

Gondozási útmutató gerincvelői izomsorvadásban (SMA) szenvedőknek

Az SMA betegek gondozása rendkívül összetett, számos orvosi szakterületet érintő feladat.

A közelmúltban a betegség természetes lefolyása és a betegek életszínvonala, ill. várható élettartama jelentősen javult, főként a megelőzésen alapuló gondozás, a nem-invazív lélegeztetés, illetve az SMA első gyógyszere, a nusinersen/Spinraza megjelenése miatt. Ezek a tényezők, illetve a további ígéretes klinikai vizsgálatok alapjaiban változtatták meg a betegek életkilátásait, és ezáltal a család és a kezelőorvosok hozzáállását a betegek kezelésének kérdéséhez. Ez a változás az SMA 1-es betegek esetében a legjelentősebb.

Az alábbiakban a diagnózisra és a gondozásra vonatkozó legfontosabb információkat foglaljuk össze röviden.

¹A gondozási útmutatóban foglaltak elsősorban a nusinersen/Spinraza kezelésben részesülő páciensekre vonatkoznak, különös tekintettel a legkomplexebb ellátást igénylő SMA 1-es betegekre. Bár sok szempontból hasonló a kezelt és nem kezelt betegek gondozása, az előbbieknél várható javulás alapvetően más perspektívába helyezi a betegek gondozását.

A jellegzetes klinikai tünetek esetén egyéb vizsgálatokat megelőzően kerülhet sor **genetikai** vizsgálatra.

A klasszikus SMA-t az **SMN1²** nevű gén **mutációja** okozza. Rutinszerűen a **leggyakoribb** genetikai **eltéréseket** keresik a betegtől vett **vérmintában**, mivel a betegek zöménél ilyen eltérések várhatók.

Az SMN1 mutáció vizsgálatán kívül fontos az **SMN2** gén **kópiaszámának** meghatározása, ami segít a betegség súlyosságának és várható lefolyásának megítélésében, és a klinikai vizsgálatokban való részvételhez, gyógyszeres kezeléshez is szükséges információ.

Amennyiben a klinikai kép és a genetikai vizsgálat alapján nem egyértelmű a gyanú, más diagnosztikai eljárásokra is szükség lehet (pl. elektromiográfia (EMG), izombiopszia).

A diagnózis megszületését követően mindenképpen részt kell venni genetikai tanácsadáson. Mivel a hordozók aránya Magyarországon 1:35, családi anamnézis hiányában is érdemes hordozóságszűrést végeztetni (pl. Genomikai Medicina Intézetnél (Budapest 1083, Tömő u. 25-29, (<http://semmelweis.hu/genomikai-medicina/kapcsolat/>), Tel: +36-1-459-1483), Istenhegyi Géndiagnosztikán (<http://gendiagnosztika.hu/>)) (nem minden esetben TB támogatott)).

Kifejezetten fontos a genetikai tanácsadáson való részvétel tervezett, vagy már fennálló terhesség esetén. Lehetőség van ugyanis a magzat genetikai vizsgálatára úgynevezett prenatális szűrésre.

Erre invazív mintavételt követően kerülhet sor, szintén az előbb említett intézményekben. Újszülöttek rutinszerű szűrését már több országban végzik, jelenleg Magyarországon nem.

Gondozás – a multidiszciplináris megközelítés szerepe:

Az SMA betegek gondozása összetett feladat, neurológus, pulmonológus, intenzív orvos, gasztroenterológus, dietetikus, ortopéd orvos, rehabilitációs szakorvos, gyógytornász és palliatív szakember bevonásával történik. Általában a komplex gondozás megszervezésben a gyermeket gondozó gyermekneurológus segít, de lehet más, az SMA gondozásában járatos szakorvos is. Tekintettel a gondozás sokrétűségére, a **proaktív szülői hozzáállás** nagymértékben javítja a gondozás hatékonyságát.

Az SMA betegek kezelése, gondozása az aktuális állapotuk szerint javasolt, így a gondozási útmutatóban is gyakran „nem-ülő”, „ülő”, és „járóképes” betegekről beszélünk.

^{*1} Mivel számos új gyógyszer van klinikai kísérleti fázisban, számos országban indulnak szűrőprogramok, illetve a Spinraza kezelés is elterjedőben van, nagyon gyorsan változnak a betegséggel kapcsolatos információk, tudásanyag, a kezelt betegek képességei, igényei.

^{*2} Survival of motor neuron

GYÓGYSZERES KEZELÉS

Jelenleg egyetlen gyógyszer (nusinersen/Spinraza) van kereskedelmi forgalomban és nemzetközi szinten több vizsgálat is folyik, mely új készítmények hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálja (Isd. melléklet 2).

Nusinersen

Az USA-ban az FDA (Food and Drug Administration) 2016. decemberében, Európában az EMA (European Medicines Agency) 2017. júniusában fogadta be és törzkönyvezte a nusinersent. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a készítmény lassítja, megállítja, vagy akár vissza is fordítja a betegség progresszióját. Tagadhatatlan, hogy az első gyógyszer megjelenése gyökeresen megváltoztatta az SMA betegek életét, kilátásait, így még inkább indokolt a proaktív gondozás, a légzéstámogatás, megfelelő táplálás, immunizálás (pl. Synagis védőoltás). A további ígéretes gyógyszervizsgálatoknak köszönhetően a közeljövőben még nagyobb változás várható.³

Az eddigi tapasztalatok alapján a Spinraza-t szinte minden beteg jól tolerálja, a legtöbb észlelt mellékhatás a lumbáláshoz köthető. A kezelés hatására a gyerekek többségénél javulás történt a motoros funkciókban, bár a kezelték egy részénél nem volt megfigyelhető számottevő javulás. A légzés és a nyelés javulása általában kisebb mértékű volt és lassabban alakult ki. A kezelés első 3 hónapja során a halálozási arány még nem csökkent, a javulás sok esetben csak a kezelés megkezdése után több hónappal volt megfigyelhető. Ezért is fontos, hogy fel legyen készülve a szülő arra, hogy az esetleg addig jól lélegző és táplálkozó gyermeknél légzéstámogatás elindítására (pl: BiPap készülékkel) lehet szükség, illetve a szájon keresztüli táplálás kiegészítése céljából gasztrotubus vagy tápszonda kerülhet behelyezésre. Eddig egyedül a kezelés megkezdésének idejét sikerült azonosítani, mint a kezelés hatásosságát befolyásoló tényezőt, nem ismert, hogy a kezelés hatásossága miért különbözik betegenként.

Jelenleg egyedi méltányossági alapon a 18 év alatti, invazív lélegeztetőgéphez nem kötött gyermekek esetében **mérlegeli** a NEAK a Spinraza támogatását Magyarországon. A szülőnek a kezelőorvossal közösen kell igényelni az egyedi méltányosságot a NEAK-tól. A kérelem elbírálásnak feltétele az **SMN2 gén kópiaszám** meghatározása és a gyermek **mozgásteljesítményének** objektívizálása a korának és állapotának megfelelő mozgáskálával (CHOP Intend⁴ teszt, HFMSE, HINE, RULM, 6MW⁵).

