néhány csepp vért vesznek az újszülötttől, melyet szűrőpapírra cseppentve továbbít a kórház a szűrést végző központnak. Az újszülöttszűrés azon betegségek esetében indokolt, melyekre teljesülnek a következő feltételek:

- ✓ A betegség legyen jelentős egészségügyi probléma
- ✓ A kiszűrt betegségnek legyen kezelési lehetősége
- ✓ A diagnosztika és a kezelés feltételei legyenek adottak
- ✓ A korai és késői megjelenési formák legyenek biztonságosan elkülöníthetők
- ✓ A természetes betegséglefolyás, betegségprogresszió legyen ismert
- ✓ Legyen könnyen elérhető a vizsgálati módszer
- ✓ A tesztet fogadja el a népesség
- ✓ Legyen konszenzus, hogy a kiszűrtek közül kit kell kezelni
- ✓ A szűrés és az azt követő diagnosztikai és kezelési folyamat költsége legyen egyensúlyban az egyébként felmerülő teljes orvosi költségekkel
- ✓ A szűrés folyamatos kell, hogy legyen, nem alkalomszerű

Milyen betegségekre szűrik ma Magyarországon az újszülötteket?

Ma Magyarországon 26 különböző örökletes betegségekre szűrnék. Ezek többsége ritka – az SMA-nál jóval ritkább - örökletes anyagcserebetegség. A szűrést ezen betegségek esetében az indokolja, hogy a korai diagnózis segítségével olyan – általában az étrendet érintő - beavatkozás végezhető el, mellyel megelőzhető vagy csökkenthető az egyébként bekövetező súlyos egészségkárosodás. Az SMA mindeddig azért nem került bele az újszülöttszűrésben benne foglalt betegségek körébe, mert a fent felsorolt feltételek közül számos feltételnek nem tett eleget, hiszen nem állt rendelkezésre olyan kezelési mód, mely a betegség lefolyását jelentősen befolyásolta volna.

Mára ez jelentősen megváltozott, hiszen hazánkban is elérhető az SMA hatékony gyógyszeres kezelése. Az SMA felvétele az újszülöttszűrésbe minimális többletköltség árán jelentős előnyökkel jár(na) az egyén és a társadalm szintjén is. A magyarországi szűrővizsgálatok menetéről az alábbi linken letölthető pdf dokumentumok alapján tájékozódhatunk bővebben:

<http://gyermekklinika.semmelweis.hu/info.aspx?sp=54>.

Az SMA újszülöttszűrés hazai programját az alapítvány weboldalán közzétett hírekben követhetjük nyomon.



Példák világszerte SMA újszülöttszűrő programokra:

Az SMA gyógyszeres kezelési lehetőségeinek megjelenését követően világszerte számos országban indítottak újszülöttszűrő programokat az SMA-ra. Így az USA számos államában, Ausztráliában, Belgiumban, Németországban, Olaszországban, Spanyolországban, Taiwanon folynak újszülöttszűrő programok SMA-ra. Ezen programok társadalmi fogadtatása rendkívül kedvező és jelentős, látványos eredményeket érnek el az egyének szintjén. Az európai programok keretein belül már számos gyermek életét mentették meg, illetve tették életkilátásaikat lényegesen kedvezőbbé. Belgiumban „Sun may arise on SMA” néven Facebook oldalt is indítottak az SMA újszülöttszűrő program ismertetésére, nyomon követésére, mely az alábbi linken érhető el:

<https://www.facebook.com/sunmayariseonsma/>. Ezen az oldalon mutatják be látványos eredményeiket: többek között olyan SMA-s gyermekek fejlődését, akiket a program keretein belül diagnosztizáltak és az azonnali kezelésnek köszönhetően egészséges kortársaiktól még gyermekneuológus szemmel is megkülönböztethetetlenek. Az igen látványos, kedvező eredményeknek köszönhetően az SMA Europe betegszervezet célul tűzte ki, hogy 2025-ig valamennyi európai országban elinduljon az SMA újszülöttszűrés. Erről a programról az alábbi linken tájékozódhatunk bővebben: <https://www.sma-europe.eu/opening-a-new-horizon-for-children-born-with-sma/> .

