

# A gerincvelői izomsorvadás újszülöttkori szűrésének eredményei Magyarországon 2023-ban

Mikos Borbála dr.<sup>1</sup> ■ Molnár Mária Judit dr.<sup>2</sup> ■ Szatmári Ildikó dr.<sup>3</sup>  
Monostori Péter dr.<sup>4</sup> ■ Bereczki Csaba dr.<sup>5</sup> ■ Szabó Attila József dr.<sup>6</sup>  
Szabó Léna dr.<sup>6</sup> ■ Csósz Katalin<sup>7</sup>  
Muzsik Béla dr.<sup>7</sup> ■ Velkey György János dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Anyagcsere Szűrő és Diagnosztikai Központ, Budapest

<sup>4</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Szűrővizsgálati Laboratóriuma, Szeged

<sup>5</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

<sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>7</sup>Országos Kórházi Főigazgatóság, Budapest

**Bevezetés:** A gerincvelői izomsorvadással született betegek optimális egészségügyi ellátása csak az újszülöttkori szűréssel érvényesülhet. Ennek a gyógyíthatatlan, progresszív, gyermekkorban a leggyakrabban halált okozó genetikai betegségnek az újszülöttkori szűrését számos országban bevezették, és bizonyították hasznosságát a korai diagnózis és terápiakezdet jelentős eredményeivel.

**Célkitűzés:** A betegség újszülöttkori szűrése hazai kutatási programjának értékelése a választott szűrőmódszer megbízhatóságának, lakossági igényének, költséghatékonyságának és a korai kezelés egészségnyereségének vizsgálatára; eredményessége esetén javaslatlattétel az újszülöttkori szűrővizsgálatok közé történő automatikus felvételére.

**Módszer:** Az izomsorvadás szűrése a szülők önkéntes beleegyezése és ingyenes részvétele esetén a rutinszerű szűrésekre levett vérmintából. Pozitív szűrőteszt esetén megerősítő molekuláris genetikai vizsgálat a szűrőteszt ellenőrzésére és a választható terápiát befolyásoló paralóg gén kópiaszámának meghatározására. A terápia- és kezelőközpont megválasztása genetikai tanácsadás keretében, a szülőkkel hozott közös döntés alapján. A választott gyógyszer kontraindikációjának kizárásához és a finanszírozás egyedi méltányosságának elbírálásához szükséges vizsgálatok után az engedély birtokában a gyógyszeres kezelés elvégzése, majd a betegek tartós követése.

**Eredmények:** A program 14 hónapja alatt a szűrés lakossági népszerűsége kimagasló volt, az újszülöttek 75,45%-ára kiterjedt. 9 gyermeknél újszülöttkorban, tünetmentes stádiumban igazolódott a betegség, és átlagosan 36,2 napos életkorban megtörtént a gyógyszeres kezelés: 8 betegnél tünetmentes, 1-nél tünetes állapotban. Tünetmentes terápiakezdet után átlag 218,5 (93–346) napos életkorban a gyermekek szomatomotoros és mentális fejlődése az életkoruknak megfelelő volt, nem következett be technológiafüggőség légzés- vagy nyelészavar miatt, nem szorultak segédeszközökre. 1 betegnél a terápiakezdet előtt megjelent tünetek miatt részleges respirátorfüggőség következett be. A szűrőteszt megbízhatónak bizonyult, a kutatási időszak alatt álpozitív eredmény nem volt, és álnegatív eredményről sincs tudomásunk.

**Megbeszélés:** A hazai szűrési program a nemzetközi adatokhoz hasonló eredményeket mutatott, igazolta a gerincvelői izomsorvadáshoz társuló egészségnyereséget.

**Következtetés:** Az eredmények alapján indokoltnak tartjuk az újszülöttkori gerincvelői izomsorvadás szűrésének az újszülöttkori szűrőprogramba történő automatikus beiktatását Magyarországon.

Orv Hetil. 2024; 165(29): 1122–1129

**Kulcsszavak:** életminőség, mozgásmérföldkövek, spinalis muscularis atrophia, technológiafüggőség, újszülöttkori szűrés, Werdnig–Hoffmann-betegség

## Results of neonatal screening for spinal muscular atrophy in Hungary in 2023

**Introduction:** Optimal health care for patients born with spinal muscular atrophy can only be achieved through neonatal screening. Neonatal screening for this incurable, progressive genetic disease that most often causes death in childhood has been introduced in many countries, and its usefulness has been proven with the outstanding results of early diagnosis and initiation of therapy.

**Objective:** To evaluate the neonatal screening research program in Hungary, to examine the reliability, public demand, cost-effectiveness of the chosen screening method, and the health benefits of early treatment; in the case of success, proposing its automatic inclusion in the newborn screening panel.