A nusinersen kezelés menete

A gyógyszert intrathecalisan, azaz a gerincfolyadék terébe kell beadni, a kezelés első évében 6, a további években évi 3 alkalommal. A készítmény beadása mindig kórházi körülmények között, az arra

*3 Felmerült az SMA szélesebb körű szűrésének igénye már a terhesség alatt, valamint újszülötteknél, hogy a betegek kezelését már a tünetek megjelenése előtt, **közvetlenül a születés után el lehessen kezdeni, ezzel is javítva a gyógyszeres terápia hatékonyságát**

*4 Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders. A módszert a philadelphiai gyermekkorház munkatársai dolgozták ki kifejezetten az SMA 1-ben (és egyéb csecsemőkorban jelentkező neuromuszkuláris betegségekben) szenvedő csecsemők mozgásállapotának felmérésére. A teszt 16 feladatból áll, amely során minden feladatra 0-4 pont adható. A maximális pontszám így 64, amelyből két SMN2 kópiával rendelkező, kísérleti gyógyszeres kezelésben nem részesülő SMA 1-es betegek soha nem értek el 40 pont feletti értéket. A CHOP Intend tesztet sikerrel alkalmazták több gyógyszerkísérlet során a motoros funkciók változásának felmérésére, fontos azonban megjegyezni, hogy a légzés, ill. a nyelés állapotáról nem ad információt.

*5 HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale—Expanded, HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination, RULM: Revised Upper Limb Module, 6MW: 6-minute Walk Test

kijelölt terápiás központban történik. Magyarországi központok:
Semmelweis Egyetem és a MRE Bethesda Gyermekkórháza.

A beadás körülményeiről, az ahhoz szükséges fájdalomcsillapítás és nyugtatás módjáról a kezelőorvos a szülő és adott esetben a gyermek bevonásával dönt. Ilyenkor mérlegelni kell a beteg állapotát (különösen az életkorát, aktuális motoros képességeit és esetleges gerinc deformitását) az adott intézmény helyi adottságait illetve a szülők és a gyermek igényeit is. Fájdalomcsillapításra és bódításra a következő lehetőségek vannak:

- Helyi érzéstelenítés (lidocain tartalmú krémmel a bőr érzéstelenítése történik) A helyi érzéstelenítés minden esetben megtörténik, akkor is ha egyéb fájdalomcsillapító/nyugtató szert is alkalmazunk
- Nitrogénoxidul (Livopan) gáz alkalmazása. Ilyen esetben a fájdalomérzet csökken, kissé bódult állapot érhető el.
- Gyógyszeres fájdalomcsillapítás vénásan, vagy az orrnyálkahártyán keresztül. Nem alakul ki mély alvás, de a fájdalomérzet csökken és kissé bódult állapotot okoz.
- Vénás altatás. Mindig anaeszteziológus bevonásával történik, ilyenkor mély alvó állapotba kerül a gyermek. Fájdalmat nem érez és a beavatkozásra a későbbiekben nem emlékszik.
- Nagyon ritkán, súlyos gerincferdülés esetén szükség lehet mély altatásra műtéti körülmények között légútbiztosítás mellett.

A gyógyszerbeadás pontos protokollja eltérhet a különböző központok között. Általában történik vérvétel, illetve általános állapotfelmérés. A gyógyszerbeadáshoz köthető mellékhatások eddigi tudásunk szerint többnyire a lumbálpunkció jellemző mellékhatásai (fejfájás, hátfájás, hányinger). A nusinersen kezelésben részesülő gyermekek esetében az egyedi méltányosság meghosszabbításához évente fel kell mérni a mozgásteljesítményüket, de az adott központok egyéni döntés alapján ennél gyakrabban (általában az első, negyedik, majd minden azt követő injekció beadásakor) is végezhetnek állapotfelmérést. Az ülni nem tudó gyermekeknél a CHOP-Intend mozgáskála használatos (HINE-val kiegészítve vagy anélkül). Az ülőképes gyermekeknél a HFMSSE használatos, járóképes betegeknél ezt a 6 perces járástesztet egészítik ki (6MW). Illetve adott esetben szükség lehet a felső végtag funkcióinak pontosabb megítélésére, erre szolgál a RULM skála.

Egészen a közelmúltig nem létezett gyógyszer, azonban gyógyszer nélkül is nagyon sokféle módon lehet javítani az SMA-s páciensek életminőségét. Ezek a terápia-kiegészítők a gyógyszeres kezelés mellett is nagyon fontosak maradnak. Fontos kiemelni a légzéstámogatást, mely nem-invazív lélegeztetőkészülék segítségével történhet, a táplálás segítését, ha szükséges (tápszonda, gasztrotubus). Nagyon fontos az ízületek átmozgatása naponta és a mellkas fizioterápia. Akut betegség során a váladékeltávolítás (pl. köhögőgéppel, de pozicionálással, váladékleszívó készülékkel, ambuballon használatával is lehet). Fontos az infekcióvédelem, csecsemőknél az RSV elleni védőoltás. A páciens igényeire szabott rendszeres gyógytorna és ortézisek, támasztékok használata. Néhány gyógyszer segíthet a tünetek enyhítésében, pl szalbutamol (hörgőtágító) inhalálása különösen akut légúti fertőzésnél.

Tehát: nagyon fontos a nusinersen-nel kezelt SMA-s betegek kiegészítő gondozása! A gyógyszeres terápia optimális hatékonysága csak a SMA terápiás protokolljában meghatározott kiegészítő gondozás megvalósulásával érhető el!

MILYEN KÉSZSÉGEKET KELL ELSAJÁTÍTANIA AZ SMA-S GYERMEKET GONDOZÓ SZÜLŐNEK?

SMA-s gyermeket gondozó szülőként kulcsfontosságú a **folyamatos önképzés**, és a proaktív magatartás. Példa értékű a Chiara Mastella olasz gyógytornász által bevezetett PEPE program (Program for Early Parental Empowerment), melynek célja a szülők képzése, bevonása az SMA 1-es és 2-es gyerekek minél teljesebb körű gondozásába ⁶. Az alábbi lista összegzi a legfontosabb, szülők által elsajátítandó készségeket:

- újraélesztés
- váladékeltávolítás pozicionálással, ütögetéssel, rezegtetéssel, váladékszívóval
- megfelelő gyógyászati segédeszközök rendeltetésszerű használata, különösen:
 - lélegeztetőgép használata
 - köhögéscsökkentő gép használata
 - ambu ballon használata újraélesztésre, szükség esetén mellkas fizioterápiás célzattal
 - gyógytorna: erősítő és nyújtó gyakorlatok, ízületek karbantartása
 - rendszeres dokumentálás: gyermekről napi szintű aktivitási naplót vezetni – mit és mennyit evett, ivott, milyen gyógyszert, vitamint kapott, mennyi és milyen váladékeltávolítás, hány óra lélegeztetés, mennyi és milyen gyógytorna, súly, méret, mellkas – fotókkal dokumentálva, mozgás és mentális fejlődés
- folyamatos önképzés

LÉGZÉSTÁMOGATÁS, VÁLADÉKELTÁVOLÍTÁS⁷

Az SMA-s betegek, különösen a súlyosan érintett SMA-s betegek életkilátásainak, életminőségének javulásában a legfontosabb tényező a légzés támogatása. SMA-ban jellemző, hogy a rekeszizom viszonylag erős marad, a bordaközi izmok gyengébbek. Emiatt a belégzés viszonylag erősebb (ezt a funkciót a rekeszizom át tudja venni), a kilégzés azonban, mely a bordaközi izmoktól függ, sokkal gyengébb. Ez a gyenge kilégzés, az erőtlen köhögéssel együtt, okozza azt, hogy a légutak nem tudnak rendesen tisztulni, váladék pang bennük, ami a légúti fertőzések esélyét és súlyosságát is növeli. A légzési elégtelenség első jelei SMA-s betegeknél nem a hypoxia vagy a dyspnoe, hanem a fokozott légúti fertőzésre való hajlam és a légutak váladékkal való eltömődése, mely további komplikációkhoz vezet. A pulzoximéternek fontos szerepe van a légutak állapotának folyamatos monitorozásában, hiszen pl. akut váladékkal való eltömődést is jelez (mivel ez az oxigén szaturáció –telítettség- csökkenéséhez vezet).

