

# **A kezelt SMA-s páciens**

## **Tapasztalatok és kihívások az új SMA kezelésekkel kapcsolatban**

A ma már Magyarországon is elérhető új gyógyszeres SMA terápiák hatalmas lehetőséget és reményteljes légkört teremtettek az SMA közösségben, ugyanakkor számos új kihívás elé is állítják az érintetteket, szüleiket/gondozóikat és az egészségügyi szakembereket. Ebben az összefoglaló írásban az SMN fehérje mennyiségét növelő, már befogadott terápiákkal kapcsolatos tapasztalatokat összegezzük.

### **Új “fenotípus”, a kezelt SMA-s beteg.**

Az SMA kezelése olyan drámai áttörést, változást hozott az érintettek és családjaik életében, amely a ritka betegségek történetében példátlan. Különösen a súlyosan érintett SMA 1-es betegek életében gyökeres a változás, hiszen ezek a gyermekek korábban légzési elégtelenség következtében általában nagyon hamar elhunytak (a két SMN2 kópiás SMA-s csecsemők várható élethossza 6-10 hónap között volt a kezelést megelőzően). Ehhez a tragikus lefolyáshoz képest ma a kezelt gyermekek túlélnek, korábban elképzelhetetlen motoros mérföldköveket “hódítanak meg”, és még azok az SMA 1-es kisgyermekek is megtanulhatnak segítséggel állni, lépegetni, akik már tünetekkel terhelték meg a kezelést.

Ugyanakkor vegetatívan a gyengébb SMA-s betegek továbbra is nagyon intenzív odafigyelést igényelnek, a kezelt 1-es és 2-es típusú betegek többsége légzéstámogatásra szorul, illetve a váladékeltávolítás mechanikus segítségével köhögésségítő géppel, váladékszívóval és rendszeres mellkas fizioterápiával. A gyengébb betegeknél szintén felmerül az enterális táplálás lehetősége. Felmerül a logopédiai fejlesztés szükségessége és a kognitív fejlesztés is - nem az értelmi képességek nem megfelelő volta miatt, hiszen az SMA-s gyermekek többsége kitűnő szellemi képességekkel van megáldva -, hanem az eltérő fizikai/térbeli tapasztalások miatt esetlegesen kimaradó ingerek pótlására, a gyenge száj körüli és nyelőizmok fejlesztésére.

Így ezen kezelt betegek kapcsán a szakemberek gyakran “új fenotípus”-ról beszélnek, hiszen ezek a betegek valójában nem feleltethetők meg sem az egészséges, sem a kezeletlen erősebb típusú SMA betegeknek. Mindez hatalmas kihívást jelent a komplex gondozás szempontjából

### **Van-e értelme a kezelések korában SMA altípusokról beszélni?**

Az SMA egy teljes spektrumot felölelő betegség, mely a nagyon súlyostól a nagyon enyhéig terjed. Professor Victor Dubowitz, az SMA kutatás és gondozás egyik atyja, mindvégig ellenezte az SMA betegek merev 0, 1, 2, 3 és 4 típusokba sorolását (Dubowitz 2017). Ezeknek a kategóriáknak ma már történelmi jelentősége van, illetve segíthetnek a betegség súlyosságának és lefolyásának megítélésében. Valójában a legszorosabb összefüggést a betegség súlyosságával az SMN2 kópiaszám mutatja, mely a genetikai diagnózissal együtt vagy azt követően meghatározásra kerül, azonban ez a korreláció sem nagyon szoros. Az 1 kópiás betegek várhatóan a nagyon súlyos SMA 0 kategóriába esnek, a 2 kópiás betegek a súlyos, klasszikus SMA 1 csoportba. A három kópiás betegek viszont, természetes betegségelefolyás esetén, eshetnek az erős SMA 1 kategóriába (SMA 1c), az SMA 2 vagy az SMA 3 típusba is. Háromnál magasabb kópiaszám mellett enyhe betegségelefolyás várható, azonban ez sem minden esetben van így. Azoknál a betegeknél, akiket már tünetekkel terheltan diagnosztizáltak, mindig történt egy kategóriába sorolás a legmagasabb motoros funkciójuk alapján. Ezeknél a betegeknél – a magyarországi SMA betegek szinte kivétel nélkül ilyenek – az SMA altípusba sorolás irányt mutathat abban, hogy milyen mértékben szorulnak várhatóan légzéstámogatásra és enterális táplálásra.

