






EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Betegségmódosító terápiával elért eredményeink szimptomás és preszimptomás stádiumban kezelt SMA-betegeinknél

MIKOS Borbála , VENDÉGH Lejla , BIRÓ Bernadett , VICZE Annamária, DÉR Orsolya , KESZTHELYI Veronika , PETRIK-LAKY Boglárka , EHRENBARGER Réka , JAKUS Rita , BODÓ Tímea, PATÓCS Barbara , VELKEY György János 

Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.78.0319> | www.elitmed.hu

Levelező szerző

(correspondent):
Dr. MIKOS Borbála,
Magyarországi Református
Egyház Bethesda Gyermek-
kórháza, 1146 Budapest,
Bethesda u. 3.
Telefon: +36/70/4317626,
e-mail: Mikos.Borbala@
bethesda.hu
<https://orcid.org/0000-0002-2899-6693>

Érkezett:

2024. szeptember 15.

Elfogadva:

2024. november 21.

Bevezetés – Tanulmányunk célja a preszimptomás és szimptomás stádiumban betegségmódosító terápiában részesült SMA (spinal muscular atrophy) beteg gyermekek mozgásfejlődésének, eszközös légzés- és táplálástámogatási, valamint kórházi ellátási igényének összehasonlítása.

Módszerek – A Bethesda Gyermekkórházban 2019. október és 2024. március között SMA miatt tünetes és tünetmentes stádiumban betegségmódosító terápiában részesült gyermekek kezelése előtti, és azt követő állapotának vizsgálata retrospektív adatgyűjtés és statisztikai elemzés alapján.

Eredmények – A vizsgált időszakban 34 gyermek részesült génpótló kezelésben SMA miatt. Az I. csoport 28 betegnél tünetek alapján került felismerésre az SMA átlagosan 7,47 (1,6–27) hónapos korban, betegségmódosító terápiájuk 9,51 (2,0–31,0) hónapos korban kezdődött. A 3,08 (0,34–5,65) éves korban végzett állapotfelmérés alapján a naponta légzéstámogatást igénylő betegek száma nem változott, a minden alváshoz lélegeztetésre szorulóknak száma felére csökkent, és három betegnek visszatért a nyelésképessége. Az előzetesen minden betegnél fennállt mozgásdeficit részleges javulást mutatott 22 (78,57%) gyermeknél, négy betegnél stagnált, két gyermeknél progrediált. A nem ülőképes betegek mozgásspektrumát mérő skála átlag 14,62 (6–29) pontot emelkedett. Az ülőképes gyermekeket vizsgáló skála terápia előtt hét, kontrollnál 16 betegnél volt vizsgálható; átlag 8,36 (2–45) pontot emelkedett. A betegek 39,28%-a (n = 11) összesen 31 alkalommal

Results in our symptomatic and presymptomatic SMA patients treated with disease-modifying therapy

Mikos B, MD; Vendégh L, MD; Biró B, MD; Vicze A, MD; Dér O, MD; Keszthelyi V, MD; Petrik-Laky B, MD; Ehrenberger R, MD; Jakus R, MD; Bodó T, MD; Patócs B, MD; Velkey Gyl, MD, PhD

Background and purpose – The aim of this study was the comparison of the movement development, instrumental breathing and feeding support, and hospital care needs of children with SMA (spinal muscular atrophy) who received disease-modifying therapy in the presymptomatic and symptomatic stages.

Methods – At the Bethesda Children's Hospital, between October 2019 and March 2024, the pre- and post-treatment condition of children receiving disease-modifying therapy for SMA, both in symptomatic and presymptomatic stages, was examined based on retrospective data collection and statistical analysis.

Results – During the examined period, 34 children received gene replacement treatment for SMA. In the 28 patients of group I, SMA was diagnosed based on symptoms at an average age of 7.47 (1.6-27) months, and their disease-modifying therapy began at 9.51 (2.0-31.0) months of age. In the II. group 6 patients were diagnosed with neonatal SMA screening at an average age of 15.83 (10-27) and therapy at 32.16 (22-48) days of age. Based on the health assessment conducted at the age of 3.08 (0.34-5.65), the number of patients requiring daily respiratory support did not change, the number of those requiring ventilation for each sleep was reduced by half, and the ability to swallow returned to 3 patients. The previously existing movement deficit in all patients showed partial improvement in 22 (78.57%) children, stagnated in 4 patients, and progressed in 2 children. The scale measuring the movement spectrum of patients unable

igényelt kórházi ellátást akut állapotromlás miatt. Egy beteg 3,2 éves korában (22 hónappal a génterápia után) otthonában elhunyt.

A II. csoport hat betegénél újszülöttkori SMA-szűrés révén a diagnózis átlagosan 15,83 (10–27), a terápia 32,16 (22–48) napos korban történt. Átlag 0,88 (0,25–1,07) éves korban sem igényeltek eszközös légzés- és/vagy táplálástámogatást, az öt 3 SMN- (survival motor neuron) 2-kópiás beteg mozgásfejlődése követte egészséges kortársaikét. Egy 2 SMN2-kópiás, 54 ponttal induló újszülött lassúbb mozgásfejlődést, és 6 pontos emelkedést ért el, önállóan nem ülőképes egy éves korban.

Következtetés – Az SMA neurológiai sürgősségként tekintendő mind diagnózis, mind terápiakezdés szempontjából. A progresszió és irreverzibilis funkcióvesztések megelőzésének egyedüli lehetősége a betegség teljes újszülött-populációra kiterjedő automatikus szűrése, és a korai kezelés. A korai diagnózis és betegségmódosító terápia révén elérhető tünetmentesség, vagy csak minimálisan szuboptimális fejlődés, a nem ágyhoz kötött életvitel, és technológiafüggetlenség az egyén, a család és a társadalom számára egyaránt egészségnyereség.

Kulcsszavak: betegségmódosító terápia, gerincvelői izomsorvadás, mozgásfejlődés, technológiadependencia, újszülöttkori szűrés

to sit increased by an average of 14.62 (6–29) points. The scale examining children who are able to sit could be examined in 7 patients before therapy and in 16 patients during control; average increased by 8.36 (2–45) points. 39.28% of the patients (n = 11) requested hospital care a total of 31 times due to acute deterioration. One patient died at home at the age of 3.2 years (22 months after gene therapy).

The 6 patients of the II. group at an average age of 0.88 (0.25–1.07) did not require instrumental breathing and/or feeding support, the movement development of the five 3 SMN (Survival Motor Neuron) 2-copy patients followed that of their healthy peers. A newborn with 2 copies of SMN2, starting with a score of 54, had slower motor development and a 6-point increase, unable to sit independently at one year of age.

Conclusion – The diagnosis of SMA should be considered as a neurological emergency both from the point of view of diagnosis and initiation of therapy. The only way to prevent progression and irreversible loss of function is automatic screening of the disease for the entire newborn population and early treatment. The absence of symptoms or only minimally suboptimal development achieved through early diagnosis and disease-modifying therapy, a lifestyle that is not confined to bed, and technology independence are health benefits for the individual, family and society alike.

Keywords: disease-modifying therapies, spinal muscular atrophy, movement development, technology dependence, neonatal screening

Az SMA progresszív természetes lefolyását a betegségmódosító terápiaik gyökeresen megváltoztatták. Alkalmazásukkal az élettartam növekedése, a technológiadependencia csökkenése, jó ütemű mozgásfejlődés vált elérhetővé, az SMN2-gén kópiaszámától, a már fennálló irreverzibilis deficitektől, és a terápiakezdeti életkortól függően. A terápiás hatás növelésének egyik kulcsa a betegség felismerése újszülöttkorban, mivel ebben az életszakaszban leggyorsabb a motoneuronpusztulás, és ekkor menthető meg a legtöbb mozgató idegsejt. Tekintettel az aszimptomás perinatalis periódusra, a korai diagnózisra kizárólag az SMA újszülöttkori szűrése ad lehetőséget. Kéziratunk célja az SMA-szűrés egészségnyereségének retrospektív vizsgálata volt, melynek során arra a kérdésre kerestük a választ, milyen monitorozható változásokat hozott a szűrés révén tünetmen-

tesen kezelt betegeinknél a betegségmódosító terápia, a tünetesen kezelt gyermekekkel összehasonlítva.

Betegek és módszer

A Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórházában 2018-ban kezdődött az SMA-betegek betegségmódosító gyógyszeres kezelése nusinersennel (Spinraza inj., Biogen) 25 betegnél. Közülük három család önerőből, és társadalmi összefogással előteremtette az onasemnogene abeparvovec (Zolgensma inj., Novartis) génpótló készítmény költségeit, és kérte kórházunk által gondozott gyermekük számára az akkor FDA (Food and Drug Administration) jóváhagyással rendelkező, Európában még nem törzskönyvezett gyógyszer beadásának vállalását. Így kezdődött el 2019-ben Magyarországon

1. táblázat. A Bethesda Gyermekkórházban génpótló terápiában részesült SMA-betegek epidemiológiai, genetikai és terápiakezdeti életkorának adatai

Betegcsoportok		I. csoport	II. csoport
n		28	6
Fiú/lány		18/10	4/2
genetikai konstelláció	SMN1-gén	homozigóta deletio	27/28
		pontmutáció	1/28
	SMN2-kópiaszám	2	23/28
		3	5/28
Életkor a genetikai diagnózis időpontjában	átlag	7,47 hó	15,83 nap
	SD	± 6,356	± 5,398
	range	2–27 hó	10–27 nap
Életkor a betegségmódosító terápia időpontjában	átlag	9,51 hó	32,16 nap
	SD	± 7,033	± 9,154
	range	2–31 hó	22–48 nap
Egyéb betegségmódosító terápia génpótló terápiát megelőzően	nusinersen	18/28	0/6
	risdiplam	1/28	0/6
Életkor az utolsó utánkövetés időpontjában/év	átlag	3,08 év	0,88 év
	SD	± 1,573	± 0,291
	range	0,25–5,65 év	0,25–1,07 év

az SMA-beteg gyermekek génpótló terápiája, és 2021 júniusától EMA (European Medicines Agency) engedély mellett, állami finanszírozással folytatódik¹. Génpótló kezelésben 2024. március 31-ig összesen 34 gyermek részesült intézményünkben átlagosan 1,14 (SD: ± 0,857; tartomány: 0,06–2,82) éves korban. Közülük 21 (61,76%) magyar, 13 (38,24%) külföldi állampolgárságú volt. A 34 gyermek közül 33-nál az SMN1-gén 7. exonjának homozigóta deletiója állt fenn, az SMN2-gén maximum 3 kópiájával [2 SMN2-kópia: n = 23/34 (67,6%), 3 SMN2-kópia: n = 11/34 (32,4%)]. Egy beteg compound heterozigótának bizonyult, azaz az SMN1-gén 7. exonjának heterozigóta deletiója mellett egy heterozigóta SMN1-pontmutáció igazolódott. A genetikai diagnózis 6,24 (SD: ± 6,347; tartomány: 0,33–27) hónapos korban igazolta a betegséget, a betegségmódosító terápia 8,02 (SD: ± 7,149; tartomány: 0,76–31) hónapos korban kezdődött.

Minden betegnél komplex állapotfelmérés történt a terápia előtt, majd a magyar betegeknél rendszeresen (kezdetben 3–4, később 6–12 havonta), a külföldieknél a család Magyarországra utazásának lehetőségétől függően. Ezért az utógondozás legfrissebb adatai széles életkori tartományban mozogtak (átlag: 2,695; SD: ± 1,573; tartomány: 0,25–5,65 év), és nem tükrözik teljes mértékben a gyermekek jelenlegi állapotát. Adatgyűjtés és statisztikai analízis során összehasonlítottuk a technológiadependencia (respirátor- és eszközös táplálási

igény) és a maximális mozgásspektrum és az állapotromlás miatt szükséges akut kórházi ellátás gyakoriságának változását a tünetes (I. csoport) és a tünetmentes (II. csoport) stádiumban kezdett terápia előtt, valamint azt követően. A tünetmentes korai életkorban történő terápiára a hazánkban 2022. november 1-jén elindult újszülöttkori SMA-szűrés adott lehetőséget.

Eredmények

Az I. csoport 28 betegénél az átlagosan 7,47 (SD: ± 6,356; tartomány: 1,6–27) hónapos korban, tünetek alapján felismert SMA betegségmódosító terápiája 9,51 (SD: ± 7,033; tartomány: 2,0–31,0) hónapos korban kezdődött, közülük 19-nél az előzetes RNS-alapú terápiát követte a génpótló kezelés, kilenc beteg csak génpótló terápiában részesült. Utolsó komplex állapotfelmérésük 3,08 (SD: ± 1,459; tartomány: 0,34–5,65) éves korban történt.

A II. csoport hat betegénél SMA-szűrés révén átlagosan 15,83 (SD: ± 5,398; tartomány: 10–27) napos korban – teljesen tünetmentes állapotban – született meg a definitív diagnózis, és 32,16 (SD: ± 9,154; tartomány: 22–48) napos korban történt a génpótló terápia; előzetesen nem részesültek egyéb betegségmódosító gyógyszeres kezelésben. Utolsó komplex állapotfelmérésükre 0,88 (SD: ± 0,291; tartomány: 0,25–1,07) éves korban került sor (**I. táblázat**).

2. táblázat. Technológiadependencia és társbetegségek tünetes stádiumban kezdett betegségmódosító terápia után SMA-betegeinknél

Betegcsoportok		Terápiakezdés előtt	Utolsó utánkövetéskor
n		28	27
Életkor a betegségmódosító terápia időpontjában	átlag	9,51 hó	3,08 év
	SD	± 7,033	± 1,573
	range	2–31 hó	0,25–5,65 év
invazív lélegeztetést igénylő betegek száma	n	1	1
minden alváshoz NIV-légzéstámogatást igénylő betegek száma	n	18	9
eszközös táplálást igénylő betegek száma	n	10	7
osteoporosis	n	0	6
kyphoscoliosis	n	3	12
fraktúra	n	0	2

NIV: nem invazív lélegeztetés (non invasive ventilation)

A gyógyszeres terápia előtt az I. csoportban egy beteg folyamatos invazív, 18 beteg minden alváshoz nem invazív lélegeztetést (NIV: non invasive ventilation) igényelt, kilenc (32,14%) gyermek nem szorult eszközös légzéstámogatásra. Az utolsó állapotfelméréskor az invazívan lélegeztetett 2 SMN2-kópiás, súlyos SMA1-beteg légzéstámogatási igénye napi 6-8 órával csökkent, 3,5 éves korában életben van, aminek esélye minimális lett volna gyógyszeres terápia nélkül.

A minden alváshoz NIV-t igénylő betegek száma felére csökkent (n = 9/18), 10 gyermek csak éjszaka, három csak infekció esetén szorul átmeneti asszisztált lélegeztetésre. A nyelésfunkció három betegnél tért vissza, a nyelésképességet egy gyermek sem veszítette el.

A 28 beteg reziduális deficitekkel él, teljes tünetmentesség egy gyermeknél sem volt elérhető, azonban bizonyos funkciókban – hat beteg kivételével – javulás következett be, viszont az életkor előrehaladtával megjelentek társbetegségek az alapbetegség következményeként (**2. táblázat**). Egy nem magyar állampolgárságú beteg 3,2 éves korában (22 hónappal a génterápia után) otthonában elhunyt.

Mozgásfunkcióikat tekintve átlag 15 pont/beteg emelkedést tapasztaltunk a nem ülőképes betegeknek a CHOP Intend- (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) skálán (terápiakezdeti érték: 34,6; SD: ± 9,66; tartomány: 24–58), utolsó vizsgálatkor: 49,22; SD: ± 8,52; tartomány: 32–64 pont).

Időközben a korábban csak hét betegnél felvehető – ülőképes betegekre adaptált – HFMSE- (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded) skála 16 betegnél vált mérhetővé, és átlagosan 8 pontot emelkedett, jelezve a betegek további 28,57%-ának ülőképessé válását.

A betegek 39,28%-a (n = 11/28) összesen 31 alkalom-

mal igényelt kórházi ellátást akut állapotromlás miatt, 23 esetben intenzív osztályon.

A tünetmentesen kezelt II. csoport 6 betege közül egy betegnél sem vált szükségessé eszközös légzés- vagy táplálástámogatás, szomatomentális fejlődésük életkoruknak megfelelő, a génpótló terápia óta nem szorultak kórházi ellátásra akut légzészavar, infekció vagy egyéb állapotromlás miatt.

Ebben a betegcsoportban az átlagos CHOP-érték 58,66 (SD: ± 2,21; tartomány: 54–60) pont volt betegenként terápia előtt, és 63,33 (SD: ± 1,49; tartomány: 60–64) a kontroll során (maximális érték: 64 pont). Mivel tünetmentességük révén lényegesen jobb kiindulási értékekkel rendelkeztek, az emelkedés mértéke kisebb lehetett, mint a tünetes betegeknek (átlagos különbség: 4,67 pont), ezzel magyarázható, hogy az elért pontszám különbsége a két csoport között szignifikánsnak bizonyult (p < 0,003). Öt csecsemő elérte a maximális CHOP-pontszámot az utolsó kontroll idejére. Egy 2 SMN2-kópiás beteg alacsonyabb (54 pont) kiindulási érték után 9 hónapos korára 6 pontos emelkedést ért el, egyéves korában még nem ülőképes önállóan.

Betegeink technológiadependenciájának, akut kórházi ellátási igényének, és elért mozgásmérföldköveinek génterápiát követő változását a **3. táblázatban** tüntettük fel.

Megbeszélés

Az SMA 6–10 000 újszülöttről egy gyermeket érintő, ma már gyógyszeresen hatékonyan kezelhető monogén spektrumbetegség. Oka 95%-ban az 5. kromoszóma q13 régiójában lokalizálódó SMN1-gén homozigóta deletiója, ritkán pontmutáció, kis insertio vagy deletio^{2,3}.

3. táblázat. *Betegeink technológiadependenciájának, akut kórházi ellátási igényének és elért mozgásmérföldköveinek génterápiát követő változása*

Betegcsoport		I. csoport	II. csoport
Gépi légzéstámogatás a gyógyszeres terápia előtt n (%)	összesen	20/28 (71,42%)	0/6
	NIV minden alváshoz	18/28 (64,28%)	0/6
	INV	1/28 (3,57%)	0/6
	soha	9/28 (32,14%)	6/6 (100%)
Gépi légzéstámogatás az utolsó kontroll során n (%)	összesen	20/28 (71,42%)	0/6
	INV	1/28 (3,57%)	0/6
	NIV minden alváshoz	9/28 (32,14%)	0/6
	NIV csak éjszaka	10/28 (35,71%)	0/6
	NIV csak infekció esetén	3/28 (10,71%)	0/6
	soha	8/28 (28,57%)	6/6 (100%)
Eszközös táplálás n (%)	terápiakezdet előtt	10/28 (35,71%)	0/6
	utolsó kontrollnál	7/28 (25%)	0/6
CHOP Intend terápiakezdet előtt	pontszám	34,60	58,66
	SD	±9,667	± 2,211
	range	24-58	54-60
CHOP INTEND utolsó kontrollnál	pontszám	49,22	63,3
	SD	±8,527	± 1,490
	range	31-64	60-64
HF MSE terápiakezdet előtt (mérhető 7 betegnél)	pontszám	14,57	
	SD	±6,694	
	range	9-30	
HF MSE utolsó kontrollnál (mérhető 16 betegnél)	pontszám	22,93	
	SD	±14,639	
	range	2-54	
Elért mozgásmérföldkövek			
fejkontroll n (%)		24/28 (85,71%)	6/6 (100%)
ülés n (%)	csak fekvő	3/28 (10,71 %)	0/6
	csak támasztva ülő	11/28 (39,28%)	**1/6 (16,66%)
	önállóan ülő	16/28 (57,14%)	*5/6 (83,33%)
felállás n (%)	kapaszkodva	9/28 (32,14%)	*4/6 (66,66%)
	önállóan	2/28 (7,14%)	*0/6
megállás n (%)	segítséggel	4/28 (14,28%)	*3/6 (50%)
	önállóan	4/28 (7,14%)	*1/6 (16,66%)
lépegetés n (%)	segítséggel	4/28 (14,28%)	*4/6 (66,66%)
	önállóan	2/28 (7,14%)	*3/6 (50%)

CHOP Intend: Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders, HF MSE: Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, INV: invazív lélegeztetés, NIV: nem invazív lélegeztetés (non invasive ventilation)

*Életkorból adódó csecsemőkori mozgásfejlődésnek megfelelő.

**Vontatott mozgásfejlődés a 2 SMN2 kópiás betegnél.

Az aktív SMN1-gén funkciója a fiziológias neuromuscularis működéshez szükséges SMN-fehérje kódolása. SMN1-gén hiányában a paralóg SMN2-gén veszi át a funkciót részlegesen. Az SMN2-gén által kódolt pre-mRNS-en egy alternatív splicing kizárja a 7. exont a mRNS nagy részéből, és egy SMN2-génkópiáról csak körülbelül 10%-ban íródik át normálszerkezetű fehérje, ami az SMN2-gén kópiaszámától függően többszöröződhet. Ez a reziduális SMN-fehérjeképződés azonban életmentő, ugyanis az SMN-fehérje teljes hiánya az étellel összeegyeztethetetlen, hiszen a fehérje a motoneuronok apoptózisának gátlása mellett számos sejt biológiai funkciójához nélkülözhetetlen; így például részt vesz az snRNS (small nuclear RNS) és a mikroRNS biogenezisében, az uridinban gazdag kis nukleáris ribonukleoprotein (U-snRNP) összeállításában, a splicing és a DNS-hiba-javítás mechanizmusában, az aktin dinamikájában, és az endocitózisban⁴⁻⁷.

A központi idegrendszer SMN-fehérje-igénye a perinatalis periódusban a legnagyobb. 20%-nál kevesebb fehérje képződése leghamarabb a gerincvelői elülső szarv α -motoneuronjainak pusztulásához vezet, ami már magzati korban elindul, és a neuromuscularis junkció, valamint a vázizmok fejlődésében is zavart okoz⁸.

Az SMA fenotípusa annál enyhébb, minél magasabb az SMN2-kópiaszám. A betegség súlyosságát azonban számos egyéb tényező befolyásolhatja, például de novo SMN1-deletio, génkonverzió (SMN1-SMN2 vagy SMN2-SMN1), egyéb SMN1- és SMN2-génvariánsok. Az SMN1-től független gének közül az SMN2-gén c.859G>C mutáció azáltal enyhítheti a betegség fenotípusát, hogy a 7. exonon egy új ESE- (exonic splicing enhancer) helyet alakít ki, az SMN2 c.835-44A>G mutáció pedig a 6. intronban egy splicing represszor fehérje kötődését csökkenti^{2,3}. A NAIP- (neuronal apoptosis inhibitory protein) gén által kódolt fehérje a motoneuron-pusztulást akadályozza meg, deletiója az SMA1-betegek közel 70%-át érinti. Protektív módosító gén a plastin 3 (PLS3) és a neurocalcin- δ (NCALD). Csendes hordozósággal járhat, ha az egyik 5. kromoszómán 2-3 SMN1 kópia mellett a másik kromoszómán hiányzik az SMN1. Ezen genetikai variációk miatt a betegség lefolyása nem egyértelműen prognosztizálható csak az SMN2-kópiaszám alapján⁸⁻¹⁰.

Az SMA újszülöttkori szűrését megelőzően csak a klinikai tünetek alapján merülhetett fel a betegség gyanúja. A legsúlyosabb és legritkább SMA0-val született újszülötteknél a renyhe intrauterin magzatmozgás, a már megszületéskor észlelhető súlyos generalizált izomhypotonia és légzészavar, arthrogryposis, kontraktúrák, szívhibák és koraszülöttség utal a betegségre¹¹. Leggyakoribb – körülbelül 60%-előfordulású – az SMA1. A többnyire 2 SMN2-kópiás SMA1a és SMA1b esetén is jelen lehetnek az újszülötnél a betegségre utaló minimális jelek (pauciszimptomatikus stádium: például paradox légzés,

jellegzetes gótikus szájpád, nyelvfibrillálás), melyek azonban csak neuromuscularis betegségekben jártas neurológus számára felismerhetők. Jellemző a megtartott rekeszfunkció mellett a bordaközi izmok gyengeségéből adódó légzészavar¹². Ezeknek a tüneteknek az észlelése, és helyes értékelése rendkívül fontos, részben azért, mivel hazánkban az SMA újszülöttkori szűrése nem kötelező jelenleg, másrészt a betegség háttérében 3–5%-ban előforduló mutáció esetén a szűrőteszt nem jelez, így ezeknél a betegeknek csak a minimáltünetes stádiumban történő felismerés teszi lehetővé a korai diagnózist és kezelést^{2,12}.

Bár a gyanút megerősítő vizsgálatok köre egyre bővül, jelenleg sem áll rendelkezésünkre az izmok denervációját detektáló, és a motoros egységek számát mérő CMAP (compound motor action potential), valamint a MUNE (motor unit number estimation) elektrofiziológiai vizsgálat rutinszerűen, sem az ígéretes biomarkerek (például a pNF: phosphorylated neurofilament, ami kizárólag a neuronokban expresszálódik, és axondegeneráció esetén az extracelluláris térbe, a vérbe és a cerebrospinalis folyadékba kerülve szignifikánsan magasabb koncentrációt ér el csecsemőkori kezdetű SMA-betegeknél)¹³⁻¹⁵.

Ezek a vizsgálatok a diagnózis felállításában és a terápia hatékonyságának követésében egyaránt hasznos lehetőségek, lerövidíthetik a molekuláris genetikai vizsgálatig eltelt időt, de nem helyettesítik azt.

A tüneteken alapuló diagnózis idő- és motoneuron-vesztéset jelent. A már tüneteket mutató betegnél kezdeti gyógyszeres kezeléssel nem érhető el teljes tünetmentesség, a betegségmódosító készítmények ugyanis csak a még életképes mozgató idegsejtek további zavartalan működését biztosítják. Tünetes stádiumban a hatékony gyógyszerekkel sem érhető el maximális funkciójavulás, a betegek egyes képességeinek hiánya életre szól^{11,2}. Ezért amennyiben szimptomás stádiumban kezdődik a terápia, leginkább a további progresszió megállítása és részleges funkciójavulás érhető el, a beteg aktuális életkorától és állapotától, SMN2-kópiaszámától függő mértékben^{3,10}.

Az SMA genetikai háttérének felfedezése tette lehetővé a 21. században azoknak az SMN-dependens betegségmódosító terápiáknak a kifejlesztését, amelyek az SMN-fehérje szintézisét javítani tudják^{2,16}.

A terápiás döntéshozatalban és gyógyszerválasztásban – a beteg életkora és SMN2-kópiaszáma mellett – figyelembe kell venni a beteg és a család perspektíváit, a kezelés biztonságosságát és mellékhatásait. Tünetesen és későbbi életkorban diagnosztizált SMA esetén a terápiás döntésben fontos szempont a beteg aktuális klinikai állapota (társbetegségek, az irreverzibilis funkcióvesztések súlyossága), és a terápiától várható hatékonyság. További kérdéseket vet fel a betegségmódosító kezelésben részesülő betegek állapotának stagnálása vagy progressziója esetén a terápia módosítása és/vagy kombinációja, illetve a választott készítmény alkalmazásának nagyobb időigé-

nye esetén a gyorsabban hozzáférhető készítmény átmeneti alkalmazása bridge-terápiaként¹⁷.

A betegségmódosító készítmények közül elsőként a nusinersent engedélyezték 2016-ban. Hazánkban a Semmelweis Egyetem kezdte el alkalmazását 2018-ban, amihez hamarosan több intézmény csatlakozott. A génpótló terápiát 2019-ben vezették be az USA-ban, hazánkban a Bethesda Gyermekkórház kezdte el még ebben az évben¹. 2021-től vált elérhetővé korai hozzáférési program keretében a risdiplam¹⁸. 2023 előtt a diagnózisra tünetek alapján felmerült gyanút követő molekuláris genetikai vizsgálattal kerülhetett sor hazánkban. Az addig elvesztett motoneuronok már nem tették lehetővé a gyógyszerek maximális hatásosságát, az eredmények leginkább az állapot stabilizálódásában, és korlátozott mértékű mozgásfunkció-javulásban nyilvánultak meg. Az SMN2-kópiaszám, az elpusztult motoneuronok száma, a terápiakezdeti életkor, és a kezeléssel elérhető javulás fordított összefüggést mutatott.

Az RNS-alapú nusinersen és risdiplam az SMN2-gén szerkezeti módosításával, az onasemnogene abeparvovec a hiányzó SMN1-gén pótlásával fokozza az SMN-fehérje képződését.

Az intrathecalis nusinersen kedvező kockázat/haszonarány mellett javította a tüdőfunkciót, és megállította a progressziót tünetes betegeknél. Két SMN2-kópiás SMA1-csecsemők 71%-ánál bővült a mozgásprofil, 80%-ánál csökkent a légzésasszisztálási igény^{2, 19, 20}.

Günther és munkatársai vizsgálták eddig a leghosszabb követési ideig – a terápiakezdet után 38 hónapig – a nusinersen hatásosságát prospektív obszervációs tanulmányban 237 felnőtt betegnél. Igazolták folyamatos hatékonyságát, miután minden mozgáskészséget mérő skálán (HFMSE, RULM /Revised Upper Limb Module, 6 MWT /Six Minute Walk Test) szignifikáns pontszámnövekedés mutatkozott a terápiakezdés után 14, 26 és 38 hónap múlva egyaránt²¹.

A risdiplamot tünetes SMA2-3 betegeknél terápia-váltásként elkezdve, 48 hónap múlva is stabilak voltak a mozgásfunkciók; 2 éves kor alatt történt váltás esetén a betegek elértek minimum 5 másodperces önálló ülőképességet. Egyidejűleg az SMN-fehérjeszint megkét-szereződött, ami elsősorban az SMN-expresszió és az SMA-típus közti korrelációra utal, és alkalmas lehet az SMN-dependens terápiák korai hatásának detektálására.

Ötvennyolc tünetes SMA1, legfeljebb 7 hónapos csecsemőnél 24 hónap után 60%, 4 év után 64% ülőképessé lett legalább 5, 62% minimum 30 másodpercig. Mind 12, 24, 48 hónapi alkalmazás után szignifikánsan javult a motoros funkció, a terápiakezdeti életkorral fordított arányban^{2, 18, 22}.

Az onasemnogene abeparvovec 3,7–10 hónapos kor közti beadása után respirátorfüggetlen és nyelésképes volt a betegek 68–76%-a 18–20 hónap múlva is. Az Egyesült Királyság hat központjában retrospektíven vizsgálták a

készítmény hatékonyságát és biztonságosságát 2 évesnél idősebb, 13,5 kg-nál nagyobb súlyú SMA1-betegeknél. A 99 beteg medián életkora az onasemnogene beadásakor 10 (0,6–89) hónap, medián súlya 7,86 (3,2–20,2) kg, a követési időtartam 3–22 hónap volt. A 6 hónaposnál fiatalabb betegek 13,9 ponttal magasabb értéket értek el a CHOP Intend skálán, mint a 2 évesnél idősebbek ($p < 0,001$), de náluk is jelentkezett funkcionális javulás. A 2 SMN2-kópiás, félévessel fiatalabb korban kezelt betegek 2 év múlva sem szorultak permanens lélegeztetésre, félpernyi ülőképességet 75%-uk elért, 17–17%-uk álló-járóképessé vált, 5 év után is életben voltak^{2, 23–27}.

Weis és munkatársai tanulmányában a funkcionális motoros javulás korrelált az alacsonyabb életkorral, a legjobb motoros eredmény a 6 hetessel fiatalabb 3 SMN2-kópiás csecsemőknél volt elérhető, ha a kezelés időpontjában klinikailag tünetmentesek voltak. A lélegeztetés vagy táplálkozási támogatás szükségességének valószínűsége szignifikánsan nőtt az életkor előrehaladtával. Az előkezelésnek nem volt hatása a betegség lefolyására. A májjal kapcsolatos nemkívánatos események szignifikánsan ritkábban fordultak elő 8 hónapos korig. Összességében az eredmények a terápia időzítésétől és a kezdeti tünetektől függtek, de a funkcionális motoros pontszámok 2 éves korig is szignifikánsan növekedtek. A tanulmány rávilágított az újszülöttek SMA-szűrésének és az azonnali terápiaindításnak a fontosságára a lehető legjobb haszon/kockázat arány elérése érdekében^{28, 29}.

Kórházunkban 36 beteget kezeltünk génpótló készítménnyel, és 34 gyermeknél történt eddig tartós utánkövetés. Egy beteget veszítettünk el a terápia után 22 hónap múlva. 28 betegnél tünetes (I. csoport), hat betegnél tünetmentes (II. csoport) stádiumban kezdődött a gyógyszeres kezelés. Az I. csoportban 19 beteg előzetesen egyéb betegségmódosító terápiában (nusinersen vagy risdiplam) részesült, a II. csoport betegei csak génpótló készítményt kaptak.

A késői diagnózis és terápiakezdet is nagy áttörést hozott betegeink élettartamában és életminőségében. Mozdulásfunkcióik bizonyos mértékben bővültek, ezt a CHOP Intend tekintetében nem befolyásolta érdemlegesen az SMN2-kópiaszám: 2 kópiásainknál 32,33 pontról 42,5 pontra, 3 kópiásainknál 37,33-ról 47,0-re emelkedett. A HFMSE-pontszámemelkedés nagyobb mértékű volt a 3 kópiás betegeknél, de nem mutatott statisztikai szignifikanciát (2 SMN2 esetén 15,25-ről 24,1; 3 SMN2 esetén 15,24-ről 31,33 pontra emelkedett). A respirátor-dependencia mértékét erősebben befolyásolta az SMN2-kópiaszám: a 22 két SMN2-kópiás tünetes beteg 77,2%-ánál ($n = 17$) fennmaradt a naponkénti légzés-támogatási igény, a 3 kópiás hat betegből egynél teljesen megszűnt, háromnál infekció esetére korlátozódott. Megfigyelésünk szerint a gyógyszerek hatékonyságát befolyásoló tényezők között – bár nem kizárólagosan – fontos szerepe van az SMN2-kópiaszámnak is.

A szűrést megelőző időszakban a betegség diagnosztizálása általában a tünetek progressziójának megállapítása alapján vagy családban előfordult SMA, illetve ismert hordozóság esetén praenatalis vagy korai postnatalis genetikai vizsgálattal történt. Az SMA újszülöttkori szűrése pozitív fordulatot hozott a betegség lefolyásában és súlyosságában, mert a korai kezeléssel megelőzhetővé vált a progresszív motoneuron-pusztulás, és az állapot-hanyatlás. Való életbeli adatok igazolták, hogy csak az újszülöttkori szűrés révén történő korai kezeléssel biztosítható a legjobb terápiás eredmény.

A szűrővizsgálat során a vérmintából először DNS-izolálást, majd qPCR- (quantitative polymerase chain reaction) vizsgálatot végeznek az SMN1-gén 7. exonjának homozigóta deletiójára nézve. A teszt a gén 7. exonjának deletióját mutatja ki, a 3–5% gyakoriságú egyéb mutációk (pontmutáció, kis insertio és deletio) által okozott SMA esetén azonban negatív eredményt ad. A vizsgálat megbízhatóságát, magas szenzitivitását és specifitását számos szisztematikus tanulmány megerősítette, elhanyagolható volt az álnegatív vagy álpozitív eredmény előfordulása (néhány álpozitív eset háttérében heterozigóta hordozóságot találtak)^{30–35}. A hazai kutatási program első 17 hónapja alatt álpozitív eredmény nem fordult elő, és olyan betegről sincs tudomásunk, akinél negatív szűrési eredmény után SMA-betegség igazolódott³⁶.

A szűrés népszerűsége világszerte folyamatosan nő, egyre több országban kiterjesztve minden újszülöttre, vagy pilotprogramként bevezetve. 2023-ban az USA-ban minden újszülöttnél elvégezték, és az európai országok 65%-a bevezette^{37–40}. Ezzel megvalósulhatott az SMA diagnózisa tünetek hiánya ellenére és a korai terápiakezdet egyaránt.

Fiatal tünetmentes csecsemőknél a nusinersen bevezetése után közel 5 év múlva mind a 25 gyermek élt, nem igényelt permanens légzésasszisztálást, több mint 80%-uk a WHO- (World Health Organization) kritériumok időablakán belül vált önállóan ülőképessé; 96%-uk segítségével, ezen belül pedig önállóan (is) 88%-uk tudott járni⁴¹.

Risdiplom tünetmentes stádiumban történt elkezdése esetén 1 év múlva a 26 csecsemő 92%-a önállóan tudott ülni, 71%-a segítség nélkül állni, 62%-a járni. Nyelőképességüket megőrizték, nem igényeltek kórházi kezelést és permanens légzéztámogatást sem⁴².

A félévesnél fiatalabb korban onasemnogene abeparvovec génpótló kezelésben részesült 29 preszimptomás csecsemő két éves utánkövetésekor a 3 SMN2-kópiás 15 gyermek 93%-a önállóan járóképese, a 14 két SMN2-kópiás önállóan ülőképese; segítség nélkül 78%-uk áll, 64%-uk jár. Egy gyermek sem igényel folyamatos gépi légzéztámogatást vagy eszközös táplálást^{43, 44}.

Hazánkban 2022. november 1. és 2023. december 31. között nemzeti szintre kiterjesztve zajlott az önkén-

tes SMA-szűrés kutatási programjának első fázisa, és eredményessége révén ebben az évben is folytatódik. A pozitív szűrési eredmény után molekuláris genetikai vizsgálattal megerősített diagnózis esetén a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikája és a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorháza végzi a betegek gyógyszeres kezelését és gondozását³⁶. Kórházunkban az újszülöttként diagnosztizált 6 SMA-beteg génpótló terápiában részesült (II. csoport). Bár utánkövetésük még rövid, és a kevés adat sem alkalmas objektív összehasonlításra a tünetesen kezelt betegekkel, eddig soha nem tapasztalt életminőségjavulást figyeltünk meg, ami elsősorban a rendkívül korai genetikai diagnózisnak [átlag 15,83 (SD: ± 5,398; tartomány: 10–27) életnap], és a tünetmentes stádiumban történt gyógyszeres terápiának [átlag 1,075 (SD: ± 0,301; tartomány: 0,76–1,3) hónap] köszönhető. NIV-dependencia és nyelészavar egy betegnél sem lépett fel, valamennyiük mozgásspektruma bővült, öt gyermeknél életkornak megfelelő, az egyedüli 2 SMN2-kópiás betegünkönél a CHOP-pontszám a kiindulási 54 pontról egy éves korára 6 pontot emelkedett.

A nemzetközi tapasztalatok alapján a szakértők egyetértése teljes abban, hogy az SMA kimenetelében elsősorban a terápiakezdeti életkor a meghatározó, nem pedig a terápiás készítmény típusa, ugyanis mindhárom betegségmódosító terápia SMN-dependens (az SMN-fehérje képződését és funkcióját segíti elő)^{11, 17}.

A 2024-ben közétett ajánlásban egyhangúlag foglalnak állást az SMA újszülöttkori szűrésének és azonnali kezelésének szükségességében, tekintettel arra, hogy az SMA időkritikus neurológiai vészhelyzet, főként a 2 SMN2-kópiás betegeknel rapid motoneuronvesztéssel. A terápiás eredmények nagymértékben függenek a terápia időzítésétől, és a már fennálló tünetektől; az első 6 élethétben tünetmentesen történt kezelés után várható a legjobb funkcionális eredmény. Ezért 14 életnapos korrig legoptimálisabb a terápia indítása bármelyik betegségmódosító készítménnyel^{11, 12}. Ennek megvalósulása nem csupán az SMA újszülöttkori szűréséhez, hanem a gyógyszerekhez történő teljes körű hozzáférést is feltételezi minden olyan SMA-újszülött számára, aki legfeljebb 2–4 SMN2-kópiával rendelkezik^{12, 17}.

Az SMA-szűrésre vonatkozóan több országban végeztek költséghatékonysági elemzéseket, és összegyűjtötték a nem kezelt, a tünetesen kezelt és a szűrés révén tünetmentesen kezelt gyermekek minden kórházi és nem kórházi költségét, beleértve a segédeszközöket és a kiesett szülői keresőképességet is. Eredményeik szerint mind a társadalom, mind az egészségügy számára a tünetek megjelenése után kezdett kezelés bizonyult a legdrágábbnak^{45–47}.

Az újszülöttkori SMA-szűrés költségei hosszú távon megtérülnek az egyén, a család, a társadalom és az egész-

ségügy számára is. A magyarországi újszülöttkori SMA-szűrés programjának kutatási eredményei is objektíven alátámasztják hasznosságát, fontosságát és szükségességét.

Következtetés

Az SMA időérzékeny progresszív multimorbid genetikai betegség, melyben a génhiba következtében elégtelen mennyiségű és funkciójú SMN-fehérjeképződés legkorábban a motoneuronok pusztulásához vezet, azok magas proteingéne miatt. A funkcionális fehérjeképződést javító terápiák forradalmi előrelépést hoztak a betegek sorsában, gyökeresen megváltoztatták az SMA lefolyását, megnövelték az élettartamot, és javították az életminőséget. A betegség progresszív dinamikája és a motoneuronok irreverzibilis degenerációja miatt azonban a terápiás hatékonyságot – az alacsonyabb SMN2-kópiaszám mellett – nagymértékben befolyásolja a terápiakezdeti életkor, mindhárom betegségmódosító készítmény esetén.

A tünetek megjelenése után kezdődő kezelés csak részleges egészségnyereséget biztosít; az életvitelt korlátozó irreverzibilis képességvesztések rászorultságot, technológiadependenciát, izolálódást, a beteget, családját és a társadalmat is érintő pszichoszociális és anyagi terhet von maga után.

A terápia optimális kezdete a preszimptomás újszülött- és korai csecsemőkor. Tünetek hiányában azonban nem merül fel az SMA gyanúja, és nem kerül diagnosztizálásra a betegség. Immár 27 progresszív lefolyású, kezelhető anyagcserebetegségre kötelező az újszülöttkori szűrés hazánkban, és SMA esetén is a betegség szűrése a korai diagnózis egyedüli lehetősége. Hozadéka a beteg, a család és a társadalom számára egyaránt kimagasló az élettartam és az egészségben eltöltött életek növekedése, az életminőség horizontjának kitágulása, a társbetegségek, a technológia- és segédeszköz-dependencia, gyakori kórházi kezelések, folyamatos ápolási igény, a családtag munkából kiesésének csökkenése/elkerülhetősége révén.

Összességében az SMA több mint 100 év után új megvilágításba került a 21. században, részben a kezelhetősége, másrészt újszülöttkori szűrése révén. Az SMA

primer manifesztációt tekintve neuromuscularis dominanciájú, azonban lefolyásában multimorbid betegség, ezért a nagy hatású terápiák mellett sem csökken a betegek multidiszciplináris gondozásának és családközpontú támogatásának jelentősége. Ugyanakkor az újszülöttkori szűrés reális esélyt nyújt az egészséges kortársakhoz hasonló mozgásfejlődésre és a társbetegségek késleltetésére/elkerülésére, az egészségnyereség maximalizálására. A terápiák időszenzitív hatásosságából következően az SMA sürgősségi diagnózis, a gyógyszeres kezelés elkezdésének optimális időpontja az újszülött- és korai csecsemőkorai tünetmentes életkor. A magyarországi nemzeti pilotprogram eredményei is felhívják a figyelmet arra, hogy pozitív szűrési eredmény esetén gyorsított eljárás szükséges a terápia mielőbbi elindításához. Tapasztalataink alapján szükségesnek tartjuk az SMA-szűrés hozzákapcsolását a kötelező szűrőpanelhez Magyarországon is.

Mivel a betegséget 3–5%-ban mutáció okozhatja – amit a szűrőteszt nem jelez –, fontos továbbra is az éberség az SMA gyanújelei iránt, hogy ezek a betegek is mielőbb felismerésre és kezelésre kerülhessenek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS – Köszönetünket fejezzük ki a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak és az Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottságának a kutatási engedélyért, az Emberi Erőforrások Minisztériumának és a jogutód Belügyminisztériumnak, valamint a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőnek a program finanszírozásáért, az Országos Kórházi Főigazgatóságnak a dokumentumok közzétételéért, a Szegedi Tudományegyetem anyagcsereszűrő központja dolgozóinak és vezetőjének: dr. *Monostori Péternek* a szűrések, a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete dolgozóinak és vezetőjének: *Prof. dr. Molnár Mária Juditnak* a genetikai vizsgálatok elvégzéséért, a klinikai genetikusoknak a genetikai tanácsadásokért, a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorházának a kutatás koordinálásáért, a betegek kezeléséért és gondozásáért, a kommunikációs kampányért, a Védőnői Szolgálatnak a program népszerűsítéséért, és a szűrőprogramhoz önként csatlakozó valamennyi hazai egészségügyi ellátó, illetve család részvételéért.

References

1. Mikos B, Gergely A, Balázsfi R, Bányász E, Gyömörei B, Hantos M, et al. Kezdeti tapasztalataink spinális muscularis atrophiaiban szenvedő gyermekek intravénás génterápiájával. *Orv Hetil* 2020;161:1806-16. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31890>
2. Egészségügyi szakmai irányelv A spinális muscularis atrophia diagnosztikájáról, klinikumáról, a betegek kezeléséről, rehabilitációjáról és komplex gondozásáról]. <http://kozlon yok.hu/kozlon yok/Kozlon yok/6/PDF/2023/3.pdf>.

3. Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: Progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12:290-302. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0314-x>
4. Baughan TD, Dickson A, Osman EZ, Lorson CL. Delivery of bi-functional RNAs that target an intronic repressor and increase SMN levels in an animal model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2006;18:1600-11. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp076>
5. Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS, et al. Evaluation of SMN Protein, Transcript, and Copy Number in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) Clinical Study. *PLoS ONE* 2012;7(4):e33572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033572>
6. Monani UR. Spinal muscular atrophy: Review a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease. *Neuron* 2005;48:885-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.12.001>
7. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta* 2017;60(3):299-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.12.008>
8. 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;22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22169029>
9. Riessland M, Kaczmarek A, Scheider S, Swoboda KJ, Löhr H, Bradler C, et al. Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis. *Am J Hum Genet* 2017;100(2):297-315. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.005>
10. Wirth B. Spinal muscular atrophy: In the challenge lies a solution. *Trends Neurosci* 2021;44(4):306-22. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.009>
11. Schroth M, Deans J, Arya K, Castro D, De Vivo DC, Gibbons MA, et al. Spinal muscular atrophy update in best practices. Recommendations for diagnosis considerations. *Neurology: Clinical Practice* 2024;14:e200310. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000200310>
12. Becker MM, Nardes F, Dangoullof T, Servais L, Pruffer de Queiroz Campos Araujo, et al. Why should a 5q spinal muscular atrophy neonatal screening program be started? Por que se deve iniciar um programa de triagem neonatal para atrofia muscular espinhal 5q? *Arq Neuro-Psiquiatr* 2024;82(10):s00441791201. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791201>
13. Darras BT, Crawford TO, Finkel RS, Mercuri E, De Vivo D, Oskoui M, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(5):932-44. <https://doi.org/10.1002/acn3.779>
14. Kariyawasam D, Silva AD, Howells J, Herbert K, Geelan-Small P, Lin CSY, et al. Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;26;92(1):78-85. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324254>
15. Pino MG, Rich KA, Kolb SJ. Update on biomarkers in spinal muscular atrophy. *Biomark Insights* 2021;16. <https://doi.org/10.1177/11772719211035643>
16. Szabó-Taylor K, Molnár MJ. A spinális izomatóphia személyre szabott terápiás lehetőségei. *Ideggyógy Sz* 2023;74:77-94. <https://doi.org/10.18071/isz.76.0077>
17. Schroth M, Deans J, Bharucha-Goebel DX, Burnette WB, Darras BT, Elsheikh BH, et al. Spinal muscular atrophy update in best practice: recommendations for treatment considerations. *Neurol Clin Pract* 2025;15(1):e200374. <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/CPJ.0000000000200374>
18. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med* 2021;385:427-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102047>
19. Carrera-García L, Muehrt J, Lazaró JJ, Expósito-Escudero J, Cuadras D, Medina J, et al. Pediatric SMA patients with complex spinal anatomy: Implementation and evaluation of a decision-tree algorithm for administration of nusinersen. *Eur J Paediatr Neurol* 2021;31:92-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.02.009>
20. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano 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;16:1-12. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02065-z>
21. Günther R, Würster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2024;39:100862. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100862>
22. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21:42-52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00367-7)
23. Gowda V, Atherton M, Murugan A, Servais L, Sheehan J, Standing E, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centres in the United Kingdom. *The Lancet Regional Health - Europe* 2024;37:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100817>
24. Mendell JR. Long-term follow-up of onasemnogene abeparvovec gene therapy in symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. Abstract presented at the 2023 MDA Clinical & Scientific Conference. 19-22 March 2023. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.07.105>
25. 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 abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021;78:834-41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
26. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
27. Mikos B, Szénási F, Bodó T, Gergely A, Jakus R, Vendégh L, et al. Onasemnogene abeparvovec therapy following nusinersen treatment in eight patients with spinal muscular atrophy type 1. Open access *J Neurol Neurosurg ISSN*:2476-0501. 2021;16:3.
28. Weis C, Ziegler A, Becker LL, Johanssen 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;6:17-27. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00287-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00287-X)
29. Weis C, Becker LL, Friese J, Blaschek A, Hahn A, Illsinger S, et al. Efficacy and safety of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy in the D-A-CH-region: a population-based observational study, *The Lancet Regional Health - Europe* 2024;47:101092. ISSN 2666-7762.
30. Belter L, Taylor JL, Jorgensen E, Glascock J, Whitmire SM, Tingey JJ, et al. Newborn screening and birth prevalence for spinal muscular atrophy in the US. *JAMA Pediatr* 2024;178(9):946-9. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.1911>
31. Boemer F, Caberg JH, Beckers P, Dideberg V, di Fiore S, Bours V, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sc Rep* 2021;11(1):19922. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99496-2>
32. Cooper K, Nalbant G, Sutton A, Harman S, Thokala P, Cilchott J, et al. Systematic review of newborn screening programmes for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen* 2024;10(3):49; <https://doi.org/10.3390/ijns10030049>
33. Gagliardi D, Canzio E, Orsini P, Conti P, Sinisi V, Maggiore C, et al. Early spinal muscular atrophy treatment following newborn screening: A 20-month review of the first Italian regional experience. *Ann Clin Transl Neurol* 2024;11:1090-6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acn3.52018>

34. Goedecker NL, Rogers A, Fisher M, Arya K, Brandsema J, Farah H, et al. Outcomes of early-treated infants with spinal muscular atrophy: A multicenter, retrospective cohort study. *Muscle & Nerve* 2024;1-10. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.28267>
35. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 2018;20:608-13. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.152>
36. Mikos B, Molnár MJ, Szatmári I, Monostori P, Bereczki Cs, Szabó AJ, et al. A gerincvelői izomsorvadás újszülöttkori szűrésének eredményei Magyarországon 2023-ban. *Orv Hetil* 2024;165(29):1122-9. <https://doi.org/10.1556/650.2024.33080>
37. Loeber JG. European Union should actively stimulate and harmonise neonatal screening initiatives. *Int J Neonatal Screen* 2018;4:32. <https://doi.org/10.3390/ijns4040032>
38. Lopez-Chacon M, Buehner AN, Rao VK. Spinal muscular atrophy diagnosed by newborn screening. *Pediatr Neurol Briefs* 2019;33:5. <https://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-33-5>
39. Schwartz O, Vill K, Pfaffenlehner M, et al. Clinical effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy: A Nonrandomized controlled trial. *JAMA Pediatr* 2024;178(6):540-7. <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2817302> <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.2594>
40. Therrell BL, Padilla CD, Borrajo GJC, Khneisser I, Schielen PCJ, Knight-Madden J, et al. Current status of newborn bloodspot screening worldwide 2024: a comprehensive review of recent activities (2020–2023). *Int J Neonatal Screen* 2024;10:38. <https://doi.org/10.3390/ijns10020038>
41. De Vivo DC, Betini 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. *Neuromuscul Disord* 2019;29:842-56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
42. Finkel R, Farrar M, Servais L, Vlodayets D, Zanolati E, Al-Muhaizea M, et al. P212 RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromusc Disord* 2023;33:S87-S88. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.07.094>
43. Chaplin M, Bersnahan RB, Fleeman N, Mahon J, Houten R, Beale S, et al. Onasemnogene abeparvovec for treating pre-symptomatic spinal muscular atrophy: an external assessment group perspective of the partial review of NICE highly specialised technology evaluation 15. *Pharmacoecon Open* 2023;7:863-75. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00439-6>
44. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022;28:1381-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>
45. Dangouloff T, Thokala P, Stevenson MD, Deconinck N, D'Amico A, Daron A, et al. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening based on real-world data in Belgium. *Neuromuscular Disorders* 34, 2024;34:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.11.013>
46. Ghetti G, Mennini FS, Marcellusi A, et al. Cost-effectiveness analysis of newborn screening for spinal muscular atrophy in Italy. *Clin Drug Investig* 2024;44:687-701. <https://doi.org/10.1007/s40261-024-01386-8>
47. Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, Whalter van Olden R, Postma M, Boersma C. Cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy in the Netherlands. *Value Health* 2022;25:1696-704. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.06.010>