A **nem-invazív lélegeztetés (NIV)** ill. légzéstartámogatás⁸ kulcsfontosságú a betegek életminőségének és túlélésének javításában. Az SMA I-es és szükség esetén a II-III-as betegeket a lakhelyük által területileg meghatározott gyermekintéző osztály veszi otthonlélegeztetési gondozásba és biztosítja a gyermek részére a lélegeztetőgépet, a váladékeltávolító gépet és a pulzoximétert. NIV alatt az olyan eszközzel történő lélegeztetést értjük, amihez nem szükséges műtéti beavatkozás, a lélegeztetés egy

⁶ A program keretében egy kétnapos workshop során segítik a szülőket az otthoni gondozás során felmerülő problémák megoldásában. A gyermekek mozgatása, pozicionálása, a fürdetés, az otthon végezhető gyógytorna, a légúti fertőzések felismerése és helyes kezelése, az otthoni orvosi műszerek (pulzoximéter, lélegeztetőgép, köhögőtető gép, ambuballon) használata, az ortopédiai segédeszközök szerepének megértése és helyes használata mind fontos témák a workshop során. Nagyobb gyerekeknél további kérdések merülnek fel, ilyenek pl. az iskolalátogatás, és az autó, a fürdőszoba vagy a teljes lakás akadálymentessé alakítása. A mindennapi gondozás mellett a vészhelyzetek kezelésére, az életmentő elsősegélynyújtásra is megtanítják a szülőket.

⁷ Dr. John Bach, az SMA-s betegek NIV használatának vezéralakja, a NIV-et használó betegek és orvosaik tájékoztatására indították a BreatheNVS weboldalt (<https://www.breathenvs.com>), és a hozzá kapcsolódó BreatheBB fórumot (<https://breathebb.com/>).

⁸ non-invasive ventilation, NIV

(általában csak az orrot fedő) maszk segítségével történik. A NIV alkalmazása ideális esetben már megelőzési céllal kezdődik, azaz akkor, amikor a betegek légzése még kielégítőnek mondható. A NIV korai alkalmazásával megelőzhető vagy csökkenthető a mellkas deformálódásának kialakulása⁹, növelhető a tüdőkapacitás és biztosítható a tüdő megfelelő fejlődése. A légúti fertőzések megelőzésében is van szerepe, mivel a lélegeztetés hatására a betegek a tüdőt jobban átlélik, így a váladék jobban ürül, ezért kisebb az esély a baktériumok és vírusok elszaporodására a lerakódott váladékban. Akut légúti fertőzés esetén, szintén a hatékonyabb váladékürülés miatt, a NIV használatával gyorsabb gyógyulás várható és sok esetben elkerülhető a kórházi felvétel, az oxigén adása, a gégemetszés és az invazív lélegeztetés¹⁰. A NIV-et a betegek általában jól tolerálják, és általában elegendő éjszaka, alvás közben alkalmazni, így nem befolyásolja a betegek napközbeni tevékenységeit.

A NIV mindenképpen indokolt, ha a betegnél ún. **paradox légzés** figyelhető meg, azaz kilégzéskor emelkedik és belégzéskor süllyed a mellkasa¹¹, hasi légzés alakul ki. Ez azt jelenti, hogy gyakorlatilag minden SMA 1-es betegeknek szüksége lehet már néhány hetes vagy néhány hónapos kortól, és az SMA 2-es betegek többségének is előnyére válik a korán elkezdett nem-invazív légzéstámogatás. Az alvásvizsgálat¹² során mért értékek a légzéstámogatás szükségességének megítélésakor másodlagosak, kiváló vérgáz értékek mellett is gyakran előfordul a paradox légzés, a harang alakú mellkas, és hogy a betegnek a légzés nagy megterhelést jelent – ebben az esetben az alvásvizsgálat eredményétől függetlenül mindenképpen indokolt az éjszakai légzéstámogatás.

A légutak tisztán tartására a váladékszívó használata fontos, de nem elegendő¹³. Erre javasolt a rendszeres mellkas fizioterápia, illetve ha szükséges, a köhögésségítő gép¹⁴ használata. Szükség esetén a váladék fellazítása sóoldatos inhalálással is elősegíthető. Fontos, hogy súlyosabb, nem-ülő és ülő betegeket gondozóknak rendelkezésére álljon a nem-invazív lélegeztetőgépen kívül ambuballon, pulzoximéter és leszívókészülék is. Az SMA betegek légúti fertőzése esetén ajánlott gyakrabban megmutatni a háziornosnak, mint egészséges társait, mert gyorsabban alakulhat ki náluk légzési elégtelenség.

Hogyan kell használni?

BiPap (időben váltakozó, kétszintű pozitív légúti nyomású lélegeztetés, NIV egyik fajtája): A NIV-re normális vérgáz értékek mellett is szükség van, mert ez az egyetlen módja a tüdőkapacitás fejlesztésének és a mellkas deformáció megelőzésének. A vérgáz értékek mérése egy alvásvizsgálat során azonban fontos az ideális beállítási paraméterek meghatározásához¹⁵. Bizonyos időközönként az otthoni lélegeztetést szükséges ellenőrizni. Az ideális beállítások keresésekor fontos figyelembe venni a gyermek komfortérzését is. NIV használat mellett előfordulhat puffadás, ha ez problémát okoz, valószínűleg változtatni kell a beállításokon. A lélegeztetés alatt, a gyermek biztonsága érdekében elengedhetetlen a **pulzoximéter** folyamatos használata. A NIV preventív jelleggel legfeljebb napi 12 órára, éjszaka, illetve napközbeni alváskor ajánlott. A Bipaphoz megfelelő orr- vagy

*9 a szűk, harang alakú mellkas kialakulása, ill. a szegycsont behúzódása

*10 Az invazív módon lélegeztetett SMA 1-es csecsemők többsége soha nem tud újra gép nélkül lélegezni és nem tanul meg beszélni, valamint a gégekanül növeli a fertőzések kockázatát is.

*11 ez amiatt van, hogy a rekeszizmot használja a beteg a légzésnél, mivel a rekeszizom a bordaközi izmokhoz képest erősebb ezeknél a betegeknél

*12 poliszomnográfia

*13 Az SMA 1-es és 2-es betegeknél általában a mellkas izmai is jelentősen gyengébbek, a betegek nem tudnak elég erősen, elég hatékonyan köhögni, ezért segíteni kell a váladék ürülését a tüdőből és az alsóbb légutakból is

*14 cough assist

*15 (ez lehet kórházban vérértelt követő vérgáz érték méréssel vagy nem-invazívan egy infravörös érzékelő segítségével. Magyarországon az előbbi elterjedt).

orr-szájmaszkot kell kiválasztani. Lehetőség szerint kétféle maszkot váltogassunk, hogy ne okozzon koponya-deformációt. A Bipap használat során előfordulhat szemszárazság, szemgyulladás is, ezt tünetileg lehet kezelni (műköny, szemkenőcs). Különösen légúti fertőzéseknel fontos a Bipap használat előtt a légutak váladékszívással való tisztítása és adott esetben orrcsepp adása az orrnyálkahártya összehúzása érdekében.