Az újszülöttszűrés keretein belül diagnosztizált csecsemőknél, akiket a súlyos tünetek megjelenése előtt elkezdenek kezelni, különösen a három SMN2 kópiás csecsemőknél, azonban valójában lehetetlen megjósolni, hogy természetes betegségelefolyás esetén vajon az SMA 1, 2 vagy 3 kategóriába kerülnének-e. Azok az SMA-s betegek pedig, akik már tünetekkel terheltan kezdték meg a kezelést, motoros fejlődésük szerint nem az eredeti típusuknak megfelelő, hanem annál magasabb motoros funkciót érnek/érhetnek el. Így ma már általában a legmagasabb motoros funkció alapján csoportosítják az SMA-s pácienseket (nem ülő, ülő, járó), azonban ahogyan egy kezelt beteg erősödik, természetesen átkerülhet a besorolása egyikből a másik típusba.

### **A Spinraza (nusinersen) kezeléséről.**

A Spinraza (nusinersen) terápia az első befogadott gyógyszeres SMA terápia, egy antisense oligonukleotid, melyet nagyon gondos tervezés után fejlesztettek ki, és teljesen specifikus az SMN 2 molekulára. Ma már nagyon átfogó adatok állnak rendelkezésre a Spinraza használatát illetően a betegség teljes spektrumát felölelő páciens populációról. A Spinraza terápia az 5q-SMA valamennyi betegség altípusánál és minden korosztály esetében biztonsággal alkalmazható és terápiás haszonnal jár.

Mint az összes SMN-t célzó terápiánál, ebben az esetben is igaz, hogy a terápiás haszon mértéke összefügg a terápia kezdetének időpontjával és a terápia kezdetekor meglévő motoros funkciókkal, azaz minél hamarabb kezdi meg a beteg a terápiát és minél magasabb funkcionális állapotban van, annál nagyobb terápiás haszon várható. Azonban a Spinraza terápia még az előrehaladott stádiumban lévő betegeknél is mérhető motoros javulást eredményez a legtöbb esetben (Aragon-Gawinska et al 2018, Ramdas & Servais 2020).

A Spinraza terápia elsősorban a központi idegrendszert célozza. Csekély mértékben (perifériás vérben mérhető mennyiségben) átjut a vér-agy gáton, azonban kérdés, hogy hosszú távon (különösen két kópiás betegeknél) elegendő lesz-e az SMN fehérje pótlása a központi idegrendszerben. Ugyanakkor leírt adatok alapján az SMN2 gén perifériás szövetekben nagyobb mértékben termel funkcióképes SMN-t, mint a központi idegrendszerben (Perez-Garcia et al 2017), így az sem kizárt, hogy a kettő és több SMN 2 kópiás betegek esetében elegendő a központi idegrendszerben pótolni az SMN-t.

A Spinraza terápia nehézségét és fellépő komplikációit az intrathecális adagolás okozhatja. A ma ismert mellékhatásai is elsősorban a lumbálpunkció mellékhatásai. Itt még szintén számos nyitott kérdés van, különösen, hogy milyen hosszú távon végezhető rendszeres lumbálpunkció a betegeknél. A jelentős gerincdeformitással rendelkező betegeknél – az UH és CT segítségével végzett beadás mellett -próbálkoznak az intrathecális porton keresztüli beadás lehetőségével is (Ramdas & Servais 2020).

## **A vezető európai neurológusok konszenzus ajánlása a Zolgensma kezelést illetően**

A Zolgensma terápia (Al-Zaidy et al 2019) európai befogadása meglepő feltételekkel történt, ugyanis lényegesen bővebb azoknak a betegeknek a köre, akik számára elméletileg engedélyezték a Zolgensma használatát, mint a klinikai kísérletben részt vett csecsemőknél szabott feltételek vagy akár az FDA befogadás által támasztott követelmények. Ez nem csekély bizonytalansághoz vezetett az SMA kezelésében, így európai vezető neurológusok egy konszenzus ajánlást fogalmaztak meg a Zolgensma kezeléssel kapcsolatban, melynek legfőbb pontjait röviden összegezzük. A Zolgensma klinikai kísérleteit hat hónapnál fiatalabb csecsemőkkel folytatták, és a csecsemők között nem volt olyan, aki a betegség előrehaladott állapotában volt a terápia kezdetekor. Mivel a Zolgensma génterápiát testsúlytól függő dózisban adják, a hat hónaposnál idősebb, nagyobb testúlyú gyermekek esetében ez olyan magas dózisokat jelent, mellyel kapcsolatban nincs vagy szórványos tapasztalat áll rendelkezésre, ezért - főleg, ha előrehaladottabb stádiumú a betegség – i) szükség van annak gondos mérlegelésére, hogy a kezeléssel kapcsolatos veszélyek nem magasabbak-e a várható terápiás haszonnál. ii) A 13.5 kg feletti testsúlyú gyermekeknél csak kivételes esetben javasolt a génterápia és inkább a másik két terápiás lehetőség közül ajánlott választani. iii) Továbbá nagyon fontos, hogy a betegek gondos ellátása, nyomon követése és a pontos klinikai adatok gyűjtése miatt az ellátás kizárólag tapasztalt SMA centrumban történjen. iv) Fontos továbbá a szülőkkel, érintettekkel tisztázni a lehetséges komplikációkat és mérsékelni a kezeléssel szemben támasztott elvárásokat (Kirschner et al 2020).

