

**ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY****REVIEW ARTICLE**

A spinalis izomatropia személyre szabott terápiás lehetőségei

SZABÓ-TAYLOR Katalin¹ , MOLNÁR Mária Judit² ¹Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest²Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0077> | www.elitmed.hu**Levelező szerző**

(correspondent):

Dr. SZABÓ-TAYLOR Katalin,
Semmelweis Egyetem,
Genetikai, Sejt- és Immun-
biológiai Intézet;
1089 Budapest, Nagyvárad
tér 4.Telefon: + 36 20 666 3273,
e-mail: szabo-taylor.katalin@med.semmelweis-univ.hu
<https://www.orcid.org/0000-0002-4763-3521>**Érkezett:**

2022. december 5.

Elfogadva:

2023. február 22.

A spinalis izomatropia (SMA) a betegség természetes lefolyása esetén progresszív izomgyengeséggel jár, ami súlyos esetben kiterjed a bulbaris és légzőizmokra is. A betegség klinikai megjelenése, a tünetek súlyossága heterogén spektrumot képez, a legsúlyosabb esetben perinatalis halál is előfordulhat, a legenyhébb formában a járóképességet még felnőttkorban is megőrizheti a beteg.

A spinalis izomatropia gondozása gyökeresen megváltozott az elmúlt évek terápiás fejlesztéseinek köszönhetően. Az FDA 2016-ban hagyta jóvá a nusinerszent, amit 2019-ben az onasemnogén abeparvovek, majd 2020-ban a riszdiplám követett. Az EMA az FDA után egy évvel hagyta jóvá mindhárom terápiát. A terápiák közül kettő pre-mRNS-szinten, egy DNS-szinten hat. A jóváhagyást megelőző klinikai vizsgálatok különböző állapotú és életkorú betegeket vizsgáltak, részben eltérő skálákat használva, ezért ezek eredményeinek közvetlen összehasonlítása nem egyszerű feladat. Az elmúlt néhány évben felhalmozódott „real-world” adatok azonban egyre több lehetőséget nyújtanak a valós életben az egyes terápiák hatásosságának megítélésére a különböző életkorú és súlyosságú esetekben. Jogosan vetődhet fel a kérdés, hogy „melyik terápia a legjobb?”. Ez a kérdés ebben a formában megválaszolhatatlan. Helyesen feltéve a kérdést, sokkal inkább arra keressük a választ, hogy „melyik egyén számára melyik terápia a legmegfelelőbb egy adott időpontban?”. Közleményünk a három terápia eddig elért, objektíven mérhető eredményeit foglalja össze, és kitekintést nyújt a lehetséges jövőbeni terápiás utakról.

Kulcsszavak: SMA, RNS-alapú terápia, gén-terápia, „real- word” adatok, longitudinális követés**Personalized treatment options for spinal muscular atrophy**

Szabó-Taylor K, PhD; Molnár MJ, MD, PhD

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disease leading to progressive muscle weakness and atrophy, in severe cases also affecting the bulbar and respiratory muscles. The clinical spectrum of the disease is extremely variable, in the most severe cases resulting in perinatal death, while at the least severe end of the spectrum causing some motor deficits in old age without the loss of ambulation. Spinal muscular atrophy care has changed dramatically in recent years due to the availability of new therapeutic options.

The FDA approved nusinersen in 2016, this was followed by the approval of onasemnogene abeparvovec in 2019 and risdiplam in 2020. The EMA approved all three therapies a year later. Two of the therapies work at the pre-mRNA level, one at the DNA level. The clinical studies leading to the approval of the three drugs included patients of different ages and clinical conditions, and utilised partly different motor and functional scales. Therefore, direct comparison of these clinical studies is not possible. However, an increasing amount of real-world data contribute to the better understanding of the efficacy of the different therapies for patients of different ages and clinical conditions, in a real-world setting. Thus, the question may arise “Which is the best SMA therapy?”. This is an impossible question to answer. Indeed the question “Which therapy is the most suitable for a certain patient at a certain time?” is much more realistic. Here, we provide a brief overview of the objectively measurable results of the three therapies to date and an outlook into future therapeutic avenues.

Keywords: SMA, RNA-based treatment, gene therapy, real-world data, longitudinal follow-up

5q spinális izomatropia (gerincvelői izomsorvadás)

Genetika

Az 5q spinális izomatropia (5qSMA) progresszív neurodegeneratív kórkép, ami a cystás fibrosist követően a második leggyakoribb autoszomális recesszív betegség a kaukázusi populációban¹. Világszerte 1:6000-1:10000 közé tehető az SMA-val világra jövő gyermekek aránya, de bizonyos populációkban ez az arány még magasabb. Az 5-ös kromoszóma hosszú karjának SMN-t magába foglaló régiója igen dinamikus, így nagyon sokféle duplikációs, konverziós, mutációs esemény történt itt az evolúció során, illetve történhet *de novo*. A betegséget az esetek körülbelül 95%-ában az SMN1 gén (ami a „survival motor neuron”- [SMN] fehérje kódolásáért felelős) homozigóta deléciós variánsai (többnyire a 7-es exon vagy a 7-es és 8-as exon deléciója) okozzák a kaukázusi populációban². Bizonyos népcsoportoknál, például az afrikai fekete lakosság körében más patogén variánsok jellemzőek, így ezeknél a betegeknek nemcsak az Európában és USA-ban hagyományosan használt genetikai tesztek adnak nagyon gyakran hamis negatív eredményt, hanem a klinikai prezentáció is eltérhet a kaukázusinál megszokottól³. Az SMN-fehérje teljes hiánya embrionálisan letális, az embernél azonban létezik egy paralóg génkópia, az SMN2, ami megmentheti a fenotípust. Az SMN2 néhány bázispáreltérést mutat az SMN1-hez képest, azonban egy transzlációs csendes mutáció elront egy ESE-szekvenciát (exonic splicing enhancer), és helyette egy ESS-szekvenciát (exonic splicing silencer) hoz létre, ami azt eredményezi, hogy a 7-es exon csak kis százalékban íródik át a fehérjébe. A 7-es exon nélküli SMN-fehérje nem stabil, hamar degradálódik, de a kis mennyiségben az SMN2-ről képződő normális szerkezetű SMN lehetővé teszi, hogy homozigóta SMN1-deléció mellett is megszülessen az érintett magzat². Magasabb SMN2-kópiaszám nagyobb mennyiségű SMN-termelést, így enyhébb fenotípust eredményez. Ebből adódóan az SMN2 kópiaszámának (0–8 között változik, leggyakrabban 2 [az apai és anyai 5-ös kromoszómán is 1-1 kópia]), és az egyéb módosító tényezőknek függvényében alakulnak ki az eltérő súlyosságot mutató SMA-formák. Ezek a következők: igen súlyos („SMA 0”), súlyos („SMA1”), átmeneti („SMA2”), enyhe („SMA3”) és felnőttkori („SMA4”) típus. A számos egyéb módosító genetikai és nem genetikai tényező miatt az SMN2 gén kópiaszáma és az SMA tüneteinek súlyossága közötti korreláció nem szoros, klinikai következtetések levonására korlátozottan alkalmas⁴.

Az SMA háttérben álló SMN1-deléciók, mutációk tehát változatosak. Az SMA1 fenotípusú érintettek többnyire valódi SMN1-deléciót hordoznak. Az enyhébb, 2–4 fenotípusú betegeknek ezzel szemben gyakran egy gén-

konverzió eredményeként az SMN1 gén SMN2-vé konvertálódik, ami az SMN2 kópiaszám emelkedésével jár. Az SMA-val élők 2%-ánál viszont *de novo* SMN1 deléció áll a betegség háttérben. Az SMN2 is deletálódhat, ez azonban SMN1 deléció hiányában nem jár fenotípusos változással. Génkonverzió fordítva is előfordulhat, azaz az SMN2 is konvertálódhat SMN1-gyé. Ennek megfelelően vannak három vagy több SMN1-kópiát hordozó egyének, akiknél ez fenotípusosan nem jelenik meg, azonban náluk idősebb korban nagyobb a késői motoneuron-betegségek (például ALS) megjelenésének rizikója². Tovább bonyolítja a képet az úgynevezett 0 + 2 és 0 + 3 hordozók léte, akiknél két vagy három SMN1 kópia helyezkedik el az egyik 5-ös kromoszómán, míg a másikon egy sem. Így ők fenotípusosan nem feltűnőek, és rutin szűrő genetikai teszttel sem azonosíthatók, úgynevezett „csendes hordozók”⁵. Az SMN1 pontmutációit hordozó egyének is csendes hordozók, mivel rutin szűrővizsgálatokon ők sem kerülnek detektálásra⁵.

Módosító genetikai tényezők az SMN2 kópiaszám mellett az SMN1 és SMN2 gén különböző variánsai, illetve egyéb, SMN-től független gének. Az SMN2 génen két olyan variánst írtak le, melyek pozitív módosítóként hatnak, azaz a kópiaszám alapján várhatóanál enyhébb fenotípus megjelenését okozzák. Az egyik a c.859G>C a 7-es exonon, ami feltehetőleg egy új ESE-helyet alakít ki, a másik a c.835-44A>G a 6-os intronban, ami egy splicing represszor fehérje kötődésének mértékét csökkenti⁶.

SMN-független módosító gén a NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein), ami az SMA1-betegek közel 70%-ánál deletálódott. A fehérjének a motoneuronpusztulás (ami a születés utáni fiziológias folyamat része) megakadályozásában van szerepe². Protektív módosító gének a plastin 3 (PLS3) és a neurocalcin delta (NCALD)².

Ezért kizárólagosan csak az SMN2-kópiaszám alapján nem lehet a betegség lefolyását egyértelműen prognosztizálni: minden ismert genetikai és nem genetikai modifikáló faktort figyelembe kell vennünk a terápia választásánál.

Az SMN-fehérje

Az SMN számos sejtteni folyamat szabályozásában vesz részt, a teljesség igénye nélkül ismert például szerepe az snRNS (small nuclear RNS) és a microRNS biogenezisében, a splicing és a DNS-hibajavítás mechanizmusában, az aktin dinamikájában és az endocitózisban⁷. A motoneuronokban ezen kívül specifikus szerepet is játszik az mRNS axonális transzportjában és a transzlációban². Bár az SMN-fehérje ubikviter, a központi idegrendszerben szükséges belőle a legnagyobb mennyiség. SMA-ban különösen a gerincvelő elülső szarvának és az agytörzsnek az α -motoneuronjai érintettek,

1. táblázat. A három SMN-t célzó betegségmódosító terápia klinikai vizsgálata, és a klinikai vizsgálatokban és a valós életben kezelt egyének hozzátétőleges száma

	Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
Szimptómás SMA1–3	ENDEAR, CHERISH, EMBRACE SHINE (mindhárom study nyílt követéses vizsgálata)	START, STRIVE, SMART	FIREFISH, SUNFISH
Preszimptómás csecsemők	NURTURE	SPR1NT	RAINBOWFISH
Újszerű terápiás megközelítés (magasabb dózis vagy más bejuttatási útvonal)	DEVOTE, ONWARD	STRONG, STEER	
Korábban más terápiában részesült	ASCEND, RESPOND		JEWELFISH
Kombinációs terápia (például myostatininhibitor)			MANATEE
Klinikai vizsgálatban résztvevők száma összesen	1125	281	673
Valós életben kezelt betegek hozzátétőleges száma	>13 000	>2000	>7000

így ezek pusztulnak el leghamarabb a betegség során. Jellemző azonban egy úgynevezett küszöbeffektus: a normális mennyiség körülbelül 20%-ánál kisebb mennyiségnél (mint ami a 2 SMN2 kópiás egyénekre jellemző kezelés nélkül) megjelenik az egyéb szervek (például cardiovascularis rendszer, pancreas) érintettsége. Ki kell emelni, hogy az egyéb szervi érintettség nem feltétlen manifesztálódik kisgyermekkorban².