Váladékszívó

Az SMA betegeknél a köhögés gyengesége miatt a légúti váladék nem ürül elégségesen, ezért rendszeres váladék eltávolításra van szükség. A váladék eltávolítása javítja a gyermek közérzetét és javul az etethetősége is. Taposószívó vagy elektromos/akkumulátoros szívó is van kereskedelmi forgalomban. Otthonlélegeztetési programban részt vevő gyermeknek a kórház biztosítja. Szakorvosi ajánlásra, recept alapján, TB támogatással is beszerezhető, ez azonban csak meghatározott típusokra érvényes. A gyermek orrából és szájából is lehet/szükséges váladékot szívni, melynek technikáját szakemberek tanítják meg a szülőknek. A váladék eltávolító katéter fogyóeszköz, vagy a kórház biztosítja, vagy gyógyászati segédeszköz boltból/forgalmazótól kell beszerezni. Véglukas katéter javasolt, csecsemőknél CH 8 vagy CH 10, később nagyobb méretben.

INFEKCIÓVÉDELEM

A légzéstámogatás és a váladék rendszeres eltávolítása mellett is nagyon fontos a légúti fertőzések megelőzése. Nagyon fontosak a védőoltások¹⁶, a kötelező és ajánlott oltásokon kívül az influenza és az RSV¹⁷ elleni oltás, a **Synagis**/Palivizumab is javasolt. Utóbbit novembertől márciusig adják (öt oltás, havonta egyszer). Magyarországon jelenleg a koraszülöttek és bizonyos szívbetegségben szenvedő csecsemők kapják, de jelenleg már az SMA is szerepel a javaslatban. RSV oltóközpontokban adják be, egyedi méltányossággal lehet kérvényezni.

RSV védőoltás egyedi méltányosság alapján való megigénylésének menete:

- Nyár folyamán el kell indítani a kérelmet, mert hosszú az átfutási ideje.
 - OGYEI-től kell kérvényezni a szakmai irányelvre hivatkozva, amikor ez az engedély megérkezik, akkor a az OGYEI engedélyt csatolva a NEAK-hoz kell benyújtani az egyedi méltányossági kérelmet.
- Mindebben csak olyan orvos tud segíteni, aki RSV oltóközpontban dolgozik.

A környezet, látogatók figyelmét fel kell hívni a gyermek fokozott érzékenységre! Az ajtón belépve el lehet helyezni **kézfertőtlenítőt**. Légúti fertőzésben szenvedő, lázas állapotban lévő látogatót soha ne fogadjunk! SMA 1-es gyermekkel szintén kerülendő a tömeg, a tömegközlekedés, a légi közlekedés, az iskolák, óvodák, nagyszabású rokon összejövetelek, stb.. Fontos, hogy mindig legyen otthon tartalék antibiotikumunk! Szintén fontos, hogy legyen egy írásos dokumentum (szakorvos által készítve), mely támpontot ad az SMA-s beteget sürgősségi esetben ellátó orvos számára a beteg kezelését illetően.

*16 Oltási ellenjavallat SMA diagnózis miatt nincs, életkor szerint kaphatják az oltásokat, többet is egyszerre. Fontos, hogy a gyermek környezetében élő bárányhimlőre fogékonyak oltása javasolt, illetve a család szezonális influenza elleni oltása a gyermek oltása mellett szükséges! (dr Kulcsár Andrea, Szent László Kórház Védőoltási Szakambulancia szaktanácsa)

*17 respiratory syncytial virus

Akut légúti fertőzéseknel:

- Orvosi ellenőrzés gyakrabban szükséges.
- Az otthoni NIV esetében a lélegeztetési paramétereket orvos bevonásával szükséges a betegség függvényében változtatni, segíthet, ha betegség alatt napközben is használja a gépet.
- A gyógytorna, **mellkas fizioterápia** nagyon fontos, ezzel fel lehet lazítani a tüdőben a váladékot és segíteni a kiürülést, köhögést.
- Gyakran szükséges forgatni a gyermeket, oldalára, hátára, hasra, fejét megemelni, felvenni, stb., hogy a váladék ne tudjon egy helyen megtelepedni. Éjszaka is ajánlott 2-3 óránként más pozícióba fordítani (akár álmában).
- Inhalálás hörgőtágító gyógyszerrel és koncentrált sóoldattal (3% vagy 6%, fellazítja a váladékot) hasznos lehet, de csak orvosi felügyelettel, mert minden gyermek máshogy reagál.

TÁPLÁLÁS

A táplálkozás és az étrend kialakítása SMA betegeknél nagyon komplex, nehéz feladat, többek között függ a betegek mozgásképességétől, testösszetételétől (pl. zsír- és izomtömeg aránya), nemétől és testsúlyától. SMA 1-es és gyengébb 2-es betegeknél nyelési nehézségek miatt jellemző az alultápláltság, erősebb 2-es és 3-as betegek esetén viszont a túlsúly, elhízás a gyakoribb veszély. Az étrendet az egyénre szabottan dietetikussal vagy gasztroenterológussal konzultálva kell kialakítani, figyelembe véve a betegség típusát, a gyermek állapotát (izomerő, nyelési-, rágási nehézség) és testösszetételét. Fontos a bőséges folyadékbevitel, szükség esetén székletlazító és emésztést segítő gyógyszer és probiotikum adása. A betegek rendszeres konzultációt igényelnek gasztroenterológussal és dietetikussal.

A testsúly és a testtömeg-index főleg az SMA 1-es betegeknél nem megfelelő a tápláltsági állapot értékelésére. Ha nem vesszük figyelembe a betegek eltérő testösszetételét (body composition, BC), csökkent zsírmasszát (fat-free mass, FFM), azaz csökkent izomtömeget, akkor tévesen alultápláltságot diagnosztizálhatunk, illetve túlzott táplálékbevitelt javasolhatunk a betegnek. A nyugalmi energiafelhasználás SMA 1-es betegeknél általában nagyobb, mint ami a zsírmassza alapján számolható, ami miatt az energiaszükségletük a vártnál nagyobb lehet. Ennek fényében javasolt a testösszetétel és nyugalmi energiafelhasználás közvetlen mérése az SMA betegeknél a táplálási terv kialakításához. A szokásos növekedési görbék és az egészséges gyermekek kalóriaszükséglete korlátozottan alkalmazhatóak. Ha a testösszetétel és nyugalmi energiaszükséglet mérése nem megoldható, és amíg SMA-ra specifikus növekedési görbék nem állnak rendelkezésre, addig az egészséges gyermekek görbéjén a 3-10 percentilis értékek megcélzása jó közelítés. Mindenképpen fontos, hogy a gyermek hossza és súlya folyamatosan nyilván legyen tartva növekedési görbén, mert így látszik a gyermek növekedésének tendenciája¹⁸. Ha a gyermek súlya és növekedése hosszabban stagnál, vagy elkezd csökkenni a súlya, akkor mindenképpen szükséges a kiegészítő mesterséges táplálás. Ez először orrszondát jelent, később, ha szükséges, műtéti úton gasztrotubust vagy PEG-et alakítanak ki a gyermekeknek és így közvetlenül a gyomorba lehet adagolni neki az ételt¹⁹. Gyenge SMA-s babáknál fontos, hogy a gyermek ne legyen nagyon fáradt etetés előtt,

*18 Növekedési görbét kérni lehet a kezelőorvostól!