Egy nemrég megjelent amerikai publikációban arról számolnak be, hogy két éves kor alatti gyermekek Zolgensma kezelése biztonságosan lefolytatható volt, és azt fogalmazták meg, hogy két éves korig biztonságosan adható a Zolgensma génterápia, azonban nagyon fontos, hogy gondosan kövessék a gyermekeket megfelelően tapasztalt kórházban, mert különösen a hat hónaposnál idősebb gyermekeknél szükség lehet magasabb szteroid dózisok adagolására és felléphetnek komplikációk, melyek tapasztalt centrumban azonban kezelhetők (Waldrop et al 2020).

A Zolgensma terápia adeno-asszociált vírus (AAV) vektor alapú terápia. Az alkalmazott vírustörzsnek központi idegrendszeri tropizmusa van, azaz annak ellenére, hogy intravénásan adagolják, elsősorban a központi idegrendszerbe jut be, de a szervezet egészében is kifejti hatását. A terápiával kapcsolatos mellékhatások egyrészt a vírussal szembeni immunválaszból, másrészt a beadás előtt és után adagolt szteroidok használatából erednek. Újszülötteknél még fejletlen az immunrendszer és valószínűtlen, hogy találkozott volna a szervezetük a terápia során használt vírustörzsszel korábban, így csekély immunválasz várható. Idősebb, érettebb

immunrendszerű gyermeknél hevesebb immunreakció várható, és a magasabb testsúly miatt magasabb szteroid dózusra van szükség (mivel a szteroid dózist is súly alapon állapítják meg). Mind a vírusra adott immunreakció, mind a szteroid megterheli a szervezetet, ezért emelkedik a mellékhatásokból eredő rizikó a gyermek korával és testsúlyával. A Zolgensma génterápia esetén az is nyitott kérdés, hogy mennyire tartós a hatása, és a vélhetően kialakult immunválasz miatt az ismételt adagolás mind hatékonyság mind biztonságosság szempontjából kérdéses.

### **Első tapasztalatok az Evrysdi (risdiplam) terápiáról**

Az orálisan, szirup formában adagolható Evrysdi terápia egy kismolekula, mely a Spinraza-hoz hasonlóan az SMN2 szintjén hat. Az Evrysdi kismolekulát átfogó “screening” vizsgálatok során azonosították, és nem teljesen specifikus az SMN2-re, más fehérjékre is van hatása (ez áll valószínűleg a mellékhatások hátterében). Számos különböző betegcsoporttal folynak klinikai kísérletek és EAP programok keretein belül viszonylag széles körben hozzáférhető gyógyszer, így gyorsan gyűlnek a vele kapcsolatos tapasztalatok. Mivel az egész szervezetre hat, nem csak a központi idegrendszerben emeli meg az SMN fehérje szintjét, az eddigi felhasználói tapasztalat szerint így bizonyos funkciókra (pl. a nyelés) jobb hatással lehet, mint a központi idegrendszert célzó terápiák, erről azonban mindeddig mérhető információ nem áll rendelkezésre. Azonban éppen az egész tesre kiterjedő adagolás miatt a mellékhatások spektruma is szélesebb, az eddigi tapasztalatok szerint ezek a bőrt, nyálkahártyát és a termékenységet érintik.

## Hogyan mérhető a terápia sikere? Mozgáskálák, biomarkerek, patient-reported outcome measures (PROMs)

Bár a jelenleg rendelkezésre álló és használatban lévő mozgáskálák nem a kezelt SMA-s betegek igényeihez és képességeihez igazítva lettek kialakítva, ám pillanatnyilag ezek az elsődleges mérőszámok a terápia sikerének. Ezt kiegészítően azonban intenzíven vizsgálják az objektíven mérhető biokémiai markereket is. Mindaddig a vérből mérhető pNfH (phosphorylated neurofilament heavy) érték látszik jó markernek, mely szoros összefüggést mutat a beteg állapotával. Elektrofiziológiai méréseket rutinszerűen nem használnak a kezelt betegek vizsgálatára, klinikai kísérletekben azonban ezek segítségével is mérik a terápia hatékonyságát. Így a CMAP (compound muscle action potential) érték azt mutatja, hogy idegi ingerlést követően milyen mértékben reagálnak az izmok, míg a MUNE (motor unit number estimation) értékkel azt becslik meg, hogy hány idegvégződés (axon) idegzi be az adott izomcsoportot (Wirth et al 2020, Mercuri et al 2020). Hosszabb távon fontos volna az ún. PROM-ok – azaz a páciens saját személyes tapasztalata a terápia eredményességét illetően - bevezetése a terápia hatékonyságának megítélésére, hiszen kutatások bizonyítják, hogy a páciensek és gondozóik gyakran másképp élik meg saját helyzetüket, mint ahogyan azt az egészségügyi szakemberek ítélik meg.