A legnagyobb SMN-mennyiségre perinatalisan van szükség⁸, ami azt jelenti, hogy az SMN hiánya következtében a praenatalis fejlődés is érintett lehet, ami miatt a motoneuronok mellett a neuromuscularis junkció (NMJ) és a vázizmok fejlődése is eltérhet az egészségestől⁹. Ezért fontos, hogy a tünetmentes gyerekek is minél hamarabb részesüljenek kezelésben¹⁰. A perinatalis terápiás ablakon belül csaknem teljesen megelőzhetők a súlyos klinikai tünetek, ennek elmulasztása esetén azonban már nem lehet tünetmentes állapotot elérni egyik terápiával sem². Arra vonatkozóan azonban nem rendelkezünk tapasztalattal, hogy ha tünetmentesen kezelünk négy SMN2 kópiás beteget, a terápiás ablakon túl is szükséges-e a kezelés folytatása, vagy esetleg kezelési szünet is beiktatható, ha RNS vagy kismolekula alapú terápiát kapott a beteg.

SMN-t célzó terápiás lehetőségek

Jelenleg három, az SMN szintjét specifikusan növelő gyógyszer áll az SMA-betegek rendelkezésére, a nuszinerszen (Spinraza), az onaszemnogén abeparvovek (Zolgensma) és a riszdiplám (Evrysdi). Mindhárom

gyógyszerrel számos klinikai vizsgálat zajlott, elsőként szimptómás SMA1 típusú csecsemők körében, majd vizsgálatok indultak szimptómás 2–3. típusú egyének, illetve preszimptómás csecsemők körében is. A vizsgálatok különböző életkorú és típusú SMA-betegek terápiás válaszait és a készítmények mellékhatásait elemezték (**1. táblázat**). A klinikai vizsgálatok részletes tárgyalása messze túlmenne a jelen összefoglaló mű keretein. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatok jelentőségét – bár kétségkívül fontos szerepük van a kezdeti dózisoptimalizálás, a biztonságosság és hatékonyság megállapítása és a gyógyszer engedélyeztetése szempontjából – ritka betegségek esetén nem szabad túlbecsülni. Az **1. táblázatból** kitűnik, hogy a klinikai vizsgálatok korlátozott számú résztvevőjéhez képest mostanra a „real-world” adatok sok ezer betegről állnak rendelkezésre^{11–13}. Azaz a valós klinikai populáció körében tapasztalt hatásosságról és mellékhatásokról is jóval reálisabb képet kaphatunk a „real-world” adatok elemzése által. Éppen ezért elengedhetetlenek a precízen vezetett, nemzetközi összehasonlításra is alkalmas regiszterek. A **2. táblázat** röviden bemutatja a betegek követésére használt motoros skálákat^{14–19}.

Nuszinerszen (Spinraza)

Molekuláris mechanizmus és kezelési protokoll

Az FDA 2016-ban, az EMA 2017-ben hagyta jóvá az SMA betegség első módosító kezelését, a nuszinerszent. A nuszinerszen egy 18 nukleotidból álló

2. táblázat. A betegek követésére használt motoros skálák rövid leírása

	Célcsoport	Mért funkciók, skála
<i>CHOP-INTEND</i> (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neurological Disorders)	Nem ülő, 3 évnél fiatalabb egyének	4 doménben (fej/nyak, felső végtagok, alsó végtagok, törzs) 16 funkció, 0–64 pont
<i>HFMSE</i> (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded)	Ülő és járóképes egyének	7 doménben (ülés, forgás, mászás, térdelés, állás/járás, guggolás/ugrás, lépcsőzés) 33 funkció, 0–66 pont
<i>HINE-2</i> (Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Section 2)	Motoros mérföldköveket mér	8 tevékenység (fejkontroll, ülés, fogás, rúgás, gurulás, mászás, állás, járás), 0–26 pont
<i>MFM-32</i> (Motor Function Measure)	SMA2 és -3 egyének	3 doménben (állás, proximális és distalis motoros képességek) 32 funkció, 0–100 pont
<i>RULM</i> (Revised Upper Limb Module)	Felső végtagi funkció, nem ülő és ülő egyének	19 tevékenység 7 eszköz használatával (ceruza, papírszéttépés, pénzérmék felvétele, pohár szájhoz emelése, gomb megnyomása, csekély súly magasba emelése, doboz kinyitása), 0–37 pont
<i>6MWT</i> (6-Minute Walk Test)	Járóképesek	6 perc alatt megtett út méterben

antiszenz oligonukleotid (ASO), ami az SMN2 gén 7-es intronrégiójához kötődve módosítja a pre-mRNS splicing mechanizmusát, ami által a 7-es exon körülbelül 70%-ban átíródik, és így a nuszinerszen az SMN2 kópiaszámától függően emeli az SMN fehérje szintjét. A nuszinerszent négy feltöltő adagot követően (0., 14., 28. és 63. napon), négyhavonta intrathecalisan jutattják a liquorba (mint ASO, nem jut át a vér-agy gáton, így közvetlenül a cerebrospinalis folyadékba kell bejuttatni)²⁰.

Klinikai vizsgálatok

Az engedélyezéséhez az ENDEAR és CHERISH vizsgálatok eredményeit használta a fejlesztő, melyekben különböző életkorú, és klinikai súlyosságú SMA-s csecsemőket és gyermekeket vizsgáltak (**3. táblázat**). Az ENDEAR a nuszinerszen hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta tünetes SMA1-es 7 hónaposnál fiatalabb, két SMN2 kópiával rendelkező csecsemőknél. A dózist (12 mg) egy megelőző II-es fázisú tanulmány során alapították meg. Később a vizsgálatot az EMBRACE keretén belül kiterjesztették olyan gyermekekre is, akik az ENDEAR és a CHERISH kritériumainak nem feleltek meg. Az ENDEAR, CHERISH és EMBRACE vizsgálatok résztvevői valamennyien bekapcsolódhattak a SHINE nyílt követéses vizsgálatba, aminek tervezett záró időpontja 2023. augusztus²⁰.

Jelenleg a NURTURE, RESPOND, DEVOTE, ASCEND és SHINE klinikai vizsgálatok folynak. A NURTURE keretén belül 5q-asszociált SMA genetikai diagnózissal rendelkező preszimptomás csecsemőket ke-

zelnek. Az első nuszinerszeninjekciót 6 hetes kor előtt kapják meg a csecsemők²¹.

A RESPOND és az ASCEND tanulmányok olyan betegeket vizsgálnak, akik korábban onaszemnogén abeparvovek-, illetve rizsdiplámtérapiában részesültek, a DEVOTE pedig magasabb dóziszú nuszinerszen hatását vizsgálja. A DEVOTE vizsgálat első, biztonságosságot elemző „A” fázisa lezárult, és az adatok szerint a magasabb dóziszú nuszinerszen nem járt újabb biztonságossági aggályokkal, a vizsgálat során előfordult adverz reakciók az alapbetegséghez vagy a lumbáláshoz voltak köthetők, a mellékhatásprofil megegyezett a befogadott dózishoz köthetővel²². A nuszinerszen lezárult klinikai vizsgálatait²³ a **3. táblázat** foglalja össze.

„Real-world” adatok

Az eredeti engedélyezést követően világszerte több mint 13 000 beteg részesült nuszinerszenkezelésben¹¹, így a „real-world” adatok mára bőségesebb és kiegyensúlyozottabb képet adnak a nuszinerszen hatékonyságáról és biztonságosságáról, mint a kis elemszámú klinikai vizsgálatok. Ennek megfelelően a készítmény biztonságossága nem csökkent, a súlyos mellékhatások nagyon ritkák, és többnyire a lumbálpunkcióhoz köthetők. A nuszinerszenkezelések a klinikai tapasztalatok szerint a betegek többségénél javulást vagy a betegség stabilizálódását eredményezték.

Egy metaanalízis 11 kezelőcentrum 428 felnőtt és serdülő (12–18 éves) SMA-betegének legalább 6 hónapos követési idővel elvégzett nuszinerszenkezelési

3. táblázat. *A nuszinerszen lezárult klinikai vizsgálatait*

Vizsgálat	ENDEAR (NCT02193074)	CHERISH (NCT02292537)	EMBRACE (NCT02462759)
A vizsgálat típusa	Fázis III., randomizált, dupla vak, placebokontrollált	Fázis III., randomizált, dupla vak, placebokontrollált	Fázis II., randomizált, dupla vak, placebokontrollált
Résztevők (SMA-típus, életkor, SMN2 kópiaszám)	SMA1, 2 SMN2 kópia, 7 hónaposnál fiatalabb, n = 122	SMA2 és 3 típus, 2–12 éves életkor, n = 126	SMA1 vagy 2 típus, 2–3 SMN2 kópia, bármilyen életkor, n = 21
Primer végpont	Új motoros mérőföldkövet elérők %-os aránya (HINE-2), halál vagy állandó lélegeztetés igényének bekövetkeztéig eltelt idő	A HFMSE-skálán mért változás	Biztonságosság, tolerálhatóság, neurológiai és növekedési vizsgálatok
Szekunder végpont	CHOP-INTEND-skálán mért változás	A HFMSE-skálán elért változás mértéke, a RULM-skálán elért változás, motoros mérőföldkövek, biztonságosság, tolerálhatóság, neurológiai, fiziológiai és növekedési vizsgálatok	Farmakodinamikai mérések
Fontosabb eredmények	Hat hónap után a kezelésben részesülők 71%-a ért el javulást a CHOP-INTEND-skálán a kontroll 3%-hoz képest. A kezelésben részesülők 80%-a nem igényelt állandó (több mint napi 16 óra) lélegeztetést a kontroll 41%-ához képest. A végső elemzésben a kezelésben részesülők 51%-a ért el motoros mérőföldkövet (HINE-2) a kontroll 0%-ához képest.	HFMSE-skálán átlag + 3,9 pont a kezelt csoportban, -1 pont a kontrollcsoportban	Egy kivétellel valamennyi résztvevő fejlődést mutatott a HINE-2 skálán
Vizsgálat állapota	Idő előtt leállították jó eredményei miatt (nem lett volna etikus a placebokarral szemben a folytatás), a SHINE vizsgálat a folytatása	Idő előtt leállították jó eredményei miatt (nem lett volna etikus a placebokarral szemben a folytatás), a SHINE vizsgálat a folytatása	Lezárult, a SHINE vizsgálat a folytatása

dokumentációjának elemzése során a felnőtt betegeknel – akik funkcionális motoros skálákkal monitorozhatóak voltak – statisztikailag szignifikáns javulást talált bizonyos motoros skálákon (HFMSE, RULM), míg a 6MWT stabilizálódást mutatott²⁴. A tüdőfunkció vonatkozásában egyes közlemények bizonyos skálákon mutatott javulást (peak cough flow, Forced Expiratory Volume in 1s [FEV₁]) riportálták, a metaanalízis során pedig stabilizálódást (Forced Vital Capacity [FVC]) találtak. Az esetek zömében csak a lumbáláshoz köthető enyhe mellékhatások jelentkeztek (fejfájás, hátfájás), az esetek 2%-ánál jelentkezett súlyos mellékhatás (húgyúti komplikációk, meningitis, epilepsziás roham).