*19 Jelenleg a Spinraza kezelt gyermekekénél az a tapasztalat, hogy általában a kezelés ellenére is szükséges a mesterséges táplálás SMA 1-es babáknál, mivel a nyelési funkció sokkal lassabban javul, mint az általános motoros funkciók. Az arcizmok kontraktúrái etetési nehézségeket okozhatnak azoknál a betegeknél is, akiknél a Spinraza kezelés hatására az arcizmok erősödnek és a nyelésfunkció javul! Minél korábban kezdi el a gyermek a kezelést, annál jobb az esélyei, hogy ne egyen szüksége, vagy csak átmenetileg legyen szüksége mesterséges táplálásra.

mert ilyenkor könnyebben félrenyel, és erőltetni sem szabad. Általában gyakrabban érdemes etetni, kisebb adaggal. Ülő pácienseknél (jellemzően SMA 2) rágási és nyelési problémák, félrenyelés, szorulás, alultápláltság, de túlsúly és cukorbetegség is előfordulhatnak. Járóképeseknél (SMA 3) a nyelési problémák ritkák, a legnagyobb veszély a túlsúly, ami a mozgást is nehezíti, és a magas vérnyomás és cukorbetegség kialakulásának kockázatát növeli.

A tápszerekről és kiegészítőkről Javasolt kipróbálni a hipoallergén tápszereket, illetve az elementáris tápszereket. Mivel a megfelelő energiabevitel gyakran problémát jelent, sokan kipróbálják a magas kalóriatartalmú tápszereket (pl. Infantrini) – ezeket gyakran nem tudják jól emészteni ezek a babák. A neocate elementáris tápszercsalád jól tolerált, de ezen tápszerek kizárólagos használatánál figyelembe kell venni, hogy foszforhiányt és ezáltal csontfejlődési rendellenességet idézhetnek elő, emiatt ennek monitorozása ajánlott. A magasabb energiabevitel érdekében meg lehet próbálni a tápszerdúsító porok, pl. a magas szénhidrát-tartalmú Fantomalt vagy a magas zsírtartalmú Duocal²⁰ tápszerbe vagy ételbe keverését. Szintén lehet repce-, oliva-, stb. étolajakkal dúsítani a főzelékeket, de a túlzott mennyiséget többek között a reflux veszély miatt kerülni kell. Nagyon fontos a megfelelő kalcium és D-vitamin bevitel. Különösen antibiotikum kezelés során és azt követően fontos a probiotikumok használata.

Reflux, félrenyelés, etetési pozíció Elsősorban SMA 1-es babákat érint. A félrenyelés elkerülése fontos, mert a babák nem tudnak hatékonyan köhögni és idővel a légutakba kerülő táplálék ún. aspirációs tüdőgyulladást okozhat, ami természetesen nagyon veszélyes számukra. Általános szabály, hogy a túl híg folyadékot (pl. víz) könnyebben félrenyelik, mint a sűrűbb tápszereket. Ugyanakkor a nagyon sűrű, tapadós pürék etetése szintén kerülendő, mert ezeket nehezen tudják lenyelni a gyengébb páciensek. A megfelelő etetési pozíciót egyénileg kell kitalálni. SMA-s kisbabáknál jellemző a reflux, melyet rövidebb távon fizikai módszerekkel (pl. ékpárna, gyakori kisebb étkezések) lehet kezelni, hosszabb távon gyógyszeresen.

FIZIOTERÁPIA

Minden beteg számára nagyon fontos a megelőzés és a rendszeres gyógytorna. Naponta szükséges gyógytorna, legalább egyszer egy héten gyógytornász segítségével. Az ízületek megmozgatására különösen kell figyelni, a kezelés megkezdése előtt is, hogy ne alakuljanak ki kontrakciók. Az ízületek átmozgatását, általános mellkas fizioterápia gyakorlatokat gyermek gyógytornásztól lehet elsajátítani. Jelenleg pl. a Budai Gyermekkórház Rehabilitációs Osztályán és a Magyar Hospice ellátás keretein belül lehet hozzájutni szakértő gyógytornászhoz, illetve általános gyógytorna is hasznos (területi ellátásnak megfelelően). Kíméletes torna javasolt, Dévény módszer nem. Általános szabály, hogy kezeletlen SMA-s gyermeket nem szabad túlerőltetni, mert így még kevesebb ereje marad az evésre, légzésre ^{21,22}. Viszont a kezelés megkezdését követően, különösen, amikor már látható az állapotjavulás, fontos a több és erőteljesebb torna.

*20 Magyarországon nem elérhető, más európai országokban, gyógyszerárakban kapható, magas az ára, de viszonylag kis mennyiségre van szükség

*21 Az SMA-s betegeknél, különösen a súlyosabb típusoknál, az izomszövet is eltér az egészségestől, és sajnos a terhelhetősége korlátozott. A Dévény torna és a túlzottan erős masszázs éppen emiatt lehet káros. Szintén jellemző, hogy tréninggel sem nagyon növelhető az izmok állóképessége, mert elfáradnak. Ez részben anyagcsere problémára vezethető vissza. Mindez a gyógyszeres kezelés hatására úgy tűnik, javul!

*22 A hintázás nagyon fontos és szórakoztató, különösen nem-ülő betegeknél. Mivel nem tudnak ülni, mászni a gyerekek, nem éri annyira az egyensúlyozó szerveiket, pedig néhány hónapos kortól erre igényük lenne.

Nem-ülő betegeknél elsősorban a nyújtás fontos, a gyógytorna keretében és szükség esetén ortézisekkel. Megoszlanak a vélemények arról, hogy mikortól és mennyi időre ültessük ezeket a gyermekeket (amíg - kezelt gyermek esetében - el nem érik az önálló ülés képességét). Ülő helyzetben korzett, fejtámasz szükséges, illetve adott esetben megfelelő nyaktámasz. Dönthető babakocsival vagy kerekesszéssel biztosítható a mobilitás. Kulcsfontosságú a rendszeres mellkas fizioterápia (ütögetés, vibráció, pozicionálás). Fontos a kognitív fejlesztés – ha nem képes a korának megfelelő játékok rendeltetésszerű használatára, pl. egy érintőképernyős eszköz segítségével biztosíthatóak számára ugyanazok az ingerek, de a (még) nem ülőképes gyermeket megfelelően pozicionálva, terápiás asztal segítségével is játszhatunk vele korának megfelelő játékokat. Logopédia és arcmassázs: az arcizmok, nyelés fejlesztése, beszéd fejlesztése miatt sok SMA beteg igénye.

Ülő betegeknél is szükség lehet korzetre, esetleg fejtámaszra is. Fontos az állítás, a láb nyújtása, a csontok egészsége (csontritkulás megelőzése!), a gerinc és a törzs tartásának javítása érdekében. Manuális kerekesszék használata már egészen kicsi kortól lehetséges, ezzel is erősítve az izmokat és önálló mozgást biztosítva a gyermek számára. Az elektromos kerekesszékek kipróbálása kezdődhet akár már 2 éves kor előtt is, ezzel biztosítható a betegek mobilitása. A vízi torna nagyon hatékony az izmok erősítésére, a mellkas fizioterápia ugyanúgy javasolt, mint a nem-ülők esetében.

Járóképeseknek erősítő, állóképességet fejlesztő torna ajánlott. Nagyobb távolságokra indokolt lehet a kerekesszék használata.