## **Minden betegcsoport hasonlóan reagál a terápiára? Melyik a “legjobb” kezelés? Van-e legjobb kezelés? Érdemes-e kombinálni az SMN-t célzó kezeléseket a nagyobb terápiás siker érdekében?**

Egyértelmű rangsort nem lehet feállítani a három SMN-t célzó gyógyszeres kezelés között, már csak azért sem, mert a klinikai kísérletek alapján rendelkezésre álló adatok eltérő korú és állapotú betegcsoportokra vonatkoznak, illetve részben eltérő paramétereket mértek a terápia hatékonyságának eldöntésére. Szűk betegcsoportok esetén indirekten, statisztikai módszerrel történt összehasonlítás a Spinraza és a Zolgensma esetében (Dabbous et al 2019, Wirth et al 2020), ez az indirekt megközelítés azonban egyrészt vitatható, másrészt szélesebb betegcsoportokra vonatkozóan, közvetlen összehasonlítás a három terápia között nem igazán lehetséges. Mindhárom terápiával kapcsolatos általános tapasztalat azonban, hogy minél korábban és minél magasabb funkcionális állapotban kezdi meg a beteg a kezelést, annál nagyobb a várható terápiás haszon! Emellett a jól felismerhető tünetek megjelenésének időpontja és az SMN2 kópiaszám a legfontosabb tényezők annak megítélésakor, hogy a megkezdett gyógyszeres terápia várhatóan mekkora eredménnyel jár majd. Elektrofiziológiai mérések azt mutatták, hogy a kezelt SMA I és II betegek esetén nemcsak az izmok működése javult (melyet a CMAP értékkel mérnek), de nőtt a működő axonok száma is (a MUNE érték). Ezzel szemben az SMA III betegek esetében, bár az izmok működése javult, a működő axonok száma azonban hanyatlott, azaz a motoneuronok progresszív elvesztését nem lehetett megakadályozni. Ezt a jelenséget azzal magyarázzák, hogy az SMA súlyosabb formáinál a neuronok egy része azért nem működik, mert ún. “stresszelt” állapotban van. Az SMN pótlásának hatására azonban ezek a stresszelt neuronok még megmenthetők. Az SMA III-as betegeknél azt valószínűsítik, hogy már nem áll rendelkezésre ilyen populáció (természetesen ehhez fontos hozzátenni, hogy az SMA III-as betegeknél eleve sokkal kisebb neuronpopulációt érint a betegség). Így magyarázatot nyer az a klinikai megfigyelés, hogy míg a súlyosabb SMA I és II betegeknél a gyógyszeres terápiák látványos sikereket érnek el már szimptomatikus betegek esetében is, addig ez a terápiás siker az SMA III betegek esetében szerényebb (ami természetesen nem jelenti azt, hogy a magasabb izomfunkció elérése érdekében ne lenne érdemes kezelni ezeket a betegeket is!) (Mercuri et al 2020).

Mivel mindhárom terápiának eltér a beadási módja, a hatásmechanizmusa és a mellékhatásainak spektruma is, ha van választási lehetőség, mindig az adott beteg életkora és állapota határozza meg, hogy melyik terápia az ideális számára. Itt sok szempont játszik szerepet, a Zolgensma génterápia hatékonyságáról és a biztonságosságáról szűk populációban van megbízható adat (hat hónap alatti csecsemőkről a klinikai kísérletekben és növekvő

mennyiségű klinikai adat az USA-ból, ahol a két év és 13. 5 kg alatti korosztályt kezelik az FDA jóváhagyás szerint), így ez jelenleg alapvetően ezen populációhoz hasonló betegek esetén szóba jövő megoldás. A Spinraza terápia maga nagyon hatékonynak és biztonságosnak bizonyult, azonban az intrathecális beadás miatt nem minden betegcsoport számára ideális (pl. jelentős gerincdeformitás esetén), míg az Evrysdi terápia a bőrt és nyálkahártyákat érintő gyakori mellékhatásai miatt nem ideális minden beteg számára.

Fontos, hogy reális célokat tűzzünk ki, ne várjuk, hogy előrehaladott állapotban lévő betegek tünetmentessé váljanak! Azok a betegek, akik tünetekkel terheltlen kezdték a kezelést, várhatóan sosem lesznek teljesen tünetmentesek, sőt, még a terápiát tünetmentesen megkezdett betegek sem fognak feltétlenül minden esetben az egészségesnek teljesen megfelelően fejlődni (ez elsősorban a két kópiás betegekre vonatkozik). Így ezen páciensek hosszú távú gondozása új, mindeddig ismeretlen kihívásokat fog jelenteni.