Egy másik átfogó közlemény 400 publikált tanulmány adatai alapján végzett metaanalízist a 2–3. típusú SMA-betegek (felnőtt, gyermek, járóképes és nem járóképes) nuszinerszenkezelésének eredményeiről, és konzisztens

javulásról számol be a különböző motoros skálákon²⁵. Ezek a tanulmányok ráirányítják a figyelmet, hogy a nuszinerszen hosszabb ideje fennálló betegség esetén is értékes, hatékony és jól tolerálható terápia. A fent említett metaanalízisek mellett több kisebb tanulmányt is közöltek a nuszinerszenkezeléssel kapcsolatos „real-world” tapasztalatokkal²⁶.

Lehetséges mellékhatások

A nuszinerszennel kapcsolatos mellékhatások többnyire a lumbálpunkcióhoz köthetőek (poszt punkciós fejfájás, a liquor szivárgása, többszöri anesztézia, illetve sugárterhelés), a súlyos mellékhatások esélye (például meningitis, a VI. agyideg átmeneti paralyzise) gondos alkalmazás mellett minimális. Az egyéb ASO-knál előforduló mellékhatások (vesetoxicitás, thrombocytopenia) a

nuszinerszennél nem, vagy igen ritkán és enyhe mértékben lépnek fel, biztonságossági profilja kitűnő²⁷. Súlyos gerincdeformitással élő betegeknél gondot okozhat a lumbálpunkció. Ilyenkor alternatíva lehet a ciszternapunkció. Felnőtt betegeknél a két kezelés közötti időszakban hatásgyengülésről („wearing-off effect”) számoltak be, ami elsősorban a magasabb testsúlyú betegekre jellemző²⁸. Ezért fut jelenleg többek között az emelt dóziszú kezelés hatásait elemző DEVOTE vizsgálat.

Szisztémás szövetekre gyakorolt hatás

A nuszinerszennel kapcsolatban felmerül, hogy egy központi idegrendszerbe adott gyógyszernek lehet-e szisztémás szövetekre gyakorolt hatása. A nuszinerszen alapvetően a központi idegrendszerben oszlik el, de kis mennyiségben kijut a szisztémás szövetekbe is. A gerincvelőben a nuszinerszen a legmagasabb koncentrációt a lumbalis régióban éri el, a myelonban caudalis irányban csökken koncentrációja. Feltehetőleg ezzel magyarázható a súlyosabb SMA-s betegeknél a javuló motoros funkciók mellett perzisztáló bulbaris gyengeség²⁹.

A központi idegrendszeri adagolás ellenére, a nuszinerszennek átfogó hatása van a szisztémás szervek működésére is. A CSF-metabolitok mérésén keresztül alátámasztották, hogy a nuszinerszenkezelésben részesülő SMA-s egyéneknek jelentős változások mérhetők az aminosav-anyagcserében. Súlyos típusoknál ezen kívül a glükózetabolizmusban is kedvező változások lépnek fel, míg átmeneti típusnál a zsírsavanyagcsere változását mérték. Feltehetőleg a nuszinerszen a neurotranszmitter-metabolizmusra gyakorolt stimuláló hatásán keresztül közvetlen hatással van az egész neuromuscularis rendszerre, és az ideg-izom szinapszisok funkcionális javítása által közvetetten a máj és a zsírszövet működésére is jótékony hatású³⁰. A szerzők felvetik azt a lehetőséget, hogy a nuszinerszenterápia hatékonyságát aminosavak étrendi kiegészítése útján lehetne fokozni³⁰. A tartós nuszinerszenkezelés hatása az izmokon is mérhető: DTI- (diffusion tensor imaging) technikával az izomrostok számának, hosszúságának és szerkezetének javulását figyelték meg SMA3-betegeken³¹. A légzésfunkciót illetően a legtöbb közlemény stabilizálódásról vagy javulásáról számol be³².

EMA-törzskönyv és hazai hozzáférés

Az EMA-törzskönyv alapján a nuszinerszen bármilyen életkorú 5q-SMA-betegnél alkalmazható, megkötés nélkül²⁰. Magyarországon 2018 áprilisa óta érhető el 18 év alatti SMA-betegek részére, egyedi méltányossági alapon. A felnőtt betegek számára 2021. óta érhető el közfinanszírozottan a gyógyszer. 2023. februári állapot szerint 109, SMA-val élő egyén részesül

nuszinerszenterápiában hazánkban. A hazai nuszinerszenkezelés első két évének tapasztalatairól Szabó és munkatársai számoltak be³³. Közleményükben főleg gyermekekről szerzett tapasztalatokról olvashatunk. A szerzők a kezelt betegek motoros fejlődéséről számolnak be, új biztonságossági aggály nem merült fel a készítménnyel kapcsolatban. A hazai felnőtt SMA-betegek nuszinerszenkezelésével kapcsolatos tapasztalatokat írásos közlemény formájában még nem összegezték, az adatokat a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság 2022. évi Konferenciáján hallhattuk. A nuszinerszen hazai bevezetésével párhuzamosan került sor a hazai SMA-diagnosztikát és -menedzsmentet szabályozó szakmai irányelvek kidolgozására³⁴.

Onaszemnogén abeparvovek (Zolgensma)

Molekuláris mechanizmus és kezelési protokoll

Az onaszemnogén abeparvovek egy adenoasszociált vírus- (AAV9) vektor alapú terápia, ami egyszeri intravénás infúzióval bejuttatva eljut a különböző szövetekbe. Az SMN1-transzgen episzomálisan, azaz a gazdasejt genomjába nem beépülve helyezkedik el a sejtmagban, és ott történik meg az SMN1 fehérje translációja³⁵.

Klinikai vizsgálatok

Az onaszemnogén abeparvovek hatásosságát és biztonságosságát a STRIVE, SPRINT és START klinikai vizsgálatok során vizsgálták. Az EMA a klinikailag SMA1-gyel diagnosztizált betegek, illetve a legfeljebb 3 SMN2 kópiás, biállélikus SMN1 delécióval rendelkező 5q-SMA-betegek számára hagyta jóvá^{12,35}.

Az 1-es fázisú START vizsgálat során 15 szimptomás, két SMN2 kópiával rendelkező csecsemőt kezeltek, három biztonságossági okból FDA-ajánlásra alacsonyabb, szubterápiás dózissal ($6,7 \times 10^{13}$ vektorgenom/ttkg), tizenkettőt terápiás dózissal ($2,0 \times 10^{14}$ vektorgenom/ttkg). A gyermekek fejlődését természetes betegségelefolyással hasonlították össze. A kezelést követő 24. hónapban valamennyi gyermek életben volt, egyikük sem igényelt invazív lélegeztetést. A magasabb dóziszú kezelésben részesülők átlag CHOP-INTEND-eredménye 56,5 volt; minél korábban kapták a kezelést és minél magasabb volt a kezdeti CHOP-INTEND-érték, annál jobb eredményt értek el a magasabb dóziszú kezelésben részesülők. A tanulmányban részt vevő gyermekek közül 13-at további 15 évig terveznek követni. Az 5 éves követési eredmények alapján a 10 gyermek, aki a terápiás dózist kapta, megtartotta az első 24 hónapban elért funkcióit, sőt kettő esetében nuszinerszenkezelés nélkül is megjelent új funkció (állás támasszal)³⁶. A hosszú távú követés interpretációját bonyolítja, hogy három, szuboptimális dóziszú kezelésben

4. táblázat. Az onaszemnogén abeparvovek engedélyztetéséhez vezető klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	STRIVE-US (NCT03306277)	STRIVE-EU (NCT03461289)
A vizsgálat típusa	Fázis III., nyílt követéses, egy dózis, egy kar	Fázis III., nyílt követéses, egy dózis, egy kar
Résztvevők (SMA típus, életkor, SMN2 kópiaszám)	SMA1, SMN2 kópiaszám 1-2, 6 hónál fiatalabb, n = 22	SMA1, SMN2 kópiaszám 1-2, 6 hónál fiatalabb, n = 33
Primer végpont	Eseménymentes túlélés, 18 hónapos életkorra önálló ülés képessége legalább 30 mp-ig	18 hónapos életkorra önálló ülés képessége legalább 10 mp-ig
Szekunder végpont	Eseménymentes túlélés 14 hó után	Eseménymentes túlélés 14 hó után
Fontosabb eredmények	Tizennégy hónapos korban 20 gyermek volt életben, tizennyolc hónapos korig 13 gyermek érte el az önálló ülés képességét 30 mp-ig vagy hosszabban. A leggyakoribb mellékhatás a láz volt, két gyermeknél jelentkezett májtranszaminázszint-emelkedés és egy gyermeknél hydrocephalus	Új mellékhatások nem léptek fel, és valamennyi gyermek fejlődést mutatott a CHOP-INTEND-skálán.
A vizsgálat állapota	Lezárult, nyílt követéses vizsgálat folytatódik	Lezárult, nyílt követéses vizsgálat folytatódik

részesülő gyermek, illetve négy, terápiás dóziszú kezelésben részesülő gyermek fenntartó nuszinerszenkezelésben is részesül. A csecsemők CHOP INTEND-pontszáma nagyon szórt a génterápia beadásakor. Az alacsony CHOP-INTEND-pontszámmal rendelkező gyermekeknél érték el kisebb mértékű javulást. Ez a tény is alátámasztja azt a megfigyelést, hogy a génterápia is akkor hatásos, ha a betegség nagyon korai, illetve lehetőség szerint tünetmentes állapotában alkalmazzuk. Ezt támasztotta alá a SPRINT tanulmány is. A 3-as fázisú STRIVE vizsgálat az onaszemnogén abeparvovek terápiás dózisének ($1,1 \times 10^{14}$ vektor genom/ttkg) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta (4. táblázat).

A SPRINT (NCT03505099) vizsgálat az újszülött-szűrés során diagnosztizált, tünetmentes újszülötteket vizsgálta, a STRONG (NCT03381729) és STEER (NCT05089656) vizsgálatok idősebb, SMA1 és SMA2 típusú betegek esetében vizsgálja az intrathecalis génterápiás kezelés lehetőségét, a SMART (NCT04851873) pedig a génterápia 12 hónapon túl mérhető hatásait 8,5–21 kg testsúlyú SMA1-gyermekeknél²³. Az onaszemnogén abeparvovek engedélyztetéséhez vezető klinikai vizsgálatokat a 4. táblázat foglalja össze²³.