ORTOPÉDIAI ELLÁTÁS

Az ortopédiai gondozás során különböző objektív és szubjektív faktorokat vizsgálnak. Objektív módon mérhető pl. az ízületek mozgathatósága, a gerincferdülés mértéke, a gerinc és a nyak hajlékonysága. Szubjektív pl. a fájdalom és a napi aktivitás megítélése. A beteg gondozása szempontjából fontos felmérni a kiindulási állapotot és ehhez mérten a változásokat, a beteg képességeit, ill. ezek alapján megfelelő fizioterápiás kezelést javasolni. Hosszabb távon az adatok felhasználhatóak a betegség természetes lefolyásának illetve a gyógyszervizsgálatok ill. fizioterápia/foglalkozásterápia hatékonyságának tanulmányozására.

Nem ambuláns (nem járó) betegeknél fokozottan figyelni kell a csontok állapotára. A korlátozott mozgásképesség miatt a csontok nem kapnak olyan terhelést, mint egészséges személyek esetén, ezért nem fejlődnek olyan ütemben, sokkal vékonyabbak, törékenyebbek lehetnek. SMA 1-es betegeknél ez olyan mértékű lehet, hogy hétköznapi tevékenységek (öltözködés, gyógytorna) során is előfordulhatnak csonttörések. A csontok erősítésére nagyon fontos a megfelelő D vitamin- és kalciumbevitel és a gyógytorna. Ha a beteg nem tud ülni, mászni, felállni, járni, akkor is fontos ezeknek a testhelyzeteknek a gyakorlása - természetesen megfelelő segédeszközökkel - hogy a csontok és az ízületek jobban fejlődjenek. Súlyos esetekben gyógyszeres kezelés is indokolt lehet. Üvegcsont-betegség²³ esetén hatásosnak bizonyultak a Pamidronate és a Zometa (Zoledronate) infúziós kezelések, amit néhány esetben SMA betegeknél is alkalmaztak.

Jól lehet használni a gimnasztikai labdát, amin a gyermek ringatózhat, hason, vagy háton, de tornagyakorlatok végzésére is nagyon jól alkalmas.

*23 Osteogenesis imperfecta

A gerincferdülésről

A gerincferdülés kialakulása a betegség velejárójának tekinthető, így előbb vagy utóbb szinte mindenkinek szembe kell néznie a problémával. Nem ülők esetében az új kezelésekre és a jobb életkilátásokra tekintettel szintén nagy fegyelmet kell fordítani a gerincproblémák megelőzésére és kezelésére (ültető modulok, korzettek). Ülőknel a gerincferdülés a betegek többségénél megfigyelhető, rendszeres vizsgálat (röntgen) szükséges a folyamat nyomonkövetésére. A gerincferdülés kialakulásának késleltetésére, vagy a már meglévő ferdeülés állapotfenntartására, korrigálására gerincet támasztó izmok erősítésén túl az egyetlen lehetőség a megfelelően elkészített gyógyászati segédeszköz, pl. a korzett és ültetőmodul. A korzettek tekintetében nincs egyetértés a szakemberek között, merev és rugalmas anyagú korzetteket egyaránt alkalmaznak. Mivel SMA-s gyermekeknél fontos a mellkas minél kevésbé intenzív terhelése, csak hozzáértő személynél szabad, megfelelő minőségű anyagból készült, egyénre szabott eszközt használni. Emellett a napi rutinszerű nyaknyújtás, akár gallér segítségével, akár pontosan elsajátított gyakorlatok alkalmazásával segíthet.

Minden SMA beteg esetén felmerül(het) a gerincműtét, melyet kisgyermekes esetében lehetőség szerint késleltetni kell, legkorábban 4 éves korban javasolt. Gyerekeknél a pácienssel „együtt növekvő” megoldás javasolt a műtétek számának csökkentése érdekében (pl. mágneses növekedő rudas rendszerek). A meglévő és várható gyógyszeres kezelések miatt fontos/célszerű olyan gerincorrekciós megoldást választani, ami a műtét után is lehetővé teszi intratekális injekciók beadását! A csípődiszplázia²⁴ gyakran előfordul, műtéti korrekció csak akkor javasolt, ha a diszplázia jelentős fájdalmat okoz vagy a beteg életminőségét befolyásolja. Kontraktúrák nagyon gyakoriak SMA betegeknél, a rehabilitáció részben említett módon nyújtással, esetleg ortézisekkel csökkenthetők. Műtéti beavatkozás csak akkor javasolt, ha a kontraktúra a betegnek jelentős fájdalmat okoz, vagy a mindennapi tevékenységek elvégzésében akadályozza. Csonttörések esetén a gipsszel vagy sínnel történő rögzítés minél rövidebb ideig javasolt²⁵. Az SMN fehérjének a csontok fejlődésében is fontos szerepe van, az SMA betegeknél előforduló csontritkulás nemcsak az izomgyengeség és a mozgáshiány következménye. Évente javasolt a csontsűrűség mérése²⁶ a D vitamin szint ellenőrzése és szükség esetén a pótlása. Gyakori csonttörések esetén szükség lehet bifoszfonát kezelésre.

Tipikusan használt segédeszközök

- Korzett, ültetőmodul
- Fejtámasz, gallér
- Ortézisek
- Babakocsi, kerekesszék, állító, kidwalk

*24 combcsontfej elmozdulása a csípőízületből

*25 a mozgás/mozgathatóság hiánya gyorsítja az izomsorvadást és a csontritkulást

*26 DEXA-vizsgálat

Alvási pozíció

Kismértékű önálló mozgásra képes, elsősorban SMA 1-es babákra vonatkozó információ: Reflux probléma miatt és a nyelés könnyítésére használhatunk ékpárnát²⁷. Fontos, hogy altatásnál váltogassuk, hogy melyik oldalra fektetjük a babát, illetve csekély mértékű mozgásra képes gyerekeknél 2-3 óránként át kell forgatni, más pozícióba helyezni őket éjjelente is. Ha azt látjuk, hogy a gyermek nehezen veszi a levegőt, rosszul érzi magát, félrenyeli a nyálát, akkor változtatni kell a pozíción, (általában teljesen vízszintes felületre, az oldalára fektetni). SMA 1-es babáknál érdemes pulzoximétert használni²⁸ A legkényelmesebb pozíciót egyénekenként kell kitalálni a szülőknek.

PALLIATÍV TERÁPIA

A kezelésre nem reagáló, ezért a betegség további romlását mutató SMA betegek ellátásában egy idő után egyre nagyobb teret kaphat a palliatív (tüneti) terápia. Légzési elégtelenség jelentkezése esetén tartós invazív lélegeztetés bevezetésére, illetve gyermekhospice ellátás bevonására van lehetőség.

Szerzők

Az SMA Magyarország Alapítvány képviselőiben Dr. Szabó-Taylor Katalin és Béry-Januskó Flóra.
Szakmailag ellenőrizte: Dr. Szabó Léna és Dr. Gergely Anita

*27 baba reflux párna néven kapható bababoltokban

*28 riaszt alacsony spO₂ szint esetén

FORRÁSOK (ÚTMUTATÓ ÉS MELLÉKLETEK):

Szakmai irányelvek:

- Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság (EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM) Egészségügyi szakmai irányelv –A spinális muscularis atrophiaról, klinikumáról és kezeléséről. 2018
- Mercuri et al: Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- Finkel et al: Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018 Mar; 28(3):197-207..

Könyvek:

- Spinal Muscular Atrophy. Disease Mechanisms and Therapy. Edited by: Charlotte J. Sumner, Sergey Paushkin and Chien-Ping Ko, ISBN: 978-0-12-803685-3, Elsevier, 2017.
- Taschenlehrbuch Humangenetik. 8. Auflage. Edited by Jan Murken, Tiemo Grimm, Elke Holsinki-Feder, Klaus Zerres. ISBN 978-3-13-13928-5. Thieme, 2011.