## **Ortopédia, rehabilitáció. A kezelt SMA 1 és 2-es beteg valóban olyan, mint a kezeletlen SMA 2 és 3?**

Gyakran elhangzik az összehasonlítás, mely szerint a kezelés hatására az SMA 1-es beteg “SMA 2 beteggé változik”, vagy az SMA 2 beteg SMA 3-á. Ez a megközelítés több szempontból sem állja meg a helyét. Egyrészt, ahogyan Professor Laurent Servais hangsúlyozza, alapvető különbség, hogy egy kezeletlen SMA 2 és 3 beteg állapota hanyatlak, míg egy kezelt SMA 1 és 2 betegé javul. Másrészt fizikai állapotuk alapján is teljesen eltérnek. A megfigyelések azt mutatják, hogy a kezelt SMA 1-es betegek más testtartásban ülnek, mint a kezeletlen SMA 2 betegek, és sokkal kifejezettebben jelenik meg náluk a kyphosis. A kezelt SMA 2 betegek, amennyiben elérik a járás képességét, teljesen más módon járnak, mint a kezeletlen SMA 3 betegek. Mindennek természetesen van magyarázata. A kezelt SMA 1 és 2 betegek a betegség során még viszonylag jobb állapotban megmaradt, kevésbé súlyosan érintett izmaikra építenek, míg a kezeletlen SMA 2 és 3 betegek még az előtt elérik az ülés, ill. járás képességét, hogy a megfelelő izmaik nagy mértékben leépülnének. Így a kezelt betegeknél valójában más izomcsoportok munkájára kerül a hangsúly, ami eltérő pozíciót, és természetesen eltérő ortopédiai és rehabilitációs megközelítést igényel! (Mercuri et al 2020)

Ezért sem az ortopédiai és rehabilitációs segédeszközök használata, sem a gyógytorna foglalkozásokon nem szabad automatikusan úgy kezelni a kezelt 1-es és 2-es betegeket, mintha kezeletlen 2-es és 3-as betegek volnának. A kezelt SMA-s betegekre különösen igaz, hogy minden páciens ortopédiai és rehabilitációs gondozása külön figyelmet és átgondolást igényel, és egyéni igényekre szabva kell kialakítani.

## **A fáradékonyság (fatigue), mint az SMA kulcs jellemzője**

Neuromuszkuláris betegségek kezelésében jártas gyógytornász szakemberek megfigyelése, melyet pl. Marion Main, a GOSH (Great Ormond Street Hospital) vezető gyógytornásza is minden oktató videofelvételén hangsúlyoz, hogy az SMA-s betegek fáradékonyak és a túlerőltetés kontraproduktív, hiszen káros hatással van a beteg izomszövetére és a motivációját is elveszi. Professor Servais és más vezető neurológusok is hangsúlyozzák annak fontosságát, hogy a gyermek élvezze a gyógytorna foglalkozásokat. Ha sír, ez valószínűleg vagy fájdalom vagy fáradtság jele, ilyenkor nem ajánlott folytatni az adott gyakorlatot, mert nem lesz eredményes.

A fáradékonyság más neuromuszkuláris betegségeknek nem kulcsjellemzője, hanem az SMA sajátossága. A magyarázata valószínűleg az, hogy az SMN fehérje csökkent mennyisége még a méhen belül azt eredményezi, hogy az ideg-izom kapcsolódások (NMJ – neuromuscular junction) felépítése eltér a normálistól, ami ahhoz vezet, hogy ismétlődő stimulálás hatására csökken az ideg és izom közötti jelátvitel hatékonysága. Emellett mitokondriális abnormalitások is jellemzőek az SMA-s izomszövetre, azaz az izmok energiaellátása is zavart szenved (Oskoui 2017). Így az izomgyengeség mellé nagyon markáns fáradékonyság is társul, melyet az SMN-t célzó terápiák csak kis mértékben vagy csak átmenetileg tudnak javítani (Kizina et al 2020). Fontos, hogy a gyógytorna foglalkozásokon, de az általános életvezetés során is, mindig figyelembe vegyük, és elfogadjuk a fáradtságot, mint a tevékenységeket limitáló tényezőt (Marion Main webinar sorozat).

A jövőben elképzelhető, hogy az ideg-izom kapcsolat gyógyszeres kezelése tovább javítja az SMN-t célzó terápiák hatékonyságát. Valójában a salbutamol, melyet sok idősebb SMA-s beteg használ (off-label), éppen itt fejti ki hatását. Klinikai kísérletek folynak a salbutamol SMA-ban való alkalmazására, de olyan gyógyszer (a pyridostigmine) használatára is, melyet myasthenia gravis-ban szenvedő betegek részére fejlesztettek ki (mely autoimmun betegséget az ideg-izom kapcsolat működésének zavara jellemzi) (Mercuri et al 2020).