Lehetséges mellékhatások

A génterápia minden esetben alapos előkészítést igényel. Csak akkor alkalmazható, ha az AAV9-ellenes antititer nem magas. Továbbá szteroid-előkezelést igényel, és a génterápiás beavatkozást követően legalább két hó-

napig a kezelő centrum közelében kell tartózkodnia a betegnek, annak érdekében, hogy ha az immunogenitás miatt akut beavatkozásra lenne szükség, az azonnal megtörténhessen. A kezelést követően májenzimszint-emelkedés, thrombocytopenia, myocarditis, ritkán thromboticus microangiopathia jelentkezhet a celluláris és humorális immunválasz következtében³⁷. Ezek kivédésére szteroidkezelést alkalmazunk, a kezelés hossza és dózisa betegre szabottan határozandó meg. Egy jól működő és megfelelő körülményekkel dolgozó kezelő centrum a fenti mellékhatásokat jól tudja kezelni, amennyiben a szülők compliance-e is megfelelő. Ezért nagyon fontos a génterápiás beavatkozás előtt több alkalommal hosszasan egyeztetni a családdal, hogy milyen szövődmények várhatók, és hogy a kezelés után milyen orvos-beteg kapcsolat az ideális. Egy német „real-world” adatot feldolgozó közlemény ajánlása szerint is a génterápiás készítmény hatékony 24 hónap alatti gyermekeknél, azonban a mellékhatások magas aránya miatt szorosan követni kell a kezelt gyermekek állapotát³⁸.

Biztonságossági aggályok

Az onaszemnogén abeparvovek klinikai vizsgálatokban hatékonyan bizonyult az SMA súlyos formáiban, tünetes gyermekeknél és tünetmentes újszülötteknél is, emiatt ez egy értékes kezelési opció. A génterápiás beavatkozás nagyon új eljárás, és jelen formájában elsősorban csecsemők számára ideális, mivel az életkor előrehaladtával csökken a vírus transzfekciós hatékonysága, illetve a ma-

gasabb testúly magasabb vírusvektor dózist tesz szükségessé, ami a készítmény immunogenitását növeli².

A készítmény alkalmazása során néhány esetben történt immunogenitás miatt kialakuló májelégtelenségre és thromboticus microangiopathiára visszavezethető halálos eset³⁵. Ezen incidensek ellenére a génterápia megfelelő tudással és tapasztalattal rendelkező kezelő centrumban biztonságosan tekinthető, hiszen eddig több mint 2000 esetben történt meg ez a típusú kezelés fatális kimenetel nélkül. Mindenesetre a súlyos mellékhatások megelőzésére Németországban „Rote Hand Brief”-et adtak ki, az USA-ban pedig „black box warning” került az onaszemnogén abeparvovex beteg tájékoztatójába.

A fentiek alapján vetődik föl a kérdés, hogy egy génterápiás beavatkozást követően vajon van-e létjogosultsága az SMN2-expressziót fokozó terápiák alkalmazásának, mert a génterápia már önmagában megemeli az SMN fehérje mennyiségét. Ehhez képest is rendszeresen tovább emelni a fehérjeszintet az SMN2 gén aktiválásával jelenleg még előre nem látható negatív következményekkel járhat. Arra a kérdésre, hogy a génterápia nem ideális hatását követően van-e haszna a másik két, SMN-szintet növelő kezelésnek, jelenleg a RESPOND vizsgálat keres választ, ugyanis a korábban génterápiában részesült gyermekek nuszinerszenkezelésének hatásosságát vizsgálja.

Szisztémás szövetekre gyakorolt hatás

A génterápiás készítmény szisztémásan, azonban nem egyenletesen oszlik el a szervezetben. Posztmortem vizsgálatokban a transzgen expressziója 1,49–2,65 vektor genom/gazdasejt volt gerincvelői motorneuronokban, 1,1–3,3 vektor genom/gazdasejt különböző izomszövetekben, és 399,25 vektor genom/gazdasejt a májban³⁹. Az erőteljes dúsulás a májban potenciálisan növeli a neoplázia esélyét⁴⁰. A szisztémás kezelés ellenére is, szimptomásan megkezdett kezeléskor maradnak szisztémás tünetek, így légzéztámogatást és gasztrosztomiát is igényelhetnek a kezelt gyermekek¹².

Nyitott kérdés, hogy az SMN1-et expresszáló sejtekben mennyire hosszú a bevitt transzgen élettartama, valóban kitart-e egy életen át. Az is kérdéses, hogy az esetleges túlexpresszió nem okoz-e mellékhatásokat⁴¹. Jól ismert, hogy az SMN túlzott kifejeződése (például olyan egyéneknél, akiknél az SMN2 gén gékonverzió révén SMN1-gyé alakul, és így 3-4 SMN1 kópiájuk van) toxikus lehet a motoneuronokra⁴², és ez nemcsak a központi idegrendszerben, de a szisztémás szövetekben is okozhat problémát. Az SMA egyik egérmódeljében az AAV-vektorral bevitt SMN1 rövid távon a motoros funkciók javulásához, a fenotípus megmentéséhez vezetett, azonban később a proprioceptív neuronok pusztulásához és funkcióvesztéshez. Szintén egereken végzett kísérlet adatai alapján intravénásan, illetve közvetlenül a központi idegrendszerbe juttatva más-más mechanizmussal

mentette meg a kezelt állatok fenotípusát a génterápiás készítmény⁴³.

EMA-törzskönyv és hazai hozzáférés

Hazánkban 2022 novemberéig 34 beteg részesült onaszemnogén abeparvovexkezelésben, közülük számos külföldi állampolgár. A kezdeti hazai tapasztalatokról két magyar nyelvű cikkben számoltak be a génterápiás munkacsoport tagjai^{44, 45}. Az első publikáció az első három, génterápiával kezelt gyermekkel kapcsolatos tapasztalatokról számol be⁴⁵. Mindhárom gyermek nuszinerszenkezelésben részesült a génterápiát megelőzően. A nuszinerszenkezelés és a komplex gondozás segítségével mozgásfejlődésük elindult. A génterápiás készítményt tehát nem a betegség korai stádiumában kapták meg, valamennyi beteg életkora közelítette a USA-törzskönyv által meghatározott maximális két éves kort. Mindhárom gyermeknél tapasztaltak átmeneti thrombocytopeniát, a májenzim- és a troponinszint emelkedését. Egy gyermeknél elhúzódó szteroidkezelés volt szükséges, de mindhárom gyermek állapota rendeződött, mozgásfejlődésük az egyéves követés után egyértelműen pozitív volt. 2023. februárig összesen hét gyermek részesült génterápia-kezelésben a Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekklinikáján (Szabó Léna szóbeli közlése), és 27 (köztük 13 külföldi) gyermek (3 hó – 34 hó életkor) a Bethesda Gyermekkorházban (Mikos Borbála szóbeli közlése). 2023. év elején az újszülöttkori szűrőprogramban kiszűrt első tünetmentes baba kezelése is megtörtént már egy hónapos kora előtt (Molnár Mária Judit személyes közlése).

Riszdiplám (Evrysdi)

Molekuláris mechanizmus és kezelési protokoll

A riszdiplám az első szájon át szedhető SMA betegségmódosító terápia, egy kismolekula, ami a nuszinerszenhez hasonlóan az SMN2 pre-mRNS splicing mechanizmusának módosítása révén növeli a normálhosszúságú SMN-fehérje szintjét⁴⁶. A riszdiplám két helyen köt az SMN2 pre-mRNS 7-es exonjához: az ESE2 régióhoz és az 5' splice helyhez (5'ss). Az 5'ss-hez kötődés az U1 snRNS (ez a kis RNS-molekula a spliceosoma-komplex része) kötődését fokozza, míg az ESE2-höz való kötés a hnRNP G (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein G) diszlokációjához vezet, ami az U1 snRNP- (U1 small nuclear ribonucleoprotein) komplex kötődését teszi lehetővé. Mindezek a változások a 7-es exon inklúziójához és normálhosszúságú SMN2 mRNS (és ezáltal SMN fehérje) termelődéséhez vezetnek. A riszdiplám napi rendszerességgel szedendő, dózisa testsúly- és életkorfüggő: 0,2 mg/ttkg két hónap és két év között, két év feletti és 20 kg-nál kisebb súlyú betegek részére 0,25 mg/ttkg, 20 kg

testsúly felett pedig – az off-target hatások mérséklésére – egységesen 5 mg. A rizsdiplám a kezelés megkezdését követően 7–14 nap alatt éri el a steady-state plazmakoncentrációt. Elsősorban flavin monooxigenázokon és P450 citokrómokon keresztül metabolizálódik⁴⁷.

Klinikai vizsgálatok

A rizsdiplám hatásosságát és biztonságosságát a FIREFISH, SUNFISH, RAINBOWFISH (NCT03779334) és JEWELFISH (NCT03032172) tanulmányok vizsgálják²³. A gyógyszer engedélyezéséhez a FIREFISH és SUNFISH adatait használták. A FIREFISH és a SUNFISH vizsgálatok alanyai szimptomás SMA-s egyének. A JEWELFISH olyan 6 hónaposnál idősebb SMA-s egyéneket vizsgál, akik már részesültek valamilyen terápiában, a RAINBOWFISH pedig a preszimptomás, hat hetesnél fiatalabb, SMA genetikai diagnózissal rendelkező csecsemők kezelése során gyűjtött tapasztalatokat elemzi.

Az egyéb SMA betegségmódosító kezeléseket követő rizsdiplámhatást elemző JEWELFISH (173 fő) vizsgálatban 12 hónap után a résztvevők állapota stabil volt. A preszimptomás újszülötteket vizsgáló RAINBOWFISH vizsgálat még folyamatban van, köztes elemzés szerint öt kisgyermek töltött legalább 12 hónapot a kezelésen, közülük négyen érték el a maximális HINE-2 pontszámot (26 pont), egyikük két SMN2 kópiás. Az ötödik (két SMN2 kópiás) gyermek 23 pontot ért el, és segítséggel állni képes. Közel maximum CHOP-INTEND-pontszámot érték el (>60 [n = 4], 58 [n = 1]), és mindegyikük szájon át táplálkozik⁴⁸. A rizsdiplám engedélyeztetéséhez vezető klinikai vizsgálatokat az **5. táblázat** foglalja össze²³.

„Real-world” adatok

Az első rövid távú követési idővel rendelkező korai hozzáférésprogramból származó „real-world” adatokat nemrégiben publikálták. Az eddigi eredmények alapján a kezelőorvosok úgy találják, hogy a rizsdiplám értékes kezelési opció azon betegek számára, akiknél sem a gén-terápia, sem a nuszinerszen kezelés risk/benefit aránya nem volt ideális, vagy akiknél a nuszinerszenkezelés nem volt hatásos⁴⁹.