Tudományos cikkek:

- Ballesteros et al. (2017): Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone.* 2017; 97:287-292. doi:10.1016/j.bone.2017.02.003.
- Bertoli et al (2017): Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2017 ;36(6):1674-1680. doi:10.1016/j.clnu.2016.10.020.
- Finkel et al (2017): Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl J Med;* 377:1723-1732 DOI: 10.1056/NEJMoa1702752
- Mendell et al (2017): Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
- Pechmann et al (2018): Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* doi: 10.3233/JND-180315
- Pechmann et al (2018): Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type I. *European Journal of Paediatric Neurology* 22:122-127.

- Wood et al (2017): Spinal muscular atrophy: antisense oligonucleotide therapy opens the door to an integrated therapeutic landscape. Human Molecular Genetics 26(R2):R151-R159.

Egyéb:

- SMA Conference, Varsó, 2017. augusztus 18-19 <https://conference2017.fsma.pl/en/>
- Magyar Hospice Szolgálat és Budai Gyermekórház rehabilitációs osztályának tapasztalatai
- „Spinraza kezelés SMA” zárt facebook csoport szülői közösségének tapasztalatai

MELLÉKLET 1- AZ SMA TÜNETEI, TÍPUSAI, OKA, DIAGNÓZISA

Az osztályozás hagyományosan a klinikai tünetek alapján történik. A betegségtípusok leírása a betegség természetes lefolyását ismerteti. Az újonnan elérhető gyógyszerek ezt teljesen megváltoztatják, ám ezzel kapcsolatban még csekély tapasztalat áll rendelkezésre.

Mivel az SMN2 gén kópiaszámával szoros összefüggést mutat a betegség súlyossága, újabban javasolják az SMN2 kópiaszám alapján történő osztályozást. Az SMN2 működését befolyásoló gyógyszerek (mint a nusinersen/Spinraza is) használata előtt szükséges SMN2 kópiaszám vizsgálat (1 SMN2 kópiánál nem adnak gyógyszert, mivel ettől csekély terápiás haszon remélhető), illetve ez klinikai kísérleteknél is fontos, mert a beválogatás kritériumai között szerepel. Bár az SMN2 kópiaszám a legfontosabb betegség fenotípus módosító tényező, számos egyéb genetikai és környezeti tényező szerepet játszik, ezért az egyes típusok közötti átmenet nem éles.

Megszületéskor az SMA-s betegek többsége SMA I-es (mivel az SMA I-es páciensek zöme két kópiás, azaz mindkét szülőtől egy-egy SMN2 kópiát örökölt, ami az esetek többségét teszi ki). Mivel az SMA I-es páciensek halandósága magas, a bármikori SMA betegpopulációban az SMA I-es betegek sokkal kisebb arányt képviselnek, mint születéskor.

A hagyományos osztályozás I, II, III és IV-es típusok között tesz különbséget és a típusokon belül is különböző súlyosságú fokozatok vannak. Az I-es típus legsúlyosabb változatát (SMA IA) sokan SMA0- nak nevezik. Ezek többnyire 1 SMN2 kópiás páciensek, akiknél pre-, illetve perinatálisan jelentkeznek a súlyos tünetek (kiemelten a légzésselégtelenség) és várható élethosszuk kevesebb mint egy hónap.

SMA I (Werdnig-Hoffman betegség): Tünetek hat hónapos kor előtt jelentkeznek, proximális izomgyengeség (azaz a törzshöz közeli izmok gyengébbek, tehát a felkar és a combok gyengébbek, mint az alkar, a kéz-és lábfejek), általános hipotónia, antigravitációs mozgások csekély mennyisége (pl lábemelési hiánya), „békaláb” lábtartás (fekve a lábak izomgyengeség miatt nem nyújtott állapotban vannak, hanem térdben hajlítva). Nem képesek átfordulni és az önálló ülés képességét sosem érik el. A bordaközi izmok gyengesége miatt paradox légzés (belégzéskor kisebb mellkas körfogat, mint kilégzéskor), és harang alak (keskeny mellkas, ehhez képest nagyobb has) jellemző. Bulbáris izomgyengeség fokozódik, ami fokozódó nyelési nehézséget okoz. Ez alultápláltsághoz, illetve aspirációs tüdőgyulladásokhoz vezethet (aspiráció lehet észrevétlen is, amikor kis mennyiségű étel a légjáratokba kerül. Ez idővel tüdőgyulladást okozhat, ami fontos és súlyos komplikációja az SMA I- nek). Klasszikus SMA I-nél (SMA IB) a tünetek 1 hét-3 hónapos kor között jelentkeznek (pontosabban az első súlyosabb tünetek, mert egyébként már születéskor is nyilvánvaló lehet a hozzáértő számára a nyelv fibrillálása, a lábak csökkent mozgása, a harang alakú mellkas és a jellegzetes légzésmintázat alapján). Ezeknél a babáknál 2 SMN2 kópia jellemző, gyógyszeres kezelés nélkül a várható élethosszuk 7-9 hónap. Azonban beavatkozással – gasztrotubusos vagy nazogasztrikus szondás táplálás és légzéssegítés (noninvazív vagy invazív lélegeztetés) mellett jóval tovább élhetnek gyógyszeres terápia nélkül is. Ez egyben

egy fontos etikai problémát is jelent, különösen, ha gyógyszeres kezelés nem elérhető, hogy a permanens lélegeztetést vagy a kizárólagos palliatív kezelést választja-e a szülő. Az SMA I erősebb típusánál (SMA IC) a tünetek 3-6 hónapos kor között jelentkeznek és lassabb a betegség természetes lefolyása.

SMA II (Dubowitz betegség): Tünetek jelentkezése 6-18 hónapos kor között, néha korábban. Ezek a gyerekek megtanulnak önállóan ülni, bár a súlyosabb típus (IIA) ezt a képességet később elveszíti, az enyhébb típusú (IIB) betegek megőrzik az önálló ülés képességét. Jární sosem képesek. A tünetek itt is proximális izomgyengeséggel és hipotóniával jelentkeznek, a lábak erősebben érintettek, mint a karok. A kezek reszketése bizonyos helyzetekben jellemző lehet. Bordaközi izmok progresszív

gyengülése és scoliosis jellemző, melyek idővel tüdőérintettséghez vezetnek, melyet neminvaszív lélegeztetéssel és mellkas fizioterápiával lehet javítani. Kontraktúrák jellemzőek, idővel az evés képessége is romolhat vagy teljesen meg is szűnhet. Ma már gyógyszeres terápia nélkül is eléri a felnőttkort (akár 40 évet is).

SMA III (Kugelberg-Welander betegség): Eléri az önálló járás képességét, bár ezt később elveszíthetik. A tünetek 18 hónapos kor után jelentkeznek a súlyosabb formánál (IIIA) és a harmadik életév után az enyhébb formánál (IIIB). Fő tünetük a proximális izomgyengeség, különösen a combizmok gyengesége, amely miatt a gyermek sokkal instabilabb, mint az egészséges kortársak, könnyebben elesik, különösen olyan helyzetekben, amikor a combizmok erősen igénybe vannak véve (pl. guggolásból felállás) tűnik fel a kortársakhoz képest. Tüdőérintettség nem jellemző, enyhe formában jelentkezhet, kontraktúrák, scoliosis jellemzőek, de kevésbé súlyosan, mint a II-es típusnál. Várható élethosszuk nem rövidül számottevően.