### **A csökkent csontsűrűség mint komoly ortopédiai/rehabilitációs probléma!**

Az SMA-s betegekre jellemző a csökkent csontsűrűség, mely nem kizárólag a csökkent testmozgás miatt alakul ki, hanem sajnos a betegség során fellépő fejlődési rendellenesség része (Hensel et al 2020). Ez különösen a kezelt betegek esetén jelent problémát, mivel a sokkal többet mozgó, fejlődő kezelt betegek könnyebben szenvednek csonttörést a nem kezelt, kevesebbet mozgó betegekhez képest. Mindez különböző ortopédiai műtétek során és segédeszközök használatakor is potenciális veszélyt jelent (Gibbons et al 2019)!

Jelenleg nincs egyértelmű ajánlás a csökkent csontsűrűség kezelésére, a biszfoszfonátok adása mindaddig biztonságosnak és hatékonynak tűnik, azonban kellemetlen mellékhatásokkal jár (pl. láz) és hosszú távú hatásai gyermekeknél nem jól ismertek, egy esetben leírtak atipikus csonttörést (Nasomyont et al 2020).

Egyéb gyógyszeres terápiás lehetőséget jelent a denosumab (Prolia) antitest terápia, ennek SMA-s betegek számára történő használatával kapcsolatban azonban még kevesebb a tapasztalat.

### **Használható-e a CP-s módszertan és eszköztár?**

A cerebrális parézis (CP) az SMA-nál jóval elterjedtebb és sok rehabilitációs és gyógytornász szakember számára sokkal jobban ismert kórkép, mint az SMA. Így gyakran felmerül a CP-s eszköztár használatának lehetősége az SMA-s betegek gondozásában.

A CP azonban alapvetően eltér az SMA-tól. A CP ugyanis az agy különböző területeit érinti és ezáltal okoz mozgásbeli vagy értelmi problémákat, általában – különböző mértékben és arányban – mindkettőt. A CP-s gyermekeket ezért gyakran mozgásmintázatokra kell megtanítani, ugyanakkor nem vagy kevésbé küzdenek olyan problémákkal, mint a csökkent csontsűrűség vagy a fáradékony izmok, csekély izomtömeg.

Az SMA ezzel szemben a gerincvelői motorneuronok pusztulása miatti izomgyengeség, tehát az agy nem érintett (egyedül súlyos SMA 0 betegeket leszámítva és izolált esetekben légzési nehézségekből fakadó oxigénhiányos állapotok kivételével). Így az SMA-s gyermeket nem kell megtanítani mozgásmintázatokra, hiszen az agya pontosan úgy működik, mint egy egészséges gyermeké, azaz, ha a megfelelő izomerő rendelkezésre állna, pontosan ugyanúgy fejlődne a mozgása, mint egy egészséges gyermeknek. Így az elsődleges cél az SMA-s gyermek esetében nem a mozgásminták megtanítása, hanem az izmok erősítése, az ízületek nyújtása, a kontraktúrák megelőzése. Ugyanakkor a csökkent csontsűrűség és a gyakori vegetatív instabilitás (reflux, légzési nehézség) miatt fokozott körültekintéssel és sokkal óvatosabban mozgathatók, mint a legtöbb gyermek, illetve sokkal könnyebb súlyos kárt tenni a csontjaikban, ízületeikben nem megfelelő gyógytorna gyakorlatokkal és segédeszközök nem megfelelő (pl. túl szoros!) használatával! Ezért kiemelkedően fontos, hogy csakis az SMA-s betegek gondozásában jártas gyógytornász, segédeszközös, konduktor, stb. szakember foglalkozzon a gyermekkel.

## **Újszülöttszűrés és tünetmentes állapotban megkezdett kezelés. Létezik-e valódi “preszimptomatikus” SMA-s beteg? Kit és mikor kezeljük?**

Jelenleg már számos országban működik újszülöttszűrés. A diagnosztizált SMA-s betegeket nemzetközi konszenzus algoritmus alapján gondozzák. Jelenleg a legfontosabb, betegség súlyosságát meghatározó tényezőként az SMN2 kópiaszámot használják, azonban intenzíven kutatják az egyéb biomarkereket is.