Hogyan lehetne Magyarországon bevezetni az újszülöttszűrést SMA-ra?

A hazai SMA újszülöttszűrés bevezetésével kapcsolatos előzetes szakmai egyeztetések elindultak. Sajnos a hazai szigorú genetikai törvény miatt nehézségek merülnek fel, melyek késleltetik a folyamatot. Az újszülöttszűrés bevezetését megelőzően egy előzetes szűrőprogramra van szükség. Az előzetes, pilot programhoz etikai és társadalmi véleményeztetés is szükséges szakmai szervek részéről, illetve a társadalom bevonásával. A tervezett módszer a jelenleg érvényben lévő szűrővizsgálatokra épülne, az ezen szűrésekhez használt szűrőpapírra felcseppentett vérmintából meg lehetne oldani. A pilot projektbe bevont szülőknek beleegyező nyilatkozatot kellene kitölteni. A szűrővizsgálat célja a tünetmentes betegek azonosítása, az egészséges hordozók nem kerülnének azonosításra. A pilot projektben legalább 16.000 újszülöttet kellene leszűrni, hogy legalább egy beteg kisbabát kiszűrjünk, akinek a kezelését, fejlődését nyomon lehetne követni. A pilot projekt sikeres lezárását követően indulhat meg az SMA újszülöttszűrés felvétele a kötelezően szürendő betegségek közé. Az SMA újszülöttszűrés bevezetése egy évekig tartó, fontos folyamat, melyet **Ön is segíthet az alapítvány weboldalán elérhető kérdőív kitöltésével és beküldésével.**

Az SMA újszülöttszűrés haszna az egyén, a család, a társadalom számára

Az újszülöttszűrés elengedhetetlen az SMA korai és gyors diagnózisához. A diagnosztizált újszülöttek gyógyszeres kezelését a Magyarországon jelenleg már igen jól működő SMA centrumok segítségével nagyon hamar meg lehetne kezdeni. A gyors beavatkozásnak köszönhetően várható, hogy a betegek jó része tünetmentes marad, kisebb részük enyhe tüneteket mutathat. Mindez azt jelentené, hogy a betegek és családjaik az egészségesekével megegyező, vagy azt közelítő életet tudnának élni. Ez a társadalom számára lényegesen kisebb költséget és nagyobb produktivitást jelentene minden szempontból. Az egyéneket, családokat pedig egy egészséges élet lehetőségével ajándékozna meg, a korai kezelés elmaradásából fakadó tetemes szenvedés és küzdés lehetőségével szemben.

Hol tudhatok meg többet az SMA újszülöttszűrésről, hogyan segíthetem a folyamatot?

Az alábbi linken követheti nyomon munkánkat: www.smahun.hu

A kérdőív kitöltésével és beküldésével Ön is hozzájárulhat a hazai SMA újszülöttszűrés bevezetéséhez.

A tájékoztatót készítette: Dr. Szabó-Taylor Katalin Éva

Szakmai lektor: Prof. Dr. Molnár Mária Judit, Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete

Források:

• 2. Nemzetközi SMA Konferencián elhangzott előadások anyaga:

<https://konferencia.smahun.hu/>

- Betts, Stephanie (2020) Physician knowledge and confidence regarding newborn screening for spinal muscular atrophy. Master's Thesis, University of Pittsburgh. <http://d-scholarship.pitt.edu/39249/>
- Boardman, FK, Young, PJ, Griffiths, FE. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults. *Am J Med Genet Part A*. 2017; 173A: 1546– 1561. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38220>
- Boardman, FK, Sadler, C, Young, PJ. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6: 99– 108. <https://doi.org/10.1002/mgg3.353>
- François Boemer, Jean-Hubert Caberg, Vinciane Dideberg, Domien Dardenne, Vincent Bours, Mickaël Hiligsmann, Tamara Dangouloff, Laurent Servais, Newborn screening for SMA in Southern Belgium, *Neuromuscular Disorders*, Volume 29, Issue 5, 2019, Pages 343-349, ISSN 0960-8966, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.02.003>
- Yin-Hsiu Chien, Shu-Chuan Chiang, Wen-Chin Weng, Ni-Chung Lee, Ching-Jie Lin, Wu-Shiun Hsieh, Wang-Tso Lee, Yuh-Jyh Jong, Tsang-Ming Ko, Wuh-Liang Hwu, Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening, *The Journal of Pediatrics*, Volume 190, 2017, Pages 124-129.e1, ISSN 0022-3476, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.042>
- Tamara Dangouloff, Arthur Burghes, Eduardo F. Tizzano, Laurent Servais, Tamara Dangouloff, Arthur Burghes, Enrico Bertini, François Boemer, Mickaël Hiligsmann, Wolfgang Mueller-Felber, Danilo Tiziano, Philip Young, Eduardo F. Tizzano, Laurent Servais, Olga Germanenko, Mencia de Lemus, Laetitia Ouillade, Kasper Rucinski, Kristin Stephenson, Wildon Farwell, Ksenija Gorni, F. Hoffmann, Mikael Hjort, Imran Kausar, 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands, *Neuromuscular Disorders*, Volume 30, Issue 1, 2020, Pages 93-103, ISSN 0960-8966, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.11.002>
- Darryl C. De Vivo, Enrico Bertini, Kathryn J. Swoboda, Wuh-Liang Hwu, Thomas O. Crawford, Richard S. Finkel, Janbernd Kirschner, Nancy L. Kuntz, Julie A. Parsons, Monique M. Ryan, Russell J. Butterfield, Haluk Topaloglu, Tawfeg Ben-Omran, Valeria A. Sansone, Yuh-Jyh Jong, Francy Shu, John F. Staropoli, Douglas Kerr, Alfred W. Sandrock, Christopher Stebbins, Marco Petrillo, Gabriel Braley, Kristina Johnson, Richard Foster, Sarah Gheuens, Ishir Bhan, Sandra P. Reyna, Stephanie Fradette, Wildon Farwell, Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study, *Neuromuscular Disorders*, Volume 29, Issue 11, 2019, Pages 842-856, ISSN 0960-8966, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- Govoni, A., Gagliardi, D., Comi, G. et al. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol* 55, 6307–6318 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0831-9>
- Ali Jalali, Erin Rothwell, Jeffrey R. Botkin, Rebecca A. Anderson, Russell J. Butterfield, Richard E. Nelson, Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy, *The Journal of Pediatrics*, 2020, ISSN 0022-3476, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.033>.
- Kariyawasam, D.S.T., Russell, J.S., Wiley, V. et al. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med* 22, 557–565 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0673-0>
- Kraszewski, J., Kay, D., Stevens, C. et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 20, 608–613 (2018). <https://doi.org/10.1038/gim.2017.152>
- Lopez-Chacon, M., Buehner, A.N. and Rao, V.K., 2019. Spinal Muscular Atrophy Diagnosed by Newborn Screening. *Pediatric Neurology Briefs*, 33, p.5. DOI: <http://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-33-5>
- W. Mueller-Felber, H. Kölbl, O. Schwartz, A. Blaschek, B. Olgemüller, E. Harms, W. Röschinger, J. Durner, D. Gläser, S. Burggraf, U. Nennstiel, B. Wirth, U. Schara, M. Becker, K. Vill, P.211 Pilot study of genetic newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after more than a year, *Neuromuscular Disorders*, Volume 29, Supplement 1, 2019, Page S128, ISSN 0960-8966, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.325>
- Vill, Katharina and Schwartz, Oliver and Blaschek, Astrid and Gläser, Dieter and Nennstie, Uta and Wirth, Brunhilde and Burggraf, Siegfried and Röschinger, Wulf and Becker, Marc and Czibere, Ludwig and Durner, Jürgen and Eggermann, Katja and Olgemöller, Bernhard and Harms, Erik and Schara, Ulrike and Kölbl, Heike and Müller-Felber, Wolfgang, Newborn Screening for SMA - Results after Two Years of a German Pilot Project (4/24/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3588564> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3588564>