SMA IV-es betegeknek a proximális izomgyengeség 30 éves kor fölött jelentkezik, és a tünetek megjelenésétől számítva 20 éven belül elveszíthetik a járás képességét. Izomgörcsök előfordulnak, egyéb tünetek ritkák.

Az SMA homozigóta recesszív betegség, melyet leggyakrabban az SMN1 gén mutációja okoz. Eddig több mint 30 gént azonosítottak, melyek SMA-t okozhatnak, ezek mindegyikére kissé eltérő tünetegyüttes és eltérő súlyosság jellemző, leggyakrabban azonban az SMN1 gén mutációja okozza (5q SMA), ez felelős a gyermekkorban jelentkező SMA esetek több mint 95 %-áért. Ezért amikor általánosságban SMA-ról beszélünk, akkor a 5qSMA-ra, azaz az SMN1 okozta SMA-ra gondolunk.

Az SMN1 gén az SMN fehérjét, kódolja, az 5-ös kromoszómán helyezkedik el. SMA kialakulásához az SMN1 gén homozigóta deléciója vezet (általában a 7-es vagy 7-es és 8-as exon deléciója). Ritkábban pontmutáció is okozhatja az SMN1 gén hibáját. SMA-ban jellemző az alpha-motorneuronok szelektív pusztulása (SMA I-es babáknak már születéskor kb. csak az alpha-motorneuronjai fele él), mely a vázizmok atrófiáját okozza. Emellett azonban jellemző a neuromuszkuláris szinapszisok hibája is, a mitokondriumok tökéletlen működése, az izomszerkezet eltérő fejlődése is. Az SMN fehérje a szervezet sejtjeinek citoplazmájában és sejtmagjában is megtalálható fehérje, mely molekula- komplexeket alkot, annak központi tagja. Pontosán még mindig nem tisztázott, hogy az SMN csekély mennyisége miért vezet szelektíven az alpha-motorneuronok pusztulásához (erről rengeteg cikk született és rengeteg elmélet van). Az SMN hiánya feltehetőleg az axonális mRNS transzport zavarához és a szinapszisok zavarához is vezet.

Fontos tudni, hogy az SMN teljes hiánya embrionális elhalálózással jár. Emberben egyedülálló módon létezik egy másik, ún. paralóg génkópia, az SMN2. Az SMN2 az SMN1-el majdnem teljesen megegyezik, azonban a különbség miatt az SMN2 gén többségében funkcióképtelen fehérjét termel, mely nem tartalmazza a 7-es exont. Kb 10 %-nyi mennyiségben azonban az SMN2 is termel az SMN1 által termelt fehérjével megegyező SMN fehérjét. A Spinraza (nusinersen) egy olyan oligonukleotid, mely az SMN2 gént célozza, és arra készíti, hogy nagyobb mennyiségben írjon át funkcióképes, a 7- es exont tartalmazó SMN fehérjét.

Az SMN2 gén száma változó, 0-8 kópiában lehet jelen. Legalább egy funkcióképes SMN1 gén jelenlétében lényegtelen az SMN2 kópiaszáma, mert egy SMN1 gén elegendő SMN fehérje termelődését biztosítja, mint

azt a tünetmentes hordozók bizonyítják. Ahol mindkét SMN1 gén hibás, nagyon fontos az SMN2 gén kópiaszáma. Magas kópiaszám mellett (6-8) akár egy ilyen dupla SMN1 deléció hordozó ember is lehet tünetmentes, ez a magas SMN2 kópiaszám azonban nagyon ritka. Az emberek zöme allélonként egy db

SMN2-t hordoz, ritkábban 2-3 kópiát. Az SMA betegekénél kulcsfontosságú az SMN2 kópiaszáma. Homozigóta SMN1 deléció mellett nulla SMN2 kópia

embrionálisan letális, egy db SMN2 perinatális vagy nagyon korai elhalálózással jár. Bár nem teljesen lineáris az összefüggés, jellemző, hogy minél nagyobb az SMA betegek SMN2 kópiaszáma, annál enyhébb a betegség, ezért van az, hogy a betegség súlyossága igen nagy mértékben változó, az embrionális letalitástól a felnőttkorban megjelenő enyhe tünetekig terjed. A ma már létező terápia az SMN2 termelékenységét célozza (jelenleg csak a Spinraza elérhető kereskedelmi forgalomban, de több más, SMN2 termelést serkentő terápia van klinikai fázisban). Ezek a terápiák csak kettő és annál nagyobb SMN2 kópiaszámú betegnél használhatók.

MELLÉKLET 2 – TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A gyógyszerek között alapvetően léteznek az **SMN2 gén** működését célzó, annak hatékonyságát fokozó gyógyszerek, melyek vagy antisense oligok (ASO, mint a nusinersen is) vagy ún. kismolekulák (pl. Roche RG7916). Előrehaladott klinikai fázisban van a **génterápia** (Avexis AVXS-101), mely egy adeno-asszociált vírus alapú gyógyszer. Ez a készítmény a célsejtekbe jutva folyamatosan pótolja a hiányzó SMN fehérjét. Szintén fejlesztés alatt állnak olyan készítmények, melyek a még meglévő idegsejtek megőrzését célozzák (ún. **neuroprotektív** készítmények, pl. Roche olesoxime), illetve az **izomszövet** működését támogatják (Cytokinetics CK-2127107). A fejlesztés alatt álló készítményekről az SMA Magyarország Alapítványt is magában foglaló SMA Europe ernyőszervezet honlapjáról lehet tájékozódni (www.sma-europe.eu). Konkrét klinikai vizsgálatokra jelentkezéssel kapcsolatban a www.clinicaltrials.gov oldalon lehet tájékozódni, és érdemes megkeresni a Genomikai Medicina Intézetet (lsd. fent).

A terápiáknál kulcskérdés, hogy pontosan milyen célsejtekre, szervekre hat a készítmény, mi a bevitel módja, és milyen a terápiás hatás. A nusinersennel kapcsolatos eddigi tapasztalatok egyértelműen mutatják, hogy a terápia minél korábbi elkezdése kritikus, hiszen statisztikailag kimutatható az összefüggés a terápiás siker és a terápia megkezdésének időpontja között. Nusinersen kezelés alatt álló betegek állapota többnyire stabilizálódik, motorosan is javulnak a gyógyszer hatására, tünetmentessé azonban nem tesz. Az AVX-101 génterápiát újszülöttként megkezdett gyermekek motoros fejlődése az egészséges gyermekekét megközelítheti. A gyógyszerekkel kapcsolatban számos technikai probléma is felmerül. A nusinersent intrathecálisan kell beadni, ami egy invazív procedúra és sok betegnél a jelentős scoliosis megnehezíti vagy akár lehetetlenné teszi. A génterápia intravénás, a gyógyszer átmegegy a vér-agy gáton, azonban ez csak a nagyon fiatal korosztálynál (gyakorlatilag újszülötteknél) működik, kicsit idősebb babáknál, gyermekeknél intrathecális adással próbálkoznak. A gyógyszerek hosszú távú hatásai ismeretlenek, különösen, hogy a csak a központi idegrendszerre célzó terápiáknál mekkora problémát fog okozni az egyéb szervi (pl. pankréász, máj) érintettség, hiszen itt nem fokozódik az SMN termelés.

A jövőben éppen ezért várhatóan kombinálhatók lesznek a különböző készítmények az ideális terápiás hatás biztosítása érdekében.

2019. január 21.