Az ajánlás szerint a diagnózist követően a lehető leghamarabb – lehetőleg 14 napon belül megkezdik a gyógyszeres kezelést a két és három kópiás betegek esetében. Az egy kópiás betegeknél – akik már megszületéskor sajnos egyértelműen felismerhető, súlyos tüneteket mutatnak - egyedi mérlegelés szerint döntenek (az eddigi tapasztalat szerint az SMA 0 betegek korán megkezdett kezelés esetén is elhunynak, vagy invazív légzéstartámogatásra szorulnak (Tiberi et al 2020)), míg a négy kópiás betegeknek elméletileg szintén a mielőbb megkezdett kezelést javasolják, azonban a magasabb kópiaszámú betegeknél nehéz a pontos kópiaszám egyértelmű meghatározása, ezért technikai nehézségekbe ütközik ezen betegek pontos azonosítása. Négynél magasabb kópiaszám esetén gondos megfigyelést és nyomonkövetést javasolnak azonnali terápiakezdés helyett. (Glascock et al 2018, Glascock et al 2020). Az újszülöttszűrés során azonosított csecsemőknél végzett kiegészítő biokémiai és elektrofiziológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy súlyosabb SMA-nál – ide tartozik a két kópiás csecsemők zöme és a három kópiás csecsemők egy része is! – valójában nem beszélhetünk “preszimptomatikus” állapotról az újszülöttek esetében sem, mivel az objektíven mérhető elektrofiziológiai és biokémiai markerek egyértelműen azt mutatják, hogy a betegség már méhen belül megkezdődik. Ezek a kis betegek fizikailag is gyakran mutatnak enyhe, de a neuromuskuláris betegségekben jártas neurológus számára egyértelműen felismerhető fizikai tüneteket is. Magzati biopszia elemzések azt mutatják, hogy az SMA súlyos változatainál az izomszövet már a terhesség 12-15 hetében teljesen eltér az egészségestől (Oskoui et al 2017), de ugyanígy eltérően fejlődnek az ideg-izom kapcsolatok, a motorneuronok pusztulása pedig már prenatálisan olyan mértékű, hogy megszületéskor csak a normál mennyiségűnek kb. 50 %-át mérték súlyosabb SMA-s betegekből származó autopsziás mintákban. A mérhető magzatmozgások ennek ellenére normálisak a terhesség második trimeszterében, a harmadik trimeszterben azonban csökkent magzatmozgásokról számolnak be súlyos SMA-s betegek szülei (Perez-Garcia et al. 2017). Így ezeknél az érintetteknél valójában helyesebb ún. pauciszimptomatikus állapotról beszélni, azaz nem valódi preszimptomatikus állapotról, hanem a betegség egy olyan korai fázisáról, ahol a tünetek még nagyon enyhék (Mercuri et al 2020). Ebből természetesen sajnos az következik, hogy ezek a betegek várhatóan még a születést

követően azonnal megkezdett gyógyszeres kezelés mellett sem fognak az egészségesnek teljesen megfelelően fejlődni, és szükségük lehet légzéstámogatásra, enterális táplálásra és hosszú távon egyéb kiegészítő kezelésre is.



## **Elegendő-e az SMN pótlása a központi idegrendszerben? Egyáltalán, elegendő-e az SMN pótlása?**

Kombinációs terápiák, fejlesztés alatt álló terápiás lehetőségek. Standards of care!

Nyitott kérdés, hogy az SMN pótlása a központi idegrendszerben elegendő megoldás-e hosszú távon, hiszen különösen a súlyosabb SMA-s betegeknél egyéb szervek is érintettek lehetnek a betegségben.

Szintén kérdés, hogy mennyit javíthatnak majd a kiegészítő, nem SMN-t célzó terápiás lehetőségek azon páciensek állapotán, akik tünetekkel terheltten kezdték meg a gyógyszeres kezelést. Jelenleg nincs evidencia arra vonatkozóan, hogy a különböző SMN-t célzó terápiák kombinációban alkalmazva magasabb terápiás hasznot érnének el, mint bármelyik SMN-t célzó terápia önmagában. Klinikai kísérletek folynak azonban olyan gyógyszeres terápiás lehetőségekkel, melyek nem az SMN-t célozzák, hanem az izmok tömegét vagy működését fokozzák, illetve a neuronokat védik. Ezek a terápiák az elkövetkező években várhatóan további klinikai lehetőségeket jelentenek majd az SMA-s betegek gondozásában.

Fontos, hogy az SMN-t célzó terápiák kizárólag a megfelelő kiegészítő gondozás – gyógytorna, rehabilitáció, ortopédiai segédeszközök használata, nem-invazív lélegeztetés, mellkas fizioterápia, megfelelő (adott esetben enterális) táplálás – mellett tudják kifejteni hatásukat! (Ramdas & Servais2020).