Lehetséges mellékhatások

A rizsdiplám klinikai vizsgálatokban megfigyelt gyakoribb (esetek 10%-a) mellékhatása a láz, hasmenés és kiütések, kevésbé gyakori a szájnyálkahártya-ulceráció, a húgyúti fertőzés és az ízületi fájdalom. Az 1-es típusú betegeknél pneumóniát is megfigyeltek a vizsgálatok alatt. A rizsdiplám a klinikai vizsgálatok során nem okozott olyan súlyos mellékhatásokat, amelyek a kezelés megszakításához vezettek volna⁴⁷.

Biztonságossági aggályok

Hosszú távon óvatosságra inti a kezelőorvosokat az a tény, hogy a molekula az SMN2 alternatív splicingja mellett néhány egyéb gén alternatív splicingját is befolyásolja, például sejtciklus-szabályozókat, amilyen a forkhead box protein M1 (FOXO1) és a MAP Kinase Activating Death Domain (MADD). Karcinogenitási tanulmányok jelenleg folynak. A rizsdiplám a MATE- (multidrug and toxin extrusion) szubsztrát gyógyszerekkel interakcióba léphet. Ez azért lényeges, mert nem ritka az SMA-betegek között például a metformin és a famotidin (amik MATE-szubsztrátok) szedése. MATE-szubsztrát szedése esetén annak dózisa módosítandó⁴⁷.

Szisztémás szövetekre gyakorolt hatás

A rizsdiplám átjut a vér-agy gáton, így eloszlik a periférián és a központi idegrendszerben, ami jó hatással lehet a légzési és bulbaris funkcióra, valamint a perifériás szervek állapotára. Poirier és munkatársai⁵⁰ egyértelműen igazolni tudták a perifériás szervekben a fokozott SMN-expressziót. Ennek a perifériás tünetekre gyakorolt hatásáról a jelenleg futó „real-world” adatok elemzése számol majd be.

EMA-törzskönyv és hazai hozzáférés

Az EMA 2 hónapos életkor fölött valamennyi SMA-típusban korlátozás nélkül engedélyezte a gyógyszert⁴⁷. Hazánkban koraihozzáférés program „early access program” keretein belül 34 beteget (2023. februári állapot), NEAK-finanszírozással egy beteget kezelnek a gyógyszerrel (Molnár MJ szóbeli közlése). A hazai kezeléseket „real world” eredményeiről a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság 2022. évi konferenciáján hallhattunk.

Összehasonlítható-e a három SMN-t célzó terápia a klinikai vizsgálatok és a „real-world” adatok alapján?

Egy nemrég megjelent metaanalízisben arra keresték a választ, hogy az eddig megjelent tudományos cikkek alapján milyen az egyes terápiák hatásossága egymással összehasonlítva⁵¹. Elemzésük nem tartalmazott adatot a rizsdiplámról, mert nem találtak olyan közép- és hosszú távú „real-world” közleményt, ami az általuk megszabott kritériumoknak megfelelt volna. Megállapították, hogy az általuk elemzett mindkét terápia, azaz a nuszinerszen és az onszemnogén abeparvovek, illetve ezek kombinációja az 1-es típusú SMA-betegek motoros fejlődését eredményezte. A pulmonológiai, gasztroenterológiai és életminőségi paraméterek nagyon hiányosan voltak fel-

5. táblázat. A riszdiplám engedélyztetéséhez vezető klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	FIREFISH Part 1 NCT02913482	FIREFISH Part 2 NCT02913482	SUNFISH Part 1 NCT02908685	SUNFISH Part 2 NCT02908685
A vizsgálat típusa	Fázis II/III., dózis kereső	Fázis II/III.	Fázis II/III., dózis kereső	Fázis III., dupla vak, randomizált, placebo-kontrollált (12 hónapot követően valamennyi résztvevő a kezelésre kerül)
Résztvevők (SMA típus, életkor, SMN2 kópiaszám)	1–7 hónapos, szimptomás, 2 SMN2 kópiás SMA1-betegek, n = 21	1–7 hónapos, szimptomás, 2 SMN2 kópiás SMA1-betegek, n = 41	2–25 éves, szimptomás, nem járóképes SMA2 és 3 típusú betegek, n = 51	2–25 éves, szimptomás, nem járóképes SMA2 és 3 típusú betegek, n = 180
Primer végpont	Biztonságosság, tolerálhatóság Dózisoptimalizálás Farmakokinetika-farmakodinamika	Önálló ülés képessége 12 hó után	Biztonságosság, tolerálhatóság Dózisoptimalizálás	MFM-32 skálán mért változás 12 hó után
Szekunder végpont	Mellékhatások és súlyos mellékhatások aránya	Résztvevők %-a, akik több, mint 40 pontot érnek el a CHOP-INTEND-skálán Önálló ülés képessége több mint 5 mp-ig Több mint 4 pontos javulás a CHOP-INTEND- és HINE-2-skálán Halálozásig vagy tartós lélegeztetésig eltelt idő	Mellékhatások és súlyos mellékhatások aránya	Változások a RULM-, MFM-32- és HFMSE-skálákon Több mint 3 pont javulás az MFM-32-skálán Farmakokinetika-farmakodinamika
Fontosabb eredmények	A magas dózisú csoportban négy héttel a kezelés kezdete után 2,1-szeresére emelkedett a vérben az SMN fehérje szintje. 12 hónap után a betegek 41%-a tudott önállóan ülni 5 mp-nél hosszabban. Négy kisgyermek elhunyt légúti komplikációk miatt	12 hónap kezelés után a betegek 29%-a, 24 hó után 61%-a tudott 5 mp-nél hosszabban önállóan ülni, 41% legalább 30 mp-ig 12 és 24 hó után is 90%-nál következett be legalább 4 pont javulás a CHOP-INTEND-skálán 12 hó után 78%, 24 hó után 85% mutatott javulást a HINE-2-skálán 24 hó után 83% maradt eseménymentes (esemény: halál vagy több mint napi 16 óra lélegeztetés), és 85% őrizte meg az önálló éves képességét	Mellékhatásként láz, hasmenés, kiütés, húgyúti fertőzés, ízületi fájdalmak és tüdőgyulladás jelentkeztek	12 és 24 hónap után is mérhető javulás következett be az MFM-32 és RULM motoros skálákon, elsősorban az 5 év alatti korosztálynál, mérsékelt javulást észleltek a 6–17 éves korosztálynál, míg a 18 év feletti előrehaladottabb állapotú korosztálynál a betegek állapotának stabilizálódását figyelték meg.
A vizsgálat állapota	Lezárult	Kezdeti része lezárult, jelenleg nyílt követéses vizsgálatként folytatódik	Lezárult	Kezdeti része lezárult, jelenleg nyílt követéses vizsgálatként folytatódik

6. táblázat. A NURTURE (NCT02386553) és a SPR1NT (NCT03505099) tanulmányok összehasonlítása táblázatosan

	2 SMN2 kópiás gyermekek		3 SMN2 kópiás gyermekek	
NURTURE (nuszinerszen) medián követési idő 2,9 év	Elérte	WHO 1–99 percentilis időablakon belül érte el	Elérte	WHO 1–99 percentilis időablakon belül érte el
Önállóan ül	15/15 (100%)	11/15 (73%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)
Önállóan jár	12/15 (87%)	6/15 (40%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)
SPR1NT (onaszemnogén) medián követési idő 18, illetve 24 hó				
Önállóan ül	14/14 (100%)	11/14 (79%)	14/15 (93%)	N/M
Önállóan jár	10/14 (71%)	6/14 (43%)	14/15 (93%)	11/15 (73%)

tüntetve a közleményekben. A szerzők arra jutottak, hogy a tanulmányok sokfélesége és a sok hiányzó adat miatt nem lehet összehasonlítani a terápiákat, annyi azonban bizonyos, hogy a betegség természetes lefolyásához képest igen eltérő, biztató eredményt nyújt mindkét elemzett kezelés⁵¹.

Más összehasonlító tanulmányok a klinikai vizsgálatok eredményeit próbálták összehasonlítani az eseménymentesség, a túlélés és a motoros funkciójavulás vonatkozásában. Azonban mivel a vizsgálatokba bevont egyének jellegzetességei és az elsődleges végpontok nem voltak teljesen átfedőek, nem lehet biztonságos következtetéseket levonni ezekből az összehasonlításokból^{52, 53}.

A **6. táblázatban** a nuszinerszen és az onaszemnogén abeparvovex preszimptomás gyermekeken végzett klinikai vizsgálatait összegeztük olyan paraméterek alapján, melyeket mindkét készítmény használata során mértek²³. A táblázat adatai jól szemléltetik a két készítmény segítségével elért igen hasonló eredményeket.

Az eddig rendelkezésre álló adatok alapján azt lehet állítani, hogy mindhárom SMN-t célzó terápia hatékony, és nem lehet egyértelmű „rangsortrendet” felállítani a hatékonyságukban. Ehelyett minden betegnél egyénileg kell mérlegelni, hogy az életkora, betegségstádiuma, várható prognózisa, preferenciái és a kezelő központ lehetőségei, tapasztalatai alapján melyik a legalkalmasabb gyógyszer az adott esetben (**7. és 8. táblázat**)⁵⁴. Az bizonyos, hogy a preszimptomás vagy a nagyon korai stádiumban való kezeléssel érhető el a legmagasabb terápiás siker. Ezért a jelenlegi ajánlás szerint fontosabb az, hogy az adott beteg a lehető leghamarabb megkezdje a terápiát, mint az, hogy pontosan melyik terápiát választja⁵⁵.

Kiemelten fontos a kezelt SMA-val élő egyének hosszú távú nyomonkövetése és standardizált adatok gyűjtése, mivel csak így lehet megválaszolni a jövőben olyan nyitott kérdéseket, mint például hogy mennyire tartós a betegek állapotának és a megszerzett motoros képességeknek a stabilizálása, várható-e hosszú távon is fejlődés stb.⁵¹. A „real-world” adatok folyamatos nyomon

követésében kiemelt szerepe van a betegregisztereknek. Ilyen például a SMARtCARE platform⁵⁶, aminek segítségével Németországban, Ausztriában és Svájcban gyűjtik a betegadatokat. Célja, hogy általa jobban megértsék a betegség lefolyását a terápiák mellett, illetve, hogy az adatok alapján folyamatosan módosítani, javítani lehessen a gondozási irányelveket. Minden ország saját maga is gyűjti a kezelés során megfigyelt klinikai állapotleírásokat, laboratóriumi adatokat. Sajnos a nagyon súlyosan mozgáskorlátozott betegek állapotának követésére nem áll rendelkezésre objektíven monitorozható jellemző, és nincsen olyan validált kérdőív sem, ami a betegek által riportált éleminőség-változókat tudná követni.

Összefoglalva elmondható, hogy körültekintően alkalmazva mindhárom terápia hatásos. Biztonságossági profiljuk eltér, a hosszú távú biztonságosságról még nem lehet egyértelmű véleményt alkotni egyik terápia esetében sem. Mindhárom terápia akkor a leghatásosabb, ha tünetmentes állapotban vagy nagyon korai stádiumban alkalmazzák. Ha csecsemők esetében génterápia mellett dönt a kezelőorvos és a család, és a kezelés a magas AAV-antitesttiter vagy a gyermek állapota miatt nem kezdhető el azonnal, akkor a génterápiás kezelés megkezdéséig átmeneti terápia indítandó (két hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében ez csak a nuszinerszen lehet).

2023 februári állapot szerint a legtöbb SMA-beteg (n = 109) nuszinerszenkezelést kap Magyarországon, emelkedik a száma a később törzskönyvezett génterápiával kezelt betegeknek is (n = 34). A 2021-ben törzskönyvezett rizsdiplámat koraihozzáférés-programban kapja 34, közfinanszírozottan egy kis beteg.

A komplex gondozás és a személyre szabott orvoslás fontossága és lehetőségei

A megfelelő terápia megválasztásán túl is kiemelt cél minden egyes érintettet egyénileg, testreszabottan kezel-

7. táblázat. A három SMN-t célzó terápia jellemzői, előnyei, korlátai ^{20, 35, 47}

	Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
Célcsoport	Minden korosztály és típus	1–3 SMN2 kópiások, súly- és korhatár (21 kg, 2 év)	2 hónap feletti, minden típus
A bejuttatás módja	Intrathecalis	Intravénás	Orális
A kezelés gyakorisága	Négy feltöltő adagot követően négy havonta	Egyszeri kezelés (több hetes előkészítést és utókezelést igényel)	Naponta
Eloszlás	Gerincvelői folyadékban, kis mértékben kijut a szisztémás szövetekbe is	Testszerte, erősen dúsul a májban	Testszerte egyenletesen
Immunogenitás	Nem immunogén, gyulladásos választ nem idéz elő	Immunogén, ezért szteroidkezelés szükséges az előkészítés során és a terápia alkalmazását követően is a mellékhatások (májenzim-szint-emelkedés, thrombocytopenia, thromboticus microangiopathia és cardialis érintettség) csökkentésére.	Nincs adat
Off-target hatás	Specifikus	Specifikus. Az AAV-vektorok ritkán integrálódhatnak a gazdasejt genomjába, a mutagenitási kockázat azonban igen csekély.	Számos gén expresszióját megváltoztatja, többek között sejtciklus-szabályozókat is.
Gyógyszerinterakciók	Nincs. (Lebomlása nem a máj enzimeinek segítségével, hanem exonukleázok útján történik).	A szteroidkezelés során élő oltóanyaggal (például varicella, MMR) való immunizálás kontraindikált.	MATE-szubsztrátokkal interakcióba léphet (például metformin, famotidin), azok dózisa riszdiplámszedés mellett módosítandó.
Nem, vagy korlátozásokkal alkalmazható	Súlyos kyphoscoliosis esetén neheztelt vagy lehetetlen beadás (a ciszternapunkció vagy az intrathecalis port alternatív megoldás, de a kockázat nagyobb).	Nem ép májfunkció esetén (emelkedett májenzimértékek) különösen magas a májelégtelenség veszélye. A biztonságos felső életkori és súlybeli határban nincs kon-szenzus.	Embryofoetalis toxicitása lehet, terhesség alatt nem alkalmazható. 2 hónap alatti életkor.
Mellékhatások	Intrathecalis beadással kapcsolatos mellékhatások (például meningitis, bevérzés, radicularis fájdalom), kisgyermeknél altatást igényelhet, komplikált gerincű felnőtt betegeknek a gyakori CT követ-keztében sugárterhelés. Gyerekeknél hydrocephalus kialakulásáról riportáltak.	Intravénás beadást követően hányás, rosszullét, májenzimek és troponinszint emelkedése, thrombocytopenia, thromboticus microangiopathia, ami hónapokig elhúzódhat.	A spermiumokra toxikus. A sejtciklusszabályozó fehér-jekre is hatással lehet, hosszú távú karcinogenitási veszélye ma még nem ismert pontosan. Hasmenést, pneumóniát okozhat az esetek 10%-ában, ritkán a GI traktus ulcerációját okozhatja.
Egyéb megfontolások	Kedvező mellékhatásprofil. Nem igényel hosszas előkés-zítést, a diagnózist követően azonnal megkezdhető, koagulációs paramétereket ajánlott közvetlenül az injekció beadása előtt ellenőrizni.	Néhány hetes előkészítést igényel. 50 mg/ml anti-AAV9-antitesttiter felett a terápia időpontja csúsztatandó, amíg a titer nem csökken le.	A GI mellékhatások, a pneumonia veszélye, felnőtt betegeknek a spermiumokra gyakorolt toxicitás és embryofoetalis toxicitás miatt szoros követés szükséges.

7. táblázat. Folytatás az előző oldalról

	Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
Egyéb megfontolások	Könnyen felfüggeszthető. A myelonban caudalis irányban csökken a koncentrációja, így az agytörzset kisebb mennyiségben éri el. Testsúlytól és életkortól függetlenül azonos dózist kap minden beteg, mivel az idegsejtek száma nem nő az életkorral, és a gerincvelői folyadékban jól elérhető a neuronok számára a készítmény.	A mellékhatások optimális kezelése miatt olyan kezelő centrum javasolt csak a génterápa beadására, amelyik szakmailag felkészült az akut állapotok kezelésére. Nem ismert, hogy meddig tart a hatás. Nem függeszthető fel a terápia. A mellékhatások súlyossága általában összefügg a kezelt gyermek életkorával és testsúlyával. A súlyos, potenciálisan életveszélyes mellékhatások miatt az Egyesült Királyságban ideiglenesen felfüggesztették a 12 hónaposnál idősebb gyermekek Zolgensma-kezelését.	Terápia megkezdése előtt ajánlott májfunkció vizsgálata. Könnyen felfüggeszthető. A testsúlytól és az életkortól függ a dózis (2 hó – 2 év 0,2 mg/ttkg, 2 év felett 0,25 mg/ttkg), de 20 kg testsúly felett azonos, 5 mg dózist kap minden beteg.

8. táblázat. Terápiaszpecifikus gondozási feladatok a terápia megkezdése előtt és során^{20, 35, 47}

Nuszinerszen	Onaszemnogén abeparvovek	Riszdiplám
A vérkép, különösen a véralvadási paraméterek vizsgálata. Gyógyszer beadása előtti éhezés során hypokalaemia, hypoglykaemia, hyperketoticus állapot megelőzése, szoros monitorozása. Intrathecalis beadást követően posztpunkciós panaszokra utaló jelek nyomon követése. Hosszú távon hydrocephalusra utaló jelek nyomon követése.	Kiemelten fontos a család tájékoztatása a génterápiás eljárással kapcsolatos lehetséges komplikációkról és a compliance fontosságáról. A gyógyszer beadása előtt AAV9-antitesttiter vizsgálata. A gyógyszer beadása előtt részletes laborvizsgálatok. A gyógyszer intravénás beadása előtt és azt követően is szteroidterápia szükséges. Beadást követően rendszeres laborvizsgálatok, különös tekintettel a thrombocytaszámra, a májenzimértékekre és a troponinszintre. A védőoltások optimális időzítése. Kiemelten fontos, hogy a beteg a kezelőcentrum közelében tartózkodjon, és a centrum szorosan kövesse állapotát.	A terápia megkezdése előtt laborvizsgálatok, máj- és vesefunkció vizsgálata. Nemzőképes férfiaknál spermiumkrioprezerválás a kezelés megkezdése előtt. Hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása. Nőknél terhesség kizárása a kezelés megkezdése előtt. A terápia alkalmazása során esetleges GI mellékhatások követése és kezelése. A beteg által szedett MATE-szubsztrát gyógyszerek dózisának esetleges módosítása. A szoptatást kerülni kell a gyógyszer alkalmazása során. Retinára toxikus gyógyszerek együttes adása fokozott figyelemmel ajánlott.

ni, gondozni. Ennek alapeleme a komplex gondozás^{34, 57-60} (**9. táblázat**). Kiemelten fontos felhívni a figyelmet arra, hogy még preszimptomásan terápiát kezdőknél is szükség van/lehet az itt felsorolt gondozási elemek egy részére a megfelelő terápiás hatás eléréséhez.

A komplex kezelés kapcsán meg kell jegyezni azt is, hogy a proaktív kiegészítő gondozás, különösen a nem invazív légzéztámogatás és a mesterséges táplálás, már

az SMN-t célzó kezelések előtt is igen nagy mértékben javította az SMA-val élők prognózisát. Ahogyan *iff. John Bach*, az SMA-val élők nem invazív légzéztámogatásának úttörője saját betegein meggyőzően demonstrálta⁶¹, súlyos SMA-val élők az SMN-t célzó kezelések kora előtt is megérhették a felnőttkort, sőt, egyetemi tanulmányokat is folytathattak. Bach eredményei egyben látványosan ráirányítják a figyelmünket arra, hogy megfelelő komplex

9. táblázat. *A komplex gondozás részei*^{34, 57, 58}

Terápiás terület	Terápia részei, célja	Egyéb megjegyzés
Komplex fizioterápia	A fokozatosság elve mentén végzett erősítés (azaz kisebb terhelést jelentő gyakorlatok nagy mértékben, nagy megterhelést jelentő gyakorlatok kisebb arányban). Aktív, vezetett aktív és passzív nyújtás. Lágyrész-technikák. Korrekt pozicionálás rendszeres átmozgatóssal, nyújtással – azaz a fizioterápia nem egy-egy alkalomra korlátozódó, hanem egész napon át tartó tevékenység.	Számos remek videófelvétellel támogatott anyag érhető el ⁶⁰ . Gyakori hiba a fizioterápia terén a túlerőltetés, az ízületek, csontok túlterhelése. A motoros mérőföldkövek elérésének egyoldalú erőltetése helyett a hangsúlyt a funkcionalításra, a kényelemre, az ízületek mobilitására és a konzervatív állapotmegőrzésre, állapotjavításra kell helyezni (például ülő egyéneknél kiemelten fontos a váll állapota, a csípő kényelmes helyzete, a megfelelő pozicionálás a kerekesszékekben, a kezekkel való megfelelő manipuláció képessége).
Ortopédiai ellátás, rehabilitáció	A gerinc és a csípő állapotának folyamatos követése (a scoliosis és a csípődysplasia univerzálisnak tekinthető). Kontraktúrák rendszeresen ellenőrzése. Egyénre szabott ortézisek (például alsó végtagi ortézisek, fűző, ülőkorzett) használata. Mobilitást segítő eszközök megfelelő alkalmazása (például aktív kerekesszék, elektromos kerekesszék, dinamikus állító, rollátor).	Gyakran hangoztatott állítás, hogy izombetegeknél folyamatos progresszióra kell számítani, és ezt csupán lassítani lehet. Kezelt SMA-betegeknél ez ebben a formában nem teljesen helytálló. Az izomerő növekedésével párhuzamosan konzervatív módszerekkel tág tere van a korrekciónak is. Az otthon adaptációja (például fürdőszobai emelő, adaptált ágy) az ortopédiai/rehabilitációs gondozás fontos része.
Pulmonológiai gondozás, mellkas-fizioterápia	Elsősorban SMA1 és 2, nem ülő és ülő egyéneknél fontos. Proaktív, megelőző jellegű nem invazív légzés-terápia elsősorban SMA1-egyéneknél, SMA2-betegeknél tünetek esetén. Asszisztált köhögés és sóhaj köhöggetőkészülék segítségével. Váladékeltávolítás mechanikai és pozicionáló módszerekkel, célirányos légzőgyakorlatok.	Invazívan lélegeztetett SMA-val élő egyéneknél is kiemelt szerep jut a mellkas-fizioterápiának. Kezelt betegeknél több példa ismert arra, hogy az invazív lélegeztetésről vissza tudtak térni a nem invazív lélegeztetésre. Akut betegség során és perioperatív időszakban kiemelten fontos.
Akut ellátás	SMA-specifikus gondozás akut betegség esetén (különösen például akut súlyos légúti betegség esetén lélegeztetési paraméterek állítása, sürgősségi műtét esetén SMA-specifikus aneszteziológiai megfontolások, hypokalaemia, hypoglykaemia, hyperketotikus állapot megelőzése/szoros követése).	A pontos akut gondozási teendők terve része kell(ene) legyen minden gondozott SMA-s beteg gondozási tervének (azaz kórházi ellátást igénylő akut betegség esetén pontosan kihez lehet fordulni 7/24).
Gasztroenterológiai és komplex anyagcsere-gondozás	A reflux proaktív (fizikális, gyógyszeres, esetleg műtéti) kezelése. A motilitási problémák, konstipáció, felszívódási zavar proaktív megközelítése. A D-vitamin-szint, illetve egyéb vitaminok és nyomelemek plazmaszintjének rendszeres ellenőrzése kiemelten fontos. Szükség esetén gasztrosztómia (ennek időzítéséről jelenleg nincs konszenzus, egyénileg kell megállapítani). Személyre szabott étrend. A csontsűrűség rendszeres ellenőrzése, az étrend és a fizioterápia megfelelő módosítása az eredmények függvényében. Esetleges anyagcsere-problémákra utaló jelek rendszeres ellenőrzése (kiemelten zsírsav-anyagcsere-elégtelenségek, diabetes). Máj és vese állapotának szoros követése.	Pontos irányelvek nem állnak rendelkezésre sem az étrendet, sem az étrendi kiegészítőket illetően. Az eltérő típusú és állapotú betegek szükségletei nagyon eltérőek. Étrendi kiegészítőket gyakran használnak a betegek például a mitokondriumok működésének, a zsírsav-anyagcsere, az izmoknak, csontoknak a támogatására (például Q10, karnitin, aminosavak, magnézium-, kalciumkiegészítés), de a pontos ajánlások ezek használatáról még hiányoznak. Általában javasolt az antioxidánsokban dús, alacsony zsír-, magas (összetett!) szénhidrát-, normál fehérjetartalmú étrend. Gyengébb SMA-egyéneknél elterjedt az aminosav-alapú étrend, az irányelvek azonban hiányoznak.

9. táblázat. Folytatás az előző oldalról

Terápiás terület	Terápia részei, célja	Egyéb megjegyzés
Fogászati ellátás	Proaktív megelőző gondozás, fel kell hívni a figyelmet a megfelelő szájhigiénéiára (mivel ennek megőrzése nehezített az egészségesekhez képest). A szájhigiénia biztosítására számos lehetőség van csökkent izomtónusú egyének számára is: például elektromos fogkefe, fluoridtartalmú fogkrém váladékszívó használata mellett, fogtisztító kendő, fogmosás utáni gélek, folyadékok.	Különösen nyelési nehezítettségénél a szájbán pangó étel könnyen vezethet fogászati problémákhoz. A gyenge izomtónus miatt nyitott szájjal alvóknál a szájlégzés szintén kedvez a plakk kialakulásának. Állkapocs-fizioterápia is elősegítheti a fogápolási teendők megfelelő kivitelezését.
Nyelés- és beszédterápia	Céltzott arc- és állkapocs- fizioterápia (bazális stimuláció, masszázs, aktív gyakorlatok). Az állkapocsmobilitás megőrzésére, fejlesztésére eszközzel támogatott lehetőség is van. Logopédia (szükség esetén asszisztív technológia). Evésterápia.	A konzervatív lehetőségek, különösen a fizioterápia használata egyre inkább előtérbe kerül.
Intellektuális és mentális fejlesztés, gondozás	Az SMA-val élők ép értelműek, sőt tapasztalat szerint általában a szülők IQ-ja alapján várhatóan intelligensebbek is, de szem előtt kell tartani, hogy az eltérő fizikai képességek miatt sok inger kevésbé hozzáférhető SMA-val élők számára, így bizonyos területeket, például a térérzékelést adott esetben célirányosan fejleszteni kell.	Jelenleg a kezelt SMA-val élők intézményes, azaz óvodai, iskolai ellátására nincsen felkészülve a társadalom, nagy nehézségek árán egyénileg oldják meg a családok, akár az integráló, akár a szegregáló, akár az egyéni/otthoni oktatási-nevelési formát választják.
Pszichés támogatás	Egyéni igény szerint, a diagnózis közlésével párhuzamosan mindig fontos, különösen SMA1 diagnózisnál.	A családtagok, kiemelten az egészséges testvérek támogatása is fontos.
Palliatív gondozás	Kezelt, fejlődő egyéneknél is fontos, nem egyenlő az életvégi ellátással, hanem az egyén komfortérzetének fokozását szolgálja.	A kizárólagos palliatív gondozás nagyon rossz prognózisú SMA (1 SMN2 kópia) mellett még mindig választható.
Genetikai diagnosztika és tanácsadás	A genetikai teszt az elsővonalbeli diagnosztikai eszköz, amikor SMA gyanúja merül fel; izombiopszia vagy EMG nem kell, hogy megelőzze ezt. Az esetek 3-4%-ában pontmutáció, körülbelül 2%-ában <i>de novo</i> mutáció áll a betegség hátterében. A pontmutációt a teljes SMN1 gén szekvenálásával lehet azonosítani.	Jelenleg hazánkban az újszülöttszűrésnél és a szimptomás diagnosztikánál is Real Time PCR és MLPA (multiplex-ligation dependent probe amplification) módszert használnak. Az újszülöttszűrés során használt módszerrel a pontmutációval rendelkező betegek nem azonosíthatók.

kiegészítő gondozás nélkül az SMN-t célzó terápiák sem lehetnek hatékonyak. E tény szintén megnehezíti az egyes terápiák összehasonlítását, hiszen amikor egy adott betegnél jól működik egy adott terápia, az nemcsak az SMN-t célzó gyógyszer, hanem a gyógyszeres és kiegészítő gondozás együttes eredménye. Az utóbbi pedig óriási eltéréseket mutat kezelőcentrumok és egyének szintjén is.

Kitekintés a jövőbe

Singh⁶² arra hívja fel a figyelmet, hogy az SMA-betegség széles spektruma és a jelenleg elérhető terápiák korlátai miatt sürgős szükség van további terápiák fejlesztésére, illetve a jelenlegi terápiák tökéletesítésére. Az AAV gén-

terápia tökéletesíthető a vektorok egy új generációjával. Az ASO technológia terén preklinikai kísérleteknek köszönhetően tudjuk, hogy még hatékonyabb és specifikusabb oligókat is ki lehet fejleszteni⁶³, illetve a jövőben kombinálható volna egy intrathecalisan adott ASO egy kis koncentrációban, periférián adott ASO-val is. Fontos az ASO-k dózisének optimalizálása is, erre irányulnak most is klinikai vizsgálatok emelt dózissal nusinerszennel. Fontos lenne továbbá specifikus terápiákat fejleszteni, illetve reallokálni céltzott szervi funkciók javítására, mint például a gastrointestinalis rendszer, máj, tüdő, vese működése, illetve a neuroinflammáció mérséklése. Ezért kiemelten fontos továbbra is az alapvető kutatás, a jelenlegi terápiás megközelítések továbbfejlesztése. Nyitottnak kell lenni a

10. táblázat. „Highlights”: A tanulmány főbb megállapításai

- Az SMA kezelésére három, SMN-t célzó betegségmódosító terápia áll rendelkezésre, eltérő hatásmechanizmussal és eltérő beadási útvonallal.
- Világszerte a nuszinerszennel több mint 13 000, a riszdiplámmal több mint 7000, az onaszemnogén abeparvovekkel több mint 2000 beteget kezeltek.
- Az EMA a nuszinerszent megkötés nélkül minden korosztályú és állapotú SMA-beteg számára, a riszdiplámot a 2 hónapnál idősebb, valamennyi típusú és állapotú SMA-beteg számára, az onaszemnogén abeparvoveket pedig a maximum három SMN2 kópiás, 21 kg alatti gyermekek számára hagyta jóvá.
- A három terápiát a jelenlegi adatok alapján nem lehet objektíven összehasonlítani, mindhárom terápia hatékony, ha a betegség korai fázisában vagy tünetmentesen kezdjük alkalmazni. Ugyanakkor mindhárom terápiának vannak korlátai.
- A néhány hónapja indult hazai újszülöttszűrő program mellett továbbra is fontos a csecsemők neurológiai és genetikai vizsgálata, mert a betegség hátterében csak 95%-ban áll az SMN1 homozigóta deléciója, 5%-ban pontmutáció okozza azt. A betegségre jellemző korai tünetek megjelenése esetén az SMN1 gén szekvenálása is elvégzendő.
- A kezelőorvosoknak nagy figyelmet kell fordítani a motoros skálák monitorozása mellett a légzésre és a nyelés-funkcióra, valamint a multidiszciplináris követésre is, ami az életminőség követését is tartalmazza.
- Az SMA komplex gondozást igényel, ami nélkül az innovatív terápiák sem lehetnek hatékonyak.

kombinációs terápiákra és a terápiaváltásra is. Azaz nem zárható ki, hogy a korábban génterápiában részesült betegek nuszinerszen- vagy riszdiplámterápiára lesz szüksége, hogy oda-vissza váltások lesznek a nuszinerszen és a riszdiplám között. A nem SMN-t célzó gyógyszerek (mint például a myostatin-inhibitorok, NMJ-t célzó gyógyszerek) pedig nagy valószínűséggel fontos szerepet fognak kapni a közeljövőben az SMN-t célzó terápiák kiegészítéseképpen az SMA-terápiás palettán⁵⁹. Ilyen klinikai vizsgálat – a MANATEE – is van folyamatban a riszdiplám és a GYM32 (myostatininhibitor) kombinációja felhasználásával járóképes SMA-gyermekek számára (NCT05115110)²³. Egy másik szelektív myostatininhibitor, az apitegromab és a nuszinerszen vagy a riszdiplám kombinációját vizsgálja a SAPPHIRE vizsgálat (NCT05156320)²³.

Következtetések

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az SMN-t célzó terápiák gyökeresen megváltoztatták az SMA prognózisát. Bár történt próbálkozás a három terápia összehasonlítására, hatékonyságukban nem lehet egyértelmű különbséget megállapítani. Mindhárom terápiának vannak előnyei és hátrányai. A legtöbb tapasztalatunk a nuszinerszennel van, a legkevesebb a riszdiplámmal. Mindkét gyógyszer az összes SMA-típusban alkalmazható. A nuszinerszen- és riszdiplámterápiák előnye, hogy esetleges későbbi adverz reakció esetén abba hagyhatók, míg az onaszemnogén abeparvovek jelen tudásunk mellett nem távolítható el a szervezetből. A terápia sikerességének legmeghatározóbb tényezője a beteg életkora és állapota a terápia kezdetekor. A terá-

pia megválasztása egyedi döntést igényel a beteg életkora, betegségstádiuma, az ő és családja preferenciái, a kezelőcentrum tapasztalatai és felszereltsége alapján. Kiemelten fontos, hogy a szimptomásan diagnosztizált egyének és családjaik, illetve az újszülöttszűrés során diagnosztizált csecsemők családjai kiegyensúlyozott és szakszerű, „real-world” statisztikákon alapuló tájékoztatást kapjanak a három elérhető terápia előnyeiről és hátrányairól, ne egy-egy kiemelt szempont szerint történjen a választás.

Fontos, hogy az egyoldalú motoros funkciómérés mellett nagyobb hangsúly kerüljön a jövőben a légzési funkció, a bulbaris tünetek, valamint az életminőség objektív nyomon követésére. A kiegészítő gondozásnak részévé kell, hogy váljon a reallokált gyógyszerek és nem SMN-t célzó gyógyszerek használata, valamint a megfelelő, egyénre szabott étrend és életvitel (fizioterápia, pihenés, tanulás/munka és rekreáció egyensúlya) kialakítása.

A tanulmány főbb megállapításait a **10. táblázat** foglalja össze.

Megfelelő prediktív és prognosztikus biomarkerek azonosításával idővel lehetővé válna az egyénre szabott orvoslás az SMA-val élők esetében is, így mindenki olyan kezelésben vagy kombinált kezelésben részesülhetne, ami számára a fiziológiai adottságok és életkörülmények szempontjából is a legmegfelelőbb.

Reményeink szerint a hangsúly a közeljövőben a tercier prevencióról áthelyeződik a primer és szekunder prevencióra, azaz megvalósulhat egy átfogó hordozószűrő és újszülöttszűrő program is, melyek segítségével megelőzhető, illetve minimálisra mérsékelhető az SMA által okozott szenvedés és erőforrásigény mind egyéni, mind társadalmi szinten.

Irodalom

- Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* 2015 Jun;62(3):743-66. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>
- Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the challenge lies a solution. *Trends Neurosci* 2021 Apr;44(4):306-22. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.009>
- Vorster E, Essop FB, Rodda JL, Krause A. spinal muscular atrophy in the black south african population: A matter of rearrangement? *Front Genet* [Internet] 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00054>
- Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018 Mar;28(3):208-15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
- Milligan JN, Blasco-Pérez L, Costa-Roger M, Codina-Solà M, Tizzano EF. Recommendations for interpreting and reporting silent carrier and disease-modifying variants in SMA testing workflows. *Genes* 2022;13(9):1657. <https://doi.org/10.3390/genes13091657>
- Costa-Roger M, Blasco-Pérez L, Cuscó I, Tizzano EF. The importance of digging into the genetics of SMN genes in the therapeutic scenario of spinal muscular atrophy. *Int J Mol Sci* 2021 Aug;22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22169029>
- Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochimica et Biophysica Acta-Genet Regulatory Mechanisms* 2017 Mar;1860(3):299-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.12.008>
- Iwatani S, Harahap NIF, Nurputra DK, Tairaku S, Shono A, Kurokawa D, et al. Gestational age-dependent increase of survival motor neuron protein in umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Front Pediatr* [Internet] 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00194>
- Kariya S, Obis T, Garone C, Akay T, Sera F, Iwata S, et al. Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. *J Clin Invest* 2014 Feb;124(2):785-800. <https://doi.org/10.1172/JCI72017>
- Glascok J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *Journal of Neuromuscular Diseases* Netherlands 2020;7:97-100. <https://doi.org/10.3233/JND-190468>
- Biogen. Spinraza Hivatalos Oldala [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.spinrazahcp.com>
- Novartis. Zolgensma Hivatalos Oldala [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.zolgensma-hcp.com/>
- Roche. Evrysdi Hivatalos Oldala [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.evrysdi-hcp.com/>
- Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005 Jul;15(7):463-70. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.03.004>
- Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018 Jan;57(1):142-6. <https://doi.org/10.1002/mus.25705>
- Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010 Mar;20(3):155-61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>
- O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders* [Internet] 2007 Oct 1;17(9):693-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.05.009>
- Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017 Jun;55(6):869-74. <https://doi.org/10.1002/mus.25430>
- Casano HA Matos AF. Six Minute Walk Test [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576420/>.
- European Medicine Agency. Alkalmazási Előírás Nuszinerszen [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-cpar-product-information_en.pdf
- de Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. 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* 2019;29(11). <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- Day J, Finkel R, Pascual S, Ryan M, Mercuri E, de Vivo D, et al. FP.22 Results from the end of Part A of the ongoing 3-part DEVOTE study to explore higher doses of nusinersen in SMA. *Neuromuscular Disorders* [Internet] 2022;32:S85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896622003832> <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.181>
- National Library of Medicine. Clinical Trials [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/>
- Gavriilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, Notas K, Chatzikyriakou E, Papagiannopoulos S, et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics* [Internet] 2022;19(2):464-75. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01200-3>
- Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Pontano M, Chieppa F, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021 Oct;16(1):430. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02065-z>
- Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease modifying therapies for the management of children with spinal muscular atrophy (5q SMA): An update on the emerging evidence. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:1865-83. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S214174>
- Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, Liang X. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov* [Internet] 2021; 20(6):427-53. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00162-z>
- Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S. Nusinersen wearing-off in adult 5q-spinal muscular atrophy patients. *Brain Sciences* 2021; 11(3):367. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030367>
- Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Stein S, Vogt S, et al. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. *Brain* [Internet] 2023 Feb 1; 146(2):668-77. <https://doi.org/10.1093/brain/awac252>
- Errico F, Marino C, Grimaldi M, Nuzzo T, Bassareo V, Valsecchi V, et al. Nusinersen Induces Disease-Severity-Specific Neurometabolic Effects in Spinal Muscular Atrophy. *Biomolecules* [Internet] 2022 Oct 6;12(10):1431. <https://doi.org/10.3390/biom12101431>
- Barp A, Carraro E, Albamonte E, Salmin F, Lunetta C, Comi G, et al. Muscle MRI in two SMA patients on nusinersen treatment: A two years follow-up. *J Neurol Sci* 2020 Oct 15;417. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.11.0767>
- Chacko A, Sly PD, Ware RS, Begum N, Deegan S, Thomas N, et al. Effect of nusinersen on respiratory function in paediatric spinal muscular atrophy types 1-3. *Thorax* 2022 Jan;77(1):40-6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216564>
- Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *European Journal of Paediatric Neurology* 2020;27:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.05.002>

34. <http://kozlon yok.hu/kozlon yok/Kozlon yok/6/PDF/2023/3.pdf>
35. European Medicine Agency. Alkalmazási Előírás Zolgensma [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_hu.pdf
36. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* [Internet] 2021 Jul 1;78(7):834-41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
37. Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: A case series. *J Pediatr* 2021 Apr;231:265-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.054>
38. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022 Jan 1;6(1):17-27. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00287-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00287-X)
39. Thomsen G, Burghes AHM, Hsieh C, Do J, Chu BTT, Perry S, et al. Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue. *Nat Med* [Internet] 2021;27(10):1701-11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01483-7>
40. McMillan HJ, Proud CM, Farrar MA, Alexander IE, Muntoni F, Servais L. Onasemnogene abeparvovec for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Opin Biol Ther* 2022 Sep;22(9):1075-90. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2066471>
41. Finkel RS, Fischbeck KH. Maybe too much of a good thing in gene therapy. *Nat Neurosci* [Internet] 2021;24(7):901-2. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00882-w>
42. Corcia P, Camu W, Halimi JM, Vourc'h P, Antar C, Vedrine S, et al. SMN1 gene, but not SMN2, is a risk factor for sporadic ALS. *Neurology* 2006 Oct;67(7):1147-50. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233830.85206.1e>
43. Reilly A, Deguise MO, Beauvais A, Yaworski R, Thebault S, Tessier DR, et al. Central and peripheral delivered AAV9-SMN are both efficient but target different pathomechanisms in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Gene Ther* [Internet] 2022;29(9):544-54. <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00338-1>
44. Mikos B, Stefka N, Csikós B, Hantos M, Bencze J, Sebők I, et al. A génterápia bevezetése Magyarországon az SMA-betegek kezelésébe. *IME* [Internet] 2022 May 30;21(2 SE-Cikkek):14-21. Available from: <https://ojs.mtak.hu/index.php/ime/article/view/8417> <https://doi.org/10.53020/IME-2022-202>
45. Mikos B, Gergely A, Balázsfi R, Bányász E, Gyömörei B, Hantos M, et al. [Our initial experiences with intravenous gene therapy for spinal muscular atrophy in children]. *Orv Hetil* 2020 Oct;161(42):1806-16. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31890>
46. Paik J. Risdiplam: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs* 2022 Apr;36(4):401-10. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00910-8>
47. European Medicine Agency. Alkalmazási Előírás Riszdiplám [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evrysdi-epar-medicine-overview_en.pdf
48. Markati T, Fisher G, Ramdas S, Servais L. Risdiplam: an investigational survival motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier for spinal muscular atrophy (SMA). *Expert Opin Investig Drugs* [Internet] 2022 Mar 22;1-11. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2056836>
49. Hahn A, Günther R, Ludolph A, Schwartz O, Trollmann R, Weydt P, et al. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* [Internet] 2022;17(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02420-8>
50. Poirier A, Weetall M, Heinig K, Bucheli F, Schoenlein K, Alsenz J, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect* [Internet] 2018 Dec 1;6(6):e00447. <https://doi.org/10.1002/prp2.447>
51. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *European Journal of Paediatric Neurology* [Internet] 2022 Jul 1;39:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.04.006>
52. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin* [Internet] 2021 Oct 3;37(10):1719-30. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1947216>
53. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res* 2022 Apr;11(5):347-70. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>
54. Chiriboga CA. Pharmacotherapy for spinal muscular atrophy in babies and children: A Review of Approved and Experimental Therapies. *Paediatr Drugs* 2022 Nov;24(6):585-602. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00529-8>
55. Sumner CJ, Crawford TO. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. *Nat Med* [Internet] 2022;28(7):1348-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01889-x>
56. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-0998-4>
57. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 2018;28(3). <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
58. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* 2018;28(2).
59. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(9):3297. <https://doi.org/10.3390/ijms21093297>
60. A Magyar Izomdisztrófia Társaság Hivatalos Honlapja. Izominfo [Internet]. [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://izominfo.rirosz.hu/>
61. Gonçalves MR, Bach JR, Ishikawa Y, Saporito L, Winck JC. Continuous noninvasive ventilatory support outcomes for patients with neuromuscular disease: a multicenter data collaboration. *Pulmonology* [Internet] 2021;27(6):509-17. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.06.007>
62. Singh RN. More is needed to complement the available therapies of spinal muscular atrophy. *Future Science* 2019;11(22):2873-6. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0239>
63. Ramirez A, Crisafulli SG, Rizzuti M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, et al. Investigation of new morpholino oligomers to increase survival motor neuron protein levels in spinal muscular atrophy. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010167>