**Method:** Screening for spinal muscular atrophy from the blood sample taken for routine screenings with free and voluntary consent of the parents. In the case of a positive screening test, confirmatory molecular genetic test to check the screening test and to determine the copy number of the paralogous gene influencing the therapy of choice. The choice of the therapy and treatment center in the framework of genetic counseling, based on a joint decision made with the parents. After the examinations necessary to rule out contraindications of the chosen medicine and to assess the individual fairness of the financing, the drug treatment is carried out with the permission, and then the patients are followed up on a long-term basis.

**Results:** During the 14 months of the program, the popularity of screening was outstanding, covering 75.45% of newborn infants. In 9 children, the disease was confirmed at newborn age and in the asymptomatic stage, and drug treatment took place at an average age of 36.2 days; 8 patients were asymptomatic, 1 was symptomatic. At an average age of 218.5 (93–346) days after the start of asymptomatic therapy, the children's somato-mental development was appropriate for their age, technology dependence due to breathing or swallowing disorders did not occur, and they did not need aids. In 1 patient, partial respirator dependence occurred due to the symptoms that appeared before the start of therapy. The screening test proved to be reliable, there were no false-positive results during the research period, and we are not aware of any false-negative results.

**Discussion:** The Hungarian screening program showed similar results to the international data, confirming the health benefits associated with spinal muscular atrophy.

**Conclusion:** Based on the results, we consider it justified to automatically include newborn spinal muscular atrophy screening in the general newborn screening program in Hungary.

**Keywords:** quality of life, movement milestones, spinal muscular atrophy, technology dependence, neonatal screening, Werdnig–Hoffmann-disease

Mikos B, Molnár MJ, Szatmári I, Monostori P, Bereczki Cs, Szabó AJ, Szabó L, Csósz K, Muzsik B, Velkey GyJ. [Results of neonatal screening for spinal muscular atrophy in Hungary in 2023]. *Orv Hetil.* 2024; 165(29): 1122–1129.

(Beérkezett: 2024. április 17.; elfogadva: 2024. május 13.)

### Rövidítések

CHOP Intend = (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) mozgásfelmérő skála csecsemők számára; DNS = dezoxiribonukleinsav; MLPA = (multiplex ligation-dependent probe amplification) multiplex ligációfüggő próbaamplifikáció (a vérből izolált DNS-mintából az SMA-lókuszt alkotó gének kódoló exonjainak mennyiségi analízisére szolgáló módszer); mRNS = (messenger RNA) hírvívó ribonukleinsav; NIV = (non-invasive ventilation) nem invazív lélegeztetés; qPCR = (quantitative polymerase chain reaction) kvantitatív polimeráz-lánreakció; SCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immunhiány; SMA = (spinal muscular atrophy) gerincvelői izomsorvadás; SMN = (survival motor neuron) túlélő motoneuron; snRNS (small nuclear RNA) = kis sejtmagi ribonukleinsav

A gerincvelői eredetű izomsorvadás (SMA – spinalis muscularis atrophia) öröklődő, az életminőséget súlyossági típusától függő gyorsasággal és mértékben rontó, legsúlyosabb formájában korai gyermekhalállal járó, gyógyít-

hatatlan genetikai betegség. Mivel a klinikai tünetek kezdetben nem jellegzetesek, és kibontakozásuk fokozatos, felismerésére általában már nagymértékű irreverzibilis motoneuron-vesztés stádiumában kerül sor. A tüneteket mutató betegeknél kezdett gyógyszeres terápiák egyikével sem biztosítható a motoros funkciók teljes mértékű visszanyerése [1–3]. A diagnosztikus és terápiás idővesztés kiküszöbölésének és a legjobb kezelési eredményeknek a feltétele a korai, tünetmentes életkorban kezdeti gyógyszeres terápia, amit kizárólag az újszülöttkori SMA-szűrés tesz lehetővé. A szűréssel korán diagnosztizált és kezelt betegeknél a megnyerhető életévek, mozgásmérföldkövek, a technológiaiindependencia a beteg és a család életminőségének javítását teszi lehetővé [4–6]. A nemzetközi eredmények alapján foglaltak állást hazai szakemberek az SMA újszülöttkori szűrésének szükségessége mellett, és készítették el a szűrés kutatási programját, amely 2022. november 1. és 2023. december 31. között zajlott állami finanszírozással. Kéziratunkban a kutatási program eredményeiről számolunk be.

## Módszer

A projekt koordinálására a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorházát jelölte ki a szakárca. Felkért szakemberek közreműködésével kidolgozásra került a kutatási program, melynek feladata a szűrés indokoltságának, költséghatékonyságának, az elérhető egészségnyereségnek, valós társadalmi környezetben történő megvalósíthatóságának és elfogadottságának felmérése volt.

A program a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ és az Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottságának jóváhagyásával indulhatott el nemzeti szinten, az egészségügyi intézmények és a családok önkéntes részvételi lehetőségével, az újszülöttek kötelező anyagcsereszűréséhez kapcsolatosan.

Előfeltétel volt a szülők írásos beleegyezése, teljes körű intézményi tájékoztatást követően. A program indítását megelőző előkészületek magukban foglalták az eszközbeszerzést és -validálást, a lakossági tájékoztatást, a kutatás széles körű népszerűsítését, valamint az egészségügyi szakemberek oktatását, képzését számos országos hazai szakmai rendezvényen és továbbképzésen, országos szaklapokban és elektronikus felületeken. Felkérésre és tájékoztatásra kerültek továbbá az újszülött- és csecsemőellátásban érintett egészségügyi intézmények, szolgáltatók. A kutatás során folyamatos elektronikus és telefonos elérhetőséget biztosítottunk az érdeklődők számára. A projekt befejezését követően elkészített zárójelentést eljuttattuk a döntéshozókhoz, a szűrés kötelezővé és ingyenessé tételének engedélyezését kérve.

A részvétel feltétele a vizsgálati mintát vevő egészségügyi ellátók és az újszülött szüleinek/törvényes képviselőinek előzetes önkéntes, dokumentált csatlakozása és beleegyezése volt.

Az SMA-szűrést kérhette valamennyi egészségügyi ellátó (szülészeti osztály, perinatalis intenzív centrum, házi orvosi, házi gyermekorvosi és otthon szülést vezető ellátó, aki a kötelező újszülöttkori szűréshez mintavételt végzett, általában az újszülött 7 napos életkoráig).

Amennyiben az anyagcsereszűréshez a vérminta levételére későbbi életkorban került sor, a későbbi mintából is történhetett SMA-szűrés a kötelező újszülöttkori anyagcsereszűrő vizsgálatokhoz speciális szűrőkártyára szabályszerűen levett és cseppentett, szárított kapilláris vérmintából, melyet a mintavevő intézmény postai úton továbbított az anyagcsereszűrő központba azt követően, hogy a szűrőpapíron feltüntette az SMA-szűrés kérését is [7]. A 2022. november 1. és 2023. december 31. között zajlott kutatási időszak alatt a két hazai szűrőközpontba összesen 113 884 újszülött mintáját küldték be a kötelező szűrésekre, közülük 85 926 újszülöttnél kérték az SMA-szűrést is.

A minták vizsgálatát a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Anyagcsere Szűrő és Diagnosztikai Központja és a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Gyermekgyó-

gyászati Klinikájának Anyagcsere-betegségek Szűrővizsgálati Laboratóriuma végezte a kötelező szűrések területi illetékessége szerint. Mindkét szűrőközpontban az SMA újszülöttkori szűrésére dedikált, megfelelő szenzitivitású és specifikus, tanúsított gyártói kittel történt az SMA-szűrés (SMA + SCID kombinált molekuláris biológiai módszer), előzetes dokumentált önkéntes szülői hozzájárulásnak és az adott egészségügyi ellátó csatlakozásának birtokában. Az SMA-szűrő vizsgálatot a kötelező szűrővizsgálatokkal azonos mintából és helyen végezték a 'high-throughput' mintakezelésben eleve nagy gyakorlattal rendelkező központok, ami lehetővé tette a betegbiztonság, az idő- és költséghatékonyság maximalizálását. A szűrővizsgálat DNS-alapú, a kötelező szűréshez a standard szűrőpapírra vett szárított vérmintából történt.

Először DNS-izolálást, majd qPCR- (quantitative polymerase chain reaction) vizsgálatot végeztek az *SMNI*-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. Pozitív eredmény esetén a vizsgálatot kétszer ismételték, és konzekvens pozitívitás esetén értékeltek pozitívnak SMA-ra. A pozitív szűrés eredményről azonnal értesített klinikai genetikus újabb mintából genetikai vizsgálatot kért a gyermek számára a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetében a szűrőteszt pozitívitásának megerősítésére és az SMA pontos genetikai konstellációjának (*SMN2*-kópia-szám) meghatározására. Az SMA pontos diagnózisa ugyanis olyan molekuláris genetikai vizsgálaton alapul, amelynek aranystandardja az *SMNI* és *SMN2* kvantitatív meghatározása MLPA- (multiplex ligation-dependent probe amplification) és qPCR-módszerrel vagy újgenerációs szekvenálással.

Az *SMNI* strukturális variánsainak ismerete az *SMNI*-gén 7. és 8. exonja deletiójának azonosítása miatt fontos, az *SMN2*-kópia-szám ismerete a prognózis és a választható terápia miatt lényeges [8]. A kvantitatív genetikai eredményről ismét a klinikai genetikus kapott értesítést, és újabb családi találkozáson részletes tájékoztatást nyújtott a definitív diagnózisról, a várható kórlefolyásról és a terápiás lehetőségekről. A szülőkkel közösen hozott döntés alapján sürgősséggel beutalta a családot a választott betegségmódosító terápiát alkalmazó gyermek-SMA-központba.

A kezelőközpont soron kívül fogadta a családot, elvégezte a gyógyszeres kezelés állami támogatásához és a választott készítmény ellenjavallatainak kizárásához szükséges vizsgálatokat, majd az engedély birtokában gondos előkészületek után elkezdte a gyógyszeres terápiát, és folytatta a betegek utógondozását [9]. A terápiát és gondozást a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati és a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorháza végezte a kutatási program ideje alatt újszülöttkorban diagnosztizált SMA-betegeknél.

A teljes eljárásrend során a programban érintett egészségügyi intézmények mindvégig sürgősségi szemlélettel végezték munkájukat. Az SMA-szűrés algoritmusát az 1. ábrán mutatjuk be.

## Eredmények

A kutatás 14 hónapja alatt született magyar állampolgárságú gyermekek 75,45%-ánál történt SMA-szűrés. A lakossági érdeklődés és a kutatási program támogatottsága hónapról hónapra növekedett, az első hónap 43,64%-os részvételi aránya a 14. hónapra megduplázódott (85,67%) (2. ábra).

A 14 hónap alatt 9 újszülöttnél mutattunk ki pozitív szűrési eredményt még tünetmentes stádiumban. Az újszülöttként diagnosztizált 9 beteg közül 5 fiú és 4 leánygyermek volt.

A molekuláris genetikai vizsgálat minden esetben igazolta az *SMN1*-gén 7–8. exonjának homozigóta deletióját, és meghatározta az *SMN2*-kópiaszámot: 5 gyermek 3, 3 gyermek 2, 1 gyermek 4 *SMN2*-kópiaszámmal rendelkezett. A gyógyszeres kezelés 8 esetben aszimptomatikus stádiumban, 32,8 (22–48) napos átlagéletkorban, a lassúbb progressziójú 4 kópiás betegnél 64 napos életkorban valósult meg (1. táblázat).

A tünetmentesen kezelt betegek azóta sem mutatnak betegségstímetet, kognitív és szomatomentális fejlettségük az életkoruknak megfelelő, mozgásfejlődésük töretlen, légzés- és nyelészavar nem következett be. Átlag 218,5 (93–346) napos életkorban történt utánkövetésük során a 9 SMA-beteg átlagos CHOP Intend (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) fejlődése 9 (2–22) pont volt, közülük 6 gyermek elérte a maximális értéket.

Nyelészavar egy betegnél sem következett be az utánkövetés alatt. Természetes, életkornak megfelelő táplálás/táplálkozás mellett az egészséges csecsemőknél 6 hónapos korra jellemző testsúlyduplázódást túlteljesítették (átlag 2,25-szeresére fél éven belül). Akut kórházi ellátást egy gyermek sem igényelt a követési idő alatt.

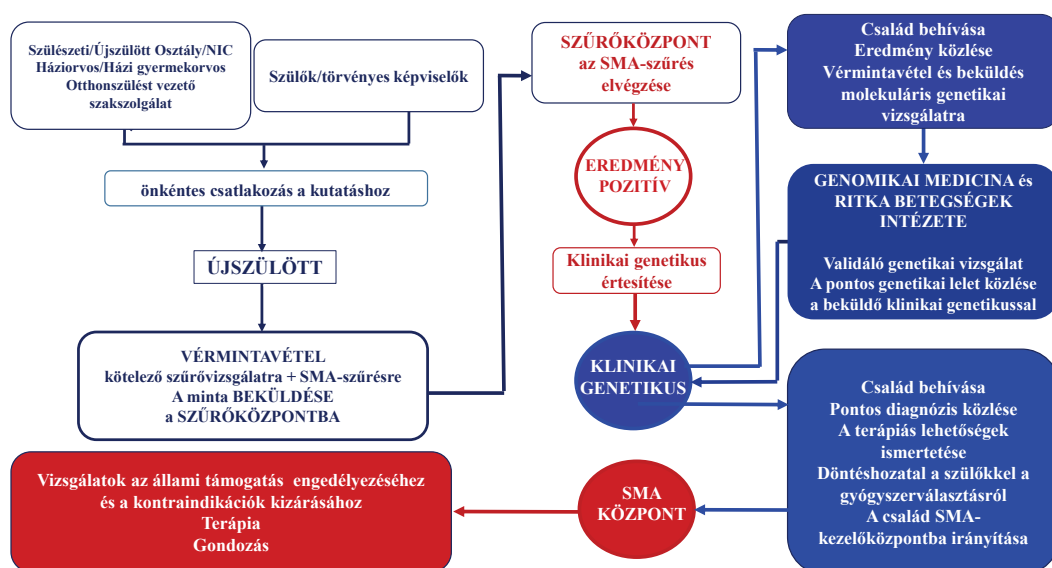
Egy 2 *SMN2*-kópiás újszülött még tünetmentes volt a betegség felismerésekor, azonban a 30 napos korban megtörtént kezelés idejére areflexiássá vált. Kezelése után 21 nappal noninvasív gépi lélegeztetést (non-invasive ventilation) kezdtek. Mozdásfejlődése jó ütemben halad, CHOP-értéke 85 nap alatt 18 pontot emelkedett, nyelészavar nem lépett fel, a légzéstámogatás intenzifikálása nem vált szükségessé (maximum napi 4 óra alvásban).

A vizsgálat 14 hónapja alatt álpozitív szűrési eredmény nem fordult elő. Sem a program ideje alatt, sem az azóta eltelt 4 hónapban nem diagnosztizáltak tünetek alapján olyan gyermeket, akinél a szűrést elvégezték.

A projekt befejeződése után a döntéshozó hatóságokhoz benyújtott kutatási eredmények alapján született kormányrendelet lehetővé tette az SMA-szűrési program folytatását 2024-ben is mindaddig, amíg az SMA-szűrésnek a kötelező újszülöttkori szűrővizsgálatok közé iktatásához szükséges döntéshozatal és jogszabály-módosítás ügymenete lezajlik.

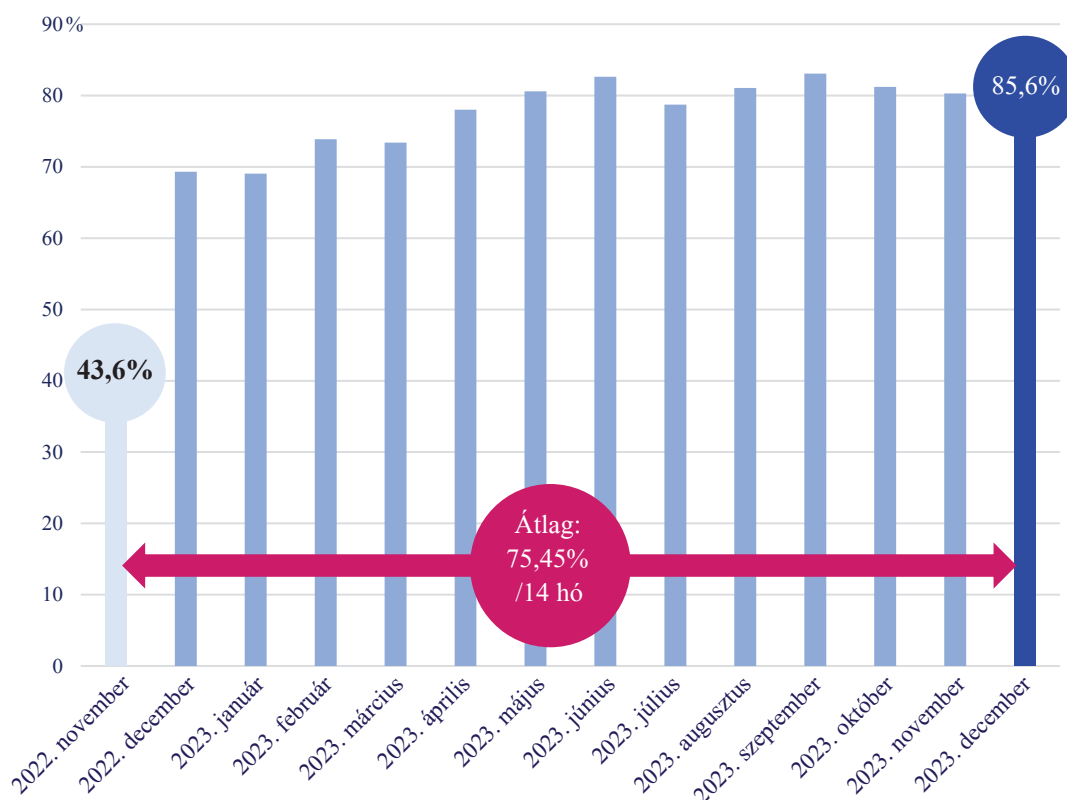
## Megbeszélés

Az SMA a ritka betegségek között az egyik leggyakoribb és legnagyobb halálozású, gyógyíthatatlan genetikai betegség gyermekkorban. Természetes lefolyását a törvényszerű progresszió, legsúlyosabb típusában légzési elégtelenség, mozgás- és nyelésképtelenség, technológiafüggőség, rövid élettartam jellemzi [10].



1. ábra | Vizsgálati minta és betegút a magyar SMA-szűrés kutatási programjában

NIC = neonatalis intenzív centrum; SMA = gerincvelői izomsorvadás



2. ábra | Az SMA-szűrésben részesült újszülöttek arányának változása a kutatási program 14 hónapja alatt  
SMA = gerincvelői izomsorvadás

A betegséget évtizedeken át csak a tünetek alapján tudtuk felismerni. Kezelési lehetőségeink a törvényszerű és irreverzibilis állapot hanyatlás lassítására, a szövödmények ellátására és a szenvedés enyhítésére, a palliatív törődésre korlátozódhattak.

1. táblázat | A pozitív újszülöttkori SMA-szűrési eredmények betegeinek adatai

Sorszám és nem	SMN2-kópiaszám	Életnap a szűrési lelet időpontjában	Életnap a genetikai lelet időpontjában	Terápiakezdeti életkor (nap)
1., lány	3	7	10	22
2., fiú	3	8	12	33
3., fiú	2	8	15	38
4., lány	3	7	12	28
5., lány	3	22	27	48
6., fiú	4	15	20	64
7., fiú	2	7	9	24
8., lány	2	8	16	30
9., fiú	3	12	16	39
Fiú/lány = 5/4	3 SMN2 = 5 2 SMN2 = 3 4 SMN2 = 1	10,44 (7–22)	13,8 (9–27)	36,22 (22–64)

SMA = gerincvelői izomsorvadás; SMN = túlélő motoneuron

A legsúlyosabb típusban a légzőizmokra is kiterjedő bénulás miatt csak lélegeztetőgép tarthatta életben a gyermekeket 1–2 éves korukig. Az SMA1 természetes lefolyása esetén a 2 éves életkort mindössze a betegek 25%-a érte meg, elsősorban az orvosi technológia fejlődésének köszönhetően [10].

Az SMN-gének funkciójának és az SMN-fehérje motoneuron-működésben betöltött vitális jelentőségének felismerése megnyitotta az utat az SMN-fehérje képződését elősegítő gyógyszerek kifejlesztése előtt. A molekuláris genetikai vizsgálat bevezetésével már pontos diagnózis felállítása vált lehetővé, a gyógyszerek pedig kezelhetővé tették a gyógyíthatatlan betegséget a 21. században. A genetikai alapú gyógyszerek az SMN-protein szintézisét segítik elő, amely a motoneuronok mellett minden sejt- és szövettípusban expresszálandó, multifunkciós fehérje. Szerepet játszik a sejtekben az snRNS ('small nuclear' RNS) és a mikro-RNS biogenezisében, a 'splicing' és a DNS-hibajavítás mechanizmusában, az aktin dinamikájában és az endocytosisban [11].

Mivel az SMN-fehérje a motoneuronokban speciális funkciót tölt be az mRNS axonális transzportjában és a translációban, a központi idegrendszerben szükséges belőle a legnagyobb mennyiség. Hiányában az alfa-motoneuronok pusztulnak el a leghamarabb a gerincvelő elülső szarvában, amennyiben a mennyisége nem éri el a 20%-ot. A legnagyobb SMN-proteinmennyiségre perinatálisan van szükség, ezért hiányában már az intrauterin

életben elkezdődik a motoneuron-pusztulás, és újszülöttkorban a legnagyobb mértékű a motoneuron-vesztés, amelyhez társulhat a neuromuscularis junkció és a vázizmok fejlődési zavara [12–15].

Tekintettel az SMA természetes lefolyását jellemző progresszív és irreverzibilis motoneuron-vesztésre, a terápiakezdeti életkor és az elérhető terápiás hatás között szoros az összefüggés. Már tüneteket mutató stádiumban kezdődő kezeléssel nem válnak a betegek teljesen tünetmentessé, a véglegesen elpusztult motoneuronok nagy száma miatt [16].

Az elmúlt években egyre több ország kezdte el az SMA újszülöttkori szűrését, és igazolta klinikai hasznosságát, bizonyítva, hogy a korai diagnózis és kezelés szignifikánsan javítja a betegek életminőségét, gyakran elérhetővé teszi a technológiafüggőséget, és a betegek egészséges kortársaikhoz hasonló mozgásfejlődést is elérhetnek. 2023-ban az USA-ban minden újszülöttet szűrtek SMA-ra, és az újszülöttszűrési csomag az európai országok több mint 65%-ában tartalmazta az SMA-szűrését [17–21].

A betegség újszülöttkori szűrése, a korai diagnózis és terápiakezdetés révén a betegek életminőségében lényeges javulás következett be mindhárom – hazánkban államilag támogatott – genetikai alapú gyógyszer alkalmazása esetén [4, 6, 22, 23].

A hazai újszülöttkori SMA-szűrési program keretében kiszűrt betegeknél már átlag 13,8 (9–27) napos életkorban definitív genetikai diagnózissal rendelkezünk, és 36,22 (22–64) napos korban elkezdődhetett a betegségmódosító gyógyszeres kezelés. Átlagosan 7,3 (3–11,3) hónapos korukban valamennyien életben vannak, részleges NIV-dependencia csupán 1 (11,1%) gyermeknél áll fenn, nyelészavar nem lépett fel, valamennyiüknél folyamatos a mozgásfejlődés, 66,6%-uk elérte a maximális CHOP-pontszámot. Kórházi kezelést akut állapotromlás miatt egy gyermek sem igényelt. Annál az újszülöttnél, akinek a pontos diagnózisa 11 napos, még tünetmentes életkorában megszületett, és kezelésére az ügymenet időigénye miatt csak 30 napos korban került sor, addigra már megjelent SMA-tünet és részleges NIV-függőség.

A költséghatékonyságra vonatkozóan több országban végeztek számításokat. Ausztráliai vizsgálatok szerint 100 000 szűrésre és tünetmentes terápiakezdetésre 2,4 millió dollár és 85 minőségi életév nyerhető [24]. Hollandiában az egy év alatt diagnosztizált gyermekek ellátásában 12 millió euró megtakarítás várható a szűrés után tünetmentesen kezelt gyermekek előnyére [25]. Belgiumban összegyűjtötték a nem kezelt, a tünetesen kezelt és a kiszűrés révén tünetmentesen kezelt gyermekek minden kórházi és nem kórházi költségét, beleértve a segédeszközöket, a kiesett szülői keresőképességet. Eredményeik szerint mind a társadalom, mind az egészségügy számára a tünetek megjelenése után kezdett kezelés bizonyult a legrágábbnak [26].

Összességében az újszülöttkori SMA-szűrés költségei hosszú távon megtérülnek az egyén, a család, a társada-

lom és az egészségügy számára is. Mindezek alapján a magyarországi újszülöttkori SMA-szűrés programját sikeresnek értékeltük, a kutatási eredmények objektíven alátámasztják hasznosságát, fontosságát és szükségességét.

## Következtetés

Az SMA progresszív természetes lefolyásából, az irreverzibilis motoneuron- és funkcióvesztésből, a terápia időszenzitív hatásosságából következően a gyógyszeres kezelés elkezdésének optimális időpontja az újszülött- és kora csecsemőkorai tünetmentes életkor. Az SMA tehát sürgősségi diagnózis. A magyarországi nemzeti pilotprogram adatai igazolják, hogy pozitív szűrési eredmény esetén gyorsított eljárás szükséges a terápia mielőbbi elindításához.

Az SMA újszülöttkori szűréssel elérhető élet-, életminőség- és egészségnyereség mellett a szűrővizsgálat költségeit kompenzálja a technológiafüggőségnek, a folyamatos ápolási igénynek és a családtag munkából való kiesésének az elkerülhetősége, nem kevésbé a számadatokkal nem kifejezhető értékes emberélet-nyereség.

Az SMA-szűrés létjogosultsága vitathatatlan, hiszen egyedülálló lehetősége annak, hogy korai életkorban kezdődhessen a betegek kezelése [27], ezáltal életésélyük és életminőségük olyan mérföldköveket érhesen el, melyekre SMA-szűrés hiányában még a hatékony gyógyszerrel sem nyílna lehetőség. Etikai szempontból pedig csak így teljesül a gyermekek egyik alapvető joga: az optimális egészségügyi ellátáshoz való jog, az SMA-val élő betegek számára is.

Az SMA-szűrés révén lehetővé váló korai kezelés egyéni, családi és társadalmi előnyökkel jár. Az egészségnyereség új perspektívákat nyit a betegek számára, hiszen az ágyhoz kötöttség és a technológiafüggőség elkerülésével nem csupán a családok és az egészségügy terheit csökkenti hatékonyan, hanem a betegek személyes életében is minőségi változásokat biztosít. Ezért az SMA sürgősségi diagnózisnak tekintendő, és a legjobb egészségnyereség érdekében meg kell valósítani a korai kezelést, amelyre kizárólag az újszülöttkori szűrés ad lehetőséget.

Mivel azonban a szűrőteszt nem észleli az SMA hátterében 3–5% gyakoriságú mutációt, a betegség klinikai tüneteinek ismerete továbbra is rendkívül fontos annak érdekében, hogy ezeknél a betegeknél is korai diagnózisra és terápiára kerülhessen sor.

*Anyagi támogatás:* A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* M. Bo.: Az újszülötti SMA-szűrőprogram és az újszülöttkori génterápia adatainak gyűjtése, feldolgozása, elemzése, az eredmények, következtetések, valamint a kézirat elkészítése és a társszerzőkhöz juttatása értékelésre. M. M. J.: A kutatási projektme-

nedzsmen tudományos szakértője, a molekuláris genetikai vizsgálatok adatgyűjtése és rendelkezésre bocsátása, a kézirat véleményezése. Sz. I.: A budapesti szűrőközpontban történő SMA-szűrések kivitelezése, adatainak regisztrálása, adatgyűjtése és -szolgáltatása, a kézirat költséghatékonysági elemzésének elkészítése, a kézirat véleményezése. M. P.: A szegedi szűrőközpontban történő SMA-szűrések kivitelezése, adatgyűjtése és -szolgáltatása, a kézirat költséghatékonysági elemzésének elkészítése, a kézirat véleményezése. B. Cs.: A szegedi szűrőközpont folyamatos SMA-szűrésének biztosítása, a kézirat véleményezése. Sz. A. J.: A budapesti szűrőközpont folyamatos SMA-szűrésének biztosítása, a kézirat véleményezése. Sz. L.: Az újszülött SMA-betegek kezelésének vezetője, utánkötésük eredményeinek elkészítése és rendelkezésre bocsátása, a kézirat véleményezése. Cs. K.: Az SMA-szűrés népszerűsítése a védőnői szolgálatnál, a lakossági részvétel feldolgozása a kéziratához, a kézirat véleményezése. M. Bé.: Az SMA-szűrés dokumentumainak közzététele az érintett egészségügyi ellátók körében, a kézirat véleményezése. V. Gy. J.: A nemzetközi szakirodalom összevetése a hazai eredményekkel és tapasztalatokkal, a kézirat véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondunk köszönetet a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyászati Központnak, valamint 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 Semmelweis Egyetem és a Szegedi Tudományegyetem gyermekklinikai anyagcsereszűrő központjai dolgozóinak a szűrések, a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete dolgozóinak a vizsgálatok elvégzéséért, a klinikai genetikusoknak a genetikai tanácsadásokért, a Semmelweis Egyetem Gyermekklinikája és a Bethesda Gyermekkorház munkatársainak a betegek kezeléséért és gondozásáért, a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorházának a kutatás koordinálásáért, a kommunikációs kampányért, a Védőnői Szolgálatnak a program népszerűsítéséért és a szűrőprogramhoz önként csatlakozó valamennyi hazai egészségügyi ellátó, illetve család részvételéért.

## Irodalom

- [1] D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 71.
- [2] Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: from genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 3297.
- [3] Day JW, Howell K, Place A, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr.* 2022; 22: 632.
- [4] Chaplin M, Bersnahan RB, Fleeman N, 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: 863–875. Erratum: *Pharmacoecon Open* 2023; 7: 1015.
- [5] Crawford TO, Swoboda KJ, DeVivo DC, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve* 2023; 68: 157–170.
- [6] Finkel R, Farrar M, Servais L, et al. P212 RAINBOWFISH: primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord.* 2023; 33(Suppl 1): S87–S88.
- [7] Protocol of sampling for neonatal screenings. [Mintavétel újszülöttkori szűrővizsgálathoz. Szakmai tájékoztató.] Available from: [https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2020/06/szakmai\\_tajekoztato\\_nbs.pdf](https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2020/06/szakmai_tajekoztato_nbs.pdf) [accessed: 15 April, 2024].
- [8] Healthcare professional guidelines on the diagnosis, clinical presentation, treatment, rehabilitation and complex care of patients with spinal muscular atrophy. [A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a spinális muskularis atrophia diagnosztikájáról, klinikumáról, a betegek kezeléséről, rehabilitációjáról és komplex gondozásáról]. *Eü Közl. LXXIII(3. szám):* 303–354. [Hungarian] Available from: <http://kozlonok.hu/kozlonok/Kozlonok/6/PDF/2023/3.pdf> [accessed: 15 April, 2024].
- [9] Mikos B, Szatmári I, Monostori P, et al. A new era in congenital spinal muscular atrophy. [Új korszak a veleszületett gerincvelői izomsorvadás terén.]. *Gyermekgyógyászat* 2023; 74: 125–131. [Hungarian]
- [10] Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 290–302.
- [11] Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 358–368.
- [12] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015; 33: 831–846.
- [13] Chayton H, Huang YT, Gillingwater TH, et al. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75: 3877–3894.
- [14] Costa-Roger M, Blasco-Pérez L, Cuscó I, et al. 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): 9029.
- [15] Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, et al. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2017; 1860: 299–315.
- [16] Wirth B. Spinal muscular atrophy: in the challenge lies a solution. *Trends Neurosci.* 2021; 44: 306–322.
- [17] Aharoni S, Nevo Y, Orenstein N, et al. Impact of a national population-based carrier-screening program on spinal muscular atrophy births. *Neuromuscul Disord.* 2020; 30: 970–974.
- [18] Boemer F, Caberg JH, Beckers P, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci Rep.* 2021; 11: 19922.
- [19] Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med.* 2018; 20: 608–613.
- [20] Loeber JG. European Union should actively stimulate and harmonise neonatal screening initiatives. *Int J Neonatal Screen.* 2018; 4: 32.
- [21] Lopez-Chacon M, Buehner AN, Rao VK. Spinal muscular atrophy diagnosed by newborn screening. *Pediatr Neurol Briefs* 2019; 33: 5.
- [22] De Vivo DC, Betini E, Swoboda KJ, 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: 842–856.
- [23] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, 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: 1381–1389.
- [24] Shih ST, Farrar MA, Willey V, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 1296–1304.
- [25] Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy in the Netherlands. *Value Health* 2022; 25: 1696–1704.
- [26] Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord.* 2019; 29: 343–349.
- [27] Mikos B, Gergely A, Balázsfi R, et al. Our initial experiences with intravenous gene therapy for spinal muscular atrophy in children. [Kezdeti tapasztalataink spinalis muscularis atrophiaában szenvedő gyermekek intravénás génterápiájával.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1806–1816.

(Mikos Borbála dr.,  
*Budapest*, Bethesda u. 3., 1146  
e-mail: Mikos.Borbala@bethesda.hu)

(Molnár Mária Judit dr.,  
*Budapest*, Gyulai Pál u. 2., 1085  
e-mail: molnar.mariajudit@med.semmelweis-univ.hu)

---

*„Dixi et salvari animam meam.”*  
(Megmondtam és ezzel megkönnyebbült a lelkem.)

---

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)