Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv

A spinális muscularis atrophia diagnosztikájáról, klinikumáról, a betegek kezeléséről, rehabilitációjáról és komplex gondozásáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002222
Megjelenés dátuma:	2023. 03. 02.
Érvényesség időtartama:	2026. 02. 15.
Kiadja:	Belügyminisztérium

Megjelenés helye

Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

ARCHIVUM

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK 3

II. ELŐSZÓ 5

III. HATÓKÖR 5

IV. MEGHATÁROZÁSOK 7

1. Fogalmak 7

2. Rövidítések 8

3. Bizonyítékok szintje 10

4. Ajánlások rangsorolása 10

V. BEVEZETÉS 11

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása 11

2. Felhasználói célcsoport 12

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel 12

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE 14

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ 43

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban 43

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája 44

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok 44

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE 45

IX. IRODALOM 46

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE 54

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja 54

2. Irodalomkeresés, szelekció 54

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja: 54

4. Ajánlások kialakításának módszere 54

5. Véleményezés módszere 54

6. Független szakértői véleményezés módszere 55

XI. MELLÉKLET 55

ARCHÍVUM

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat
Prof. Dr. Bereczki Csaba, csecsemő-és gyermekgyógyász, elnök
Fejlesztő munkacsoport tagjai:
Békés Tímea, gyógytornász, társszerző
Dr. Bodó Tímea, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, társszerző
Dr. Czelecz Judit, gyermekgyógyász, gyermek-gasztroenterológus szakorvos, társszerző
Dr. Czövek Dorottya, gyermekgyógyász, társszerző
Dr. Csohány Ágnes, gyermekgyógyász és orvosi rehabilitáció szakorvos, gyógytornász, társszerző
Félegyházi Edina, dietetikus, társszerző
Prof. Dr. Fogarasi András, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, neurofiziológus, gyógypedagógus, egészségügyi szakmenedzser, társszerző
Dr. Gács Zsófia, gyermekgyógyász, endokrinológus, társszerző
Dr. Gergely Anita, aneszteziológus és gyermekintenzív szakorvos, társszerző
Dr. Gyürüs Éva, gyermekgyógyász, gyermek tüdőgyógyász, szomnológus, társszerző
Dr. Herczegfalvi Ágnes, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, neurológus, társszerző
Prof. Dr. Hollódy Katalin, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, klinikai neurofiziológus szakorvos, társszerző
Dr. Jakus Rita, neurológus, gyermekneurológus szakorvos, társszerző
Dr. Kárász Hajnalka, gyermekgyógyász, gyermekpulmonológus, társszerző
Korzenszky Klára, klinikai szakpszichológus, társszerző
Lesti József, csecsemő- és gyermekápoló, andragógus, társszerző
Dr. Liptovszky Janka, gyermekgyógyász, klinikai szakorvos, társszerző
Dr. Liszkay Gábor, gyermekgyógyász, aneszteziológus, neonatológus, társszerző
Dr. Medveczky Erika, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, mozgásszervi rehabilitációs szakorvos, társszerző
Dr. Merő Gabriella, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, neonatológus, klinikai neurofiziológus, társszerző
Dr. Mikos Borbála, kapcsolattartó, fejlesztő, gyermekgyógyász, aneszteziológus, gyermekintenzív terápiás szakorvos, betegbiztonsági és egészségügyi szakmenedzser, társszerző
Prof. Dr. Molnár Mária Judit, neurológia, neuropatológia, pszichiátria, klinikai genetika, klinikai farmakológiai szakképesítés, a neuromuscularis és neurogenetikai kórképek specialistája, egészségügyi szakmenedzser, Klinikai Genetikai tagozat tagja, társszerző
Polonkai Zsófia, dietetikus, társszerző
Sipos Zsanett, gyógytornász, egészségfejlesztő, társszerző
Sorompó Anett, szociális munkás, mediátor, pozitív szuggesztiós terapeuta, társszerző
Dr. Szabó Léna, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, társszerző
Szoták Dóra, neurológiai szakgyógytornász, gyógytornász-fizioterapeuta,, társszerző
Dr. Terebessy Tamás, ortopédia szakorvos, társszerző
Topolánszky-Zsindely Katalin, klinikai szakpszichológus, pszichoterapeuta, kiképző családpszichoterapeuta gyógypedagógus, társszerző
Dr. med. hab. Tunyogi-Csapó Mikló, ortopéd szakorvos, traumatológus, gerinc-sebész, társszerző
Dr. med. hab. Vekerdy-Nagy Zsuzsanna, gyermekgyógyász, gyermekneurológus, mozgásszervi rehabilitációs szakorvos, gyógytornász, társszerző
Dr. Velkey György János, gyermekgyógyász, aneszteziológus, gyermekintenzív szakorvos, társszerző
Vidovszky Sára, gyógytornász, társszerző

ARCHÍVUM

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Neurológiai Tagozat
Dr. Óváry Csaba, neurológus, elnök, véleményező

2. Rehabilitáció, fizikális medicina és gyógyászati segédeszköz Tagozat
Dr. Dénes Zoltán, ortopéd és rehabilitációs szakorvos, elnök, véleményező

3. Szülészet és nőgyógyászat Tagozat
Dr. Demeter János, szülész-nőgyógyász, elnök, véleményező

4. Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat
Prof. Dr. Gál János, anaeszteziológia-intenzív terápia szakorvosa, sürgősségi orvos, elnök, véleményező

5. Tüdőgyógyászat Tagozat
Dr. Bogos Krisztina, pulmonológus, elnök, véleményező

6. Neonatológia Tagozat
Dr. Gárdos László, gasztroenterológus, neonatológus, csecsemő-gyermekgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia szakorvosa, elnök, véleményező

7. Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat
Dr. Kovács Tamás csecsemő- és gyermekgyógyász, neonatológus, elnök, véleményező
8. Háziorvostan Tagozat
Dr. Szabó János háziorvos, elnök, véleményező

9. Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat
Prof. Dr. Wittmann Tibor, gasztroenterológus, belgyógyász, elnök, véleményező

10. Ortopédiai Tagozat
Prof. Dr. Szendrői Miklós, ortopédia szakorvosa, elnök, véleményező

11. Hospice-palliatív ellátás Tagozat
Dr. Csikós Ágnes, háziorvos, palliatív orvos, elnök, véleményező

12. Ápolási, szakdolgozói és Szülésznő Tagozat
Pap-Szekeres Anita**,** okleveles egyetemi ápoló/kiterjesztett hatáskörű okleveles ápoló/ápoló MSc elnök, véleményező

13. Védőnő (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozat
Csősz Katalin, védőnő, elnök, véleményező

14. Dietetika, humán táplálkozás Tagozat
Zentai Andrea, dietetikus, Népegészségügyi MSc, elnök, véleményező

15. Mozgásterápia -fizioterápia Tagozat
Zaletnyik Zita**,** gyógytornász, elnök, véleményező

16. Klinikai szakpszichológia és pszichoterápia klinikai szakpszichológus Tagozat
Dr. Kovács Péter, klinikai szakpszichológus, elnök, társszerző

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

ARCHIVUM

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
1. SMA Izomsorvadásos Betegek Magyarországi Egyesülete
2. SMA Magyarország Alapítvány
3. Ritka és Veleszületett Rendellenességgel élők Országos Szövetsége

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem vettek részt.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem vettek részt.

Független szakértő(k):
Nem vettek részt.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	A spinális muscularis atrophia diagnosztikája, progresszió besorolása, betegségmódosító gyógyszeres terápiájának kritériumai és lehetőségei, szupportív terápia, eszközös légzés-és táplálástámogatás, rehabilitáció, komplex multidiszciplináris gondozás és fejlesztés, a palliatív ellátás kritériumai és kivitelezése, az otthoni ellátás nyomon követése gyermekpopulációban.
Ellátási folyamat szakasza(i):	A spinális muscularis atrophia diagnosztikája, progresszió besorolása, betegségmódosító gyógyszeres és kiegészítő kezelés, rehabilitáció, légzés- és táplálás támogatás, komplex gondozás és fejlesztés.
Érintett ellátottak köre:	Valamennyi spinális muscularis atrophiában szenvedő beteg gyermek.

ARCHÍVUM

Érintett ellátók köre

Szakterület:

0400 szülészet-nőgyógyászat
0500 csecsemő-és gyermekgyógyászat
0511 gyermekneurológia
0501 neonatológia
0502 PIC
0503 csecsemő-és gyermek-kardiológia
0504 gyermek-tüdőgyógyászat
0505 gyermek-gasztroenterológia
0515 csecsemő-és gyermekgyógyászati intenzív terápia
0521 fejlődésneurológia
0905 alvásmedicina
1000 ortopédia
1502 intenzív ellátás
1504 tartós lélegeztetés
1900 tüdőgyógyászat
2200 rehabilitációs medicina alaptevékenységek
2205 gyermekrehabilitáció
2207 gerincvelő károsodottak rehabilitációja
5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika
5006 molekuláris genetikai laboratóriumi diagnosztika
5710 víz alatti gyógytorna
5711 gyógytorna
5712 gyógymasszázs (gyógymasszőri végzettséghez kötött)
5722 fizikoterápia/fizioterápia (asszisztensi tevékenységként)
6302 házi gyermekorvosi ellátás
6700 klinikai genetika
6701 genetikai tanácsadás
7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia
7104 pszichoterápia (klinikai szakpszichológusi képesítéssel)
7106 neuropszichológia
7108 alkalmazott egészségpszichológiai szakpszichológia
7203 konduktori tevékenység
7302 pszichiátriai szakápolás és mentálhigiéné
7303 csecsemő-és gyermekszakápolás
7304 otthoni szakápolás
7310 gyermek palliatív ellátás
7600 dietetika
7901 területi védőnői ellátás
8036 életmód oktatás és tanácsadás

ARCHÍVUM

Ellátási formák:	A1 alapellátás A2 alapellátás, ügyeleti ellátás J1 járóbeteg szakellátás, szakrendelés J3 járóbeteg szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás J4 járóbeteg szakellátás, nem orvosi szakfeladatot ellátó szakellátás J5 járóbeteg szakellátás, betegek otthonában végzett szakellátás J6 járóbeteg szakellátás, mozgó/változó helyszínen végzett szakellátás J7 járóbeteg szakellátás, gondozás J8 járóbeteg szakellátás, nappali ellátás D1 diagnosztika F1 fekvőbeteg szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás F3 fekvőbeteg szakellátás, ápolási ellátás F4 fekvőbeteg szakellátás, rehabilitációs ellátás F5 fekvőbeteg szakellátás, nappali kórházi ellátás F6 fekvőbeteg szakellátás, sürgősségi ellátás E4 egyéb szolgáltatás, mentést igénylő ellátás E5 egyéb szolgáltatás, betegszállítás E6 egyéb szolgáltatás, az előzőekbe be nem sorolható ellátások
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

AAK: Augmentatív és Alternatív Kommunikáció (AAK) beszéd és/vagy írásos kommunikáció akadályozottsága esetén ad segítséget hagyományostól eltérő kommunikációs módozatokra. Speciális személyt segítő kommunikációs eszközrendszer és módszer.

Bazális stimuláció: olyan komplex módszer, amely különféle, egész testre ható ingerek célzott adásával segíti az érzékelés-észlelés és a kommunikáció fejlődését, aktivitásra, a saját test, valamint a környezet megismerésére ösztönöz.

Betegségmódosító terápia: olyan kezelés vagy beavatkozás, amely befolyásolja a betegség hátterében álló patomechanizmust, ezáltal jótékony hatással van a betegség lefolyásra.

Bioelektromos ellenállás analízis (BIA): a testet ért elektromos ellenállás kiértékelésével végzett testösszetétel mérés.

Body Mass Index (BMI): testtömeg-index (kg/m²).

Cobb-szög: a gerinc ferdeségének, normális görbülettől való elhajlásának fokokban kifejezett mértéke.

Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA): a teljes test csontsűrűségének és ásványi anyag tartalmának, valamint a zsír- és lágyszövet tömegének és arányának számítására alkalmas vizsgálómódszer.

Indirekt kalorimetria: az oxigén felhasználásból számított, nyugalmi anyagcsere mérésére szolgáló eszköz.

Invazív lélegeztetés: a testhatárokon belül elhelyezett eszközön, tracheakanülön, vagy (otthoni körülmények között rendkívüli esetben) endotrachealis tubuson át végzett lélegeztetés.

ARCHIVUM

Neuro-hidroterápia: korai életkorban a víz, mint terápiás közeg felhasználása a mozgásfunkciók fejlődésének és a koordinált mozgás kialakulásának támogatására.

Noninvazív lélegeztetés: a testhatárokon kívüli (légutakba nem hatoló) eszközzel végzett lélegeztetés.

ROM (Range of Movement): az ízületi mozgásterjedelem, flexibilitás, illetve beszűkült mozgás jellemzése.

Spinális muscularis atrophia: a gerincvelői elülső motoneuronok genetikailag kódolt betegsége, mely típusától függően eltérő mértékű idegrendszeri tünetekkel jár.

Standard of care: ellátási/gondozási standard

Tartós lélegeztetés: életfenntartás, vagy krónikus légzési elégtelenség progressziójának késleltetése céljából végzett, hosszú távú folyamatos vagy intermittáló lélegeztetés, légzéstámogatás.

2. Rövidítések

AAK: Augmentatív Alternatív Kommunikáció
AAV: Adeno Asszociált Vírus
AIS: Adolescent Idiopathic Scoliosis – serdülőkori idiopátiás scoliosis
AFO: Ankel Foot ortesis - boka-láb ortézis
ALP: Alkalikus foszfatáz
BIA: Bioelektromos ellenállás analízis
BiPAP: Bi-level positive airway pressure – kétszintű pozitív légúti nyomás
BMC: bone mineral content,- csontásványianyag tartalom
BMD: Bone Mineral Density - csontsűrűség (g/cm^2)
BMI: Body mass index - testtömeg-index (kg/m^2)
Ca: Kálcium
CHOP INTEND: Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders - a motoros képességek mérésére szolgáló pontrendszer 2 éves kor alatt, és nem ülőképes betegeknél
CK: Kreatin kináz
CMAP: Compound muscle action potential – összetett izom akciós potenciál
CO2: Szén-dioxid
CPAP: Continous positive airway pressure – folyamatos pozitív légúti nyomás
CPF: Cough peak flow, köhögési csúcsáramlás
CRT: Complex Rehab Technology - életvitelt segítő eszközök és technológiák
CT: Computer tomography – számítógépes rétegvizsgálat
DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry - kettős energiájú röntgenabszorpciós mérés (a teljes test csontsűrűségének és ásványi anyag tartalmának, valamint a zsír- illetve lágyszövet tömegének és arányának számítására egyaránt alkalmas vizsgálómódszer
EKG: Elektrokardiográfia
EMA: European Medicines Agency - Európai Gyógyszerügynökség
EMG: elektromyográfia
EtCO2 – End-tidal CO2 - kilégzésvégi szén-dioxid
FAO: Food and Agriculture Organization - Élelmezésügyi és Mezőgazdasági Világszervezet
FDA: Food and Drug Administration - Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság
FEES: Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallow - fiberoszkópos endoszkópos nyelésvizsgálat
FEV1: Forced expiratory volume - maximálisan erőltetett kilégzés első másodpercében kilégzett levegő mennyisége
FRC: Funkcionális reziduális kapacitás – nyugodt kilégzést követően a tüdőben maradó gáztérfogat
FVC: Forced vital capacity - forszírozott vitálkapacitás, a maximális belégzés és maximális kilégzési helyzet között a szájnál mért térfogat különbség
GH: Growth Hormon - növekedési hormon

ARCHÍVUM

GOR: gastro-oesophagealis reflux
GORB: gastro-oesophagealis reflux betegség
HbA1c: Hemoglobin A1c
HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – két évnél idősebb, és/vagy ülőképes és/vagy a CHOP skálán 50 pont felett teljesítő betegek nagymozgásképességének felmérésére szolgáló pontrendszer
IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1 - inzulinszerű növekedési faktor-1
IPV: Intrapulmonary percussive ventilation - nagyfrekvenciás mellkasfali oszcilláció
KAFO: Knee Ankel Foot ortesis - térd – boka-láb ortézis
LES: Alsó oesophagealis sphincter
Mg: Magnézium
MIC: Maximum insufflation capacity - maximális befúvásos kapacitás
MR: Mágneses rezonancia
NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - nem alkoholos zsírmáj
NIV: Noninvasive ventilation – noninvazív lélegeztetés
NMW: Neuromuscular weakness - neuromuszkuláris gyengeség
PEEP: Positive End-Expiratory Pressure - pozitív kilégzésvégi nyomás
PEF: Peak expiratory flow - maximálisan erőltetett kilégzés során elérhető legmagasabb áramlási érték
PEG: Perkután endoszkópos gasztrosztóma
PEP/RMT maszk: Positive Expiratory Pressure / Respiratory Muscle Training Mask - be- és kilégzési ellenállást képező, légzőizom erősítő maszk
pH: Hidrogénion-kitevő
PPI: Proton pumpa gátló
PCR: Plimerase chain reaction – polimeráz-láncreakció
PTH: Parathormon
PTX: Pneumothorax - légmell
RAGT: Robot-assisted gait training – robot által támogatott mozgásfejlesztés
RDA: Recommended dietary allowance - ajánlott napi tápanyagbevitel
REM: Rapid eye movement - „gyors szemmozgás” alvásfázis, álomfázis
RULM: Revised upper limb module - átdolgozott felsővégtag modul, felső végtag motoros teljesítményének mérésére szolgál ülőképes betegeknél
RV Residual volume - a forszírozott kilégzés végén a tüdőben maradt levegő mennyisége
SMA: Spinális muscularis atrophia
SMN: Survival Motor Neuron - túlélő motoros neuron
spO2: a vér oxigén-telítettsége
TcCO2: Transcutaneous CO2 – transzkután szén-dioxid
TMA: Thrombotikus mikroangiopathia
TLSO: Thoraco-lumbosacralis ortézis
TSMT: Tervezett szenzomotoros tréning
UH: Ultrahang
VC Vitálkapacitás - a maximális belégzés és maximális kilégzési helyzet között a szájnál mért térfogat különbség
TV: Tidal volume - nyugodt légvétel során belégzett levegő mennyisége
WHO: World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet

ARCHÍVUM

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének értékelésekor a fejlesztőcsoport az U.S. Preventive Services Task Force besorolási rendszerét vette alapul [1].

Erősen megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, jó minőségű tanulmányokból származik, nem valószínű, hogy a jövőben végzett kutatás megváltoztatja.
Elfogadhatóan megbízható	A bizonyítékok összessége a kérdésre választ adó, limitált minőségű tanulmányokból származik, az alábbi hibák, hiányosságok lehetnek a forrástanulmányokban: − a vizsgálati minta mérete, a tanulmány lefolytatásának minősége nem megfelelő; − nem eléggé egybehangzók az eredmények; − az eredmények nem teljesen alkalmazhatók a hazai környezetben. A jövőben folyó kutatások eredményei olyan mértékben eltérők lehetnek, hogy megváltoztathatják a konklúziót.
Nem vagy alig megbízható	A bizonyíték elégtelen ahhoz, hogy annak alapján következtetést vonjanak le. Okok: − vizsgálati minta mérete, a támogató tanulmányok száma alacsony; − alapvető hiba lelhető fel a vizsgálati elrendezésben, módszertanban; − inhomogének a forrástanulmányok; − az eredmények nem általánosíthatók; − nincs információ fontos kimeneti eredményekre vonatkozóan; − csak szakértői véleményeken alapul. További kutatások nagy eséllyel megváltoztathatják a bizonyítékot.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport alapvetően a New Zealand Guidelines Group ajánlás-rangsorolási módszerét adaptálta [2].

Ajánlások	Szint
Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak, és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	A
Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	B
Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)	C
Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)	D

ARCHIVUM

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A spinális izomatrophia (Spinalis Muscularis Atrophia - SMA) vagy gerincvelői izomsorvadás a cisztás fibrózist követő második leggyakoribb autoszomális recesszív módon öröklődő ritka betegség, a gyermekkori genetikai betegségek vezető haláloka. Magyarországon kb. 6000-10000 élveszületésből egy SMA-beteg újszülött születik [3].

A betegség természetes lefolyása során a megszületéskor még életképes motoneuronok folyamatos pusztulása miatt törvényszerű a progresszió, a legsúlyosabb esetekben korai tragikus kimenetel a következménye [4-8]. A motoros neuronok fokozatos elvesztése súlyosbodó izomgyengeséggel, végül bénulással jár. Leggyakoribb formája az SMA1. A XXI. század előtt a szupportív terápiával csak a másodlagos következmények kialakulásának lassítására, a komfort javítására, és a szövődmények ellátására volt lehetőségünk. A páciensek kétéves kor előtt, jellemzően 8-10 hónapos korukban elhunynak a betegség komplikációi - főként légzési elégtelenség - miatt, vagy permanens invazív lélegeztetésre, és eszközös táplálásra szorultak. Bár az utóbbi években az addig csupán 7 hónapos átlagos túlélés - a korszerű technológia, és multidiszciplináris gondozás eredményeként - javult, és ma már az egyéves kort az SMA1-betegek kb. 50%-a megéri, a 20 hónapos túlélés a terápiák megjelenéséig csak 25 % volt [3, 5, 8-11].

A betegség enyhébb lefolyású formái az SMA2, SMA3, és az SMA4 (felnőttkori SMA). Az SMA2-betegek tünetei 6-18 hónapos korban jelentkeznek, az önálló állás, járás képességét nem érik el (vagy nagyon hamar leépül), gyakran társul légzési, nyelési elégtelenség a betegséghez, várható élethosszuk jelentősen megrövidül. Súlyos kontraktúrák és scoliosis alakul ki az izomgyengeség miatt. Az SMA3-betegek önálló járásra képesek, melyet idővel elveszítenek. Légzési és nyelési nehezítettség nem jellemző, de az ortopédiai problémák fontos morbiditást jelentenek.

Az SMA súlyos szocioökonómiai teher, megterhelés az érintett betegek, családjaik, és a társadalom számára. Elsősorban a súlyosabb formák jelentős pszichés megterhelést rónak a családtagokra és az ellátókra. Gondozásuk direkt (kórházi kezelések, táplálás szondán/gyomortubuson, invazív lélegeztetés, gégekanül viselése, gyakori infekciók, intenzív osztályos kezelés szükségessége) és indirekt költségei (a gondozók munkaképtelenné vagy korlátozottan munkaképessé válása) igen magasak [11, 12].

Életminőségüket nagymértékben rontja a technológia-dependencia, ami a járulékos szövődmények további rizikófaktora, nagy fizikai, anyagi és pszichés terhet ró a családra és a társadalomra egyaránt.

A betegek szakszerű otthoni ellátását, biztonságát és gondozását javította hazánkban a gyermekek otthoni invazív és nem invazív lélegeztetéséről készült, 2017-ben életbe lépett egészségügyi szakmai irányelv [13], amit 2018-ban az SMA klinikumáról és kezeléséről kiadott egészségügyi szakmai irányelv követett [6].

Időközben olyan betegségmódosító gyógyszerek kerültek forgalomba, melyek korai alkalmazásával szignifikánsan javul az élettartam és az életminőség, csökken a technológia-dependencia, érdemi egészségnyereség érhető el. Előnyei mind egyéni, mind családi és társadalmi szinten megnyilvánulnak. A tünetmentesen kezelt SMA-beteg gyermekek csaknem teljesen egészségesen fejlődhetnek, a betegség jelei náluk csak minimális mértékben nyilvánulhatnak meg [14-19].

A betegség multimorbid jellegű, az agytörzsi és bulbáris érintettséghez a szív autonóm beidegzésének zavara, krónikus légzészavar, légzési elégtelenség, gastrooesophagealis reflux, passage zavar, komplex táplálkozási hiányállapot, endokrinológiai érintettség, csontépítési zavar társulhat. Ezért komplex, multidiszciplináris ellátást, gondozást, számos szakterület bevonását teszi szükségessé.

A 2017-ben és 2018-ban hazánkban életbe lépett egészségügyi szakmai irányelv megfogalmazta a betegség súlyossági beosztását, diagnosztikai kritériumait, táplálási, légzéstámogatási, légúti váladék eliminációs, ortopédiai és rehabilitációs, komplex fejlesztési és palliatív ellátási szempontjait, a pszichológiai és szociális támogatás lehetőségeit [6, 13]. Ennek eredményeként a gyermekek gondozása, követése, életminőségük javulása vált lehetővé, azonban a betegség progressziójának enyhítésére vagy leállítására nem volt gyógyszeres kezelési lehetőség. Időközben a társszakmák és az orvosi technológia terén is lényeges fejlődés következett be, ami új gondozási aspektusok figyelembe vételét, valamint a bizonyítottan hatékony, hazánkban is hozzáférhető

ARCHIVUM

betegségmódosító gyógyszerek megfelelő kritériumok alapján történő alkalmazását teszi lehetővé. Ezért indokolt a 2018-ban életbe lépett egészségügyi szakmai irányelv továbbfejlesztése.

2. Felhasználói célcsoport

Alapvető felhasználói célcsoport az aneszteziológia és intenzív terápia, csecsemő-és gyermekgyógyászat, pulmonológia, gyermekneurológia, neurológia, rehabilitáció, ortopédia, gasztroenterológia, kardiológia, klinikai genetika, házi gyermekorvosi ellátás, hospice-palliatív ellátás szakterületeken tevékenykedő orvosok és ápolók, specialisták, gyógytornászok, dietetikusok, pszichológusok, védőnők, az otthonápolási szolgálat munkatársai, szociális munkások, az érintett család és segítő családtagok.

További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolt továbbá minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviseletek és civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Szerző:	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság, Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – A spinális muscularis atrophiáról, klinikumáról és kezeléséről
Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002066
Hatályos:	2018. 05. 22 - 2021. 05. 01.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv ajánlásai az eredeti bizonyítékok feldolgozásával kerültek megfogalmazásra, nem külföldi irányelv adaptációja. Ugyanakkor kapcsolatban áll az alábbi külföldi irányelvekkel és ajánlásokkal [20, 21]:

Szerző(k):	Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F. et al.
Cím:	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care
Megjelenés adatai:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290580/
Elérhetőség:	Neuromuscular Disorders, 2018. 28(2): p. 103-115.

Szerző(k):	Finkel, R. S., Mercuri, E., Meyer, O. H. et al.
Cím:	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics
Megjelenés adatai:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305137/
Elérhetőség:	Neuromuscul Disord, 2018. 28(3): p. 197-207.

ARCHÍVUM

Szerző(k):	Hull, J., Aniapravan, R., Chan, E. et al.
Cím:	British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness
Megjelenés adatai:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730428/
Elérhetőség:	Thorax, 2012. 67(Suppl.1): i1–40..

Szerző(k):	Fauroux B, Griffon L, Amaddeo A et al.
Cím:	Respiratory management of children with spinal muscular atrophy (SMA).
Megjelenés adatai:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357594/
Elérhetőség:	Arch Pediatr. 2020 Dec;27(7S):7S29-7S34.

Szerző(k):	Fauroux B, Abel F, Amaddeo A et al.
Cím:	ERS statement on paediatric long-term noninvasive respiratory support
Megjelenés adatai:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34916265/
Elérhetőség:	Eur Respir J. 2022 Jun 2;59(6):2101404.

Szerző(k):	Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al.
Cím:	Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy
Megjelenés adatai:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761659/
Elérhetőség:	C J Child Neurol. 2007;22,1027-1049.

Szerző(k):	Romano C, van Wynckel et al.
Cím:	European society for paediatric troenterology, hepatology and nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment
Megjelenés adatai:	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737572/
Elérhetőség:	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65,242.

Szerző(k):	Corsello A, Scatigno L, Pascuzzi M, et al.
Cím:	Nutritional, gastrointestinal and endo-metabolic challenges in the management of children with spinal muscular atrophy type 1.
Megjelenés adatai:	~~2021~~ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371910/
Elérhetőség:	J. Nutrients 2021;13,2400.

ARCHÍVUM

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvvel áll kapcsolatban.

Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – A genetikai tanácsadásról
Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002092
Hatályos:	2020. 12. 14 - 2023. 12. 14.
Elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

VI.1. Az SMA típusai és genetikai diagnosztikája

Ajánlás1
A diagnózis molekuláris genetikai teszten alapul. Az 5. kromoszómán elhelyezkedő SMN1/SMN2 genetikai tesztelése igen megbízható, a vizsgálatok első vonalába tartozik, amikor felmerül a betegség gyanúja. Az SMN1 gén 7-8. exonjának klasszikus deléciója esetén nincs szükség izombiopsziára. (C) [4]

Ajánlás2

Az SMN1 kópiaszám az SMN1 gén 7. és 8. exon deléció azonosításához, az SMN2 kópiaszám a prognózis és a terápia eldöntéséhez szükséges. (C) [4]

Ajánlás3
A genetikai diagnózist, és a tájékoztatást a betegség lefolyásáról, kezelési lehetőségeiről, az ismétlődés kockázatáról klinikai genetikusnak kell végeznie genetikai tanácsadás keretében. (C) [6]

Ajánlás4
Az SMA beteg genetikai diagnózisának átadásával egyidejűleg a klinikai genetikusnak a gyermek szüleinek fel kell ajánlani a genetikai tanácsadást a hordozói status megállapítására. Amennyiben a genetikai vizsgálatba a szülők beleegyeznek, a genetikai vizsgálatot a klinikai genetikus a tanácsadást követően megrendeli. Amennyiben a szülők hordozói állapota megerősítést nyer, a genetikai lelet átadásakor a klinikai genetikusnak ajánlott a szülőket tájékoztatni a prenatalis és preimplantációs genetikai diagnosztikai lehetőségekről, továbbá az első- és másodfokú rokonok heterozigóta szűrésének lehetőségéről. (C) [20]

Ajánlás5
Ajánlott az SMA specifikus genetikai vizsgálat újszülöttkorban, ha már születéskor súlyos izomhypotonia (floppy baby szindróma) vagy izomgyengeség, areflexia, bulbáris tünetek, vagy respirációs nehézség jelentkezik. (C) [6, 21]
Az SMA a gyermekkori halálozás egyik legfontosabb genetikai oka, incidenciája 1:6000-10 000 születésre [23, 24].
Kb. 96%-ban az SMN1 (survival motor neuron 1) gén 7. és 8. exonjának autoszomális recesszív módon öröklődő homozygota deléciója (hiánya) okozza a betegséget. A betegek többsége szüleitől örökli a mutációkat, új

ARCHIVUM

mutáció 2% gyakoriságú. Az SMN1 génben található pontmutáció 3-4%-ban felelős a betegségért, SMN1 delécióval kombinálódva.
A géntermék az SMN fehérje, hiányában az alpha motoneuronok pusztulása következik be a gerincvelő ventrális szarvában, melyet denerváció és izom atrophia követ. Az SMN fehérje teljes hiánya embrionális korban halált okoz. Emberekben egy másik hasonló gén, az SMN2 is jelen van: az SMN2 génről néhány bázispár csere miatt csak 10-15%-ban termelődik teljes hosszúságú és funkciójú SMN fehérje, ami az SMN1 gén hiánya esetén a túléléshez elegendő, a fiziológiás mozgásfejlődéshez azonban kevés.
Az SMN2 kópiaszáma egyénenként változó, így az SMN2 mennyisége kritikus a betegség súlyossága szempontjából. Ha az SMN2 génből 3-4-5 kópiája van a betegnek, a klinikai kép enyhébb lehet, 0 és 1 kópia esetén nagyon súlyos, és korai halálozást okoz. Az SMN fehérje dózis-dependens kapcsolatban van tehát az SMA súlyosságával. Az SMA betegek legalább egy SMN2 kópiával rendelkeznek.

Az esetek 95%-ban SMN1 gén 7. és 8. exonjának homozygota delációja alapján állítható fel az SMA genetikai diagnózisa. Ha a klinikai kép SMA-ra utal, és csak egy teljes SMN1 gén kópia van jelen, javasolt EMG vizsgálat az alsó motoneuron károsodás igazolására.

EMG vizsgálat az alsó motoneuron károsodás igazolására. Ha az EMG-n neurogén lézió jelei látszanak, az SMN1 gén szekvenálása szükséges a másik allélen károsító ritka variáns azonosítására. Ha mindkét SMN1 gén teljes kópiában jelen van, az 5q13 asszociált SMA diagnózis igen valószínűtlen. Ha a szekvenálás intakt SMN1 gént azonosít SMA-szerű klinikai kép mellett -beleértve a neurogén lézióra utaló EMG leletet-, egyéb alsó motoneuron betegségeket ki kell zárni.
Az SMA1-betegek többsége 2 SMN2 kópiával rendelkezik, az SMA2-3a 3 kópiával, az SMA3b 4 SMN2 kópiával, az SMA4-betegek 4-6 kópiával. Néhány esetben az SMN2 kópiaszám nem jól prediktálja a betegség súlyosságát.
Az SMN1 jelenléte mellett az SMN2 homozygota hiánya nem jár fenotípusos következménnyel. Legalább egy funkcionális SMN1 gén jelenléte tipikusan SMA hordozókban elég ahhoz, hogy nem alakulnak ki az SMA tünetei.

VI.2. Az SMA klinikai megjelenési formái és tünetei, neurológiai gondozás

Ajánlás6
A diagnózis felállítása után a klinikusnak a lehető leghamarabb tájékoztatást kell nyújtania a beteggondozásról, annak különböző területeiről. (C) [21]

Ajánlás7
Az állapotfelmérést a (gyermek)neurológusnak 3-6 havonta szükséges elvégezni jól lévő betegeknél, stabil járóképes betegnél ritkábban, a gyengébb állapotú, nem ülő betegeknél gyakrabban. (C) [21, 25-28]

Ajánlás8
A (gyermek)neurológus feladata a fizikális vizsgálat, a musculoskeletalis rendszer vizsgálata, a mozgásfunkció károsodásának felmérése. (C) [21, 25-28]

VI.2.1. Az SMA klinikai megjelenési formái és tünetei

A betegségért felelős gén felfedezése előtt a klinikusok a betegség súlyossági fokát a klinikai tünetek megjelenésének ideje, és az elért legjobb mozgásteljesítmény alapján (ülés, állás) határozták meg. Így az SMA-t 3 típusba sorolták [21-28], ami később további altípusokkal bővült (felnőttkori: SMA4, és prenatálisan kezdődő: SMA0) [27].

ARCHÍVUM

SMA1 (Werdnig–Hoffmann-betegség) - súlyos forma

A betegek 45%-a [28].
Tünetek: megjelenése 0-6 hó között.
Újszülöttkorban légzészavar, súlyos izomhypotonia (floppy baby szindróma) mozgásszegénység, areflexia, ízületi deformitások, arthrogryposis utal congenitalis SMA0-ra. Gyakoriak az interkurrens infekciók. Az anyák sokszor gyér magzatmozgásról számolnak be.
Csecsemőkorban: 30%-ban már születéskor hypotonia, a proximális végtagokat és az axialis izmokat is érintő petyhüdt paresis, mozgásszegénység, korábbi mozgáskészségek leépülése, areflexia.
Gyenge a fejtartás a nyakizmok hypotoniája miatt, jellegzetes a békalábtartás (képtelenek a gravitáció legyőzésére), de a végtagok disztális izmaiban (kezek, lábfejek) van kevés mozgás. Gyenge, erőtlen a sírási hang, a szopás, később nyelészavar jelentkezhet. A nyelven fasciculatio észlelhető. A mellkas lapos, harang alakú. A légzés felületes, bordaközi behúzódás, paradox és hasi (diaphragmatikus) légzés jelenik meg.
Prognózis: kezelés nélkül ülésképtelenség, légzési elégtelenség, korai halál (többnyire 2 éves kor előtt).

SMA2 (Dubowitz betegség) - intermedier forma

Az SMA-betegek 20%-a [28].
Tünetek: megjelenése 6-18 hó között: szimmetrikus izomgyengeség főleg az alsó végtagokon proximális túlsúllyal. Az intercostalis izmok gyengesége légzési elégtelenséghez vezet. Önálló ülés (esetenként állás) képesség mellett önálló járásra nem képesek. A kezekben (főként a thenarban) „tremor" (polyminimyoclonus), csökkent vagy hiányzó ínreflexek, scoliosis. A facialis izomzat és az intellektus megtartott. A nyelv sokszor atrophiás és fasciculatio látható.
Prognózis: az izomgyengeség többnyire statikus, progressziója kisebb mértékű, az életkilátások jobbak, mint SMA1-ben. Időszakosan a mozgások kivitelezésében javulás is előfordulhat, de összességében kezelés nélkül fokozódó mozgáskorlátozottság jellemző, kevesen érik meg az iskoláskort [21, 26].

SMA3 (Kugelberg–Welander betegség) - juvenilis, enyhe forma

Az SMA-betegek 30%-a [28].
Tünetek: megjelenése 18 hónapos kor után, gyermekkorban. Általában 1,5–2 évesen vagy későbbi kezdődik a proximális izomgyengeség és izomatrophia az alsó végtagokon. Később a vállövi izomzatot is érintheti, ezért a karok belső rotációja jellegzetes „korsóvivő kéztartás"-t eredményez. Kéztremor és nyelv-fasciculatio lehetséges, hiánya nem zárja ki a betegséget. A betegek megtanulnak járni, jellegzetes lordotikus tartással. A has elődomborodik, a térdek hyperextendáltak, az ízületek lazasága miatt. Néha pseudohypertrophia észlelhető (csípő és térdextensorok). Gyakori az elesés, a lépcsőn járás nehézsége.
Prognózis: az izomgyengeség többnyire progrediál, a tünetek kezdetétől függően kb. 10-30 éves korra járásképtelenséghez vezet. Az életkilátások nem romlanak jelentősen.

SMA4 – felnőttkori forma

Az SMA-betegek <5%-a [28].
Tünetek: megjelenése 30 éves kor után. A betegek járóképesek, az izomgyengeség, izomatrophia enyhe, az SMA3 tüneteihez hasonló, elkülönítése az életkor (a tünetek megjelenése) alapján lehetséges.
Túlélés a legjobb, az életminőséget nem rontja jelentősen, bár a mozgáskorlátozottság kifejezett lehet az életkor előrehaladtával.
(Lásd XI. Melléklet fejezet 1. táblázat: A spinális izomatrophia (SMA) csoportosítása, tünetei, és az SMN2 kópiaszám)

ARCHÍVUM

VI.3. A betegek pulmonológiai gondozása

Ajánlás9

Az anamnézis felvétel és általános vizsgálat kötelező elemei:

1. **általános állapot, tápláltság, izomerő, hangos beszéd,**
2. **légúti státusz: légúti infekciók gyakorisága - gyógyulási ideje, köhögési képesség, légzőmozgás (mellkasi kitérés, paradox mozgás),**
3. **nyelési problémák: étkezés megfigyelése, nyálzás, darabos étel fogyasztás, köhögés, fulladás, GOR,**
4. **scoliosis megléte,**
5. **alvászavarok, hipoventiláció tünetei: alvás minősége, apnoe, reggeli tünetek: fejfájás, émelygés, fáradékonyság, iskolai koncentráció. (C) [29]**

Ajánlás10

A pulmonológiai vizsgálat kötelező elemei:

1. **fizikális vizsgálat: légzési munka, köhögési képesség, paradox légzés, a mellkas formája, a bőr színe,**
2. **légzésfunkciós vizsgálat ülve (amennyiben lehetséges), a vitálkapacitás (VC), PEF ellenőrzése, követése,**
3. **CPF mérés 12 éves kor felett a köhögés effektivitásának vizsgálatára,**
4. **mellkasröntgen, nyeletéses röntgen az esetleges nyelési zavar, aspiratio megítélésére,**
5. **alvásvizsgálat, polysomnographia: az alvásfüggő légzészavarok jelenlétének és súlyosságának megítélésére, kilégzésvégi (EtCO2) vagy transzkután CO2 (TcCO2) monitorozással, ennek hiányában 4 csatornás alvásvizsgálat (TcCaO2 vagy EtCO2, pulzoximetria, nasalis légáramlás, mellkasi mozgás); amennyiben nem elérhetők, éjszakai TcCO2/EtCO2 monitorozással kiegészített pulzoximetriás vizsgálat. (C) [29]**

Ajánlás11

A vizsgálatokat az alábbiak szerint szükséges végezni:

<u>Nem ülők:</u>

1. **részletes fizikális vizsgálat (mellkas alakja, légzőmozgások megfigyelése /paradox légzőmozgás/, légzőizom munka, légzésszám, bőrszín, köhögési képesség megfigyelése),**
2. **alvásvizsgálat (pulzoximetriával, kilégzésvégi CO2 monitorozással)- kezdetben 3 havonta, később 6 havonta.**

<u>Ülőképesek:</u>

1. **a köhögési képesség vizsgálata és a légzőizomerő mérése,**
2. **spirometria (kortól és kooperációtól függően) minden vizitnél,**
3. **köhögési csúcsáramlás mérése,**
4. **alvásvizsgálat tüneteket mutató betegeknél, éjszakai hipoventiláció gyanúja esetén ellenőrző vizsgálat 6 havonta ismételve.**

<u>Járóképesek</u>:

1. **fizikális vizsgálat, a köhögés effektivitásának megítélése,**
2. **légzésfunkció,**
3. **alvásvizsgálat alvásfüggő légzészavarok (alvási apnoe, éjszakai hipoventiláció) gyanúja esetén pulmonológushoz kell irányítani a beteget. Pulmonológiai gondozásba vétel már a diagnózis felállításakor szükséges. (C) [29, 30]**

A légzésfunkció (FVC, FEV1, VC) az SMA1-2-3 típusában korai gyermekkorban progresszíven csökken.

Az FVC átlagos évi csökkenése a betegség súlyosságától függően eltérő (SMA2a: FVC csökkenés 1,32%/év; SMA2b: 1,4%/év; SMA3a: 0,67%/év). SMA3b-4 esetén az élet folyamán a légzésfunkció (FVC) relatíve stabil marad [29].

A légzőszervi problémákat okozhatja ineffektív köhögés miatt az alsó légutak elégtelen tisztulása, alvás alatti hipoventiláció, a mellkasfal és a tüdő nem megfelelő fejlődése, visszatérő légúti infekciók.

ARCHÍVUM

VI.4. A légutak tisztítása

Ajánlás12
A nem kellő hatékonysággal köhögő gyermekeket meg kell tanítani a köhögést segítő technikára. (B) [22]

Ajánlás13
Amennyiben az oxigénszaturáció légúti fertőzés esetén 95% alá esik, légút tisztító technikákat kell alkalmazni. (C) [22]

Ajánlás14

A manuális köhögés segítés, és a belégzett levegő mennyiségét növelő technikák használata ajánlott, hatékonyabbá teszik a köhögést. (C) [22]

Ajánlás15
Kifejezett izomgyengeség, kiesett bulbáris funkció, a manuális köhögést segítő módszerekkel való inkooperáció, a manuális módszer elégtelensége esetén a mechanikus köhögést elősegítő készülék használata ajánlott. (B) [22]

Ajánlás16
Mechanikus köhögést elősegítő készüléknek rendelkezésre kell állnia neuromuscularis betegeket kezelő kórházi egységekben. (C) [22]

Ajánlás17
Mechanikus köhögést elősegítő készülék használata esetén, két kezelés között kellő időt kell hagyni a légzőizmok kimerülésének megelőzésére. Használata végén mély belélegeztetést (befúvás) kell végezni, hogy a gyermek megfelelő FRC értékkel hagyja abba a kezelést. (C) [22]

Ajánlás18
Sűrű, tapadós váladék esetén fiziológiás sóoldat inhaláció szükséges lehet. (C) [22]

Ajánlás19
Váladék mobilizációs technikák alkalmazása során fel kell készülni a centrális légutakba jutó váladék eltávolítására motoros váladékszívóval és szívókatéterrel. (C) [22]
Légúttisztító technikák közé tartozik a légúti váladék mobilizációt és expectorációt elősegítő módszerek, és a légzéstámogatás. Minden SMA-s beteg kezelésében nélkülözhetetlen a betegek és a gondozásban részt vevő családtagok megtanítása ezen technikákra [30]. Ajánlott a beteget pulzoximéterrel ellátni [32].

Mellkasi fizioterápia

Célja a váladék mobilizálása a köhögés könnyítése érdekében. Módszerei a poszturális drenázs, vibrációs és perkussziós technikák. Megválasztásuk a gyermek kooperációs készségétől, és állapotának súlyosságától függ [31].
Poszturális drenázs: Megfelelő fektetéssel a gravitáció segítségével a váladékot az alsóbb légutakból a felsőbb légutak felé irányítjuk, elősegítve az expectorációt, és a váladék eliminációt nasopharyngealis leszívással, vagy köhögéssel.
Vibráció: Kézi masszírozó géppel rezegtetjük a gyermek mellkasát különböző testhelyzetekben.
Perkussziós technikák: A terapeuta manuális vibrációt, ütögetést alkalmaz a váladék fellazítására [32].
A belégzési és kilégzési izmok erősítését egyaránt szolgálja a lassú, mély belégzést segítő eszközök (PEP/RMT maszk), valamint a köhögtetőgép, melyek alkalmazása orvosi indikációval történhet.
A párásítás, a hipertóniás sóoldat, a mukolitikumok, a dornase-alfa inhaláció jótékony hatása bizonytalan, ugyanis neuromuscularis gyengeség (NMW) esetén a mucociliaris clearance nem sérült, a váladék rheologiai jellemzői általában normálisak. Alkalmazásuk egyes esetekben előnyös lehet mellkasi fizioterápia előtt a tapadós, nehezen felköhöghető váladék eltávolításának elősegítésére. A váladék eltávolítása motoros

APOTHEUM

váladékszívóval történhet. A megfelelő technika megválasztása a gyermek kooperációs készségétől és állapotának súlyosságától függ.

A belégzett levegő térfogatának növelése

Kulcsfontosságú a hatékony köhögés elősegítése a belégzett levegő mennyiségének, és a kilégzés erejének növelésével. A belégzett levegő térfogata növelhető az úgynevezett levegő halmozással (air stacking) glossopharyngealis légzési technikával, szelepes-maszkos ballonnal, vagy lélegeztetőgéppel.
Lényege, hogy a beteg a mély légvétellel beszívott levegőt benntartja, közben további levegőt juttatunk a tüdejébe szelepes-maszkos ballonnal, volumen vezérelt lélegeztetéssel, vagy glossopharyngealis légzéssel. Ha a glottis zárása elégtelen, passzív befúvásos módszer alkalmazható szelepes-maszkos ballonnal [32], mechanikus köhögést segítő készülékkel (MI-E), vagy lélegeztetőgéppel, melyen a belégzési térfogatot a várható MIC érték közelébe állítjuk be [34]. A módszer tracheostoma vagy endotrachealis tubus esetén is használható. Glossopharyngealis (úgynevezett békalégzés) során a beteg az ajak, nyelv, lágyszájpad, garat és gégeizmok segítségével felvett levegőt a légcsövébe pumpálja, zárt glottis mellett a tüdejében tartja, miközben kilégzés nélkül, szájon keresztül újabb levegőt vesz fel. A technika elsajátítása megtartott bulbáris izomműködés esetén lehetséges Mindkét módszer javítja a köhögés hatékonyságát, növeli a beteg lélegeztetés nélkül eltölthető idejét [35].

A kilégzési áramlás növelése

Asszisztált köhögés során a beteg mély belégzést követően zárja a hangrést. A kilégzési fázisban a kilégzési áramlást a mellkas elülső részére kifejtett nyomással vagy a has kompressziójával (Heimlich-féle asszisztált köhögés) növelhetjük. Ezt az eljárást a belégzési térfogatot növelő technikákkal kombinálva, még nagyobb kilégzési áramlás érhető el [36]. Manuálisan asszisztált köhögéssel, 1-2 liter közti VC érték mellett, növelhető a CPF. Mellkasi- és gerinc deformitás, mellkasi sérülés, fájdalom, osteoporosis, obezitás, belszervi problémák esetén korlátozottan alkalmazható [37].

A belégzés és kilégzés együttes növelése – mechanikus köhögtetés; a köhögtetőgép

Mechanikus köhögést elősegítő készülék (köhögtetőgép) otthoni használata ajánlott minden súlyos állapotú, nagyon gyenge, elveszett bulbáris funkciójú betegnél, ha nem hatékony a manuális köhögést segítő módszer. A készülék nagy nyomással befújja a levegőt a tüdőbe (befújás-belégzés), majd hirtelen negatív nyomásra vált (kiszívás-kilégzés), ami magas kilégzési áramlást (360-660 liter/perc) generál. A folyamat a természetes köhögést utánozza. A hatékony váladék mobilizációhoz magas, legalább 30-40 vízcm közötti be- és kilégzési nyomásértékek szükségesek. A nyomást fokozatosan emeljük 30-40 vízcm-es, vagy a gyermek által még tolerálható nyomásértékig. Csutorával, arcmaszkkal, tracheostomához vagy endotrachealis tubushoz csatlakoztatva is használható [38-40]. Kislégúti obstrukció és parenchymát érintő tüdőbetegség hiányában a gépi köhögtetés lehetséges szövődménye a pneumothorax (PTX) kockázata elhanyagolható.
Mechanikus köhögtetőgép (cough assist) protokoll [41]:

1. Köhögtetőgép: 5 belégzés 4 alkalommal ismételve, váladékszívás katéterrel, váladék mobilizáció (manuális vagy mechanikus)
2. Köhögtetőgép: 5 belégzés 4 alkalommal ismételve, váladékszívás katéterrel
3. Poszturális drenázs (Trendelenburg testhelyzet, 15-20 perc, egyéni tolerálhatóság)
4. Köhögtetőgép: 5 belégzés 4 alkalommal ismételve, váladékszívás katéterrel

- Csak fekvő beteg esetében – naponta 2 alkalommal, ha a gyermek jól van
- Ülőképes beteg esetében – igény szerint, ha a gyermek jól van
- Járóképes beteg esetében – posztoperatív szakban és légúti betegség idején [21].

SMA-betegek krónikus kezelésében a váladék mobilizációt segítő oszcillációs eszközök (IPV, nagyfrekvenciás mellkasfali oszcilláció) előnye nem bizonyított [22].

ARCHIVUM

Légzőizom-tréning

Célja a légzőizmok kapacitásának, a tüdő befogadóképességének növelése/fenntartása, a köhögés hatékonyságának fokozásával a légúti exacerbációk csökkentése. Alkalmazható kombinálva, manuális légzést segítő technikákkal, és mozgásgyakorlatokkal [32]. A légzőizom-erősítő torna lényege a zárt glottissal vagy közel zárt helyzetben lévő ellenállási billentyűvel szemben végzett repetitív maximális/közel maximális, statikus be- és/vagy kilégzési manőver. A légzőizom tartós működését elősegítő torna lényege, hogy az egyén adott ideig egy, a maximális kapacitás előre meghatározott százalékában beállított, változtatható ellenállásokon keresztül lélegzik. Egyes légzési segédeszközök lassú, mély belégzésre sarkallják a beteget, így növelhetjük a belégzett térfogatot, erősíthetjük a belégzésben részt vevő izmokat, helyreállíthatjuk a tüdő normális hiperinflációját.
Légzőizom-erősítő tornát rendszeresen, naponta egy-két alkalommal 10-20 percig javasolt végezni.

VI.5. Noninvazív lélegeztetés (NIV)

Ajánlás20
NIV terápia/NIV beállítása az alábbi esetekben javasolt:
Nappali manifeszt légzési elégtelenség esetén:

- **Az SMA bármely típusában (kivéve hospice-palliatív ellátást kapó, korábban NIV terápiában nem részesülő beteg).**

Nappali kompenzált vérgázértékek esetén:

- **Még kezeletlen SMA1-betegnél légzőszervi státusztól és alvásvizsgálattól függetlenül a diagnózist követően.**
- **Genetikai szűrővizsgálattal igazolt, tünetmentes, egy SMN2 kópiaszámmal rendelkező SMA-betegeknél.**
- **Kezelt SMA-betegeknél alvásvizsgálat eredményétől függően. (B) [22]**

Ajánlás21
A diagnózis felállítását követően javasolt a vérgáz és az alvásvizsgálat, kiegészítve a gyermek életkorának megfelelően kivitelezhető tüdőfunkcióra irányuló vizsgálattal. (C) [22]

Ajánlás22
Alvásvizsgálatot poliszomnográfiával, poligráfiával, hiányában pulzoximetriával szükséges végezni. Minden esetben a vizsgálatot TcCO2 vagy EtCO2 monitorizálással kell kiegészíteni. Alvásvizsgálat során esti és reggeli vérgázvizsgálat elvégzése javasolt. (C) [48]

Ajánlás23
Amennyiben a tartós lélegeztetés indikációja fennáll, a légzéstámogatás beállítása intenzív osztályos háttérrel rendelkező fekvőbeteg intézményben történjen.
Maszkon (vagy csutorán) keresztüli légzéstámogatás preferált. CPAP légzéstámogatás kontraindikált, BiPAP légzéstámogatás használandó. (C) [22]

Ajánlás24
A NIV lélegeztetéshez egykörös, szivárgó rendszerű gép választandó, amelyben lehetőség van a háttérfrekvencia, belégzési idő és triggerérzékenység megválasztására a megfelelő szinkronitás elérése érdekében. (C) [48]

Ajánlás25
Otthoni NIV során a beteg és a gondozó oktatása szükséges a géphasználatra, újraélesztésre, és a pulzoximéteres monitorozásra. Kezdetben havonta, majd 2-4 havonta ambuláns kontroll szükséges. A szükséges eszközök biztosítása a NIV-t beállító egészségügyi csapat feladata. (D)

ARCHÍVUM

Ajánlás26
Amennyiben a beteg állapota a fenti kezelések ellenére progrediál, és magas dependenciával 24 órán át légzéstámogatást igényel, javasolt a tracheostomia, és az invazív légzéstámogatásra történő áttérés mérlegelése, de önmagában a 24 órás légzéstámogatási igény a NIV-nek nem kontraindikációja. (C) [22]
Korábban a légzési elégtelenség különböző ütemben, de az SMA minden típusában megjelent, ma az időben megkezdett terápia hatására a tünetek progressziója helyett jelentős javulást láthatunk. A terápiáknak köszönhetően ma már lehetőség van arra, hogy SMA-beteg gyermekek légzéstámogatási igénye csökken vagy elhagyható.

VI.5.1. A légzőszervi funkciók terápia dependens jellegzetességei

Kezeletlen SMA- betegek

A rekeszizom ereje viszonylag jól megőrzött, viszont a bordaközi izmok atrófiásak, erejük jelentősen csökkent [42, 43]. A belégzést a rekeszizom végzi, összehúzódása során negatív intrathoracalis nyomást hoz létre, ezt a gyengült bordaközi izmok nem tudják ellensúlyozni. Ezért a bordakosár felső része a mellkas közepe felé mozdul. Mivel az SMA1-, és a fiatal SMA2-betegeknél a bordaközi izmok gyengesége már akkor megjelenik, amikor a bordakosár csontosodása még folyamatban van, jellemző a harang alakú mellkas kialakulása, és a tüdőcsúcsi részek hipopláziája. A bordaközi izmok gyengesége miatt a légúti váladékot a betegek nem tudják eliminálni [31, 42, 44].
A betegség progressziójával az izmok tovább gyengülnek, a betegek képtelenek mély belégzésre, a légzési volumen csökkenését a légzésszám növelésével kompenzálják, jellemző a gyors, felületes, gyakran paradox légzés. A fáradó izmok kimerülnek, először alvás alatt REM fázisban, majd az alvás többi fázisában hipopnoe és alveoláris hipoventiláció jelentkezik, a ventilációs/perfúziós arány eltolódik, az FRC, a felső légút tónusa, és a légzőközpont kemoreceptorainak érzékenysége csökken, a légúti ellenállás nő [44-46].
Progresszió során a légzés mechanikáját a paravertebrális izmok gyengesége okozta progresszív scoliosis miatt megcsavarodó légzőizmok tovább rontják, a légzés a hasi izomzatra tevődik át, a mellkas fokozatosan elveszti tágulékonyságát, a scoliosis miatt összenyomott tüdő légzőfelülete csökken, restriktív légzészavar alakul ki, a gyermek nem képes a megfelelő perctérfogatot kompenzációs mechanizmusok árán sem létrehozni, a kifáradt izmok működése elégtelenné válik, napközben is jelentkeznek a légzési elégtelenség tünetei.

Kezelt SMA-betegek

A gyógyszeres kezelés megkezdését követően – a betegség előrehaladottságától függően – az állapot konzerválódása, a progresszió lassulása vagy javulás várható [42, 43].
A kezeletlen betegekkel megegyező kritériumok alapján indikálunk NIV-t, szükség esetén változtatunk a terápián. Különösen fontos az ismételt alvásvizsgálat, mert lehetséges, hogy a terápia hatására a NIV hosszútávon elhagyható. A köhögés kezelt SMA-betegeknél is gyakran erőtlen, ezért váladék eliminációt segítő köhögtetőgép használata NIV elhagyása esetén is ajánlott.

Tünetmentes SMA-betegek

A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt indokolt alvásvizsgálat, hiányában a gyógyszeres kezelés nem késhet. Az alvásvizsgálat ezt követően a legkorábbi lehetséges időpontban történjen meg. Az 1 SMN2 kópiaszámmal rendelkező betegek NIV légzéstámogatásának beállítását szükséges megkezdeni a diagnózis felállítását követően. Az alvásvizsgálat esetükben is indokolt. 2-3 SMN2 kópiaszám esetén a NIV beállítása az alvásvizsgálat függvénye. A kezelés megkezdését követően fél év múlva célszerű a csecsemőkben az alvásvizsgálatot ismételni. Rendszeres pulmonológiai kontroll javasolt. Tünetek megjelenése esetén a kezelt SMA-betegek ellátási protokollja szerint járunk el.

AKADÉMIUM

VI.5.2. A NIV hatásai és szövődményei

A légzéstámogatással csökkentjük a beteg légzési munkáját, az izmok alvás során pihennek, a nyomás és nagyobb volumen hatására a disztelektáziás tüdőrészek kinyílnak, a V/P, a ventiláció és az oxigenizáció helyreáll, az alvás pihentetőbbé válik, a gyermek nappali teljesítménye javul. Korai SMA-betegségben megelőzhető vagy korrigálható a harang alakú mellkas, a tüdő hipoplázia [47-49].
A NIV gyakori szövődménye a bőrsérülés és az archipoplázia. A nasalis és arcmaszkok a nyomási pontokon (homlok, orrnyereg) bőrsérülést okozhatnak. A túl szorosan rögzített maszkok okozta sérülések kivédésére kétféle maszk használata felváltva javasolt. A fejlődő arcon a maszk tartós, helytelen használata maxilla hipopláziához, fogsor záródási rendellenességhez vezethet, megelőzése céljából a kontroll vizsgálatoknál a maszkok használat közbeni ellenőrzése szükséges. Helyes maszk használatnál a maszk a lélegeztetés befejezése után csak rövid ideig hagy nyomot az arcon.
Ritkább szövődmény az aerophagia, a gyomorfeszülés és a gastrooesophagealis reflux magas belégzési nyomás mellett, vagy páciens-lélegeztetőgép aszinkronia esetén. Ezen esetekben a nyomások változtatása, a beteg pozícionálása, maszkcsere lehet szükséges. Amennyiben a beteg ennek ellenére súlyos panaszok miatt nem tudja használni a légzéstámogatást, invazív lélegeztetés jön szóba súlyos légzőrendszeri tünetek esetén. A NIV abszolút kontarindikációja csak a zajló vagy recidiváló légmell, azonban fél évvel az utolsó légmell gyógyulását követően náluk is megkísérelhető a NIV intenzív osztályos körülmények között [48].
Váladék eliminiációs terápiával kiegészített tartós otthoni NIV az otthonlélegeztetési program keretében alkalmazható. Az ellátó intézmény köteles az otthoni ellátáshoz szükséges eszközöket biztosítani Az ellátás része a rendszeres kontrollvizsgálat, a beteg állapotától függően 2-4 havonta, de legalább félévente kötelező. A NIV gondozás multidiszciplináris csapatot és tapasztalatot igényel.

VI.6. Gasztroenterológiai gondozás és dietetikai feladatok

Ajánlás27
Táplálási és nyelési nehezítettség esetén részletes nyelésvizsgálat szükséges. A videofluoroszkópos nyeletéses röntgen és a fiberoszkópos nyelésvizsgálat egyenértékű. (C) [53]

Ajánlás28
A GORB, a gyomorürülési zavar, puffadás, obstipáció komorbiditási tényező. GORB egyértelmű tünetei esetén a diagnózishoz nincs szükség eszközös vizsgálatra. Sebészeti beavatkozás előtt nyeletéses röntgen vizsgálat szükséges. A GORB kezelése nem-gyógyszeres, és gyógyszeres úton elindítható, terápia rezisztens esetben műtét jön szóba. (C) [26]

Ajánlás29
Kötelező a növekedési és súlygyarapodási ütem pontos követése 3-6 havonta, később évente dietetikai tanácsadás, valamint az SMA-hoz társuló komplex anyagcserezavar követése.
Éhezés esetén önálló ülésképtelen és ülő betegeknél 4-5, járó betegeknél 8-12 órán belül a táplálásterápiát optimalizálni kell. A posztoperatív kalóriabevitelt is azonnal el kell kezdeni. (C) [26, 55, 57]

VI.6.1. Táplálási és nyelési nehézségek

Az SMA legfontosabb, gasztroenterológiai vonatkozású problémái a táplálási és nyelési nehézségek, funkciózavar, malnutrícióból fakadó következmények és metabolikus eltérések, akut betegséghez társuló táplálási nehézségek [26, 50].
A bulbáris diszfunkció következményeként súlyos táplálási és nyelési nehézség léphet fel [51]. Az SMA egyes típusaiban különböző súlyosságú a bulbáris diszfunkció, elsősorban az önálló ülésre képtelen, és az ülő betegek között gyakori az etetési, nyelési probléma, a gyenge, nem koordinált szopás, megnyúlt etetési idő, a kifáradás, a gyenge falatmozgatás és formálás, és az aspiráció.

ARCHIVUM

Mindezekhez hozzájárul a korlátozott szájnyitás, a táplálék szájhoz juttatásának nehézsége, a gyenge harapás, a mandibula mozgáskiterjedésének beszűkülése, a rágóizomzat kifáradása,a fokozott nyálzás, a nyelés faringeális szakaszának érintettsége miatt eredménytelen evés, az instabil fejtartás [52].

Az etetési és nyelési problémák diagnosztizálása és kezelése

A szülők, a gyermeket ellátók részletes kikérdezése után, alapos fizikális vizsgálatot követően az evés, rágás, nyelés folyamatának megfigyelése alapvető. A vizsgálat során az etetés a szokásos ételek egyikével és a szokott módon, testhelyzetben történik. A klinikai megfigyelés mellett két egyenértékű vizsgáló eljárás segíti a nyelés folyamatának objektív megítélését: a videofluoroszkópos nyeletéses röntgen (VFSS), és a fiberoszkópos endoszkópos nyelésvizsgálat (FEES) [53, 54]. A 24 hónapnál fiatalabb SMA1-betegek evési, nyelési képességre vonatkozó értékelési listája szintén segítség lehet a szükséges terápiás lépésekben [55].
A preorális szakasz nehézségét az apróbb darabokra vágott, kézzel megfogható ételek adása segíti. A pépes étrend rágási nehézség esetén az evési folyamatot lerövidíti. Kerülni kell a könnyen széteső, morzsálódó táplálékokat, a tapadós ételeket. A folyadékok sűrítése az aspiráció veszélyét csökkenti, bár a garatban a nyelés utáni reziduum kialakulásának veszélyét növeli [53]. A gyermek pozícionálása, ülő helyzetének megváltoztatása, különböző kanalak, cumisüvegek, szívószál vagy könyöktámasz használata az önálló evést támogatja, fokozza a nyelési folyamat biztonságosságát. Javasolt ételcsoportok: pürélevesek, krémlevesek, mártások, főzelékpürék, húsgombócok, vagdaltak, hassék, pudingok, krémek, sodók, állapotnak megfelelő állagú tejtermékek, bébiételek, turmixitalok, kiegyensúlyozott tápanyagtartalmú, speciális gyógyászati célra szánt élelmiszerek és speciális gyógyászati célra szánt élelmiszermodulok. A kezelésben az ételek méretének, állagának a gyermek igényére való adaptálása a legfontosabb [56].
A kezelés folyamatába fontos fizioterápiás szakember és - evésterapeuta bevonása.
A fokozott nyálzás kezelésében a gyakori kis mennyiségű víz itatása, vagy étel etetése a nyál lenyelését elősegítheti. Komolyabb probléma esetén viselkedés- és gyógyszeres terápia választandó, sikertelensége esetén jön szóba invazív sebészeti ellátás. A viselkedésterápia célja az ajkak, az állkapocs záródásának, és a nyelv mozgásának elősegítése. A nyálzás csökkenthető anticholinerg szer (glycopyrrolat, scopolamin) szisztémás adásával, vagy botulinum toxin nyálmirigybe fecskendezésével. Az anticholinerg kezelés nem szelektív, gyakoriak a mellékhatások. A botulinum toxinnak nincs szisztémás hatása, de a hatékonyság tartama véges. Terápia rezisztens esetekben sebészeti beavatkozás jöhet szóba (nyálmirigy áthelyezés vagy egyoldali ductus ligatio akár mirigyállomány csökkentéssel) [52].
Amennyiben az étkezésekre fordított idő meghaladja a napi 3 órát enterális táplálást kell bevezetni [57]. Rövidtávon nazogasztrikus vagy nazojejunális szondatáplálás, másodsorban tartós táplálásra gasztrosztóma kialakítása jön szóba a szülőkkel hozott közös döntéstől függően. Jejunális táplálás aspiráció veszélye esetén választandó, különösen a légzéstámogatásban részesülő betegeknél. A gasztrosztóma az optimális megoldás, kialakítása történhet endoszkópos vagy műtéti úton [58]. A beavatkozás után a lehető leggyorsabban kell a táplálásterápiát felépíteni.
A sztómaképzéshez használatos eszközök megválasztását a beteg megterhelésének minimalizálása, a narkózis igényű invazív eszközcserék elkerülése irányítja. Primeren betehető gasztrotubus vagy button elsőbbséget élvez a hagyományos stabil műanyag hátoldalú PEG-eszközzel szemben [59].
Az enterális táplálás bevezetésének szükségességét nem csupán a dysphagia, nyelési nehezítettség romlása, az aspiráció veszélye indokolja, hanem az éhezési periódusokban, különösen az alultáplált betegben fellépő hipoglikémia is.
Az enterális táplálás komplex feladat, nagy gyakorlatot és rendszeres ellenőrzést igényel [50].

ARCHÍVUM

VI.6.2. Gasztrointesztinális funkciózavar kivizsgálása és kezelése

GOR, gyomorürülési zavar, puffadás, obstipáció hátterében az enterális idegrendszer érintettsége, fokozott intesztinális permeabilitás, a bélfalban megjelenő gyulladásos folyamatok, és a gyomor-bél rendszer vaszkuláris denzitásának csökkenése valószínűsíthető, melyek hozzájárulhatnak az optimális tápanyag felszívódás zavarához [60].
A GORB mind a morbiditásban, mind a mortalitásban döntő tényező. Csendes formában is jelentkezhet, recidiváló pneumóniákat okozva, vagy életet veszélyeztető hevességgel [58]. Ráutaló tünetek a regurgitáció, nyeldeklés, evéseket követő hányás, mellkasi és hasi diszkomfort, kellemetlen lehelet, hátrafeszített testtartás, gyomorürülési zavar.
Egyértelmű reflux tevékenység esetén a klinikai megfigyelés elég, a 24 órás pH-mérés vagy impedancia vizsgálat rutinszerűen nem alátámasztott, eszközös vizsgálati eredmény a diagnózis felállításához nem szükséges. Amennyiben azonban ennek sebészeti korrekciója elengedhetetlen, nyeletéses röntgenvizsgálat elvégzése ajánlott az anatómiai rendellenesség kizárása, és a GOR egyértelmű dokumentálása miatt. Szcintigráfiával a lassú gyomorürülés vizualizálható [26].

GORB

Nem gyógyszeres kezelésként pozícionálás (ékpárna, fej-nyak megtartása), a táplálási stratégia megváltoztatása (táplálék sűrítése, gyakori, kis mennyiségű táplálás, ételallergia gyanújakor eliminációs diéta, az alsó oesophagealis sphincter (LES) nyomását csökkentő ételek kerülése, transpyloricus-jejunális táplálás bevezetése) javasolt [61].
Gyógyszeres kezelési lehetőségek a protonpupmagátlók (PPI), kontraindikáció és mellékhatás esetén H_2-receptor blokkoló, baclofen az előbbiek hatástalansága esetén, és műtét előtt [61]. Prokinetikus kezelés rutinszerűen nem javasolt a gyenge hatékonyság, és a mellékhatásprofil miatt [57].

Obstipáció

Az obstipáció igen gyakori következménye a motilitászavarnak, rostszegény étrendnek, elégtelen folyadékbevitelnek, korlátozott mozgásképességnek, és a hasfali izomzat hipotóniájának.

Táplálkozásban élelmi rost és folyadék megemelése, magas rost- és víztartalmú zöldségek, gyümölcsök, teljes kiőrlésű gabonafélék előnyösek. A rendszeres, azonos időben tervezett étkezés segíti a bél motilitását [62]. Alkalmazható gyógyszerek: székletlazító (elsősorban ozmotikus laxatívum, szükség esetén rövid ideig stimuláns laxatívum és alkalomszerűen enema vagy kúp).

Elhúzódó gyomorürülés, diszmotilitás

Kezelésében szénsavas italok kerülése, alacsony zsír- és nem oldódó rosttartalmú étrend: főtt, turmixolt, homogenizált, súlyos esetben folyékony állagú ételek, és prokinetikum (domperidon, metoclopramide, erythromycin) ajánlott.

Gasztrosztóma elsősorban nem ülő betegeknél szükséges, bár a kóros reflux tevékenységet nem mérsékli. Terápiarezisztens GOR önmagában is indikáció [26], gasztrosztómával egyidőben elvégzett fundoplicatio mérsékli a GOR, a pneumonia előfordulását. Indikációja mindig egyedi döntés a perioperatív kockázat, a beteg prognózisának és életkilátásainak figyelembe vételével [50].

ARCHÍVUM

VI.6.3. A tápláltsági állapot és metabolikus zavar meghatározása

Az atrófiás izomnak csökken a zsírsav oxidációs kapacitása, így elsődleges energiaforrás a glükóz [60]. Gyakran mérünk kóros zsírsav metabolit szinteket, a mitokondriális oxidáció specifikus zavara miatt.
SMA1-2 esetén gyakoribb a diszlipidémia, és a nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD). A máj, a pancreas, az izomzat, a zsírszövet, a gyomor-béltraktus valószínűleg együttesen járulnak hozzá a zsírmáj kialakulásához [60].
A másik fő metabolikus zavar a cukoranyagcsere-zavar (hipo-vagy hiperglikémia). A hipoglikémia rövid éhezés után (4-6 óra) SMA1-betegeknél gyakori a károsodott glükogenezis miatt [62]. Kis súlyú SMA2-3-betegeknél is közöltek hasonló epizódokat, ezért stressz-szituációban (láz, sebészeti beavatkozás) kerülendő a több órás éhezés.

A túlsúlyos vagy elhízott betegeknél inkább prediabetes, emelkedett HgbA1c érték figyelhető meg [60, 64].

A tápláltsági állapot megítélése

A diagnózis felállítása után azonnal, majd követés során SMA1-2-beteg kisgyermekeknél 3-6 havonta, nagyobb gyermekek és felnőttek esetén évente szükséges a tápláltsági állapot mérése. Fejlődés elmaradás esetén soron kívül is szükséges felmérni a tápláltsági állapotot.

Alultápláltságra utaló jelek

Ha az alábbiak közül legalább 1 pont teljesül:

- fizikális jelek: decubitus, gyenge perifériás keringés,
- korhoz viszonyított testtömeg z-score < - 2,
- a triceps bőrredő vastagsága < 10 pc korhoz és nemhez viszonyítva,
- a felkarközép zsír- vagy izomterület < 10 pc,
- vontatott fejlődés vagy súlygyarapodás, súlyesés. [57]

A testmagasság mérésére kétféle módszer alkalmazható, ha a beteg állapota nem teszi lehetővé hagyományos módon a mérést: fekvő helyzetben hosszmérés, vagy szegmentális mérés. Utóbbi esetén a kar, ulna, tibia, femur hosszából következtetünk a magasságra. Ha a beteg állapota miatt nem lehetséges a személymérlegen történő testtömeg mérés, ágymérleget vagy kerekesszékes mérleget kell alkalmazni [65].

A testösszetétel mérés gold standardja a DEXA alapján validált testösszetétel mérő eszköz a BIA [57]. Mindkét készülék a zsírtömeg, testzsírszázalék és zsírmentes testtömeg meghatározására is alkalmas, azonban egyik sem alkalmaz betegségspecifikus képletet. A beteg saját előzetes eredményeihez hasonlítjuk a kapott értékeket [21]. A bőrredő mérésével a testzsírszázalék becsülhető. Kaliper segítségével egyszerűen kivitelezhető mérés, de a zsírmentes testtömegre nem lehet következtetni [65].
Terápia-naiv SMA1-2-betegek számára elérhetőek *betegségspecifikus növekedési görbék* [66]. A normál BMI rendszer az SMA-betegek normál súlyát nem reprezentálja, így a súlygyarapodási és növekedési ütemüket a testmagassághoz viszonyított súlypercentilis görbén a 10-25 percentil között kell tartani [26, 28, 50].
A tápláltsági állapot megítéléséhez hozzájárul a 6-12 havonta végzett, mikroelemekre is kiterjedő (D-vitamin, Ca, foszfor, PTH-szint, B12-vitamin, folsav, vasstátusz) laborvizsgálat. A csont metabolizmus követése a D-vitamin, kálcium, foszfor, PTH-szint ellenőrzéssel, és DEXA vizsgálattal együttesen értékelhető.
Járó betegek között ritka a nyelészavar és a táplálási nehezítettség, náluk a túlsúly következményeként metabolikus szindróma, magas vérnyomás és diabetes mellitus megelőzésére kell törekednünk, mint általában a túlsúlyos betegeknél [21].
Az SMA minden típusában szükséges a glükózanyagcsere [21], a lipidprofil, transzamináz értékek monitorozása, hasi UH vizsgálat [63], és DEXA vizsgálat évente [21, 50].

ARCHIVUM

A tápláltsági állapot és metabolikus funkciózavarok kezelése

Dietetikus segítségével 3 napos étrendi napló alapján a táplálkozás mennyiségi és minőségi összetételéről, a táplálási, táplálkozási hibákról kapunk információt, ami iránymutatást ad a szükséges módosításokra.

Tápanyagcélok normál tápláltsági állapot esetén [57, 67]

Fehérje ajánlott napi bevitel 1-2 g/ttkg az ideális testtömegre vonatkoztatva, az életkor, a metabolizmus és fizikai aktivitás figyelembevételével. Veseszövődmény veszélye miatt napi 2 g/ttkg-nál több bevitel ellenjavallt.
Az összetett szénhidrát nagy mennyiségű fogyasztása, és az egyszerű cukrok kerülése ajánlott. A szénhidrátbevitel a napi non-protein energiaigény 50-60 %-át fedezze.
A zsírbevitel tartalmazzon telítetlen, esszenciális zsírsavakat is, de a napi össz-energiabevitel 30%-át ne haladja meg.
Javasolt a rostdús étrend (életkor/év + 5g), az obstipáció csökkentésére. A folyadékszükséglet biztosítása nagyrészt vízzel történjen.
A napi normál folyadékigény megbecsülhető a Holliday-Segar képlettel (testsúly <10 kg:100ml/kg/nap, 11-20 kg: 1000 ml+ 50ml/kg/nap, 20 kg fölött 1500 ml+ 20ml/kg/nap), figyelembe véve a kóros veszteségeket: láz, hányás, hasmenés, izzadás, nyálzás).

Táplálásterápia akut betegség esetén

A betegek a katabolikus és éhezéses állapotokra érzékenyen reagálnak, a csökkent izomtömeg mellett metabolikus acidózis, hipoglikémia, elektrolitzavar, az anyagcsere dekompenzációja könnyen kialakul (akut fertőzés kapcsán a GORB fokozódása, és a gyomorürülés további lassulása) [68, 69]. Fontos az elhúzódó éhezés kerülése. Szükség esetén kis mennyiségű, gyakori étkezésekkel, táplálóeszközön keresztül történő táplálás esetén folyamatos táplálási móddal biztosítható a napi energiaigény.
Az energiaigény meghatározásakor figyelembe kell venni a katabolizumus által indukált fokozott szükségletet (lásd XI. Melléklet fejezet 2. táblázat).

VI.7. A csontok egészsége, anyagcsere-és endokrin eltérések

Ajánlás30
A csontok egészségét minden vizit alkalmával fel kell mérni részletes táplálási és csonttörési anamnézissel, a testmagasság/hossz rendszeres mérésével. (D) [22]

Ajánlás31
Évente javasolt Ca, foszfor, ALP, 25-OH D-vitamin, Mg, PTH, (lehetőleg osteocalcin és ß-crosslaps) mérés, DEXA-vizsgálat, teljes test és lumbális gerinc BMD mérés. (D) [72]

Ajánlás32
Kyphoscoliosis és/vagy hátfájdalom esetén oldalirányú gerinc röntgen vizsgálat indokolt [69]. 12-36 havonta oldalirányú gerinc röntgen vizsgálat javasolt tünetmentes esetben is. (D) [71]

Ajánlás33
Ca-ban gazdag étrend, szükség esetén Ca pótlás javasolt. 1 éves korig a napi Ca bevitel 200 mg, 1-3 éves kor között 700 mg, 4-8 éves kor között 1000 mg, 9-18 éves kor között minimum 1300 mg legyen. (D) [73]

Ajánlás34
D-vitamin kiegészítés javasolt igazolt hiány esetén, és minden betegnél az őszi-téli-tavaszi időszakban [70]. 0-6 éves kor között napi 400-500 NE, a biztonságosan (maximum 1000 NE), 6 éves kor felett napi 1000 NE (maximum 2000 NE), hiány esetén nagyobb dózisban adható. Terápiás cél minimum 75 nmol/l vérszint elérése. (D) [73]

ARCHIVUM

Ajánlás35
Osteoporosis (alacsony Z-score és hosszú csontok törése vagy csigolyatörés) esetén intravénás biszfoszfonát kezelés indokolt. Adható intravénás pamidronate (1,5 mg/kg/dózis) 3 havonta, vagy zolderonsav (0,05 mg/kg/dózis, maximum 4 mg) 6-12 havonta. (D) [71, 74]

Ajánlás36
Bilateralis cryptorchismus és korai pubarche lehetősége miatt kötelező a betegek ez irányú fizikális vizsgálata, fennállásakor endokrinológiai konzílium-szükséges. (D)

VI.7.1. A csontépítés eltérései

A krónikus immobilitás miatt a csont ásványianyag-tartalma (BMC), és a csontsűrűség (BMD) csökken, ami fokozza a törési rizikót [21, 22, 71-76].
A gyermekkori osteoporosis kimondható, ha DEXA vizsgálat alacsony BMD-t igazol (a z-score ≤ -2), és klinikailag szignifikáns törés (kettő vagy több hosszú csöves csont törése 10 éves kor előtt, három vagy több hosszú csöves csont törése bármely életkorban 19 éves korig) szerepel az anamnézisben [77].
Ha a z-score kisebb, mint -2, de nincs csonttörés az anamnézisben, az életkorhoz és nemhez viszonyítottan csökkent csontsűrűséget jelent [71].

VI.7.2. Egyéb endokrin eltérések

Megfelelő tápláltság esetén a betegek magassága/hossza nem szokott eltérni a populációs normálértékektől. Nem ortopédiai eredetű alacsony- illetve magas növés esetén kivizsgálás javasolt.
Az IGF-1 érték a normál tartományon belül korrelál az inzulinrezisztencia mértékével, ennek klinikai relevanciája nincs [78].

VI.8. Rehabilitáció

Ajánlás37
Az SMA diagnózisát követően szükséges a rehabilitációs gondozásba vétel. (C) [21, 79, 81, 82]

Ajánlás38
Kiemelten javasolt a gyógytornászok által végzett rendszeres mozgásállapot felmérés elvégzése mozgásskálák alapján. (C) [106, 107]

Ajánlás39
A betegek mozgásfunkciói alapján kell meghatározni a főbb muszkuloszkeletális rehabilitációs teendőket. (B) [21, 79, 80, 87, 88, 89]

Ajánlás40
Gyenge légzőizomzatú, súlyos állapotú, fekvő gyermek esetén javasolt a mozgásterápiák alatt NIV alkalmazása. (D)

Ajánlás41
A rehabilitációs gondozást, segédeszköz ellátást centrumokhoz kötötten kell végezni, ahol rendelkezésre áll a gyógytorna, fizioterápia, fejlesztések szakintézményi komplex rehabilitáció keretében, fekvőbetegeknél 6-8 hetente, ülőképeseknél 4 havonta, állóképeseknél fél évente. (C) [21, 82, 87, 88, 89, 93, 103]

ARCHÍVUM

Ajánlás42
Az SMA-betegek lakóhely közeli ellátását az egészségügyi ellátással és rehabilitációs centrumokkal szoros együttműködésben, a magyarországi ellátórendszeren belül kell megoldani, 0-6 éves korig a komplex korai fejlesztésben, későbbi életkorban az oktatási vonalon, a pedagógiai rehabilitáció intézmény-rendszerében. (A) [103, 104, 105]

Ajánlás43
A szülők edukációja mind a mozgásterápiák, mind a rendszeres felülvizsgálatok alkalmával szükséges. (C) [103]

VI.8.1. Proaktív rehabilitáció

Hosszú távú, teljes körű orvosi kezelést kell biztosítani multidiszciplináris ellátás keretében. A proaktív rehabilitáció minden elemében tervezett, egységes szemléletű és gondosan kivitelezett gyermek- és családközpontú ellátás. Legfőbb elemei: a testhelyzet, és a végtagok pozícionálása, sínek, egyedi ortézisek, támaszok alkalmazása, stabil álló testhelyzet kialakítása, a muszkuloszkeletális deformitások megelőzése és kezelése, nyújtás, egyéni gyógytorna (aerob és nyújtó gyakorlatok), a mobilitás eszközeinek kiválasztása, légzésrehabilitáció, a dysphagia megelőzése, a táplálás és a kommunikáció rehabilitációja.
A proaktív rehabilitációt a gyógyszeres terápia bevezetésével indítani kell. [21, 79, 80].
Az ízületek nyújtásának módszerei közé tartoznak az aktív vezetett és passzív gyógytorna gyakorlatok, testközeli ortézisek alkalmazása, álláspozícionálás [26, 81-84]**.** A végtag ortézisek növelik az ízületek mozgástartományát (ROM), javítják a mozgásfunkciót. A manuális nyújtások során az ízületekre koncentrálva növelhető a mozgástartomány. A rehabilitációs szülő edukáció megfelelő felkészítést ad az otthoni biztonságos, mindennapi nyújtások alkalmazására [21, 84, 85].
Az optimális alkalmazás gyakorisága minimum 3-5 alkalom hetente, valójában a mindennapi alkalmazás lenne optimális, elsősorban a még nem járóképes gyermekeknél. Aki már tud járni, annál is hetente 3-5-alkalom javasolt.
Gyógytorna során alkalmazott aerob vagy nyújtó gyakorlatok SMA2-3-betegeknél növelik a fizikai teljesítményt és erőnlétet, a funkcionális kapacitást, az izmok megnyúlását. Biztonságos submaximális nyújtás és mérsékelt intenzitású aerob gyakorlatsor alkalmazásával klinikai javulás érhető el [83].
A rehabilitációs ellátásokban egyre nagyobb teret nyernek az exoscletonok, és járást gyakorló terápiás robotok (RAGT) [86].
A rehabilitáció során alkalmazható fizioterápiás módszereket a XI. Melléklet fejezet 3. számú táblázatában összegeztük.
Ortézisek között síneket alkalmazunk a felső végtagon (könyök/csukló) a tengelyállás korrekciójához, és az ízületi kontraktúrák megelőzéséhez. A KAFO-t és az AFO-t mindig ellenőrizni kell, hogy ne alakulhassanak ki nyomáspontok/decubitus.
A növekedéssel párhuzamosan ajánlott stabil támasz az önálló mozgásokhoz. A spinális korzett/fűző, és abductiós sínek stabilizálják a gerincet, és az álló testhelyzet megtartását, segítik az ülést és a járást [87].
Poszturális támasztékok az ülés pozícionálásában, kontraktúra megelőzésében is fontosak. Fekvőbetegeknél kizárólag üléspozícionálással lehetséges az ültetés, ezért poszturális pozícionáló támaszokkal segítjük a megfelelő testhelyzet megtartását.
Az ültető rendszerek és poszturális támaszok supinált pozícionálókkal és formázott vagy ék alakú/speciális párnákkal vannak felszerelve [21].
Előnyös a gyermekkocsik, szükség esetén elektromos kerekesszékek használata [21].
Nyaki támaszokkal akkor is biztonságos a szállítás, amikor még nem alakult ki a megfelelő fejtartás [21].
A nyak-merevítő és Philadelphia gallér mandibula és occiput alatti támaszai maximális stabilitást adnak a gerinc nyaki szakaszán [88].
AFO-k (boka-láb ortézisek), KAFO-k (térdízületi immobilizálók), kézsínek alkalmazása javasolt a nyújtás és megfelelő végtag pozicionálás kialakításához [21, 88]. A lábortéziseket járóképes betegeknek is viselni kell.

ARCHÍVUM

Az optimális alkalmazás gyakorisága minimum 5x hetente, 60 perc, de éjszakai viseletük is javasolt [21].
Álláspozícionálás során a csípőt, térdet, Achilleseket egyszerre kell nyújtani. Élettani szempontból is hasznos az álló testhelyzet, a csontanyagcsere, légzésfunkció, a gyomor-bél traktus normál funkcióihoz. Alsó végtagi ortézisek (AFO, KAFO) optimalizálják az ízületek nyújtását, megelőzik a valgus deformitást a térdben, nyújtják a csípőízületet [89].
Ülőképes betegeknél az álló testhelyzet megtartásához segédeszközök (spinális korzet) szükségesek [89].
Az optimális alkalmazás gyakorisága: heti 5 -7 alkalom, 60 percig. NIV mellett is kivitelezhető [87].

VI.8.2. A scoliosis rehabilitációs szempontjai

A borda/mellkas deformitás scoliosissal és légzészavarral jár. Scoliosis már csecsemőkorban megjelenik SMA1-ben, mielőtt az ülő testhelyzetet kialakíthatnánk, ritkában akkor, amikor járóképességét elveszti a korábban járóképes beteg [87]. A görbület lokalizációja többnyire thoraco-lumbalis, C alakú, gyakran kyphosis és medence obliquitás társul hozzá. A súlyosság mértéke az alsó végtagok izomgyengeségével függ össze [90]. A scoliosis közvetlenül rontja a respiratórikus funkciót, csökkenti a funkcionális képességeket, hátrányosan befolyásolja a személyes esztétikát [90].
A *gerinc pozícionálása* céljából thoraco-lumbosacralis ortésist (TLSO)-t és statikus thoracalis fűzőt használunk egyedi kialakításokkal és formázással, a légzés támogatására és kényelmi okból hasi oldalon kivágva [20]. 20 Cobb fok felett javasolt használata hypotoniás törzs esetén [91].
A csípő instabilitás *medence obliquitáshoz* vezet, rontja az ülőegyensúlyt [26, 91, 92]. A csípő korrekciós műtét csak jelentős fájdalom esetén javasolt egy vagy kétoldali instabilitásban [21]. A TLSO-k ülés közben megfelelő funkciót biztosítanak, poszturális stabilitást nyújtanak [21, 26, 93].

VI.8.3. Ortopédiai gondozás, scoliosis prevenció, ellátás

Az SMA-betegek ortopédiai gondozása három fő területre terjed ki: csípőízület, gerinc deformitás, végtagokon megjelenő kontraktúrák.
SMA1-2 esetén 90-100% ban alakul ki progresszív scoliosis. A kollabáló görbületek mielőbbi műtéti korrekciója javasolt.
Amíg a görbület mobilis és TLSO (ortézisben) ülő helyzetben 50 fok alatt tartható, addig obszerválva a betegeket, évente ortézisben ülő röntgen-vizsgálat szükséges.
A gerinc fűző átmeneti megoldás, mégis előnyös, mert kitolja a végleges sebészi megoldás idejét a skeletális érésig. A *merev gerinc fűző* potenciálisan ronthatja a légzésfunkciót [93], de a legalkalmasabb a nagy kiterjedésű, C-alakú spinális deformitás kezelésében 45 Cobb fokig [95]. A gyermekek növekedéséhez igazodva új fűző szükséges, ezzel a mellkasfal kompresszió elkerülhető.
Amennyiben a görbület rigid és ortézisben sem korrigálható 50 fok alá, vagy fűzőben is eléri az 50 fokot, akkor az életkor és csontos érettség függvényében growing rod (fúzió nélküli növekedő) korrekció, vagy az Y porc záródását követően (12 éves kor körül) korai végleges korrekciós spondylodesis javasolt. A fúzió nélküli megoldást lehetőség szerint 6 éves kor körül javasolt megkezdeni évente rövid altatásban végzett implantátum nyújtással. A végleges fúziós korrekciós műtétet az AIS (adolescent idiopathic scoliosis) esetekhez képest korábban és hosszabb gerincszakaszon javasolt elvégezni (általában thoracalis II-medence rögzítés).
A növekedő rúd (growing rods) korai indulású progresszív scoliosis esetén alkalmazandó, szignifikáns javulást eredményez a nagyobb Cobb fok sebészi kezelésében és a medence obliquitás megoldásában [96]. Ülő vagy kerekeszékes scoliozisos SMA-soknál személyre szabott, *adaptív ülő-támasztó rendszer* használata szükséges, ami 2-3 ponton oldal támasszal van ellátva. A kyphoscoliosis további progressziójának megelőzésére alkalmazott spinális fűző használata előnyös, megfelelő kialakítása nagy gondosságot és speciális tapasztalatot igényel.
A már kialakult collapsing spine (végállapotú kollabált gerincferdülések) esetén a sebészi korrekció lehetőségei korlátozottak, extrém nagy rizikóval járnak, minimális állapotjavulást eredményeznek.

ARCHIVUM

A neuromuscularis betegek korrekciós műtétei 25-30%-os szövődménykockázattal járnak, gyermekanesztéziai jártasságot, és intenzív terápiás hátteret igényelnek.
Amennyiben a beteg állapota engedi 6 hetes korban, általános csecsemőkori csípőszűrő vizsgálat történik (fizikális vizsgálat és UH). Ha ennek során eltérés tapasztalható, a kezelés a veleszületett csípőficam irányelvei szerint történik.
Ha a beteg állapota miatt a korai szűrővizsgálat elmarad, az első lehetséges ortopédiai vizsgálat során fizikális csípő stabilitás vizsgálat, és Graf szerinti csípő ultrahang vizsgálat, féléves kor után AP összehasonlító csípő röntgen vizsgálat szükséges. A „ficamítható" vagy ficamos csípőízület nyomon követése félévente ortopédiai vizsgálattal történik. Csípőficam fennállásakor ortopédiai műtét lehetősége mérlegelendő a beteg állapotának, mozgásképességének, rehabilitációs célkitűzéseinek figyelembevételével. Fizikálisan és képalkotó eljárással is épnek talált csípőízületek esetén a gyermekek serdülő koráig évente ortopédiai csípővizsgálat szükséges.
Amikor a gyermek állapota engedi, kezdjék meg a vertikalizációt a beteg megfelelő megtámasztásával (ültető modul, ülőkorzet, módosított Cheneau-fűző). Ha a gyermek támasszal ültethető, vagy önállóan képes ülni, teljes gerinc röntgen felvételt készítünk évente (a gyermek számára egyedi méretvétel alapján készült testközeli ortézisben). Ha az oldalirányú gerincdeformitás nagysága a korrekciós ortézisben meghaladja az 50 Cobb-fokot, vagy egy év alatt több, mint 20 %-ot progrediál, gerincsebészeti konzílium javasolt. A gerincdeformitás kialakulásának megelőzése, a kialakult deformitás progressziójának lassítása céljából, a beteg önálló mobilitását segítő, egyedileg tervezett és kialakított testközeli ortézis viselése javasolt.
Az alsó és a felső végtagok tekintetében prevenciós és rehabilitációs céllal javasolt a pozícionáló és nyújtást célzó ortézisek viselése. A csípő-, térd- és bokaízület mozgásterjedelme, a kontraktúrák mértéke, az állapot nyomon követése a vizitek alkalmával kerül leírásra. Ízületi kontraktúra oldását célzó ortopéd sebészeti beavatkozás fájdalomcsökkentés, valamint a mozgásfejlődés elősegítése céljából mérlegelendő.

VI.8.4. A mobilitás eszközei

Nem ülőképes/fekvő betegeknél előnyös, ha az SMA-ban alkalmazott gyermekkocsik, és *az elektromos kerekesszékek* dönthetők [21]. A fektethető funkció hasznos elfáradáskor, a légutak leszíváskor [81]. Az *asszisztált technológiák (szemmozgás-vezérelt eszközök)* a kommunikációt segítik. Speciális hámok, mobil kartámaszok növelik a funkcionális kapacitást és a mozgások terjedelmét, a legtöbb kerekesszékhez és mobil/moduláris ültető-rendszerhez is csatlakoztathatók. A járásgyakorló eszközök hasznosak a járás gyakorlásához [21, 26, 81, 83, 93].
Ülő betegeknél a megfelelő nyújtás céljából, reciprok *járássegítő ortézisek* vagy könnyű, ischialis *teherviselő/megtámasztó KAFO* segítik a függőleges testhelyzet megtartását. Járás gyakorlásához speciális *járókeretek* szükségesek [96]. Az *adaptív eszközök és asszisztált technológiák* a játékot és a független tanulást, a későbbiekben a munkavégzést is megkönnyíthetik [26, 98].

VI.8.5. Ápolást, ellátást segítő segédeszközök

Az SMA-betegek ellátása a családra és a gondozókra nagy terhet ró. Az egyéni szükségletek figyelembevételével az aktuális állapothoz igazodva kell biztosítani az élet különböző területein a betegek és családjuk szempontjából legnagyobb szabadságot és kényelmet adó eszközöket (betegemelők, fürdetők, speciális ágyak) [65].
Az úgynevezett Complex Rehab Technolgy (CRT) a mobilitás, kültéri közlekedés, kommunikáció és ápolás szintjén az egyéni igényekhez igazítva, több szakember együttes bevonásával segíti a súlyosan akadályozott betegek és családjaik társadalmi inkluzióját [66].

ARCHÍVUM

VI.8.6. Beszéd- táplálás és kommunikáció rehabilitációs stratégiája

SMA1-ben a rehabilitáció fontos aspektusa a kommunikáció és a nyelés terápiája, speciálisan képzett nyelv-, beszéd- és táplálás terápeuta közreműködésével [51, 99,100]. Az etetés segítése a rehabilitációban komplex feladat (az orális struktúrák vizsgálata, evés-obszerváció, a megfelelő testhelyzet megválasztása, a fejkontroll pozícionálással történő kialakítása).
A beszéd, artikulációs mozgások segítése, javítása logopédus, gyógypedagógus, bevonását igényli, ezen képességek javulása a nyelésre is kedvezően hat. A megfelelő beszéd és kommunikációs készség átmeneti, vagy hosszabb távú nehezítettsége esetén az Augmentatív Alternatív Kommunikációs (AAK) lehetőségek és infokommunikációs eszközök biztosítása nélkülözhetetlen a megfelelő kognitív fejlődéshez, és az életminőség javításához [133, 134, 135, 136].
A táplálási rehabilitáció segíti az aspiráció megelőzését, a hatékony etetési gyakorlat kialakítását, így az etetés már élvezhető a gyermek és a szülő számára. Ehhez egyszerű kompenzációs stratégiákat kell kialakítani, és játékos oromotor gyakorlatokat kell végeztetni. A táplálás-specialista a szülő edukáció keretében ajánlást tesz a megfelelő konzisztenciájú étel kiválasztására, a konzisztencia változtatására, és szorosan együttműködve a gyógytornásszal etetés közben is ellenőrzi a megfelelő üléspozíciót, és ortézis-használatot [79, 101, 102].

VI.8.7. Rehabilitációs edukáció

A szülők, érdemi együttműködése csak megfelelő edukációval biztosítható. Ehhez meg kell ismerniük, mit jelent az SMA-spektrum betegség, a gyógyszeres kezelés, és a komplex rehabilitáció. Tudniuk kell, hogy a diagnózist követően azonnal el kell kezdeni a kezelést és a komplex rehabilitációt. Képesnek kell lenniük arra, hogy mindig szem előtt tartsák a helyes pozicionálást, az ortézisek használatát, és így ők is hozzájárulnak a deformitások megelőzéséhez. Tanulniuk kell az energia-konzerváló technikákat, a fokozatos terhelés lépéseit, a fáradékonyság megelőzését. El kell fogadniuk, hogy adott esetben olyan közvetlen környezeti változtatások szükségesek, mint a mobilitást segítő és adaptív eszközök, például a kerekesszék alkalmazása [103].

VI.8.8. Rehabilitációs ellátórendszer

Az SMA–betegek rehabilitációs gondozását centrumokhoz kötötten javasolt végezni, ahol az ellátásban részvevő, megfelelő jártassággal rendelkező team tagok rendelkezésre állnak.

Az egyedi igényeket figyelembevevő segédeszköz-ellátás is a gondozó rehabilitációs centrum feladata. A rendszeres mozgásterápiát és fejlesztéseket a lakóhely közeli ellátásban kell biztosítani, feltételeit a komplex korai fejlesztés és az pedagógiai rehabilitációs intézményrendszer keretin belül kell biztosítva. A gondozó rehabilitációs centrum feladata az otthoni szakemberekkel a kapcsolattartás, és munkájuk segítése [103-105].

VI.8.9. SMA-betegek állapot felmérésére és követésére használható tesztek és kérdőívek (lásd XI. Melléklet fejezet 4. táblázat) [106, 107]

A *CHOP-INTEND* skála (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) a motoros képességeket értékeli 16 vizsgálati elem alapján. Spontán és célirányos, aktív feladatokat és kiváltott reflexmozgásokat vizsgál.
Kétéves életkor alatt, illetve nem ülőképes betegeknél kerül felvételre. A skála a legkönnyebb feladattól halad a legnehezebb vizsgálati elemhez. Az osztályozás magában foglalja a gravitáció nélküli, és az antigravitációs mozgásokat. A skálára maximális adható 64 pont [108].
HFMSE skála (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – Hammersmith) két évnél idősebb, és/vagy ülőképes és/vagy a CHOP skálán 50 pont felett teljesítő betegeknél kerül felvételre. A skála 33 vizsgálati feladatból áll, a nagymotoros funkciókat pontozza.

APERTUM

6MWT: 6 perces gyaloglási távolság maximális gyaloglási sebességgel, 25 méter hosszú folyosón, megállás nélkül, sík terepen. Minden 3 évnél idősebb járóképes betegnél felvételre kerül [109].
RULM (Revised Upper Limb Module) azoknál a nem járóképes betegeknél, akik asztalhoz tudnak ülni (akár kerekesszékben) és felsővégtagjukat tudják használni, 2 éves kor után [110].
PedsQL™ életminőséget mérő kérdőív a páciensek életminőségének megismerésére 4-6 havonta veendő fel a szülőktől és/vagy a kezelt gyermekektől [111].

VI.9. Korai fejlesztés és gyógypedagógiai tanácsadás

Ajánlás44
A kora gyermekkori intervenció a fejlődési késést, elmaradást, atipikus fejlődést mutató kisgyermekek és családjuk támogatására fókuszál, megkezdése a diagnózist követően indokolt. (D)
A pszichomotoros fejlődés bármely területén (beszéd, mozgás, adaptív gondolkodás, viselkedés, szociális-érzelmi terület) tapasztalt eltérés, megkésettség, valamint az érzékszervi sérülések következtében kialakult elmaradások, fejlődési nehézségek szakmai alapokon nyugvó támogatását, megsegítését szolgálja 0-6 éves életkor között. Elemei a szülők, a család kísérése, tanácsadás, konzultáció, terápiaként történő szupportálás, egyéni-, pár-, család-, és csoportterápia formájában.
Kedvezőtlen prognózisú diagnózisok esetén a gyermek életminőségének javítása és a szülők, testvérek, teljes család támogatása, kísérése válik hangsúlyosabbá.
A folyamat megkezdése előtt fontos a család erőforrásainak, elvárásainak, igényeinek, lehetőségeinek feltérképezése, megismerése, a bizalom felépítése az együttműködés kialakítása érdekében. A gyermek pszichomotoros fejlődésének felmérése képezi a fejlesztés alapját. A szakember egyéni fejlesztési tervet készít a fejlesztést igénylő területek, módszerek és eszközök vonatkozásában.
A korai fejlesztés kiterjed az érzékelés, észlelés, szociális és kommunikációs, valamint önkiszolgálási készségek fejlesztésére. Komplex módszerei között a bazális stimuláció, a neurohidroterápia nem csupán az izmok relaxációját, és az ízületi kontraktúrák oldását segíti elő, hanem a testérzékelés fejlődését is.

VI.10. Betegségmódosító és egyéb gyógyszeres terápiák, terápiaválasztás, nyomon követés

Ajánlás45
Klinikai tünetekkel rendelkező 5q SMA esetén, 2-4 SMN2 kópiaszám mellett javasolt a lehető leghamarabb valamelyik betegségmódosító terápia elindítása. (A) [119-122]

Ajánlás46
Klinikai tünetekkel rendelkező 5q SMA esetén, 1 SMN2 kópiaszám mellett, nincs egyértelmű bizonyíték a betegségmódosító terápiák hatékonyságára. A döntést a kezelés megkezdésére egyénileg a család bevonásával közösen kell meghozni. (C) [17, 18, 20]

Ajánlás47
Klinikai tünetekkel nem rendelkező, genetikailag igazolt 5q SMA esetén SMN2 kópiaszám meghatározást kell végezni. 2-3 SMN2 kópiaszám esetén minél hamarabb javasolt valamely betegségmódosító terápia megkezdése. (A) [123, 124, 127]

Ajánlás48
4 SMN2 kópiaszám esetén minél hamarabb javasolt valamely betegségmódosító terápia megkezdése (C) [126]

Ajánlás49
Két betegségmódosító terápia kombinálásának előnye nem bizonyított, ezért kombinációjuk nem javasolt. (C) [128]

ARCHÍVUM

Ajánlás50
A megfelelő terápia kiválasztása a kezelőorvos feladata a gyermek egyéni egészségi állapota, életkora, SMN2 kópiaszáma, AAV9 antitest szintje és a gyógyszerek hozzáférhetősége alapján, a család preferenciáját figyelembe véve. A kezelés és nyomon követés SMA-központban szükséges, jártas orvos irányításával. (C) [163]

Ajánlás51
Terápiaváltás a megkezdett terápia hatástalansága és/vagy nem tolerálható mellékhatás esetén javasolt, illetve akkor, ha a beviteli út különbsége miatt a másik terápia egyértelmű előnnyel jár a beteg számára. (D)

Ajánlás52
A betegségmódosító terápia leállítása javasolt, ha a beteggel és a gondozókkal történt egyeztetés alapján legalább egy év kezelést követően a kezelés terhe meghaladja az előnyök mértékét, vagy ha a kezelés a betegség természetes lefolyásán nem változtatott és nem áll rendelkezésre alternatív betegségmódosító terápia. (D)

Ajánlás53
Az SMA gyógyszeres kezelésére nem javasolt kreatin, phenylbutyrate, gabapentin, tireotropin felszabadító hormon, hydroxyurea, valproát, acetyl-L-karnitin. (B) [22]

Ajánlás54
Betegségmódosító terápiában részesülő betegeket javasolt 3-6 havonta nyomon követni. (C) [21, 22]

Ajánlás55
Szövődménymentes génterápiát követően az első 4 héten hetente, a 2. és 3. hónapban kéthetente szükségesek az ellenőrző vizsgálatok. A laboratóriumi paraméterek monitorozása a normál kiindulási érték eléréséig szükséges. (C) [19, 144, 145]

Ajánlás56
A szteroid immunszuppresszió dózisát a transzamináz-értékek alapján határozzuk meg. Szakértő (immunológus/hepatológus/reumatológus) bevonása szükséges a terápia vezetésébe, ha a beteg tartósan nem reagál a konvencionális dózisú szteroidra. (C) [19, 144, 145]

Ajánlás57
Az SMA-betegség multimorbiditása miatt a betegek gondozása multidiszciplináris team-munkát igényel. (C) [21, 22]

VI.10.1. A betegségmódosító terápiák részletes leírása

Mindhárom betegségmódosító terápia hatékonyságát leginkább a terápia elindításának ideje, a beteg kezdeti motoros teljesítménye és SMN2 kópiaszáma határozza meg. Azon betegeknél, akiknél már születéskor jelen vannak tünetek, illetve akiknél a kezelés hosszú betegségtörténet után kezdődik meg, a terápia elindítása ellenére súlyos mozgáskorlátozottság kialakulására kell számítani [14, 119-128].

Nusinersen

A nusinersent lumbálpunkció végzésében járta orvos intrathecalis bólus injekció formájában juttatja be a liquortérbe 1–3 perc alatt. A folyamathoz lumbálpunkciós vagy spinális anaesthesiás tű használható. Beadása előtt javasolt a befecskendezendő gyógyszer térfogatának (3-5 ml) megfelelő mennyiségű cerebrospinális folyadék (liquor) eltávolítása. A lumbálpunkció csak fertőzéstől mentes, ép bőrterületen végezhető el. A folyamathoz a beteg klinikai állapotától függően szedációra lehet szükség.
Ultrahang (vagy más képalkotó eljárás) alkalmazása súlyos scoliosisban szenvedő betegeknél jön szóba. Amennyiben a gerincferdülés eléri az 40 fokos Cobb-szöget, illetve az anamnézisben gerincműtét szerepel,

ARCHIVUM

beadása előtt javasolt az anatómiai viszonyok pontos feltérképezése MR vagy CT vizsgálattal. A gyógyszer beadását adekvát fájdalomcsillapítás, szükség esetén szedáció mellett kell elvégezni. Amennyiben a megfelelő szedáció mellett sikertelen a lumbálpunkció, CT vezérelt módszerre váltás ajánlott [129].
Az ajánlott adag életkortól és testsúlytól függetlenül 12 mg (5 ml) minden beadás alkalmával. A nusinersen-kezelést a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni 4 telítő adaggal, a 0., 14., 28. és 63. napon. Ezt követően 4 havonta egyszer egy fenntartó adagot kell adni.
A kezelést SMA ellátásában jártas kezelőközpontban kell végezni. A kezelés megkezdése előtt a társszakmákkal együttműködve gondoskodni kell a gyermek állapotának felméréséről (pulmonológiai, ortopédiai, tápláltsági állapot, mozgásteljesítmény), és biztosítani kell a kiegészítő terápiákhoz való hozzáférést.

A kezelés előtt elvégzendő vizsgálatok:

- Minden esetben: thrombocyta szám, véralvadási paraméterek, vizelet általános/üledék vizsgálat.
- Opcionális: gerinc röntgen, gerinc CT, aneszteziológiai vizsgálat.

A kezelést követően elvégzendő vizsgálatok:

- A levett liquor mikrobiológiai tenyésztése (surveillance céllal).
- A gyermek állapotának ellenőrzése: légzés, vérnyomás és pulzoximetria.
- Szövődménymentes esetben néhány órás megfigyelést követően otthonába bocsátható a beteg.
- Altatás esetén a megfigyelési időszak az alkalmazott gyógyszerek miatt hosszabb lehet (6 óra).

Mellékhatások:

- Nagyon gyakori (≥ 1/10): posztpunkciós tünetek (fejfájás, hátfájás, hányás, hányinger).
- Ritkán előfordul: thrombocytopenia, proteinuria.
- Nem ismert gyakoriságú infekciós szövődmény (meningitis), túlérzékenységi reakció, hydrocephalus [16].

Risdiplam

SMA1-2-3 betegek kezelésére ajánlott 1-4 SMN2-kópia esetén, az EMA által kiadott engedély alapján 2 hónapos kortól (az FDA engedély alapján korhatár nélkül). Naponta adandó szájon át, vagy gastrotubusba, testtömegtől és életkortól függő dózisban (lásd XI. Melléklet fejezet 5. táblázat) [17].

Onasemnogene abeparvovec

Biallélikus SMN1 gén mutációval rendelkező SMA-betegek kezelésére ajánlott SMA1 klinikai diagnózisa, valamint biallél SMN1 génmutáció mellett legfeljebb 3 SMN2 kópiaszám mellett egyszeri intravénás infúzió formájában. Az FDA előírása nem javasolja 2 éves életkor, illetve 13,5 kg-t meghaladó testtömeg esetén, a nagyobb dózisok várhatóan súlyosabb mellékhatása, illetve az életkor előrehaladtával fokozódó neuronpusztulás miatt csökkenő hatékonyság miatt. Az EMA előírás nem tartalmaz életkori korlátokat, 21 kg testtömegig határozta meg a beadandó dózist. Nem integrálódik a genomba, a mitotikus sejtekbe nem jut át [9].
Vírusvektorhoz (AAV9) kötve vénás infúzióval juttatjuk a keringésbe. Farmakokinetikáját tekintve legnagyobb koncentrációt a májban ér el, de megjelenik a szívben, lépben, pancreasban, vesében, tüdőben, bélrendszerben, nyirokcsomókban, vázizomzatban is, az agy, gerincvelő és perifériás idegek mellett.
Mellékhatása T-sejt mediált immunválasz, legintenzívebb a májban, következményes izolált, vagy icterusszal és ascitessel járó májenzim emelkedés, hepatobiliaris funkciózavar, ritkán reverzibilis akut májelégtelenség. A thrombocytaszám csökkenése legtöbbször aszimptomatikus, spontán rendeződő, elvétve thromboticus microangiopathia (TMA). A betegek szoros követése, a szövődmények korai észlelése, megfelelő felkészültség azok ellátására alapvető feltétele a génterápiának. A cardialis troponin-I mérés, és a bal kamrai ejekciós frakció követése segít annak eldöntésében, hogy az immunreakció ártalmatlan jelenségével, vagy valódi cardialis toxicitással állunk-e szemben. Mellékhatások közé tartozik az átmeneti ártalmatlan tachy-/ bradycardia, étvágytalanság, láz, hypernatraemia, hypoglykaemia, dehydratio, ketoacidosis, hányás, fogyás, infekcióhajlam,

ARCHÍVUM

hosszabb távon a szteroiddal kapcsolatos mellékhatások [9, 15, 19]. Az immunreakció szuppressziója, és a mellékhatások csökkentése érdekében a génterápiát megelőző naptól el kell kezdeni a szteroid immunprofilaxist, és mindaddig folytatni - szükség esetén emelni - kell a dózist 2 hónapon túl is, ameddig a transzamináz értékek nem csökkennek a normál felső határ kétszerese alá [19]. A hatáserősséget, elérhető mozgásfejlődést, és a technológia dependencia mértékét szignifikánsan befolyásolja a gyermek életkora [15, 130].

VI.10.2. A betegségmódosító terápia elkezdésének javallata tünetmentes betegek esetében az SMN2 kópiaszámtól függően

Ajánlás58
Ha újszülöttkori szűréssel kiszűrt egy SMN2 kópiával rendelkező gyermek neurológiai vizsgálat során nem mutatja az SMA tüneteit, szakértői konszenzus alapján a kezelés megkezdése javasolt. (C) [127]
A korai kezelés kulcsfontosságú a motoneuron károsodás befolyásolása szempontjából (SMA1 típusban az első 6 élethónapban a motoneruonok 90%-a elveszhet [133, 134, 135].

Egy SMN2 kópia esetén: A betegség lefolyása ebben a formában a legsúlyosabb, a progresszió a leggyorsabb, a várható hatékonyság és egészségnyereség a legalacsonyabb [131, 132]
2-3 SMN2 kópiaszám esetén: mindhárom betegségmódosító terápia hatását vizsgálták/vizsgálják.
Hathetes kor előtt elkezdett nusinersen mellett 4,9 éves medián követési idő után mind a 25 gyermek életben van, nem szorulnak tartós légzéstámogatásra, képesek önálló ülésre (84%-uk a WHO által meghatározott normál tartományon belül), 96% segítséggel, 92% önállóan jár (64% normál tartományon belül), romlást nem észleltek. Nem jelent meg az újszülöttkori alkalmazás miatt mellékhatás [136].
29 tünetmentes, genetikailag igazolt 5q SMA-újszülöttnél 6 hetes kor előtt alkalmazott onasemnogene abeparvovec terápia két évi követése után a 3 SMN2 kópiával rendelkező gyermekek közül 93% képes önállóan járni, 73%-nál az önálló járás a normál időablakon belül jelent meg. A két SMN2 kópiás gyermekek mindegyike képes önálló ülésre, 79% a normál időablakon belül. 78% képes önállóan állni, 64% önállóan járni [137]. Sem a 2, sem a 3 SMN2 kópiás gyermekek nem igényelnek tartós légzéstámogatást vagy szondatáplálást. Az újszülöttkori alkalmazás nem jelentett fokozott kockázatot a mellékhatások tekintetében [138].
A risdiplam hatását preszimptomatikus betegek körében vizsgáló tanulmány értékelése még folyamatban van. A 12 betegből 5 gyermeknél 12 hónapos követési idő után végzett interim analízis alapján mindegyik beteg tud önállóan ülni, mászni, 4 gyermek önállóan állni és járni. Minden gyermek szájon át táplálható, nem került kórházba, és nem szorul folyamatos lélegeztetésre [18, 139].
Mindezen vizsgálatok eredményei alapján a 2-3 SMN2 kópiával rendelkező, 5q SMA-ban szenvedő tünetmentes gyermekek kezelésének szükségességét 6 hetes életkor előtt A evidenciájú adatok támasztják alá. A kezelés megkezdése 4 hetes kor előtt javasolt nusinersennel vagy onasemnogene abeparvovec-vel. Amennyiben az EMA által befogadásra kerül a rizdiplam alkalmazása két hónapos kor alatt vagy valamilyen el nem hárítható ok miatt a kezelés 2 hónapos korig nem kezdődik meg, risdiplam terápia indítható.

4 SMN2 kópia esetén: a kezelés mielőbbi megkezdését szakértői konszenzus-javasolja [126].
Figyelembe véve, hogy a szűrőprogram során kiszűrt, illetve a klinikai tünetek alapján diagnosztizált betegek között a 4 kópiás betegek aránya hasonló, nem kizárható, hogy a 4 kópiás betegeknél életük során megjelennek a tünetek, ezért esetükben is akkor várható a legnagyobb egészségnyereség, ha a kezelést tünetmentes állapotban kezdjük meg [127, 129].

5 vagy több SMN2 kópiaszám esetén: nincs terápiás tapasztalat [127].
Újszülöttkori szűréssel felfedezett 5 SMN2 kópiás betegek esetén javasolt a kópiaszám megbízható meghatározása több független labor által, a gyermek követése neuromuscularis betegségekben jártas gyermekneurológus révén, legalább félévente kontroll vizsgálat (miometrikus mérés, kornak megfelelő mozgásskála, fizikális és neurológiai vizsgálat).

ARCHIVUM

A kezelést javasolt elkezdeni, ha az alábbi feltételek közül bármelyik teljesül:

Miometrikus mérések során az izomösszehúzódás mértéke csökken (>= 4 év).

- Fizikális vizsgálat során változás észlelhető: reflex kiesés, proximális gyengeség, gyengeség a törzs kiegyenesítésében, fejkontrollban, nem éri el a motoros mérföldkövek valamelyikét vagy azok minősége csökken (bármely életkorban).
- Motoros fejlődésben való visszamaradás, vagy a motoros funkció értékelésében csökkenő összpontszám.
- EMG-n bármilyen aktív vagy krónikus neurogén változás van (bármely életkorban).
- Az EMG során a CMAP (Compound muscle action potential) teszt a normál érték alá esik (bármely életkorban) [140].

VI.10.3. Terápiaválasztás

Jelenleg nincs elegendő adat annak bizonyítására, hogy a betegségmódosító terápiák közül bármelyik előnyösebb lenne. Hatékonyság tekintetében nem bizonyítható egyértelmű különbség. A betegek életkora, SMN2 kópiaszáma, AAV9-antitest titere alapján lehet eldönteni, melyik terápia javasolható (lásd XI. Melléklet fejezet 1. ábra) [131, 163].

VI.10.4. Terápiaváltás és terápia leállítás

Hatástalan a terápia, ha a kezelés mellett a betegség lefolyása nem különbözik a természetes lefolyástól. A terápia hatékonyságát leghamarabb egy év kezelést követően javasolt megítélni.

Tekintettel arra, hogy nincs meggyőző adat a terápiák mozgásteljesítményre gyakorolt hatásának különbségére, ezért a jobb hatékonyság reményében nem javasolt terápiát váltani.

VI.10.5. Egyéb kiegészítő gyógyszeres terápiák

Számos hatóanyaggal folynak klinikai vizsgálatok (neuroprotektív olexosim, troponin aktivátor reldesemtiv, a neuromuscularis junkcióra ható amifampridine és pyridostigmin, salbutamol). Az eddigi eredmények nem igazolták hatékonyságukat [141].

VI.10.6. Nyomon követés

Betegségmódosító terápiában részesülő betegeket javasolt 3-6 havonta nyomon követni.

Minden kontroll vizsgálat alkalmával elvégzendő vizsgálatok:

- Fizikális vizsgálat, antropometriai mérések.
- Neurológiai vizsgálat: különös figyelemmel a neuromuscularis struktúrákra (izomtömeg, trophia, izomerő, ínreflexek, kóros reflexek, bulbáris tünetek).
- Mozgásstátusz felmérése (CHOP Intend, HFMS, RULM) a megfelelő skála alapján (lásd XI. Melléklet fejezet 4. táblázat).
- Életfunkciós paraméterek nem invazív mérése (légzésszám, szívfrekvencia, vérnyomás, testhőmérséklet, oxigénszaturáció).
- Laboratóriumi vizsgálatok: teljes vérkép, véralvadás (ha az alkalmazott gyógyszer miatt szükséges), vese- és májfunkció, vércukor, teljes vizelet, kalcium és D-vitamin szint.
- A beteg vagy szülei által riportált életminőség kérdőívek.

ARCHÍVUM

Panaszok alapján, szükség esetén:

- Szakorvosi konzultáció pulmonológus, gasztroenterológus, ortopédus, rehabilitációs szakorvossal.
- Dietetikai tanácsadás, tápláltsági állapot felmérés.
- Pszichológiai tanácsadás.
- Szociális konzultáció (szociális munkás, családsegítő).
- NIV (nem invazív lélegeztetés) (gyermekintenzív szakorvos és szakasszisztens) vizit: újonnan diagnosztizált SMA1-es és SMA2-es betegeknél, illetve már noninvazív otthonlélegeztetésben lévőknél a terápia megkezdése előtt, de legkésőbb egy hónapon belül, majd a pulmonológus javaslata alapján rendszeresen.

Évente elvégzendő vizsgálatok:

- Speciális anyagcsere vizsgálatok (karnitin és vizelet szerves savak, vizelet keton).
- Kardiológiai vizsgálat, EKG.
- Dietetika: tápláltsági állapot függvényében - indirekt kalorimetria, naplóvezetés és rendszeres kapcsolattartás.
- Gasztroenterológia: dietetikai felmérés és anamnézis alapján egyénileg eldöntendő.
- Pulmonológia: 4-5 éves kortól légzésfunkció vizsgálat is, illetve állapottól függően polysomnográfia kezelés kezdetén, majd egyéni igénytől függően minimum évente.
- Pszichológiai felmérés/szociális támogatás: 1 alkalommal mindenképp, majd igény szerint.

Minden betegnél egyénileg, a panaszok, tünetek és a vizsgálatok eredményei alapján szükséges eldönteni a rutin gondozásoktól eltérő igényeket.
A XI. Melléklet 4. táblázata az életkor és mozgásteljesítmény alapján javasolt mozgásskálákat mutatja be [142].

VI.10.7. Speciális szempontok a betegségmódosító terápiák alkalmazása során

Nusinersen

Laboratóriumi vizsgálat: minden kezelés előtt elvégzendő a thrombocytaszám, véralvadási parameterek, vizelet általános vizsgálata.
Mozgásstátusz felmérés: az 1., 4., 5. és minden ezt követő gyógyszerbeadás alkalmával [136].
Képalkotó vizsgálat az intrathecalis kezelést követő néhány napon túl fennmaradó fejfájás, hányás intracraniális nyomásfokozódás lehetősége és klinikai gyanúja esetén.

Risdiplam

A terápia elkezdését követően 1 és 2 hónap múlva kontrollvizsgálat javasolt, majd ezt követően 4 havonta (3-6 havonta).
Reproduktív korban lévő betegeket tájékoztatni kell az állatkísérletek alapján felmerülő embriotoxicitás kockázatára, és gondoskodni kell a megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazásáról (nőknél a gyógyszer elhagyását követően egy, férfiaknál 4 hónapig). A kezelés megkezdése előtt a reproduktív potenciállal rendelkező férfi betegekkel meg kell beszélni a termékenység megőrzésére irányuló stratégiát [17].
A nem klinikai vizsgálatok során észlelt retinatoxicitás miatt javasolt évente szemészeti vizsgálat [143].

Onasemnogene abeparvovec

A követés két szakaszra oszlik. A korai szakban fokozott a mellékhatások és szövődmények kockázata, a beadást követő napokban előfordulhat –tüneti terápiára rendeződő- nem infekciós hőemelkedés, láz, étvágytalanság, hányinger és hányás.
A szervi érintettségek megítélésére a szervfunkciók laboratóriumi vizgálata, és a betegek klinikai állapotának vizsgálata legalább hetente szükséges [9, 19].

ARCHIVUM

A szívizom-nekroenzim megemelkedése általában az immunreakció ártalmatlan részjelensége, azonban szükséges a strukturális károsodás által okozott hemodinamikai zavar, illetve szívritmuszavar kizárása echocardiographiával és EKG-vizsgálattal [19, 144].
Szövődménymentesség esetén a génterápiát követő 1. hónapban hetenként, a 2. és a 3. hónapban kéthetenként történik a kontrollvizsgálat (lásd XI. Melléklet fejezet 6. táblázat). A laboratóriumi értékek monitorozása a normál kiindulási érték eléréséig szükséges [9].
A szteroid dozírozása és leválasztása individualizáltan, a transzamináz értékek alapján történik (lásd XI. Melléklet fejezet 7. táblázat), egyénileg mérlegeléssel (lásd XI. Melléklet fejezet 8. táblázat) [19, 145].
Szteroid lökésterápia szükségessége esetén a beteg kórházi felvételt igényel. Az emisszió, definitív májkárosodással nem járó, stabil klinikai állapot, 5 mg/ttkg/nap dózis alatt engedhető meg. A kontrollok mindaddig legalább hetente szükségesek, amíg a napi szteroid igény meghaladja az 1 mg/ttkg dózist.
A szteroid 28 nap alatti leválasztásának feltétele, hogy a transzaminázok ne érjék el a normál felső határérték kétszeresét [19].
További nem kívánt következményekkel kell számolnunk a szteroid elégtelen hatása, valamint mellékhatása miatt. A gyermekek átmeneti étvágytalanságát gyakran fokozott étvágy és súlyemelkedés, esetleg folyadékretenció, vérnyomás emelkedés, infekció követi. Ezért törekedni kell a minimálisan szükséges, de még elégséges dózisban történő adásra, és a mielőbbi dózisredukcióra, az optimalizált és individuális táplálásra. A rendszeres ellenőrző vizsgálatok során az éhomi vércukor, vizeletcukor, infekció gyanúja esetén a gyulladásos paraméterek meghatározása, góckutatás szükséges. Javasolt a tápláltsági állapot, a napi fehérje- és energiabevitel rendszeres ellenőrzése a szülők által vezetett táplálkozási napló adatai alapján.
A hosszú távú gondozás a multidiszciplináris team specialistáinak előírásai, valamint a NEAK-előírás figyelembe vételével javasolt (lásd XI. Melléklet fejezet 9. táblázat) [145]. Hosszú távon a szteroid által indukált/ súlyosbított osteoporosis miatt fontos a csontdenzitometria, a vizelet elektrolit-ürítés, valamint hormonvizsgálatok elvégzése.

VI.11. Sürgősségi/Intenzív osztályos ellátás

Ajánlás59
A területen, gondozásban álló SMA-betegek heveny állapotrosszabbodásuk esetére rendelkezésre kell állnia előzetesen felállított, egyedi tervnek, ami tartalmazza az ellátás személyre szabott céljait, aspektusait (az intubálás/extubálás/tracheostomia, valamint a szedálás és komfort terápia kritériumait; a beteg anatómiai/fiziológiai jellemzőit, biológiai és pszichológiai szükségleteit, a család szempontjait). (C) [21]

Ajánlás60
Akut állapotrosszabbodás miatt intenzív ellátásra kerülő SMA-betegeknél elsődleges cél a váladék-elimináció fokozása, és lehetőleg noninvazív pozitív nyomású lélegeztetés, módosított paraméterekkel, a szükséges legkisebb oxigénkoncentrációval, folyamatos betegmegfigyeléssel és műszeres ellenőrzéssel. Kizárólagos oxigénkezelés, és CPAP kerülendő. (C) [21]
Az SMA-betegeknek és családjuknak ismerniük kell a heveny állapotromlások jellemző okait, szokásos lefolyását. A kezelés céljait, a terápiás tervet a betegség stabil állapotában kell meghatározni a kórtörténet, rendelkezésre álló leletek, adatok (például korábbi spirometria, alváslabor eredmények, stb.) segítségével, a gyermek és a család preferenciái mentén [26].
A beteg gyermekeknek, családjuknak, az egészségügyi ellátó intézményeknek és a társadalombiztosításnak is érdeke, hogy az interkurrens epizódokat, ha csak lehetséges, az otthoni környezetben és/vagy ambulánsan kezeljék [146]. Kívánatos, hogy az ilyen heveny állapotromlás megoldására is tartalmazzon a fenti terv megfelelő útmutatást [20]. Ennek segítségével felkészülhetünk a már meglévő terápia (például noninvazív lélegeztetés, váladék- elimináció, fizikoterápia) módosítására, intenzifikálására, új gyógyszerek (például

APERTUM

hörgőtágítók) vagy eszközök alkalmazására - ezek az akut helyzetben késedelem és kapkodás nélkül bevethetők. A terápiás terv megvonja a helyi lehetőségek határait is, és a kórházba utalás kritériumait.
A betegeket multidiszciplináris megközelítésben kell kezelni (lásd XI. Melléklet fejezet 2. ábra) [26, 147].
Az akut állapotromlás ellátásának alappillére a pozitív nyomású (lehetőleg noninvazív) lélegeztetés, vagy a már zajló lélegeztetés paramétereinek emelése, és a váladék-mobilizálás intenzifikálása [21]. Eszközös, ennek hiányában manuális köhögtetés és fizikoterápia alkalmazása javasolt. A köhögtető pozitív/negatív nyomásértéke 30-40 vízcm-re, vagy a beteg által tolerált értékre állítandó be [21]. A pulmonalis támogatás ellenőrzése vérgázvizsgálattal, a kilélegzett vagy transzkután széndioxid-szint monitorozásával történhet. Fontos a beteg légúti anatómiájának ismerete, az esetleges nehéz légútbiztosításra való felkészülés.
Amennyiben felvételkor a gyermeket intubáltuk, az extubációra lehetőleg minél korábban, a hozzáadott oxigén mennyiségének minimálisra csökkentése után kerüljön sor [21]. A tubus eltávolítását követően noninvazív lélegeztetés használható. A tracheostomia - ritka kivételektől eltekintve - nem sürgősséggel végzendő beavatkozás; a beteggel és családjával egyeztetve, csak akkor javasolt, ha a NIV valamilyen okból ellenjavallt vagy nem hozza meg a várt eredményt [26, 148].
Kiemelten fontos a folyadék- elektrolit háztartás és a tápláltsági állapot optimalizálása is, a kardiális probléma korai észlelése és elhárítása.

VI.12. Anesztézia, perioperatív periódus

Ajánlás61
Gondos preoperatív állapotfelmérést és rizikóbecslést követően aneszteziológiai terv kialakítása szükséges, elsősorban a pulmonalis szövődmények megelőzése érdekében. A posztoperatív őrzés a csak fekvő, vagy ülő betegeknél emelt szintű osztályon javasolt, a légzéstámogatás és váladék-mobilizáció intenzifikálásával. (C) [149]
Az SMA-betegek perioperatív ellátásuk, érzéstelenítésük speciális aneszteziológiai gyakorlatot igényel (lásd XI. Melléklet fejezet 3. ábra) [22].
Annál nagyobb aneszteziológiai kockázattal kell számolni, minél korábban jelentek meg az alapbetegség tünetei [6]. Extraneurális manifesztációk (congenitalis vitium, csonttörések, osteopenia) leggyakrabban a neonatális formában (SMA0) fordulnak elő. Az enyhébb típusokban a kardiális problémák ritkábbak, bár előfordulhat hirtelen szívmegállás, vegetatív szabályozási zavar (például bradycardia).
A csak fekvő és/vagy ülő gyermekeknél a legfontosabb aneszteziológiai szempont a pulmonalis szövődmények (atelectasia, aspiráció, hipoventiláció) megelőzése.

A műtétre való felkészülésnél javasolt felmérések:
- pulmonalis státusz (vérgáz vizsgálat, spirometria szükség és lehetőség szerint, NIV gondozás adatai),
- tápláltsági állapot,
- várható intubációs nehézség (elégtelen szájnyitás, a temporomandibularis ízület kontraktúrája, ankilózisa, a nyaki gerinc immobilitása fordulhat elő),
- a gastrooesophagealis reflux mértéke

Aktuális infekció esetén, az elektív műtétek halasztásának megítélésekor szokásosnál konzervatívabb megközelítés ajánlott [149].
A malignius hyperthermia, rhabdomyolysis kockázata nem fokozott.
A zsírsavoxidáció zavarát, hypoketotikus hypoglykaemiát leírtak, ezért a táplálás hosszabb felfüggesztése ellenjavallt. A teljes parenteralis táplálás folytatása intraoperatíve is megfontolható [150].
A posztoperatív őrzés emelt szintű ellátó egységben, a csak fekvő és/vagy ülő betegeknél NIV mellett történjen (szükség esetén megemelt paraméterekkel). A vér oxigéntelítettségén kívül a kilégzett vagy transzkután széndioxid szint ellenőrzése javasolt.

ARCHIVUM

Az érzéstelenítéshez bármilyen szer használható. Az ópiátokkal, és a neuromuscularis blokkolókkal fokozott óvatosság ajánlott, a fokozott érzékenység miatt ugyanis hatásuk felfüggesztés után is fennmaradhat, és a relaxometriás mérés sem ad megbízható eredményt [149]. Regionalis anesztézia is alkalmazható.
A perioperatív időszakban nagy hangsúlyt kell helyezni a hypo-és hyperglykaemia elkerülésére.

VI. 13. Az SMA-betegek palliatív ellátása, életvégi állapot kezelése, eutanázia, pszichés vezetés, otthonápolás

Ajánlás62
A bizonytalan prognózis és a hosszú távú kezelés miatt a kuratív és a palliatív szemlélet egymást kiegészítve kell, hogy részt vegyen az SMA betegek ellátásában. (C) [22, 151, 152]

Ajánlás63
Terápiarezisztens és nem kezelt beteg esetén javasolt családi konferencia keretében tájékoztatni a szülőket a kuratív terápia befejezéséről és a további palliatív terápiás lehetőségekről. (C) [22, 151, 152]

Ajánlás64
Gyógyíthatatlan, terminális állapot közeli beteg életvégi palliatív ellátásba vétele javasolt, a szülők választásától függően a saját otthonukban, gyermekhospice házban, kórházban. A palliatív ellátás kiterjed a gyermek életminőségének javítására, kínzó tüneteinek csökkentésére, nyugtató és fájdalomcsillapítók adására, a család pszichés felkészítésére. Terminális állapotban az életvégi helyzet tervezésénél fontos az újraélesztés kérdését a szülőkkel egyeztetni. (C) [22, 151]
Az SMA diagnózisának megállapítása után a betegek multidiszciplináris szakmacsoport gondozásába kerülnek, melynek részét képezi a palliatív specialista is. Feladata az életvégi ellátáson túl az életet korlátozó és a veszélyeztető betegséggel élő betegek kínzó tüneteinek enyhítése, életminőségük javítása, a hozzátartozók terheinek csökkentése [21, 22, 151, 152].
Azoknál a „csak fekvő" SMA-betegeknél, akiknél a terápiák nem fejtették ki a megfelelő hatást, jelenleg az egyetlen életet meghosszabbító, illetve életben tartó beavatkozás a noninvazív lélegeztetés és a mesterséges táplálás. A NIV elégtelensége, a tracheostoma, és folyamatos invazív lélegeztetés az életminőség romláshoz vezet. Tracheostomia csak akkor javasolt, ha NIV-vel a lélegeztetés kivitelezhetetlen. Számos család a tracheostoma kivitelezésével inkább a gyermek szenvedésének a meghosszabbítását tapasztalta, mintsem életminőségének javulását, és a betegséggel együtt járó terhek enyhülését [22, 153-155].
A gyermekhospice-palliatív alapelvek szerint szükséges tervezni az SMA-betegek palliatív ellátását is, melyhez javasolt otthonápolási program kidolgozása [151].

VI.13.1. Gyermek palliatív ellátás fajtái

Életvégi ellátás: segítségnyújtás gyógyíthatatlan és progrediáló betegségben szenvedő gyermekeknek és családjaiknak számára az élet utolsó szakaszában.
Mentesítő ellátás: a súlyos komplex betegségben szenvedő gyermeket nevelő családokat mentesítése meghatározott időre a gyermekek ellátása alól.
Tranzit vagy adaptációs ellátás: a hosszú kórházi kezelés után a súlyosan beteg gyermekek szüleinek/hozzátartozóinak segítése és megtanítása a gyermek ápolásával kapcsolatos teendőkre, ezáltal lerövidítve a kórházban tartózkodás időtartamát.

VI.13.2. Otthoni palliatív ellátás

A beteg általános állapota és a terápia által kifejtett hatás dönti el, hogy a palliatív ellátásra milyen mértékben van szükség [156]. Ha a gyermek állapota kielégítő, illetve jól reagál a terápiára, akut állapotromlás esetén a „Standard of care" programban jelenlévő társszakmák ellátásai kerülnek előtérbe, és a palliatív teamnek is elérhetőnek kell lennie. Ha a gyermek életvégi helyzetbe kerül, a palliatív ellátásé a főszerep, a társszakmák

ARCHÍVUM

elérhetőségével. Az ülő-és járóképes gyermekek palliatív gondozása a mentesítő és a tranzit/adaptációs ellátás, nem érinti az életvégi ellátást.
Az otthoni ellátást biztosító palliatív team tagjai: palliatív orvos, palliatív szakápoló, pszichológus, gyógytornász, szociális munkás [151, 156, 157]. Az SMA „Standard of care" programban lévő szakemberek megjelenhetnek mind a két teamben. Életvégi helyzetben a család részére folyamatos (napi 24 órás) elérhetőséget kell biztosítania egy palliatív ellátásban jártas orvosnak és ápolónak [151, 158].

VI.13.3. Életvégi palliatív ellátás

Az életvégi palliatív ellátást progrediáló, gyógyíthatatlan betegségben szenvedő betegek és családjaik igényelhetik [152, 159, 160]. Az ellátás nem támogatja az alapbetegség által kialakult terminális állapotban végzett újraélesztést, mivel az a beteg gyermek szenvedéseinek a meghosszabbítását jelentené [152]. Kiemelkedő fontosságú a szülők és a testvér(ek) felkészítése az életvégi helyzetben jelentkező tünetekre, és a gyermek ellátásában jelentkező változó igényekre [158]. A palliatív ellátás rugalmasan alkalmazkodik a család igényeihez, támogatja őket döntésükben, amit bármikor megváltoztathatnak [151]. A családnak joga van eldönteni, hogy az életvégi ellátást hol szeretnék igénybe venni (saját otthonukban, gyermekhospice házban, gyermekhospice osztályon, azon a kórházi osztályon, ahol gondozás alatt álltak) [151].
Az életvégi palliatív ellátáshoz a szülők (illetve a gyermek törvényes gyámjának) egybehangzó igénye szükséges, tervezését írásba kell foglalni, és a szülők írásbeli beleegyezése szükséges a megkezdéséhez [152, 159, 160].
Az alapbetegség okozta nyugtalanságot gyógyszeresen javasolt csökkenteni. Ha a gyermek az életvégi ellátás bevezetése előtt nem használt lélegeztetőgépet, akkor ebben a stádiumban már nem javasolt a lélegeztetés bevezetése. A korábban lélegeztetett gyermeknél nem ajánlott abbahagyni a lélegeztetést. Amennyiben korábban NIV-t alkalmaztak, annak elégtelensége ellenére sem javasolt áttérni invazív lélegeztetésre, mert meghosszabbítaná a gyermek szenvedését. A hypoxiát oxigén hozzáadásával lehet mérsékelni. A tüneteket morfium, vagy más ópiát származék adásával hatékonyan enyhíthetjük. A gyógyszer beadására általában nazogasztrikus tápszonda elegendő, de szükség lehet subcutan gyógyszeradásra, vagy folyadékpótlásra. A nyelési és köhögési képtelenség miatt a légúti váladék eltávolítására nagy hangsúlyt kell fektetni (garat leszívás és köhögést elősegítő eszközök, technikák), köhögtetőgép használata javasolt [161]. A decubitus megelőzésére különös figyelmet kell fordítani. Az SMA „csak fekvő" betegek irreverzibilis állapotromlása esetén megfelelő palliatív gondozással az „életvégi" palliatív ellátás otthon is kivitelezhető, palliatív szedációra nincs szükség [152, 159, 160]. Az otthoni gyermek-palliatív ellátásban a betegek életminősége bizonyítottan javul, és költséghatékony, mind a családok, mind az egészségügyi szolgáltatók számára [162].

VI.13.4. Pszichés vezetés

Ajánlás65
A pszichés vezetés rehabilitációs szemléletben kell, hogy történjen a mentális zavarok kialakulásának megelőzése és az életminőség javítása céljából. (C) [160]
A kritikus-, életveszélyes állapotú gyermekek életfunkcióinak stabilizálása, a lélegeztetőgépek, betegőrző monitorok, és speciális gyógyszerek szükségessége, és a gyakran beláthatatlan idejű/kimenetelű gyógyulási folyamat nagymértékű fizikai és érzelmi megterhelést jelent mind a kezelt betegek, mind a szülők/hozzátartozók számára. Az állapot okozta veszteség-, a bizonytalanság és a kontrollvesztés élménye elkerülhetetlenül okoz szorongást, negatív hangulati állapotot, a tehetetlenség érzése gyakran reménytelenséggé válik, mely a depresszió vagy egyéb pszichiátriai kórkép tüneteinek kialakulásához vezethet (a betegnél és/vagy családjánál is). A pszichológiai támogatás elsődleges célja a prevenció, a pszichés tünetek másodlagos károsodásként való megjelenésének elkerülése, a betegség lefolyásának pszichés oldalról történő támogatása, és az az erőforrások mozgósítása [152, 159, 160].

APERIUM

A mentálhigiénés segítő team feladatai:

- Holisztikus szemlélettel és interdiszciplináris team munkában végzett speciális tevékenység - szakorvos, ápoló, klinikai szakpszichológus, szociális munkás, és (legalább főiskolai végzettségű) mentálhigiénés szakember.
- Klinikai szakpszichológus/szociális munkás/mentálhigiénés szakember bevonása kezdettől, a beteg és/vagy hozzátartozóinak pszichés támogatása a többi kezeléssel párhuzamosan.
- A segítő szakember (klinikai szakpszichológus/szociális munkás/mentálhigiénés szakember) a diagnózis közlésétől kezdve kíséri a beteget és családját.
- A gondozásba vétel célja a másodlagos pszichés károsodások megelőzése, és az életminőség javítása, rehabilitációs szemléletben (pszichorehabilitáció).
- Folyamatos konzultáció a kezelő személyzet többi tagjával, információ szerzés a beteg fizikai állapotáról, a szakemberek rendszeres tájékoztatása a beteg és hozzátartozói pszichés állapotáról.
- A beteg és a család gondozása a beteg állapotának megfelelően.

A beteg/család pszichés gondozásának szempontjai

Kiemelten fontos a pszichoedukáció és a krízisintervenció. A cél a gyermek számára a lehető legjobb funkciók, és életminőség megteremtése. A gyermek és a család pszichés gondozása a veszteségfeldolgozás, az erőforrások mobilizálása, a megfelelő megküzdési stratégiák kialakítása mentén történik. A család (beteg/szülők/testvérek/hozzátartozók) nem normatív krízíseken történő átsegítése családterápia, egyéni vagy csoportos terápia formájában, szükség esetén pszichiátriai javaslat alapján történő gyógyszeres támogatással történhet, a műtéti beavatkozások idején intenzív és gyakori jelenléttel.
A járóképesség elvesztése és a megváltozott testi képességek miatt a betegnél megnő a depresszió és egyéb mentális betegség kialakulásának kockázata. A beteg fizikai és mentális állapota befolyással van az egész család mentális állapotára. A segítő szakember támogató jelenléte fontos a normál közösségbe való reintegráció folyamatában (iskolába visszailleszkedés, munkahelyre visszailleszkedés területén, intézménybe kivonulás, pszichoedukáció). A beteg egyéni vagy csoportos terápiájának fókusza a fizikai állapot, és az életminőség megváltozása, a veszteségfeldolgozás. Történhet egyéni vagy csoportos terápia formájában. Ebben az esetben is fontos a hozzátartozók mentálhigiénés támogatása.
Életvégi állapot esetén a gyermek hozzátartozóinak pszichés támogatása rehabilitációs szemléletben történik, pszichés gondozás a diagnózis közlésétől szükséges. A gyermek számára a lehető legjobb életminőség megteremtése a cél. A család számára a kezdeti fázisban kiemelten fontos a pszichoedukáció és a krízisintervenció. A gyermek állapota az egész család fizikai és pszichés állapotát befolyásolja, a családtagoknál megnő a depresszió és egyéb mentális betegség kialakulásának az esélye. A hozzátartozók gyászfolyamatához hozzátartozik a megelőlegezett gyász, amely még a gyermek életében elkezdődik. A szülőkkel, testvérekkel történő munka során a veszteség, bűntudat feldolgozása, erőforrások mobilizálása, a megfelelő megküzdési stratégiák kialakítása a cél. A gyásztámogatás történhet családterápia, egyéni vagy csoportos terápia formájában. Fontos, hogy a fiatalkorú hozzátartozók életkoruknak és érzelmi állapotuknak megfelelő segítségnyújtásban részesüljenek. Szükség esetén gyógyszeres támogatás szükséges pszichiáter bevonásával.

VI.14. Összefoglalás

A „Standard of care” biztosítása az SMA betegek körében megalapozza a szomato-motoro-mentális, az életfunkciók (légzés, nyelés), a tápláltsági állapot javulását, a technológia-dependencia és ágyhoz kötöttség, ápolási igény, a családra és az egészségügyre háruló terhek csökkenését.
A legmagasabb szintű betegellátást az irányelv elveit alapul véve, a szülőkkel egyeztetve, egyénileg a legjobb megoldást keresve, multidiszciplináris kezelést és gondozást, fejlesztést biztosítva a betegek számára, mind élettartamuk, mind életminőségük szignifikáns javulását biztosítja.

ARCHIVUM

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

VII.1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Javasolt, hogy az SMA betegek a lakóhelyükhöz legközelebb eső olyan centrumban kapjanak ellátást, ahol gyermekneurológus, gyermekintenzív/aneszteziológus, gyermek-gasztroenterológus, gyermekpulmonológus, gyermekkardiológus, rehabilitációs és ortopéd szakorvos, valamint gyermekpszichológus, fizikoterápiás szakember, dietetikus, gyógytornász és szociális munkás elérhető.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A lélegeztetés módja az SMA típusának és súlyosságának függvénye. Gyógyszeres kezelésre alkalmas, noninvazív légzéstámogatást igénylő betegeknél BiPAP készülék, és testmérettől függő interface, valamint köhögtetőgép, invazív lélegeztetést igénylő betegeknél életkorhoz, tüdő compliance-hoz adaptált paraméterek megvalósítását biztosító respirátor szükséges.

Invazív otthoni lélegeztetéshez olyan lélegeztető eszköz kívánatos, mely folyamatosan rögzíti a beállított értékeket, a megvalósult mért paramétereket, tárolja ezen értékeket trendszerűen, alkalmas a légzési görbék nagyfelbontású értékelésére.

A lélegeztetőgép folyamatos működtetése érdekében otthoni lélegeztetés esetén kötelező a szünetmentes áramforrás.

A technológiafüggő betegek biztonsága feltételezi a folyamatos kapcsolattartást a háttér szolgáltató intenzív osztályával, az otthoni ellenőrzést végző pulmonológussal, az alapellátóval, a sürgősségi helyszíni ellátókkal, és az otthonápolási szolgálattal.

A respirátort forgalmazó és karbantartó cég rendszeres szervizelést, meghibásodás esetén haladéktalan gépcserét, szülői keresés esetén azonnali rendelkezésre állást biztosít.

Az intrathecalis és intravénás gyógyszeres terápia előtti kivizsgálás, a kezelés, és a multidiszciplináris utánkövetés előre szervezett időtervet, és precíz koordinátori tevékenységet igényel.

Fontos a társszakmákkal történő együttműködés a gondozások és a fejlesztések zavartalan kivitelezéséhez hosszú távon.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A szülők tájékoztatásának szempontjai:

- Klinikai genetikus: a betegség diagnózisa, öröklődés módja, progressziója, kezelési lehetőségek.
- Kellő szakmai jártassággal és tájékozottsággal bíró szakorvos: a gyermek-SMA-központ terápiás módszerei, a várható progresszió, a követés módja, a betegség teljeskörű menedzsmentje.
- Lélegeztetési specialista szakorvos: a légzéstámogatás módja, indukációja, szövődményei, és követése.
- Gasztroenterológus szakorvos és dietetikus: táplálástámogatás.
- Rehabilitációs és ortopéd szakorvos, gyógytornász, konduktor, nyelés-specialista: komplex rehabilitáció, segédeszközök.
- Pszichológus, mentálhigiénés szakember, szociális munkás: a pszichoszociális támogatás módjai.

A szülői tájékoztatás kötelező elemei:

Formai elemek: egyéniesített szóbeli és írásbeli tájékoztatás.

Tartalmi elemek:

- a betegség típusának, várható kimenetelésnek ismertetése,
- az otthoni felnőtt felügyelet folyamatosságának biztosítása,
- a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos lehetséges mellékhatások, szövődmények, hatástalanság, és kötelező vizsgálatok, ellenőrzések ismertetése és szülői hozzájárulás,
- a lélegeztetéssel kapcsolatos feladatok, lehetséges komplikációk ismertetése,
- az eszközös táplálás ismertetése,
- a kötelező ellenőrzések ismertetése,

ARCHÍVUM

- a fejlesztőmódszereken történő részvétel, segédeszközök alkalmazása fontosságának ismertetése, és szülői vállalása,
- a szülő igazoltan képzésben részesült a speciális ellátási, ápolási, valamint sürgősségi teendőkről, és elsajátította azokat.

A gyermek egészségügyi szakmai irányelvben meghatározott otthoni kezelésének és gondozásának hátráltató, gátló tényezői lehetnek:

- a szülőre háruló fokozott felelősség, fizikai és anyagi megterhelés,
- speciális ellátási feladatokban történő megfelelő jártasság szükségessége,
- az infrastruktúra speciális követelményei,
- szakmai kompetencia elégtelensége,
- eszközpark hiányosságai.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Külön betegtájékoztató, oktatási anyag nem készült, az ellátásban részt vevő intézmények és alapítványok saját elektronikus felületein hozzáférhetőek.

2.2.Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: A spinális izomatrophia (SMA) csoportosítása, tünetei és az SMN2 kópiaszám [27]
2. táblázat: A nyugalmi anyagcserét meghatározó képletek [saját szerkesztés]
3. táblázat: A rehabilitáció során alkalmazható fizioterápiás módszerek a funkcionális teljesítő képesség függvényében [20]
4. táblázat: Az életkor és mozgásteljesítmény alapján javasolt mozgásskála [141]
5. táblázat: A risdiplam dózisa életkor és testtömeg alapján [17]
6. táblázat: A génterápia utáni korai betegkövetéskor végzendő alapvizsgálatok [19]
7. táblázat: A szteroid immunszuppresszió vezetése az európai alkalmazási előírás alapján [19]
8.táblázat: Ajánlás a szteroid immunszuppresszió vezetésére [144]
9. táblázat: A tartós utánkövetés elemei génterápia után [140]

2.4. Algoritmusok

1. ábra: Terápiaválasztás algoritmusa SMA-ban. Klotz és munkatársai ábrája alapján módosítva [162]
2. ábra: Az SMA-betegek intenzív osztályos ellátásának szempontjai [saját szerkesztés]
3. ábra: Az SMA-betegek perioperatív ellátásának aneszteziológiai szempontjai [saját szerkesztés]

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

- A 6 hónapnál fiatalabb életkorban diagnosztizált SMA1-2 betegek aránya
- A terápiakezdeti életkor és a genetikai diagnózis felállítása közt eltelt átlagos idő
- A betegségmódosító terápia után 12, 24, 36, 48 és 60 hónap múlva elért pontszámemelkedés mértéke
- A betegségmódosító terápia után 12, 24, 36, 48 és 60 hónap múlva a mozgásskálán stagnálást vagy progressziót mutató betegek aránya
- A betegségmódosító terápia után 12, 24, 36, 48 és 60 hónap múlva a csökkenő respirátor-dependenciát mutató betegek aránya
- A lélegeztetés intenzifikálásának aránya betegségmódosító terápiák kapcsán
- Respirátor üzemzavarok aránya otthoni lélegeztetés során
- Az otthoni ellátás során a folyamatos felnőtt felügyelet hiányából adódó problémák előfordulási száma

ARCHIVUM

- A javasolt napi lélegeztetőgép használat meghiúsulásának aránya
- A respirátor szerviz késlekedése miatti komplikációk száma
- A javasolt napi köhögtetőgép használat meghiúsulásának aránya
- A betegségmódosító terápia után 12, 24, 36, 48 és 60 hónap múlva nyelésképességet elveszítő betegek aránya
- A betegségmódosító terápiákkal összefüggésbe hozható mellékhatások és szövődmények aránya
- Életveszélyes szövődmények aránya a betegségmódosító terápiák után
- Terápiaváltás aránya a betegségmódosító gyógyszerek alkalmazása során
- aránya a betegségmódosító gyógyszerek alkalmazása során
- Szteriod intenzifikáció aránya génterápia után
- Lumbálpunkciós kudarcok aránya nusinersen kapcsán
- Sürgősségi kórházi felvételek aránya
- Anesztéziai szövődmények aránya
- A gondozással kapcsolatos szülői inkompetencia aránya
- A gondozással kapcsolatos szülői elégedetlenség, panasz aránya
- A tájékoztatással kapcsolatos szülői panaszok aránya

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

A fejlesztőcsoport az egészségügyi szakmai irányelv érvényességi idejének lejárta előtt fél évvel felülvizsgálja az egészségügyi szakmai irányelv aktualitását. Amennyiben szükséges, módosítja vagy megerősíti az ajánlásokat, és ezzel újra érvényesíti az egészségügyi szakmai irányelvet. Az aktualitás felülvizsgálata során megismétli a fejlesztéskor elvégzett teljes folyamatot az azóta eltelt időintervallumra, azaz elvégzi a szisztematikus irányelv- vagy egyéb irodalomkeresést új bizonyítékok után kutatva; szakértők véleményét felhasználva a hazai ellátórendszer aktuális állapotát felméri, azonosítja a változásokat, és eldönti, hogy szükséges-e bármilyen módosítás.

Soron kívüli felülvizsgálatot végez a fejlesztőcsoport, ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be. A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg.

Ha a soron kívüli felülvizsgálat során csak bizonyos ajánlások érintettek, és a teljes egészségügyi szakmai irányelv nem került felülvizsgálatra, akkor a tervezett felülvizsgálati időpontban szükséges a teljes terjedelemben végzett áttekintés.

ARCHÍVUM

IX. IRODALOM

[1.] (USPSTF), U.S.P.S.T.F. Methods and Processes. Grade Definitions. [cited 2022 18/06]; Available from: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions#grade-definitions-after-july-2012.

[2.] (NZGG), N.Z.G.G. Management of Early Colorectal Cancer 2011. 102.

[3.] Boczan, J., P. Klivenyi, B. Kalman, et al., [Consensus statement of the Hungarian Clinical Neurogenic Society about the therapy of adult SMA patients]. Ideggyogy Sz, 2021. 74(3-4): p. 79-86.

[4.] Calucho, M., S. Bernal, L. Alías, 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. Neuromuscular Disorders, 2018. 28(3): p. 208-215.

[5.] De Sanctis, R., G. Coratti, A. Pasternak, et al., Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders, 2016. 26(11): p. 754-759.

[6.] KOLLÉGIUM, E.E.M.E.F.Á.E.S. Egészségügyi szakmai irányelv – A spinális muscularis atrophiáról, klinikumáról és kezeléséről. 2018. EüK. 8. szám EMMI szakmai irányelv 1, 2018.

[7.] Feldkötter, M., V. Schwarzer, R. Wirth, 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. The American Journal of Human Genetics, 2002. 70(2): p. 358-368.

[8.] Kolb, S.J. and J.T. Kissel, Spinal muscular atrophy. Neurologic clinics, 2015. 33(4): p. 831-846.

[9.] Day, J.W., J.R. Mendell, E. Mercuri, et al., Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy. Drug safety, 2021. 44(10): p. 1109-1119.

[10.] Rosenfeld, J. Spinal Muscular Atrophy. 2022; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1181436-overview#a6.

[11.] Broekhoff, T.F., C.C. Sweegers, E.M. Krijkamp, et al., Early cost-effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) treatment for spinal muscular atrophy I in the Netherlands with relapse scenarios. Value in Health, 2021. 24(6): p. 759-769.

[12.] Wirth, B., M. Karakaya, M.J. Kye, et al., Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2020. 21: p. 231-261.

[13.] KOLLÉGIUM, E.E.M.E.F.Á.E.S., Egészségügyi szakmai irányelv – A gyermekek invazív és noninvazív otthoni lélegeztetéséről. 2017.

[14.] Masson, R., O. Boespflug-Tanguy, B. Darras, et al. FIREFISH Parts 1 and 2: 24-Month Safety and Efficacy of Risdiplam in Type 1 SMA. in European Journal of Neurology. 2021. WILEY.

[15.] Mendell, J.R., S.A. Al-Zaidy, K.J. Lehman, et al., Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. JAMA neurology, 2021. 78(7): p. 834-841.

[16.] Alkalmazási Előírás. Spinraza [cited 2021 29/12/2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_hu.pdf.

[17.] Alkalmazási Előírás. Evrysdi 29/12/2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_hu.pdf.

[18.] Laurent Servais, M.A.-M., Michelle A Farrar, Leslie Nelson, Alexandra Prufer, Richard S Finkel, Yi Wang, Edmar Zanoteli, Muna El-Khairi, Marianne Gerber, Ksenija Gorni, Heidemarie Kletzl, Laura Palfreeman, Renata S Scalco, Enrico Bertini, RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA), in World Muscle Society Virtual Congress 2021. 2021.

[19.] Alkalmazási előírás. Zolgensma 20/05/2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_hu.pdf.

[20.] Egészségügyi szakmai irányelv – A genetikai tanácsadásról 2020. https://kollegium.aeek.hu

ARCHÍVUM

[21.] Mercuri, E., R.S. Finkel, F. Muntoni, et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders, 2018. 28(2): p. 103-115.
[22.] Finkel, R.S., E. Mercuri, O.H. Meyer, et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord, 2018. 28(3): p. 197-207.
[23.] Finkel, R.S., T. Sejersen, E. Mercuri, et al., 218th ENMC International Workshop:: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19–21 February 2016. neuromuscular Disorders, 2017. 27(6): p. 596-605.
[24.] Lochmuller, H., A. Robertson, I.E. Verhaart, et al., Estimates of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results from the TREAT NMD Research Program (P3. 199). 2017, AAN Enterprises.
[25.] Krosschell, K.J., J.A. Maczulski, T.O. Crawford, et al., A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders, 2006. 16(7): p. 417-426.
[26.] Wang, C.H., R.S. Finkel, E.S. Bertini, et al., Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. Journal of child neurology, 2007. 22(8): p. 1027-1049.
[27.] Verhaart, I.E., A. Robertson, R. Leary, et al., A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. Journal of neurology, 2017. 264(7): p. 1465-1473.
[28.] Arnold, W.D., D. Kassar, and J.T. Kissel, Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle & nerve, 2015. 51(2): p. 157-167.
[29.] Wijngaarde, C.A., E.S. Veldhoen, R. van Eijk, et al., Natural history of lung function in spinal muscular atrophy. Orphanet journal of rare diseases, 2020. 15(1): p. 1-11.
[30.] Veldhoen, E.S., C.A. Wijngaarde, E.H. Hulzebos, et al., Natural history of respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy: a prospective national cohort study. Orphanet journal of rare diseases, 2022. 17(1): p. 1-11.
[31.] Fauroux, B., L. Griffon, A. Amaddeo, et al., Respiratory management of children with spinal muscular atrophy (SMA). Archives de Pédiatrie, 2020. 27(7): p. 7S29-7S34.
[32.] Chatwin, M., M. Toussaint, M.R. Gonçalves, et al., Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: a state of the art review. Respiratory medicine, 2018. 136: p. 98-110.
[33.] Armstrong, A., Developing a breath-stacking system to achieve lung volume recruitment. British Journal of Nursing, 2009. 18(19): p. 1166-1169.
[34.] Bach, J.R., K. Mahajan, B. Lipa, et al., Lung insufflation capacity in neuromuscular disease. American journal of physical medicine & rehabilitation, 2008. 87(9): p. 720-725.
[35.] Sivasothy, P., L. Brown, I. Smith, et al., Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. Thorax, 2001. 56(6): p. 438-444.
[36.] Kang, S.-W. and J.R. Bach, Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. American journal of physical medicine & rehabilitation, 2000. 79(3): p. 222-227.
[37.] Toussaint, M., L.J. Boitano, V. Gathot, et al., Limits of effective cough-augmentation techniques in patients with neuromuscular disease. Respiratory Care, 2009. 54(3): p. 359-366.
[38.] Chatwin, M., E. Ross, N. Hart, et al., Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. European Respiratory Journal, 2003. 21(3): p. 502-508.
[39.] Fauroux, B., N. Guillemot, G. Aubertin, et al., Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. Chest, 2008. 133(1): p. 161-168.
[40.] Vianello, A., A. Corrado, G. Arcaro, et al., Mechanical insufflation–exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. American journal of physical medicine & rehabilitation, 2005. 84(2): p. 83-88.
[41.] Schroth, M.K., Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. Pediatrics, 2009. 123(Supplement_4): p. S245-S249.

ARCHIVUM

[42.] Fitzgerald, D.A., M. Doumit, and F. Abel, Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1. Paediatric Respiratory Reviews, 2018. 28: p. 11-17.
[43.] Gómez-García de la Banda, M., A. Amaddeo, S. Khirani, et al., Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. Pediatric Pulmonology, 2021. 56(1): p. 299-306.
[44.] Grychtol, R., F. Abel, and D.A. Fitzgerald, The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy. Paediatric Respiratory Reviews, 2018. 28: p. 18-25.
[45.] Verrillo, E., M. Pavone, O. Bruni, et al., Sleep architecture in children with spinal muscular atrophy type 2. Sleep Medicine, 2016. 20: p. 1-4.
[46.] Fishman, H., J.S. Hamid, N. Barrowman, et al., Associations between polysomnography measurements and postoperative adverse respiratory events in children with neuromuscular disease. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2021. 17(4): p. 757-765.
[47.] Fauroux, B., S. Khirani, L. Griffon, et al., Non-invasive ventilation in children with neuromuscular disease. Frontiers in Pediatrics, 2020. 8: p. 482.
[48.] Fauroux, B., F. Abel, A. Amaddeo, et al., ERS statement on paediatric long-term noninvasive respiratory support. European Respiratory Journal, 2022. 59(6).
[49.] Kapur, N., S. Deegan, A. Parakh, et al., Relationship between respiratory function and need for NIV in childhood SMA. Pediatric pulmonology, 2019. 54(11): p. 1774-1780.
[50.] Corsello, A., L. Scatigno, M.C. Pascuzzi, et al., Nutritional, gastrointestinal and endo-metabolic challenges in the management of children with spinal muscular atrophy type 1. Nutrients, 2021. 13(7): p. 2400.
[51.] Chen, Y.-S., H.-H. Shih, T.-H. Chen, et al., Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. The Journal of pediatrics, 2012. 160(3): p. 447-451. e1.
[52.] Das, S. and R.P. Boesch, Aspiration due to swallowing dysfunction in children.
[53.] Dodrill, P. and M.M. Gosa, Pediatric dysphagia: physiology, assessment, and management. Annals of Nutrition and Metabolism, 2015. 66(Suppl. 5): p. 24-31.
[54.] Wada, A., M. Kawakami, M. Liu, et al., Development of a new scale for dysphagia in patients with progressive neuromuscular diseases: the Neuromuscular Disease Swallowing Status Scale (NdSSS). Journal of neurology, 2015. 262(10): p. 2225-2231.
[55.] Berti, B., L. Fanelli, R. De Sanctis, et al., Oral and swallowing abilities tool (OrSAT) for type 1 SMA patients: development of a new module. Journal of Neuromuscular Diseases, 2021. 8(4): p. 589-601.
[56.] Tilton, A.H., M.D. Miller, and V. Khoshoo. Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. in Seminars in pediatric neurology. 1998. Elsevier.
[57.] Romano, C., M. Van Wynckel, J. Hulst, et al., European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2017. 65(2): p. 242-264.
[58.] Yuan, N., C.H. Wang, A. Trela, et al., Laparoscopic Nissen fundoplication during gastrostomy tube placement and noninvasive ventilation may improve survival in type I and severe type II spinal muscular atrophy. Journal of child neurology, 2007. 22(6): p. 727-731.
[59.] Göthberg, G. and S. Björnsson, One-Step Insertion of Low-Profile Gastrostomy in Pediatric Patients vs Pull Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: Retrospective Analysis of Outcomes. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2016. 40(3): p. 423-430.
[60.] Deguise, M.-O., L. Chehade, and R. Kothary, Metabolic dysfunction in spinal muscular atrophy. International Journal of Molecular Sciences, 2021. 22(11): p. 5913.
[61.] Rosen, R., Y. Vandenplas, M. Singendonk, et al., Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology,

ARCHIVUM

Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2018. 66(3): p. 516.
[62.] Veresné Dr. Bálint, M., Gyakorlati Dietetika. 2004.
[63.] Berti, B., R. Onesimo, D. Leone, et al., Hypoglycaemia in patients with type 1 SMA: an underdiagnosed problem? Archives of disease in childhood, 2020. 105(7): p. 707-707.
[64.] Djordjevic, S.A., V. Milic-Rasic, V. Brankovic, et al., Glucose and lipid metabolism disorders in children and adolescents with spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neuromuscular Disorders, 2021. 31(4): p. 291-299.
[65.] Bertoli, S., A. Foppiani, R. De Amicis, et al., Anthropometric measurement standardization for a multicenter nutrition survey in children with spinal muscular atrophy. European Journal of Clinical Nutrition, 2019. 73(12): p. 1646-1648.
[66.] De Amicis, R., G. Baranello, A. Foppiani, et al., Growth patterns in children with spinal muscular atrophy. Orphanet journal of rare diseases, 2021. 16(1): p. 1-10.
[67.] Marino, L., R. Meyer, H.M. Kruizenga, et al., Dietetic Pocket Guide Paediatrics. 2019.
[68.] Ørngreen, M., M. Zacho, A. Hebert, et al., Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting. Neurology, 2003. 61(7): p. 997-1000.
[69.] Berger, A., J.A. Mayr, D. Meierhofer, et al., Severe depletion of mitochondrial DNA in spinal muscular atrophy. Acta neuropathologica, 2003. 105(3): p. 245-251.
[70.] Ness, K. and S.D. Apkon, Bone health in children with neuromuscular disorders. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine, 2014. 7(2): p. 133-142.
[71.] Iolascon, G., M. Paoletta, S. Liguori, et al., Neuromuscular diseases and bone. Frontiers in Endocrinology, 2019. 10: p. 794.
[72.] Vai, S., M.L. Bianchi, I. Moroni, et al., Bone and spinal muscular atrophy. Bone, 2015. 79: p. 116-120.
[73.] Takács, I., M. Dank, J. Majnik, et al., Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. Orvosi Hetilap, 2022. 163(15): p. 575-584.
[74.] Nasomyont, N., L. Hornung, and H. Wasserman, Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy. Osteoporosis International, 2020. 31(5): p. 995-1000.
[75.] Kirschner, J., D. Schorling, D. Hauschke, et al., Somatropin treatment of spinal muscular atrophy: a placebo-controlled, double-blind crossover pilot study. Neuromuscular Disorders, 2014. 24(2): p. 134-142.
[76.] Wasserman, H.M., L.N. Hornung, P.J. Stenger, et al., Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. Neuromuscular Disorders, 2017. 27(4): p. 331-337.
[77.] Shuhart, C.R., S.S. Yeap, P.A. Anderson, et al., Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal cord injury, peri-prosthetic and orthopedic bone health, transgender medicine, and pediatrics. Journal of Clinical Densitometry, 2019. 22(4): p. 453-471.
[78.] Brener, A., L. Sagi, A. Shtamler, et al., Insulin-like growth factor-1 status is associated with insulin resistance in young patients with spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders, 2020. 30(11): p. 888-896.
[79.] Montes, J., S. Dunaway Young, E.S. Mazzone, et al., Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. Muscle & nerve, 2019. 60(4): p. 409-414.
[80.] Trucco, F., D. Ridout, M. Scoto, et al., Respiratory trajectories in type 2 and 3 spinal muscular atrophy in the iSMAC cohort study. Neurology, 2021. 96(4): p. e587-e599.
[81.] Castro, D. and S.T. Iannaccone, Spinal muscular atrophy: therapeutic strategies. Current treatment options in neurology, 2014. 16(11): p. 1-11.
[82.] Montes, J., S.D. Young, E. Mazzone, et al., : First international workshop on rehabilitation management and clinical outcome measures for spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders, 2017. 27(10): p. 964-969.

ARCANUM

[83.] SHEIkH, A.M. and J. Vissing, Exercise therapy for muscle and lower motor neuron diseases. Acta Myologica, 2019. 38(4): p. 215.
[84.] Dunaway, S., J. Montes, M.P. McDermott, et al., Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine, 2016. 9(1): p. 35-44.
[85.] Rahman, T., W. Sample, R. Seliktar, et al., Design and testing of a functional arm orthosis in patients with neuromuscular diseases. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2007. 15(2): p. 244-251.
[86.] Cumplido, C., E. Delgado, J. Ramos, et al., Gait-assisted exoskeletons for children with cerebral palsy or spinal muscular atrophy: a systematic review. NeuroRehabilitation, 2021(Preprint): p. 1-16.
[87.] Fujak, A., C. Kopschina, R. Forst, et al., Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, 2011. 6(4): p. 305-311.
[88.] Brown, J.E., M. Thompson, and K. Brizzolara, Head control changes after headpod use in children with poor head control: a feasibility study. Pediatric Physical Therapy, 2018. 30(2): p. 142-148.
[89.] Mercuri, E., B.T. Darras, C.A. Chiriboga, et al., Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. New England Journal of Medicine, 2018. 378(7): p. 625-635.
[90.] Merlini, L., C. Granata, S. Bonfiglioli, et al., Scoliosis in spinal muscular atrophy: natural history and management. Developmental Medicine & Child Neurology, 1989. 31(4): p. 501-508.
[91.] Sporer, S.M. and B.G. Smith, Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy. Journal of Pediatric Orthopaedics, 2003. 23(1): p. 10-14.
[92.] Stępień, A., Ł. Mazurkiewicz, K. Maślanko, et al., Cervical rotation, chest deformity and pelvic obliquity in patients with spinal muscular atrophy. BMC Musculoskeletal Disorders, 2020. 21(1): p. 1-11.
[93.] Garg, S., Management of scoliosis in patients with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy: A literature review. Journal of pediatric rehabilitation medicine, 2016. 9(1): p. 23-29.
[94.] Tangsrud, S., K.L. Carlsen, I. Lund-Petersen, et al., Lung function measurements in young children with spinal muscle atrophy; a cross sectional survey on the effect of position and bracing. Archives of disease in childhood, 2001. 84(6): p. 521-524.
[95.] Nakamura, N., M. Uesugi, Y. Inaba, et al., Use of dynamic spinal brace in the management of neuromuscular scoliosis: a preliminary report. Journal of Pediatric Orthopaedics B, 2014. 23(3): p. 291-298.
[96.] Brooks, J.T. and P.D. Sponseller, What's new in the management of neuromuscular scoliosis. Journal of Pediatric Orthopaedics, 2016. 36(6): p. 627-633.
[97.] Essers, J., A. Murgia, A. Peters, et al., Daily life benefits and usage characteristics of dynamic arm supports in subjects with neuromuscular disorders. Sensors, 2020. 20(17): p. 4864.
[98.] Essers, J.M.N., A. Murgia, A.A. Peters, et al., Recommendations for studies on dynamic arm support devices in people with neuromuscular disorders: a scoping review with expert-based discussion. Disability and Rehabilitation: Assistive Technology, 2022. 17(5): p. 487-500.
[99.] Willig, T., J. Paulus, J.L. Saint, et al., Swallowing problems in neuromuscular disorders. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1994. 75(11): p. 1175-1181.
[100.] Peranich, L., K.B. Reynolds, S. O'Brien, et al., The roles of occupational therapy, physical therapy, and speech/language pathology in primary care. The journal for nurse practitioners, 2010. 6(1): p. 36-43.
[101.] Pulay, M., Infokommunikációs Technológiák (IKT), in A gyermekrehabilitáció sajátosságai, Z. Vekerdy, Editor. 2019, Medicina. p. 402-406.
[102.] Szabó, E., Beszéd-és nyelvi fejlesztés, beszédterápia, in A gyermekrehabilitáció sajátosságai, Z. Vekerdy, Editor. 2019, Medicina. p. 342-350.
[103.] Medveczky, E., Neuromuscularis kórképek neurorehabilitációja gyermekkorban, in A gyermekrehabilitáció sajátosságai, Z. Vekerdy, Editor. 2019, Medicina. p. 646-659.
[104.] Dutton, M., Neuromuscular physical therapy, in Physical Therapist Assistant Exam Review Guide, M. Dutton, Editor. 2012, Jones and Bartlett Learning: Sudbury. p. 163-230.

ARCANUM

[105.] Czeizel, B., A korai intervenció Fogalomrendszere és intézményi szükségletei, in A gyermekrehabilitáció sajátosságai, Z. Vekerdy, Editor. 2019, Medicina. p. 411-439.
[106.] Ramsey, D., M. Scoto, A. Mayhew, et al., Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. PloS one, 2017. 12(2): p. e0172346.
[107.] Krosschell, K.J., M. Bosch, L. Nelson, et al., Motor function test reliability during the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Journal of neuromuscular diseases, 2018. 5(4): p. 509-521.
[108.] Glanzman, A.M., E. Mazzone, M. Main, et al., The Children's Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscular Disorders, 2010. 20(3): p. 155-161.
[109.] Mazzone, E., F. Bianco, M. Main, et al., Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12 month longitudinal study. Neuromuscular Disorders, 2013. 23(8): p. 624-628.
[110.] Mazzone, E.S., A. Mayhew, J. Montes, et al., Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. Muscle & nerve, 2017. 55(6): p. 869-874.
[111.] Landfeldt, E., J. Edström, T. Sejersen, et al., Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: a systematic review. European Journal of Paediatric Neurology, 2019. 23(3): p. 347-356.
[112.] Fröhlich, A., Bazális stimuláció a gyakorlatban, in Halmozottan sérült, súlyosan mozgáskorlátozott gyermekek nevelése, fejlesztése, E. Márkus, Editor. 1996, Bárczi Gusztáv Gyógypedagógiai Tanárképző Főiskola p. 227-322.
[113.] Lakatos, K., Az alapkészségek fejlesztési lehetősége a HRG és a TSMT-I-II módszerekkel, in Integráció és inklúzió, fejlesztő módszerek a közoktatásban, M. Tamás, Editor. 2006, Trefort Kiadó. p. 168-183.
[114.] Bernolák, B., Vízben végzett rehabilitációs foglalkozások értelmezése, jelentősége a gyógypedagógiában, tükröződése a gyógypedagógus-képzésben. Gyógypedagógiai Szemle, 2011. 39(2): p. 153-159.
[115.] Kálmán, Z., Mással – hangzók… Az augmentatív és alternatív kommunikáció alapjai. 2006: Bliss Alapítvány.
[116.] Buzási, M., D. Dukits, J. Tomcsányi, et al. Szakmai protokoll. 2010; Available from: https://magyarzeneterapiasegyesulet.hu/wp-content/uploads/2021/04/magyar_zeneterapias_egyesulet_MZE_szakmai_protokoll-1.pdf.
[117.] H., G. and G. I, Áttekintés a családról. Családterápiás sorozat 2008: Animula.
[118.] Midori, H., Családterápia a gyakorlatban – A modellek közös építőelemei. 2021: Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió
[119.] Darras, B.T., R. Masson, M. Mazurkiewicz-Beldzinska, et al., Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. N Engl J Med, 2021. 385(5): p. 427-435.
[120.] Day, J.W., R.S. Finkel, C.A. Chiriboga, et al., Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2021. 20(4): p. 284-293.
[121.] Finkel, R.S., E. Mercuri, B.T. Darras, et al., Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med, 2017. 377(18): p. 1723-1732.
[122.] Mercuri, E., B.T. Darras, C.A. Chiriboga, et al., Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med, 2018. 378(7): p. 625-635.
[123.] De Vivo, D.C., E. Bertini, K.J. Swoboda, 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(11): p. 842-856.
[124.] Strauss, K.A., M.A. Farrar, K.J. Swoboda, et al., Onasemnogene Abeparvovec-xioi Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPR1NT Study Update (2384). Neurology, 2020. 94(15 Supplement): p. 2384.
[125.] Kirschner, J., N. Butoianu, N. Goemans, et al., European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. European Journal of Paediatric Neurology, 2020. 28: p. 38-43.

ARCHIVUM

[126.] Glascock, J., J. Sampson, A.M. Connolly, 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, 2020. 7(2): p. 97.

[127.] Glascock, J., J. Sampson, A. Haidet-Phillips, et al., Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. Journal of neuromuscular diseases, 2018. 5(2): p. 145-158.

[128.] Oskoui, M., H. Gonorazky, H.J. McMillan, et al., Guidance on Gene Replacement Therapy in Spinal Muscular Atrophy: A Canadian Perspective. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2021: p. 1-4.

[129.] Carrera-García, L., J. Muchart, J.J. Lazaro, et al., Pediatric SMA patients with complex spinal anatomy: Implementation and evaluation of a decision-tree algorithm for administration of nusinersen. European Journal of Paediatric Neurology, 2021. 31: p. 92-101.

[130.] Weiß, C., A. Ziegler, L.-L. Becker, 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. The Lancet Child & Adolescent Health, 2022. 6(1): p. 17-27.

[131.] Tiberi, E., S. Costa, M. Pane, et al., Nusinersen in type 0 spinal muscular atrophy: should we treat? Annals of Clinical and Translational Neurology, 2020. 7(12): p. 2481-2483.

[132.] Matesanz, S.E., C. Curry, B. Gross, et al., Clinical course in a patient with spinal muscular atrophy type 0 treated with nusinersen and onasemnogene abeparvovec. Journal of Child Neurology, 2020. 35(11): p. 717-723.

[133.] Swoboda, K.J., T.W. Prior, C.B. Scott, et al., Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2005. 57(5): p. 704-712.

[134.] Pane, M., M.A. Donati, C. Cutrona, et al., Neurological assessment of newborns with spinal muscular atrophy identified through neonatal screening. European Journal of Pediatrics, 2022: p. 1-9.

[135.] Finkel, R.S. and M. Benatar, Pre-symptomatic spinal muscular atrophy: a proposed nosology. Brain, 2022.

[136.] Cotton, J., Biogen Announces New Updates Across its SMA Research Program at 2022 MDA Conference| Biogen.

[137.] al., S.K.e., Onasemnogene Abeparvovec for Presymptomatic Infants with Spinal Muscular Atrophy and 2 Copies of SMN2: A Phase III Study., in 7th Congress of the European Academy of Neurology. 2021.

[138.] Strauss, K. Onasemnogene Abeparvovec in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPR1NT Study Update in Children with Three Copies of SMN2. in Abstract presented at the 2022 MDA Clinical & Scientific Conference. 2022.

[139.] Finkel, R.S., M.A. Farrar, D. Vlodavets, et al., RAINBOWFISH: Preliminary Efficacy and Safety Data in Risdiplam-Treated Infants with Presymptomatic SMA (P17-5.003). 2022, AAN Enterprises.

[140.] Kang, P.B., C.L. Gooch, M.P. McDermott, et al., The motor neuron response to SMN1 deficiency in spinal muscular atrophy. Muscle & nerve, 2014. 49(5): p. 636-644.

[141.] Bertini, E., E. Dessaud, E. Mercuri, et al., Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. The Lancet Neurology, 2017. 16(7): p. 513-522.

[142.] Pechmann, A., K. König, G. Bernert, et al., SMArtCARE-A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet journal of rare diseases, 2019. 14(1): p. 1-6.

[143.] SUMMARY OF RISK MANAGEMENT PLAN FOR EVRYSDI (RISDIPLAM). [cited 2022 18/05/2022]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/evrysdi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

[144.] Friese, J., S. Geitmann, D. Holzwarth, et al., Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec–A Single Centre Experience. Journal of neuromuscular diseases, 2021. 8(2): p. 209-216.

ARCHIVUM

[145.] Ziegler, A., E. Wilichowski, U. Schara, et al., Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101: Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM). Der Nervenarzt, 2020. 91(6): p. 518-529.

[146.] Hospital, E.E.A.f.C.i. THE EACH CHARTER with ANNOTATIONS. 2016; Available from: https://each-for-sick-children.org/wp-content/uploads/2021/04/EACH-Charter-brochure-with-annotations.pdf.

[147.] Islander, G., Anesthesia and spinal muscle atrophy. Pediatric Anesthesia, 2013. 23(9): p. 804-816.

[148.] Mercuri, E., R.S. Finkel, F. Muntoni, et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord, 2018. 28(2): p. 103-115.

[149.] Graham, R.J., U. Athiraman, A.E. Laubach, et al., Anesthesia and perioperative medical management of children with spinal muscular atrophy. Pediatric Anesthesia, 2009. 19(11): p. 1054-1063.

[150.] Halanski, M.A., A. Steinfeldt, R. Hanna, et al., Peri-operative management of children with spinal muscular atrophy. Indian Journal of Anaesthesia, 2020. 64(11): p. 931.

[151.] Benini, F., D. Papadatou, M. Bernadá, et al., International standards for pediatric palliative care: From IMPaCCT to GO-PPaCS. Journal of Pain and Symptom Management, 2022. 63(5): p. e529-e543.

[152.] Di Pede, C., C. Agosto, V. De Tommasi, et al., Symptom management and psychological support for families are the cornerstones of end-of-life care for children with spinal muscular atrophy type 1. Acta Paediatrica, 2018. 107(1): p. 140-144.

[153.] Hardart, M.K.M., J.P. Burns, and R.D. Truog, Respiratory support in spinal muscular atrophy type I: a survey of physician practices and attitudes. Pediatrics, 2002. 110(2): p. e24-e24.

[154.] Bach, J.R., Threats to [ldquo] informed [rdquo] advance directives for the severely physically challenged? Archives of physical medicine and rehabilitation, 2003. 84: p. S23-S28.

[155.] Sakakihara, Y., Ethical attitudes of Japanese physicians regarding life-sustaining treatment for children with severe neurological disabilities. Brain and Development, 2000. 22(2): p. 113-117.

[156.] Chung, B.H., V.C. Wong, and P. Ip, Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. Pediatrics, 2004. 114(5): p. e548-e553.

[157.] 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet: az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről, in Gyermek palliatív ellátás, Szakmakód: 7310

[158.] End of life care for infants, children and young people, Quality standard [QS160]. 2017 [cited 2022 24/06]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/qs160.

[159.] García-Salido, A., M.G. de Paso-Mora, M. Monleón-Luque, et al., Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: what do they need? Palliative & Supportive Care, 2015. 13(2): p. 313-317.

[160.] Hully, M., C. Barnerias, S. Vanesse, et al., Palliative care in children with spinal muscular atrophy type 1: How do they die? Results from a French multicentric study (National Hospital clinical Research Program). european journal of paediatric neurology, 2017. 21: p. e233.

[161.] Satbir, S.J., Basic Symptom Control in Paediatric Palliative Care 2022, Together for Short Lives.

[162.] Chong, P., J. De Castro Molina, K. Teo, et al., Paediatric palliative care improves patient outcomes and reduces healthcare costs: evaluation of a home-based program. BMC Palliative Care, 2018. 17(1): p. 1-8.

[163.] Klotz, J., C.T. Rocha, S.D. Young, et al., Advances in the Therapy of Spinal Muscular Atrophy. The Journal of Pediatrics, 2021. 236: p. 13-20. e1.

ARCHÍVUM

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyért felelős miniszter felkérte a témában érintett tagozatok delegált tagjait, kezdjék meg az irányelvfejlesztést. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irányelvfejlesztés elsődleges alapját a hazánkban 2017-ben érvénybe lépett, e témaköre vonatkozó egészségügyi szakmai irányelv képezte, nem külföldi irányelv adaptációja. Ugyanakkor kapcsolatban áll elsősorban az V. Bevezetés című fejezet 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel pont alatt található nemzetközi szakmai ajánlásokkal.

A kérdés hazai szakellátóinak tapasztalatai képezték az irányelv-fejlesztés másik alapját „A gyermekek invazív és noninvazív otthoni lélegeztetéséről" című egészségügyi szakmai irányelv figyelembe vételével.

Ezt egészítette ki a szakirodalom-keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel a 2017 óta megjelent tudományos közleményekre. Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed adatbázisban fellelhető, nyilvántartott publikációi, közleményei alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak, valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg: molecular genetic diagnose, children, disease modifying therapy, steroide-immunosuppression, pediatric longterm home mechanical ventilation, domiciliary, noninvasive, invasive, palliative care, nutritional therapy, emergency care, intensive care, pediatric anaesthesia, multidisciplinary care, rehabilitation, psychotherapy, spinal muscular atrophy, diagnosis, guideline.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja:

Az ajánlások erősségének meghatározásakor a GRADE osztályozási rendszert vették alapul.

Az irodalomkutatás során randomizált klinikai vizsgálatot vagy kontrollált obszervációs tanulmányt nem találtak, ezért ajánlásaikat „conditional" (feltételesen ajánlható) minősítéssel látták el.

A forrásirányelv hatóköre csak részben fedi a jelen irányelvét. A bizonyítékok elemzésénél ezért a fejlesztőcsoport célravezetőbbnek találta az általuk használtnál az U.S. Preventive Services Task Force besorolási módszerének alkalmazását.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Jelen irányelv ajánlásai részben a forrás közlemény megfelelő ajánlásainak adaptálására épülnek. A hazai ellátó környezet (az ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) sajátosságai miatt a fejlesztőcsoport eltért az eredeti metodológiától [1]: az ajánlások erősségének minősítése a NZGG [2] beosztásán alapul.

A fejlesztőcsoport döntéseit a Delphi-módszer alapján hozta meg. Ennek keretében a különböző szakterületek specialistáiból alakult munkacsoportok összegyűjtötték a releváns szakirodalmi adatokat, összevetették saját gyakorlatukkal, és anonim ajánlásokat tettek, melyekkel kapcsolatosan konszenzus konferenciák keretében alakították ki egységes szakmai álláspontjukat.

Az egyes fejezeteket elkészítő munkacsoportok ajánlásait a koordinátor összegezte, majd közzétette a társszerzők számára, végső állásfoglalás kialakítása céljából. Véleménykülönbségek az irányelv kialakítása során nem voltak, az ismételt egyeztetések a terjedelem csökkentésére irányultak, közös megegyezés alapján.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A betegszervezetek tanácskozási joggal vettek részt az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésében.

ARCHIVUM

A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. A vélemények kialakítása konszenzuson alapult.

6. Független szakértői véleményezés módszere
Független szakértői véleményezést a fejlesztőcsoport nem tartotta indokoltnak.

XI. MELLÉKLET

1.3. Táblázatok

1. táblázat: A spinális izomatrophia (SMA) csoportosítása, tünetei és az SMN2 kópiaszám [28]

Az SMA típusa	Tünetek megjelenésének ideje	Mozgásteljesítmény	Betegség lefolyása (halálozás)	Egyéb tünetek	SMN2 kópiaszám
SMA1 Werdnig-Hoffmannn (súlyos)	0-6 hó	nem ül	általában <2 év	gyenge fejkontroll, gyenge sírási hang és köhögés, légzési nehézség, gyakori hurutok	2-3 kópia
SMA2 Dubowitz (intermedier)	7-18 hó	megtanul ülni	>2év	lassú súlynövekedés, erőtlen köhögés, enyhe kézremegés, ízületi kontraktúrák	3 kópia
SMA3 Kugelberg-Welander (enyhe)	>18hó	járóképes	felnőttkor	izomgyengeség változó izomgörcs előfordul laza izületek járóképesség elvesztése felnőttkorban	3-4 kópia
SMA4 (felnőttkori)	2-3. évtized	felnőtt-korban is járóképes	felnőttkor	proximális izmok gyengesége, változó súlyosságú járászavar	>4 kópia

ARCHÍVUM

2. táblázat: A nyugalmi anyagcserét meghatározó képletek [saját szerkesztés]

Nyugalmi anyagcserét meghatározó képletek		
	Fiúk	Lányok
FAO/WHO		
1-3 évesek	60, 9 x tt(kg) - 54	61 x tt(kg) - 51
3-10 évesek	22,7 x tt(kg) + 495	22,5 x tt(kg) + 499
10-18 évesek	17,5 x tt(kg) + 651	12,2 x tt(kg) + 746
Schofield (testtömeg)		
0-3 évesek	59,5x tt(kg) - 30,3	58,3 x tt(kg) - 31,1
3-10 évesek	22,7 x tt(kg) + 504	20,3 x tt(kg) + 486
10-18 évesek	17,7 x tt(kg) + 658	13,4 x tt(kg) + 692
Schofield (testtömeg és magasság)		
0-3 évesek	0,167 x tt(kg) +1516,7 x tm(m) - 617,3	16,2 x tt(kg) + 1022,7 x tm(m) - 413,3
3-10 évesek	19,6 x tt(kg) + 130,2 x tm(m) + 414.7	17,0 x tt(kg) + 161,7 x tm(m) + 371,0
10-18 évesek	16,2 x tt(kg) + 137,1 x tm(m) + 515,3	8,4 x tt(kg) + 465,4 x tm(m) + 200,0
SMA specifikus		
Minden korosztály számára	9-11 kcal/tm(cm)	9-11 kcal/tm(cm)

ARCHÍVUM

3. táblázat: A rehabilitáció során alkalmazható fizioterápiás módszerek a funkcionális teljesítő képesség függvényében [21]

Funkcionális teljesítő képesség	**Terápiás célok**	**Alkalmazható terápiás módszerek**
Fekvő	kontraktúrák/scoliosis/csípő ízületi luxáció prevenció aktuális funkcionális állapot/mobilitás megőrzés	hidroterápia (megfelelő fej- és nyak pozícionáló alkalmazása mellett, valamint 1 személyi segítővel) asszisztív és adaptív technológiák alkalmazásának megtanítása passzív mobilizáció/stretching (hetente 3-5 alkalommal) ortézisek, brace-ek, fűzők, pozícionáló rendszerek, párnák alkalmazásának betanítása (naponta min 60 perc- éjszakai alvás teljes időtartamában) masszázs (óvatos) mellkasi fizioterápia
Ülőképes	kontraktúrák/scoliosis prevenció aktuális funkcionális állapot/mobilitás megőrzés törzsstabilitás és fejkontroll fejlesztése (asphyxia megelőzése) mozgásterjedelem növelése a végtagi ízületekben	aktív asszisztált/passzív stretching masszázs (óvatos) a törzs stabilitását biztosító és funkciót segítő ortézisek, brace-ek, fűzők, pozícionáló rendszerek, párnák alkalmazásának betanítása állapotnak megfelelő aktív/elekrtomos kerekesszék használatának betanítása izomerősítő gyakorlatok (koncentrikus és excentrikus izommunka, submaximalis terhelés) állóképességi gyakorlatok (ellenállással szemben vagy a nélkül végzett állóképességi tréning, közepes intenzitás) egyensúlyfejlesztő gyakorlatok álló pozícionáló eszközök célorintált funkcionális gyakorlatok (mozgásfejlődés mérföldköveit követve) mellkasi fizioterápia hidroterápia
Járóképes	járásképesség megőrzése ízületi mozgástartomány megtartása (különösen alsó végtag ízületeiben) állóképesség fejlesztése egyensúlyfejlesztés tartásjavítás funkcionális függetlenség növelése	aktív aszisztált/passzív stretching a törzs stabilitását biztosító és funkciót segítő ortézisek, brace-ek, fűzők alkalmazásának betanítása célorintált funkcionális gyakorlatok (mozgásfejlődés mérföldköveit követve) izomerősítő (szubmaximális terhelés, koncentrikus és excentrikus izommunka) állóképességi gyakorlatok (ellenállással szemben vagy a nélkül végzett állóképességi tréning, közepes intenzitás) statikus és dinamikus egyensúlyfejlesztő gyakorlatok Schroth terápia hidroterápia/úszás

ARCHÍVUM

4. táblázat: Az életkor és mozgásteljesítmény alapján javasolt mozgásskála [142]

CHOP-Intend	**HFMSE**	**6 MWT**	**RULM**
< 2 év alatt mindenkinél		> 3 év minden **járóképes** betegnél	> 2 év aki **képes asztalhoz ülni**
> 2 év felett, aki nem tud egyedül ülni	> 2 év felett, aki **tud egyedül ülni**		
Ha > 50 HFMSE-vel együtt	Ha CHOP > 50 együtt		
Ha > 60 váltás HFMSE-re	Ha CHOP > 60		

5. táblázat: A risdiplam dózisa életkor és testtömeg alapján [17]

Életkor és testtömeg	**Ajánlott napi dózis (egyszer naponta, étkezés után)**
2 hó-<2 év	0,2 mg/ttkg
≥2 év (<20 kg)	0,25 mg/ttkg
≥2 év (≥20 kg)	5 mg

6. táblázat: A génterápia utáni korai betegkövetéskor végzendő alapvizsgálatok [19]

Vizsgálat	**Kiindulási**	**A gyógyszer beadás után eltel időszak**											
		1 hónap				**2 hónap**				**3 hónap**			
		1. hét	2.hét	3.hét	4.hét	5.hét	6.hét	7.hét	8.hét	9.hét	10.hét	11.hét	12.hét
Májfunkció	**x**	x	x	x	x		x		x		x		x
Vesefunkció	**x**	x	x	x	x		x		x		x		x
Thrombocyta-szám	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**		**x**		**x**		**x**
Troponin-I	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**		**x**		**x**		**x**
Vércukor	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**		**x**		**x**		**x**
Vérgáz	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**		**x**		**x**		**x**
Vizeletlabor	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**		**x**		**x**		**x**
Fizikális vizsgálat	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**		**x**		**x**		**x**
Életfunkciók nem invazív monitorozása (vérnyomás, szívfrekvencia, légzésszám, oxigénszaturáció, testhőmérséklet)	**x**	**x**	**x**	**x**	**x**		**x**		**x**		**x**		**x**
Testtömeg-és tápláltsági állapot	x		**x**		**x**		**x**		**x**		**x**		**x**

ARCHÍVUM

mérés													

7. táblázat: A szteroid immunszuppresszió vezetése az európai alkalmazási előírás alapján [19]

Az infúzió beadása előtt	24 órával	Orális prednizolon napi 1 mg/ttkg-os dózisban (vagy ezzel egyenértékű kezelés)
Az infúzió beadása után	30 napig (a Zolgensma beadásának napját is beleértve)	Orális prednizolon napi 1 mg/ttkg-os dózisban (vagy ezzel egyenértékű kezelés)
	28 nappal később: A nem jelentős eltéréseket mutató betegeknél (negatív klinikai vizsgálat, normál bilirubinszint és a normálérték felső határának 2-szeresénél alacsonyabb GPT- és GOT-értékek a 30 napos időszak végén): **vagy**	Prednizolon (vagy azzal egyenértékű szer) dózisának fokozatos csökkentése, pl. 2 hétig napi 0,5 mg/ttkg, majd 2 hétig napi 0,25 mg/ttkg orális prednizolon
	Azoknál a betegeknél, akiknél májfunkciós rendellenességek állnak fenn a 30 napos időszak végén: folytatás mindaddig, amíg a GOT- és GPT-értékek a normál felsőhatárérték 2-szerese alá nem csökkennek, és az összes többi vizsgálat eredménye vissza nem áll a normál tartományba. Ezt követően 28 nap alatt fokozatos dóziscsökkentést kell végezni.	Szisztémás kortikoszteroidok (napi 1 mg/ttkg orális prednizolonnal egyenértékű)
Szakértő segítségét kell kérni, ha a beteg nem reagál megfelelően az 1 mg/ttkg/nap oralis prednizolonnal egyenértékű kezelésre.		

ARCHÍVUM

8. táblázat: Ajánlás a szteroid immunszuppresszió vezetésére [145]

(-1) – 30 nap	**31-58. nap**	**Megfontolások**
1.dózis: Zolgensma. előtt 24 órával, majd *minden reggel étkezés előtt egy adagban* 1 mg/ttkg összesen 30 napig	28 nap alatti fokozatos elhagyás: *hetenkénti csökkentés a teljes dózis ¼-ével* *szükség esetén váltás hidrokortizonra, gyermek- endokrinológus javaslatára*.	Ha az első 4 hétben a transzaminázok> 400 U/L: emelés 2 mg /kg/nap-ra legalább 1 hétig –a májenzimek ½-ére csökkenéséig, majd további csökkentés 1 mg/kg/nap-ra + a szteroid adás tartamának meghosszabbítása, amíg a rutin helyzet nem áll elő.
		Ha az első 4 hétben a transzaminázok > 1000 U/L: konzultáció - esetleg intravénás metilprednizolon 20 mg/kg/nap 3 napig vagy a szteroid terápia meghosszabbítása egyéni döntés alapján.
2 évesnél idősebb gyermekeknél az indulás egyéni mérlegelés alapján 2 mg/kg/nap	Ha a kontrollok során progresszív a transzamináz emelkedés, heti kontrollok során döntünk a prednizolon emeléséről szükség esetén kórházi felvétel, és szteroid lökésterápia methylprednisolonnal az alábbiak szerint: – 20 mg/ttkg 2 napig, – 10 mg/ttkg 3 napig, – három naponkénti csökkentés 2 mg/ttkg-val mindaddig, amíg a normál felső határ 2-szeresét meghaladja a GOT és/vagy GPT.	

ARCHÍVUM

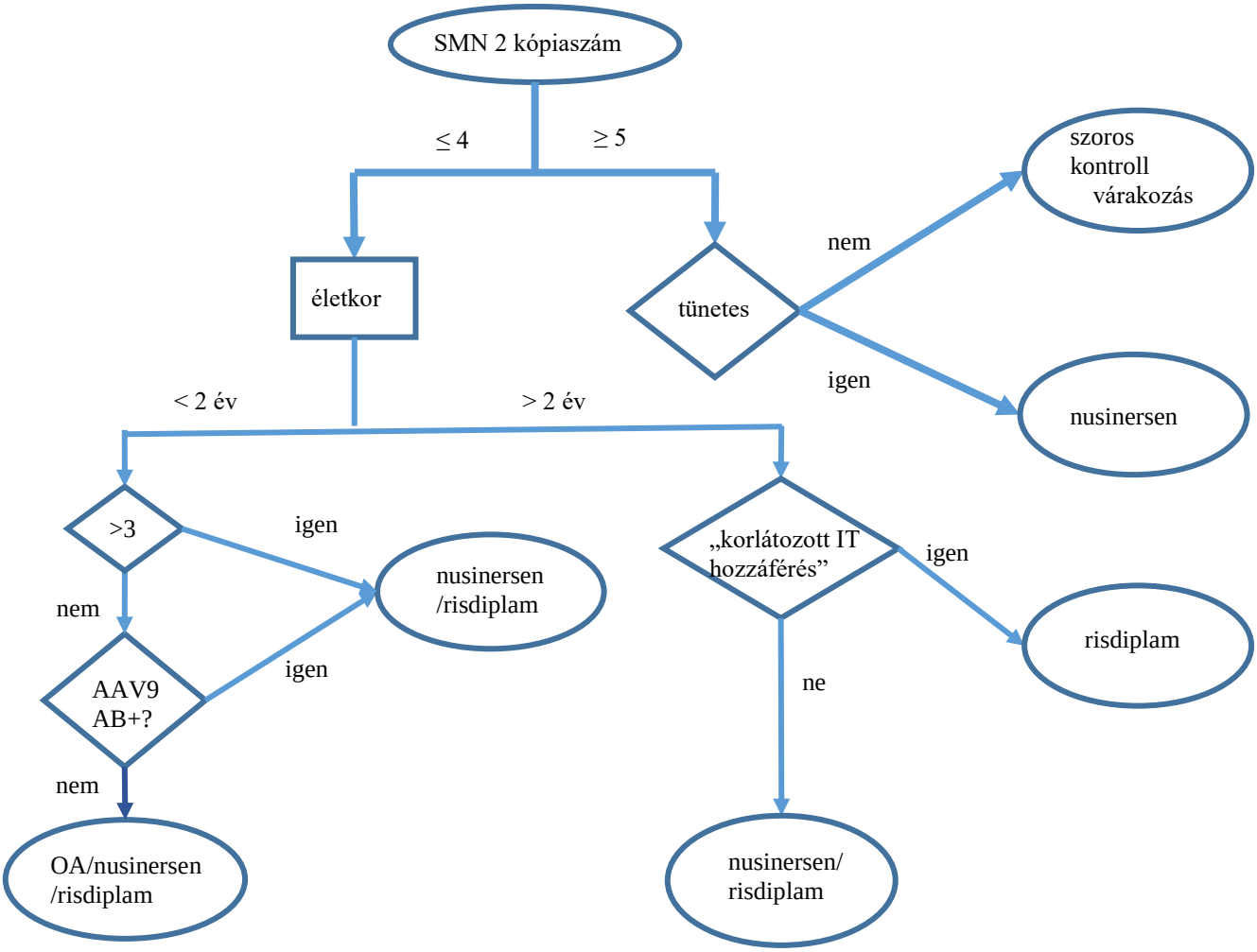
9. táblázat: A tartós utánkövetés elemei génterápia után [141]

Feladatok	**Génterápia után**				**Nyomon követés a kórházi elbocsátás után**													
	Kórház				**Ambuláns kontrollok**													
	1. nap	**2. nap**	**3. nap**	**4. nap**	**1.hét**	**2.hét**	**3.hét**	**4.hét**	**6.hét**	**8.hét**	**10.hét**	**12.hét**	**4.hó**	**5.hó**	**6.hó**	**10.hó**	**14.hó**	**18-60.hó**
					Első 4 hét: hetente, 2. és 3. hónap: 2 hetente vagy a prednizolon befejezéséig								**4-6.hó: havonta 7-12. hó: 3 havonta, majd 4 havonta**					
Fizikális vizsgálat, antropometriai és tápláltsági állapot mérés	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hasi ultrahang	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	+
Oltási státusz ellenőrzése	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	+	–	+	+
Szülői tájékoztatás	+	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Laborvizsgálatok	+	–	–	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+	(+)	(+)
EKG/Echocardiographia	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	+	(+)	(+)	(+)
Ambuláns kontrollok	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Egyéb vizsgálatok a szakkonzulens javaslata alapján																		
NEAK-kontrollok időpontjai	Génterápia után 3-6-9-12-24-36-48-60 hónappal																	

ARCHÍVUM

1.4. Algoritmusok

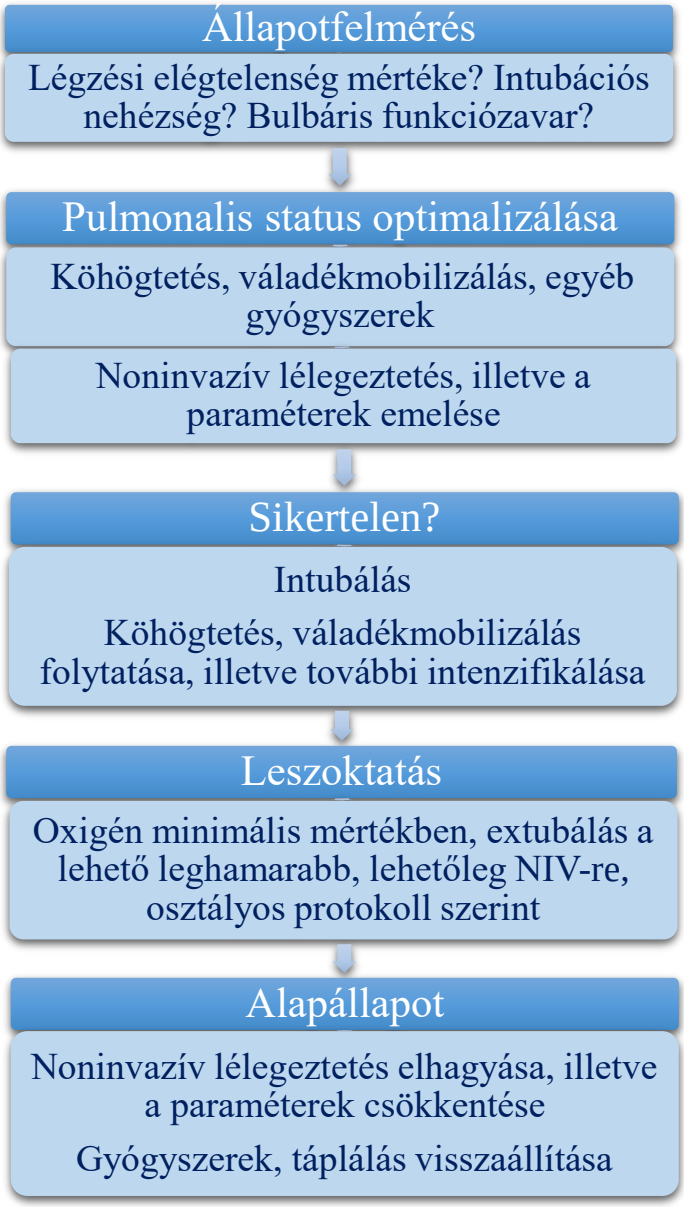
1. ábra: Terápiaválasztás algoritmusa SMA-ban. Klotz és munkatársai ábrája alapján módosítva [163]



AAV9 AB: adeno asszociált vírus 9 ellenes ellenanyag, OA: onasemnogene abeparvovec, IT: intrathecalis. Hazánkban az egészségügyi szakmai irányelv megírásakor érvényben lévő alkalmazási előirat alapján onasemnogene abeparvovec terápia maximum 3 SMN2 kópia esetén adható, risdiplam maximum 4 SMN2 kópia esetén, két hónapos kortól adható [17, 19].

ARCHÍVUM

2. ábra: Az SMA-betegek intenzív osztályos ellátásának szempontjai [saját szerkesztés]



ARCHÍVUM

3. ábra: Az SMA-betegek perioperatív ellátásának aneszteziológiai szempontjai [saját szerkesztés]

ARCHÍVUM