### Felhasznált források:

- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, Nagendran S, Sproule DM, Feltner DE, Wells C, Ogrinc F, Menier M, &#39;Italien J, Arnold WD, Kissel JT, Kaspar BK, Mendell JR. (2019): AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(3):307-317. doi: 10.3233/JND-190403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381526/>
- Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, Ropars J, Chouchane M, Cuppen I, Hughes I, Illingworth M, Marini-Bettolo C, Rambaud J, Taytard J, Annoussamy M, Scoto M, Gidaro T, Servais L. (2018): Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology.* 2018 Oct 2;91(14):e1312-e1318. doi: 10.1212/WNL.0000000000006281. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30158155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158155/>
- Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, Pivneva I, Wu EQ, Arjunji R, Feltner D, Sproule DM. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. (2019): *Adv Ther.* 2019 May;36(5):1164-1176. doi: 10.1007/s12325-019-00923-8. Epub 2019 Mar 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879249/>
- Dubowitz, V. (2017): Sixty Years of Spinal Muscular Atrophy: A Personal Odyssey. Chapter in book: *Spinal Muscular Atrophy*. Editor(s): Charlotte J. Sumner, Sergey Paushkin, Chien-Ping Ko, Academic Press, Pages xvii-xxi, ISBN 9780128036853, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.06002-X>.
- Gibbons, M., Stratton, A. & Parsons, J. (2019): Spinal Muscular Atrophy (SMA) in the Therapeutic Era. *Curr Genet Med Rep* 7, 162–167 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40142-019-00172-9>. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40142-019-00172-9#citeas>
- Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, Finkel R, Howell RR, Klinger K, Kuntz N, Prior T, Shieh PB, Crawford TO, Kerr D, Jarecki J. (2018): Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-158. doi: 10.3233/JND-180304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614695/>
- Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, Howell RR, Klinger KW, Kuntz N, Prior T, Shieh PB, Crawford TO, Kerr D, Jarecki J. (2020): Revised

Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100. doi: 10.3233/JND-190468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007960/>

- Hensel, Niko; Hermann Brickwedde, Konstantinos Tsaknakis, Antonia Grages, Lena Braunschweig, Katja A Lüders, Heiko MLorenz, Sebastian Lippross, Lisa M Walter, Frank Tavassol, Stefan Lienenklaus, Claudia Neunaber, Peter Claus, Anna K Hell, (2020): Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy, *Human Molecular Genetics*, Volume 29, Issue 16, 15 August 2020, Pages 2662–2673, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa145>
- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. (2020): European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Sep;28:38-43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001. Epub 2020 Jul 9.. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763124/>
- Kizina, K., Stolte, B., Totzeck, A. et al (2020): Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. *Sci Rep* 10, 11069 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68051-w>
- Marion Main: Physio with Marion webinar sorozat. <https://www.treatsma.uk/>
- Mercuri, E., Pera, M.C., Scoto, M. et al. (2020): Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol* 16, 706–715 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00413-4>
- Nasomyont, N., Hornung, L. & Wasserman, H. (2020): Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy. *Osteoporos Int* 31, 995–1000 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05227-9>
- Oskoui, M., Darras, B. T. , De Vivo, D. C. (2017): Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure, Chapter in book: *Spinal Muscular Atrophy*. Editor(s): Charlotte J. Sumner, Sergey Paushkin, Chien-Ping Ko, Academic Press, Pages 3-19, ISBN 9780128036853, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00001-X>.
- Pérez-García, .M. J., Kong, L., Sumner, C. J., Tizzano, E. F. (2017): Developmental Aspects and Pathological Findings in Spinal Muscular Atrophy, Chapter in book: *Spinal Muscular Atrophy*. Editor(s): Charlotte J. Sumner, Sergey Paushkin, Chien-Ping Ko,

Academic Press, Pages 21-42, ISBN 9780128036853,  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00002-1>.

- Ramdas, S. & Servais, L. (2020) New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21:3, 307-315, DOI: 10.1080/14656566.2019.1704732. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1704732>
- SMA Magyarország Alapítvány szervezésében megjelent SMA konferencia anyagok. [https://smahun.hu/tajekoztato\\_anyagok.html](https://smahun.hu/tajekoztato_anyagok.html)
- Tiberi E, Costa S, Pane M, Priolo F, de Sanctis R, Romeo D, Tiziano FD, Conti G, Vento G, Mercuri E. (2020): Nusinersen in type 0 spinal muscular atrophy: should we treat? *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov 4;7(12):2481–3. doi: 10.1002/acn3.51126. Epub ahead of print. PMID: 33147378; PMCID: PMC7732235.. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147378/>
- Waldrop, M. A., Cassandra Karingada, Mike A. Storey, Brenna Powers, Megan A. Iammarino, Natalie F. Miller, Lindsay N. Alfano, Garey Noritz, Ian Rossman, Matthew Ginsberg, Kathryn A. Mosher, Eileen Broomall, Jessica Goldstein, Nancy Bass, Linda P. Lowes, Chang-Yong Tsao, Jerry R. Mendell and Anne M. Connolly (2020): Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics* September 2020, 146 (3) e20200729; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0729>.
- Wirth, B., Karakaya, M., Kye, M. J., Mendoza-Ferreira N. (2020): Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2020 21:1, 231- 261. <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-genom-102319-103602>

**írta: Dr. Szabó-Taylor Katalin**

**szakmai lektor: Dr. Szabó Léna, Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika**