

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ'DE GÜNCEL BİLGİLER

Prof.Dr. Coşkun Yazar
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
Eskişehir



SMA'da Yenilikler

- İlgi
- Bilgi
- Tanı
 - Evlilik öncesi SMA taşıyıcılığı tarama testleri
 - Yenidoğan tarama testleri
 - Sonraki dönem
- Tedavi
 - İlaç/biyolojik ajan tedavisi
 - SMN2 düzenleyici tedaviler
 - SMN1 gen transferi
 - Birleşik tedaviler
 - Destekleyici tedavi

Tarih

- 1891 yılında
- Avusturyalı klinisyen Guido **Werdnig** & Alman hekim Johann **Hoffmann**
- Erken bebeklik döneminde ortaya çıkan
- Omurilikte yer alan ve kas hücrelerinin işlev görmesini uyaran sinir hücrelerinin kaybı
- Ölümle sonuçlanan
- İlerleyici kas zayıflığına neden olan bir hastalık tanımlamışlar.

Taşıyıcılık oranları

• Ülke/etnik grup	Taşıyıcı (Bir SMN1 kopyası)	Toplam test edilen birey	Taşıyıcılık oranı
• Europeans	90	3,704	1:41
• USA-Caucasians	558	26,839	1:48
• USA-Asian	110	6,908	1:63
• USA-Black	64	6183	1:97
• USA-Jewish	115	7536	1:66
• USA-Hispanic	110	8968	1:82
• USA-Mixed (newborn screening)	38	1530	1:40
• Australia/New Zealand-Caucasians	3	147	1:49
• Asian	2,407	116,162	1:48
• Sub-Saharan Africa	6	868	1:145
• Israel-Jewish	294	14,741	1:50
• Total	3,795	193,586	1:51

Sıklık

SMA sıklığı

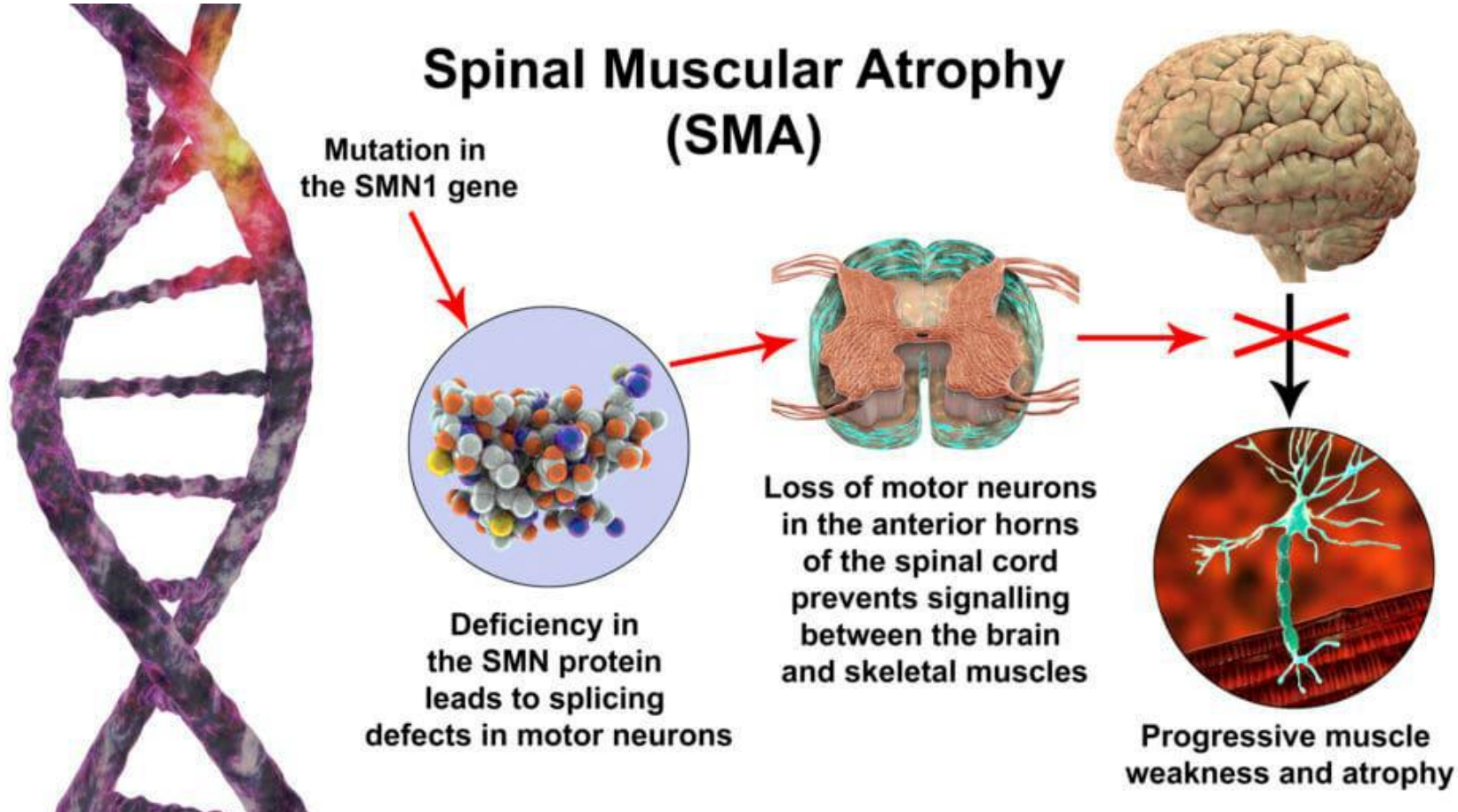
- 1/6.000-11.000
- 100.000 canlı doğumda 7,8-10
- SMA Tip 1 için 100.000 canlı doğumda 4,1
- Taşıyıcılık oranı 1/38-1/70

Genetik özellik

- Otozomal resesif, tek gen hastalığı
- 5q13'de yer alan Survival of Motor Neuron 1 (SMN1) geninde homozigot delesyon veya patojenik varyasyonlar
- Taşıyıcı çiftlerde her gebelikte her fetüs için %25 hasta çocuk riski, %50 taşıyıcı, %25 sağlıklı
- Ülkemizde yıllık yeni vaka sayısı 130-180 (Ort. 150)
- Ülkemizde yaklaşık 3000 SMA hastası izlenmekte

Patofizyoloji

SMN geninin tanımlanması 1995



<https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/spinal-muscular-atrophy-pathophysiology/>

EGEKON 2022-SMA'da Güncel Bilgiler

SMN geninin 1 telomerik (SMN1), 1 sentromerik (SMN2) yerleşimli olmak üzere 2 geni var.

- SMN1 geni transkripsiyonu, SMN proteinini kodlayan tam uzunlukta mRNA transkriptleri üretir.
- SMN2'nin kodladığı kesilmiş protein işlevsel değildir ve hızlı bir şekilde bozulur.
- SMN2 geninden %10 kadar ekzon 7 içeren normal uzunlukta mRNA üretilir ve işlevsel protein kodlar.
- SMA'lı tüm hastalarda SMN1 eksik olduğundan SMN2 genine bağımlı

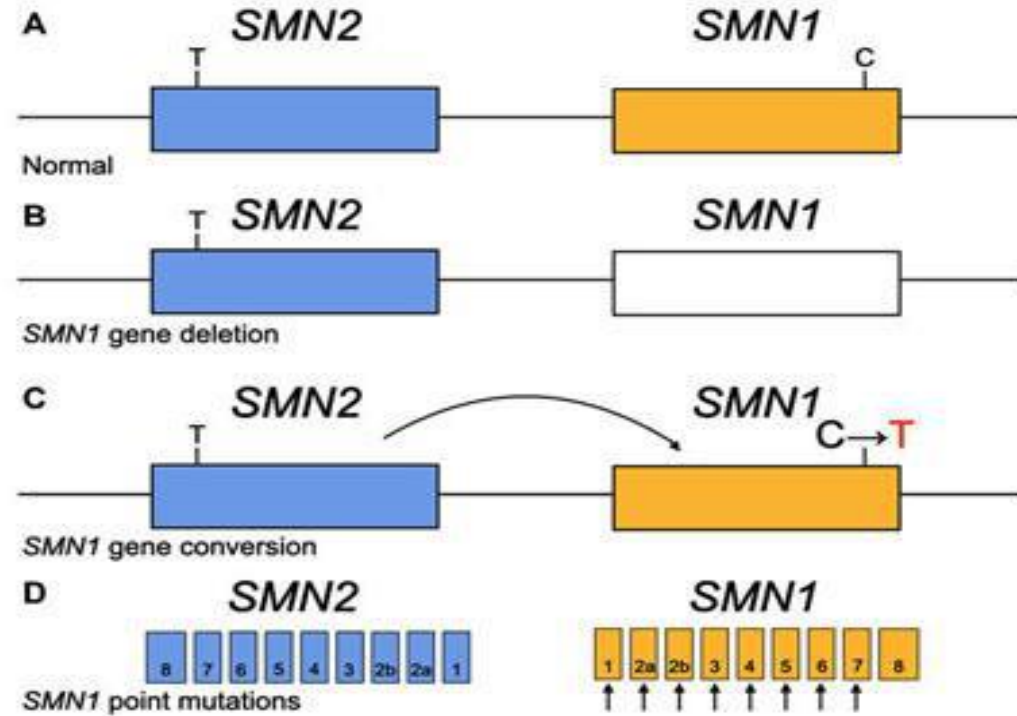
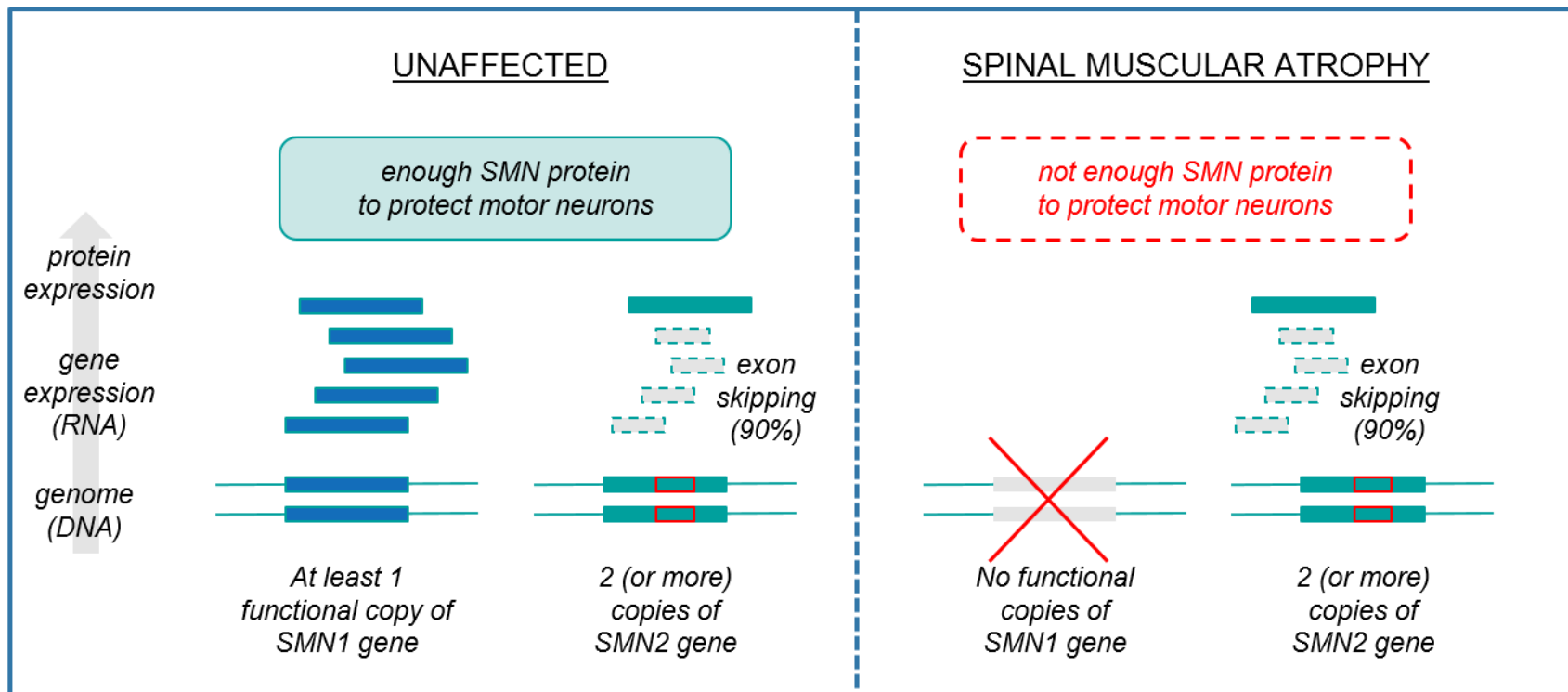


Figure 2 (A) A chromosome carrying a normal copy of SMN1 and SMN2. (B) The blank box indicates a deleted gene. A deletion can remove part or all of the SMN1 gene. (C) The curved arrow represents a conversion. With the C>T transition in SMN1, the SMN1 copy now closely resembles SMN2 and is considered SMN2-like. (D) Point mutations occurring in any of the SMN1 exons prior to the last exon can affect the SMN1 protein.

Keinath, Melissa C., et al. "Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance." *The Application of Clinical Genetics*, vol. 14, 30 Apr. 2021, pp. 11+. *Gale Academic OneFile*,



<https://bluematterconsulting.com/spinal-muscular-atrophy-overview-part-1/>

SMA Tipleri & SMN2 Geni Kopya sayısı

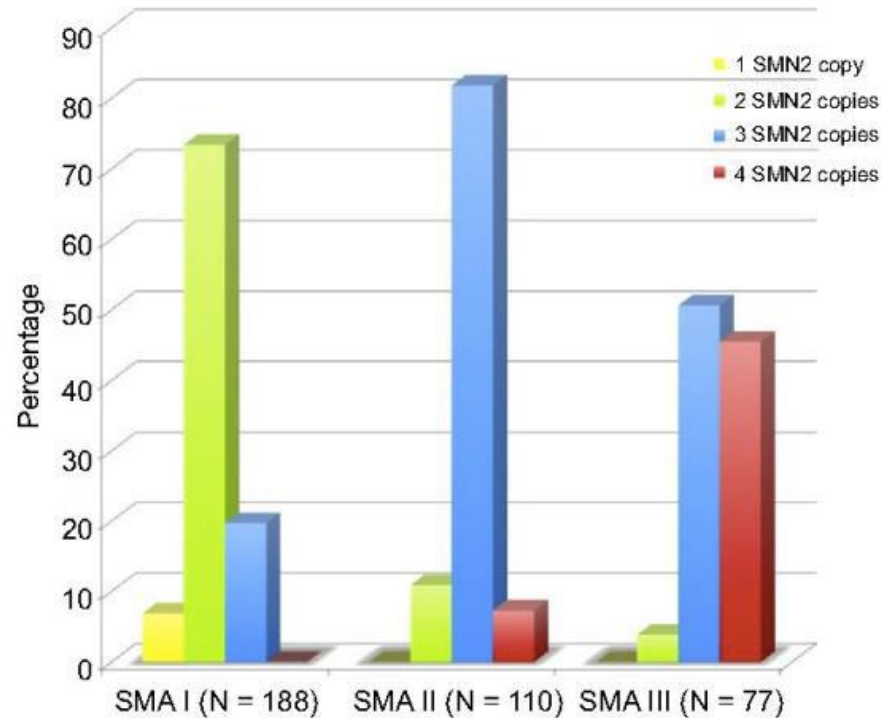


FIGURE 1.2 Diagram of frequency of patients with SMA Type I, II, and III by SMN2 copy number. In 80% of children with SMA

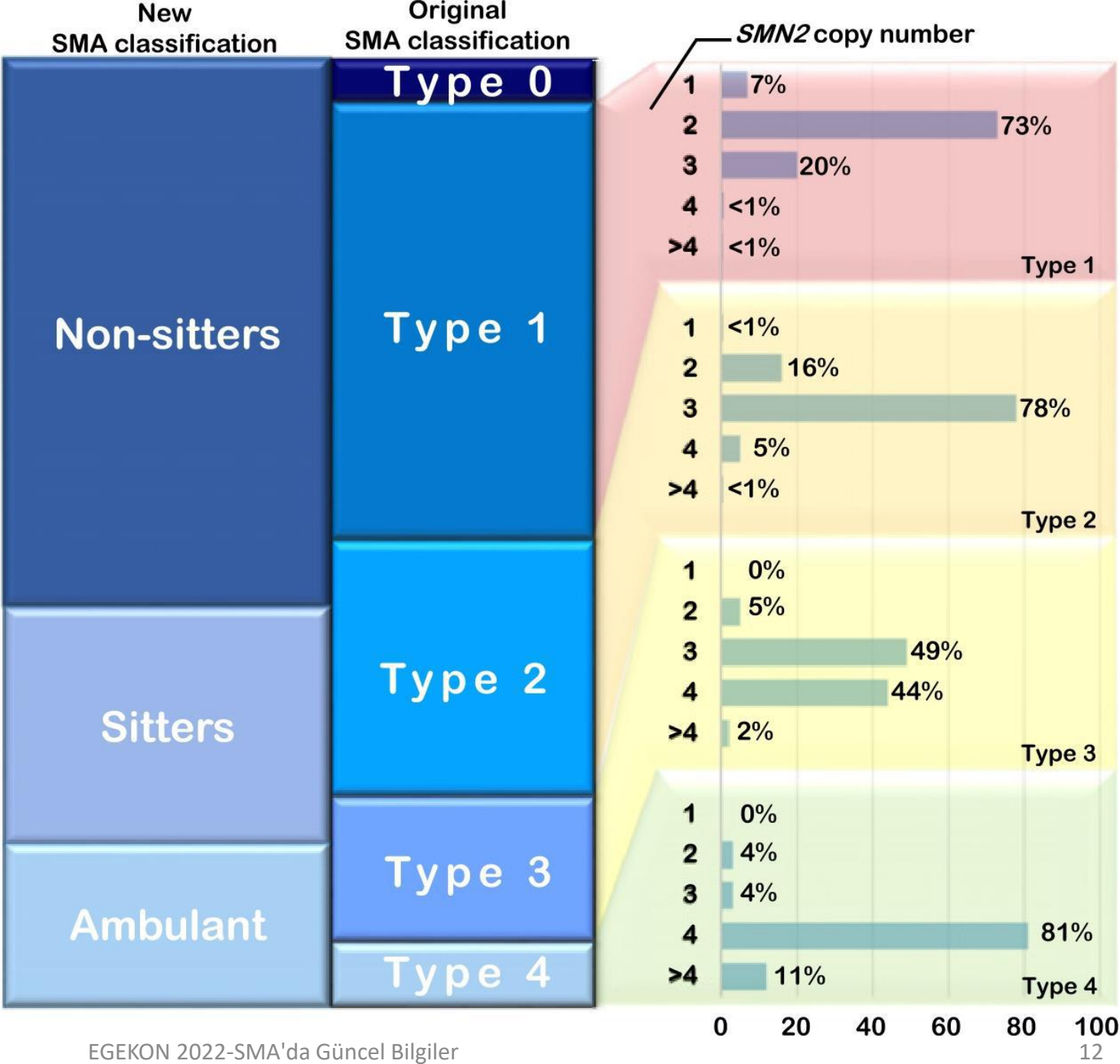
Oskoui et al., 2017. Chapter 1. Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure (pp. 3-19). In C. Sumner (Ed.). Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00001-X>

SMA Tipleri

SMA Tipi	Diğer ismi	Başlangıç yaşı	Yapılabilen hareketler	SMA içindeki sıklığı (%)
Tip 1A	Tip 0 Werdnig-Hoffmann hastalığı	İntrauterin	Çoğunlukla motor hareket kazanamaz	60
Tip 1B	Werdnig-Hoffmann hastalığı	Tip-1B (0-3 ay)	Desteksiz oturamaz	
Tip 1C		Tip 1C (3-6 ay)		
Tip-2	Dubowitz hastalığı	6-18 ay	Oturabilir ancak yürüyemez	27
Tip-3	Kugelberg-Welander hastalığı	18. aydan sonra	Oturabilir ve yürüyebilir	12
Tip-4	Erişkin tip	21 yaşından sonra	Normal	1

SMA'da güncel sınıflama önerisi

medizinische genetik 2020; 32(3): 263–272



Klinik özellikler-Genel

- Hipotoni
- Kas güçsüzlüğü
 - Ekstremiteler
 - Aksiyal (Omurga)
 - İnterkostal
 - Bulbar kaslarda
 - Proksimal kaslarda ve simetrik
- Kas atrofisi

Klinik bulgular-SMA Tip 0

- < %1
- SMN2 kopya sayısı 1
- İntrauterin hareketlerde azalma
- Artrogripozis (eklem kontraktürleri)
- Solunum yetmezliği
- Beslenme zorluğu
- Kraniyal sinir tutulumu
- Fasiyal dipleji
- Otonomik işlev bozukluğu
- Kardiyak bozukluklar, ince kostalar, kırıklar

Klinik bulgular-SMA Tip 1A

- %50-60
- SMN2 kopya sayısı olguların %80'inde 1-2
- Doğumda belirgin güç kaybı ve hipotoni
- Reflekslerin alınamaması
- Erken solunum yetmezliği
- Eklem kontraktürleri
- Sıklıkla motor gelişim basamağı kazanamaz.

Klinik bulgular-SMA Tip 1B (0-3 ay), 1C (3-6 ay)

- %50-60
- SMN2 kopya sayısı olguların %80'inde 1-2
- Güçsüzlük
- Kurbağa bacağı postürü, hipotoni
- Dilde fasikülasyonlar
- Reflekslerin az alınması veya hiç alınamaması
- Solunum yetmezliği
- Emme ve yutma güçlüğü
- Desteksiz oturamaz

Klinik bulgular-SMA Tip 3A (<3 yaş), 3B (> 3 yaş)

- %10
- SMN2 kopya sayısı olguların %96'sında 3-4
- El tremoru olabilir.
- Musküler distrofiye benzer
- Ayakta durur ve yürür

Klinik bulgular-SMA Tip 4

- %1
- Erişkin SMA
- >21 yaş
- SMN2 kopya sayısı 4 ve üzeri
- El tremoru olabilir.
- Musküler distrofiye benzer
- Ayakta durur ve yürür

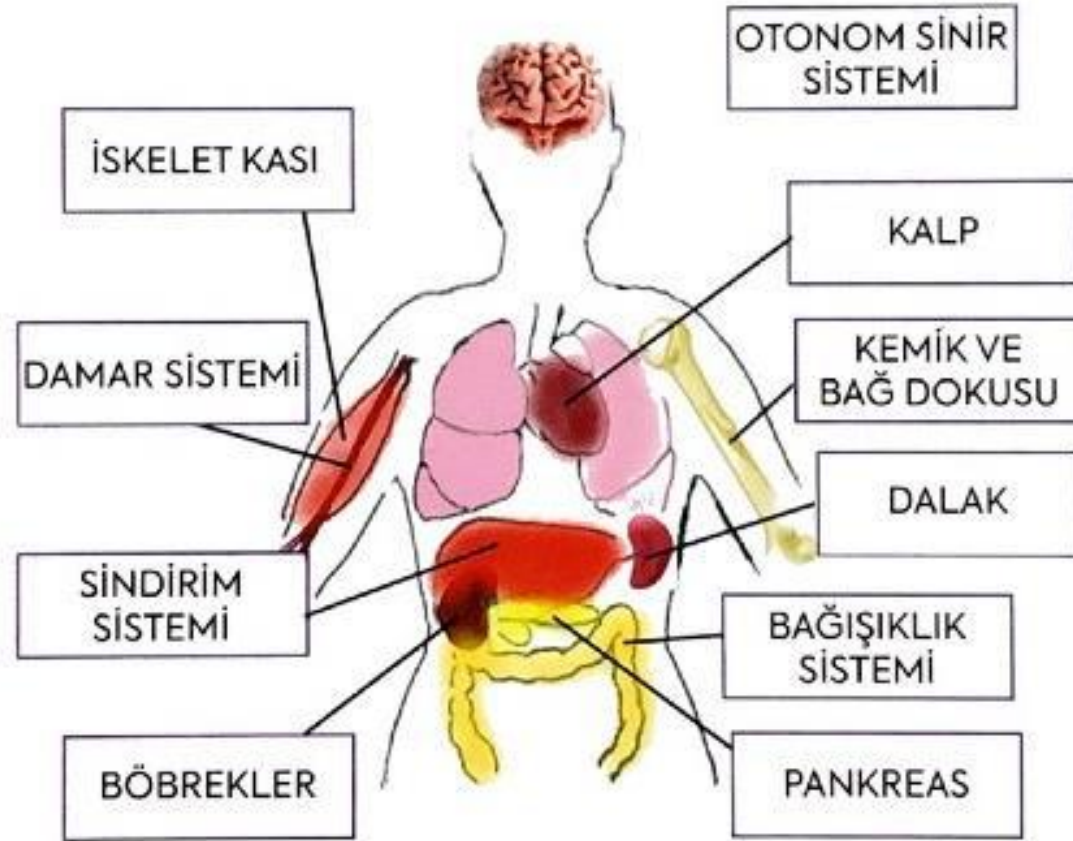
T.C. Sağlık Bakanlığı, SMA Taşıyıcı Tarama Programı Saha Rehberi, 2021, Ankara

SMA Tip 1, hipotoni, kurbağa bacağı postürü

Dilde fasikülasyon, SMA Tip 2

SMA Tip 1'e güncel bakış

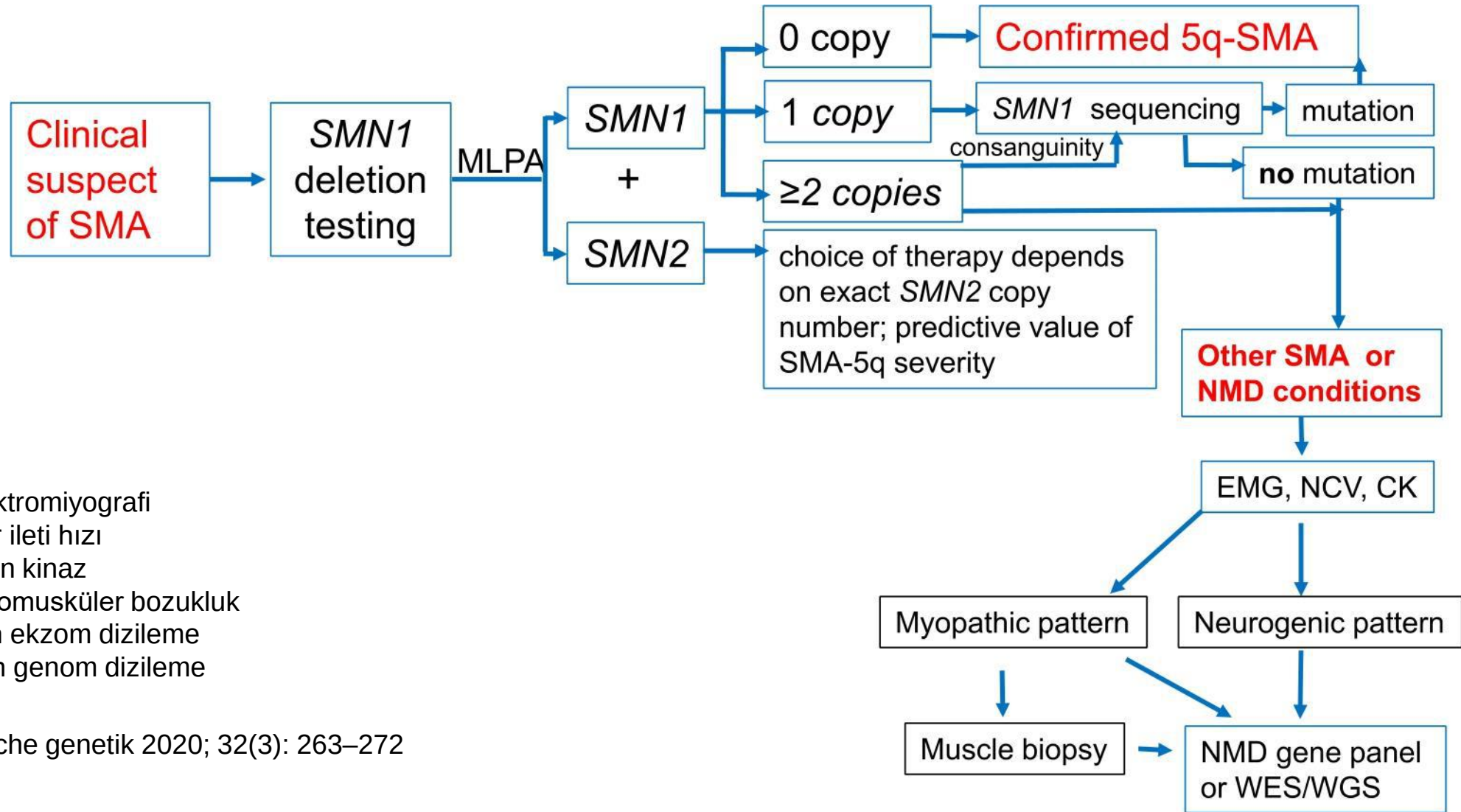
ön boynuz bzk.: **out**
çoklu organ bzk.: **in**



Tanı

- Tarama testleri (evlilik öncesi ve yenidoğan)
- Öykü
- Fizik Muayene
- Laboratuvar testleri
 - SMN gen analizi %95-98 tanı koydurucu
 - Kas biyopsisi
 - Genetik test öncesi sık kullanılmış, ancak şu anda tanıdaki yeri sınırlı
 - SMA bulguları olan, ancak genetik sonucu negatif gelmiş olgularda ve şüpheli olgularda
 - Elektromiyografi
 - Kas ve sinir tutulumunun ayrımında

SMA'da Tanı Algoritması



EMG: elektromiyografi
NCV: sinir ileti hızı
CK: kreatin kinaz
NMD: nöromusküler bozukluk
WES: tüm ekzom dizileme
WGS: tüm genom dizileme

medizinische genetik 2020; 32(3): 263–272

Ayırıcı Tanı

Neuromuscular disorders presenting in newborns

Anterior horn cell disorders	Muscular dystrophies
Acute infantile spinal muscular atrophy	Dystrophinopathies (Duchenne and Becker muscular dystrophy)
Traumatic myelopathy	Classic form of congenital muscular dystrophy
Hypoxic-ischemic myelopathy	With merosin deficiency
Arthrogryposis multiplex congenita	Without merosin deficiency
Congenital motor or sensory neuropathies	Congenital muscular dystrophy-dystroglycanopathy with central nervous system abnormalities
Charcot-Marie-Tooth disease	Walker-Warburg disease
Congenital hypomyelinating neuropathy	Muscle-eye-brain disease
Dejerine-Sottas disease	Fukuyama disease
Hereditary sensory and autonomic neuropathy	Congenital muscular dystrophy with cerebellar atrophy/hypoplasia
Neuromuscular junction disorders	Congenital muscular dystrophy with occipital argyria
Transient acquired neonatal myasthenia	Early infantile facioscapulohumeral dystrophy
Congenital myasthenia	Congenital myotonic dystrophy
Magnesium toxicity	Metabolic disorders
Aminoglycoside toxicity	Congenital disorders of glycosylation
Infantile botulism	Disorders of creatine metabolism
Congenital myopathies	Disorders of glycogen metabolism
Nemaline myopathy	Acid maltase deficiency
Central core disease	Severe neonatal phosphofructokinase deficiency
Multiminicore disease	Severe neonatal phosphorylase deficiency
Centronuclear (myotubular) myopathies	Debrancher deficiency
Congenital fiber type disproportion myopathy	Mitochondrial myopathies
	Cytochrome c oxidase deficiency
	Organic acidemias
	Peroxisomal disorders
	Neonatal adrenoleukodystrophy
	Cerebrohepatorenal syndrome (Zellweger)
	Primary carnitine deficiency
	Urea cycle defects

UpToDate®

Ayırıcı Tanı

Simplified classification of non-5q spinal muscular atrophies

Disease/phenotype, selected distinguishing features	Inheritance	Gene/locus	OMIM designations	MIM number
Distal spinal muscular atrophy/distal hereditary motor neuropathy or neuronopathy				
SMA with respiratory distress or diaphragmatic SMA	AR	IGHMBP2	SMARD1/HMN6/DSMA1	604320
Distal HMN	AR	SIGMAR1	DSMA2/HMNJ	605726
Distal SMA	AR	11q13	DSMA3/HMN3/HMN4	607088
Lower motor neuron syndrome with childhood onset	AR	PLEKHG5	DSMA4	611067
Distal SMA with late adolescent or young adult onset	AR	DNAJB2	DSMA5	614881
Distal HMN/SMA, juvenile	AD	7q34-q36	HMN1	182960
Distal adult HMN, Type IIA	AD	HSPB8	HMN2A	158590
Distal HMN, Type IIB	AD	HSPB1	HMN2B	608634
Distal HMN, Type IIC	AD	HSPB3	HMN2C	613376
Distal SMA with upper-limb predominance, Type VA	AD	GARS	HMN5	600794
Charcot-Marie-Tooth disease 2D	AD	GARS	CMT2D	601472
Distal SMA with upper-limb predominance, Type VB	AD	BSCL2	HMN5	600794
Silver spastic paraplegia syndrome	AD	BSCL2	SPG17	270685
Distal HMN with vocal cord paralysis	AD	2q14	HMN7A	158580
Distal HMN with vocal cord paralysis	AD	DCTN1	HMN7B	607641
Proximal spinal muscular atrophy (+/- distal involvement)				
SMA with late-onset, Finkel type	AD	VAPB	SMAFK	608627
SMA, Jokela type	AD	CHCHD10	SMAJ	615048
Congenital SMA with contractures/SMA, congenital, nonprogressive, with lower limb predominance	AD	TRPV4		600175
Scapuloperoneal SMA	AD	TRPV4	SPSMA	181405
Charcot-Marie-Tooth, Type 2C	AD	TRPV4	HMSN2C	606071
SMA with lower extremity predominance 1 (early onset)	AD	DYNC1H1	SMALED1	158600
SMA with lower extremity predominance 2 (early onset)	AD	BICD2	SMALED2	615290
Hereditary motor and sensory neuropathy, Okinawa type	AD	TFG	HMSNO	604484

Other non-5q spinal and bulbar muscular atrophies, SMA plus types				
Lethal arthrogryposis with anterior horn cell disease	AR	GLE1	LAAHD	611890
Lethal congenital contracture syndrome 1	AR	GLE1	LCCS1	253310
Pontocerebellar hypoplasia type 1A	AR	VRK1	PCH1A	607596
Pontocerebellar hypoplasia type 1B	AR	EXOSC3	PCH1B	614678
Brown-Vialetto-Van Laere syndrome 1	AR	SLC52A3	BVVLS1	211530
Fazio-Londe disease, bulbar palsy	AR	SLC52A3		211500
Brown-Vialetto-Van Laere syndrome 2	AR	SLC52A2	BVVLS2	614707
Spinal muscular atrophy with progressive myoclonic epilepsy	AR	ASAH1	SMAPE	159950
Spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy disease)	XR	AR	SMA1/SBMA	313200
Infantile SMA with arthrogryposis	XR	UBA1	SMA2	301830
Distal SMA, X-linked	XR	ATP7A	SMA3	300489

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; HMN: hereditary motor neuropathy or neuronopathy; DSMA: distal spinal muscular atrophy; SMA: spinal muscular atrophy; XR: X-linked recessive

Modified with permission from: Darras BT. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. Neurology 2011; 77:31. Copyright © 2011 Lippincott Williams & Wilkins.

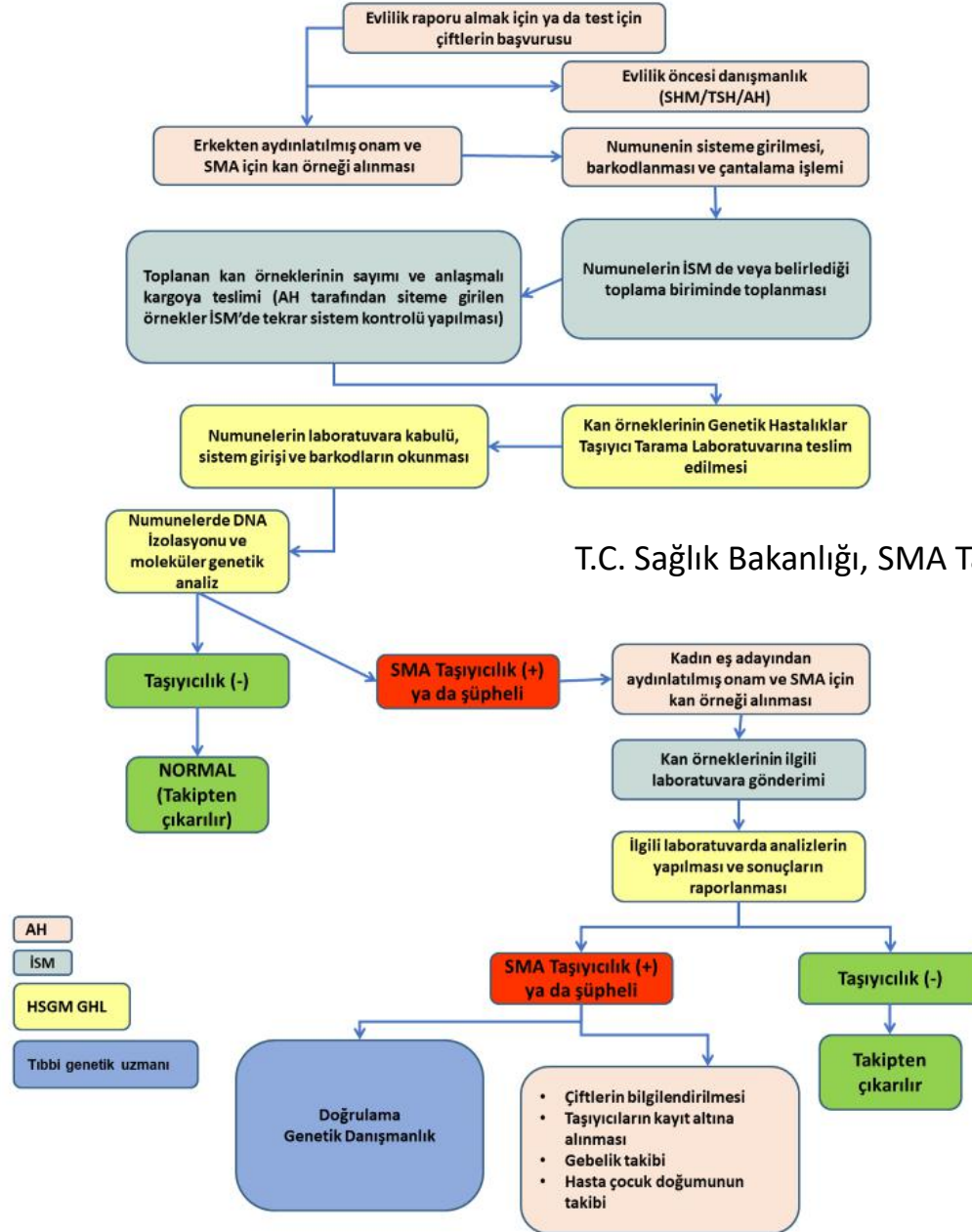
Additional data from: [Online Inheritance in Man](#)

Tarama testleri

- Taşıyıcılık oranı yüksek (1/50)
- Primer tarama
 - Toplumda taşıyıcılık
 - Risk altındaki popülasyon
 - Evlilik öncesi tarama programları (Tüm çiftlere önerilmeli)
 - Prekonsepsiyonel tarama
 - Genetik danışma
 - Prenatal (Her ikisi taşıyıcı olan çiftlere; 10. gebelik haftasından itibaren CVS, 15. gebelik haftasından itibaren amniyosentez) veya preimplantasyon tanı testi
- Sekonder tarama
 - Yenidoğan tarama programı (9.5.2022'de başladı).
 - Preemptomatik bebeklerin tedavi edilmesi
- Tersiyer tarama
 - Semptomatik

Evlilik Öncesi SMA Tarama Testi

EVLİLİK ÖNCESİ SMA TAŞIYICI TARAMASI AKIŞ ŞEMASI

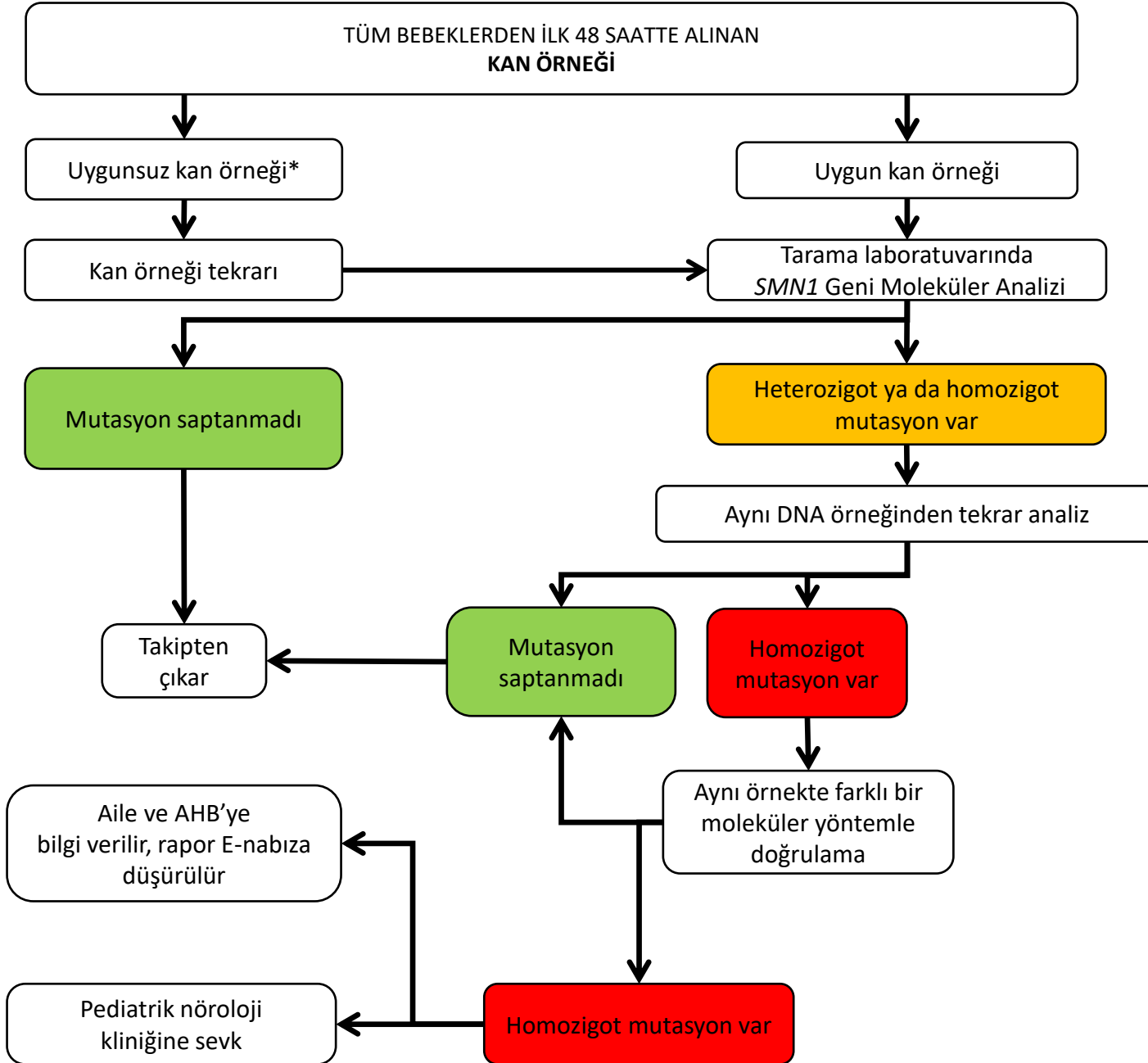


T.C. Sağlık Bakanlığı, SMA Taşıyıcı Tarama Programı Saha Rehberi, 2021, Ankara

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA) AKIŞ ŞEMASI

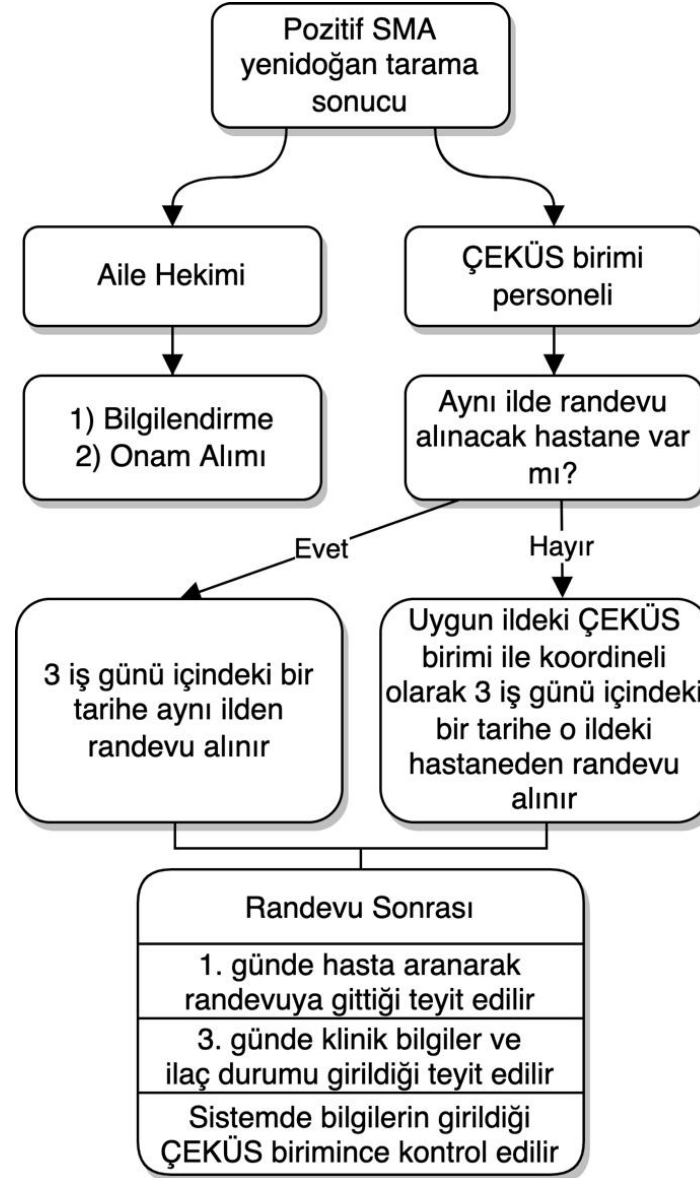
Yenidoğan SMA Tarama Testi

*DNA
eldesine
uygun
olmayan



SMA POZİTİF TARAMA SONUCU İDARİ AKIŞ ŞEMASI

Yenidoğan SMA Tarama Testi

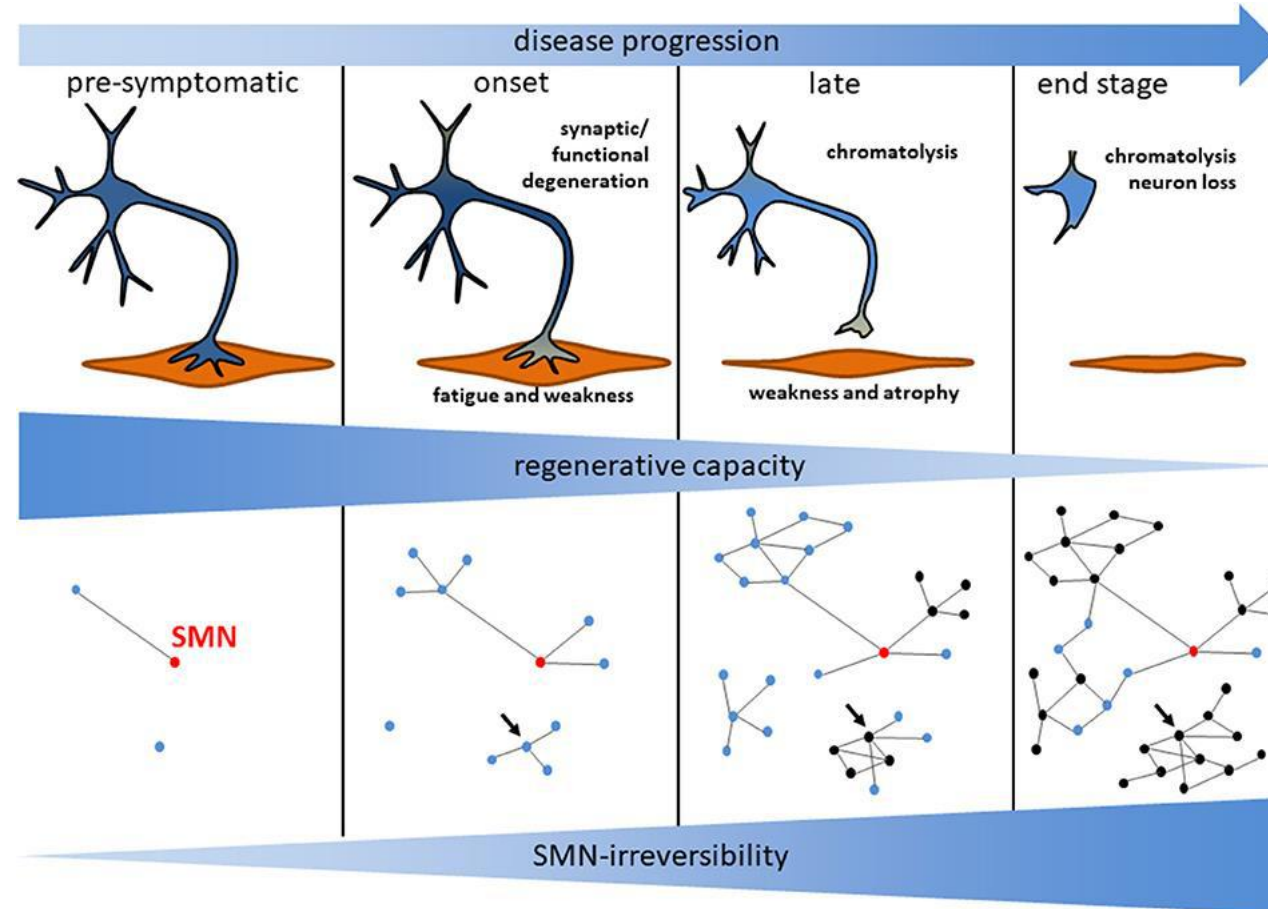


ÇEKÜS: Çocuk, Ergen, Kadın ve Üreme Sağlığı

Tedavi

- Önleme
 - Tarama testleri
 - Riskli durumlarda preimplantasyon yöntemleri
- Erken Tanı ve Tedavi

Erken tedavi neden önemli?



Tedavi

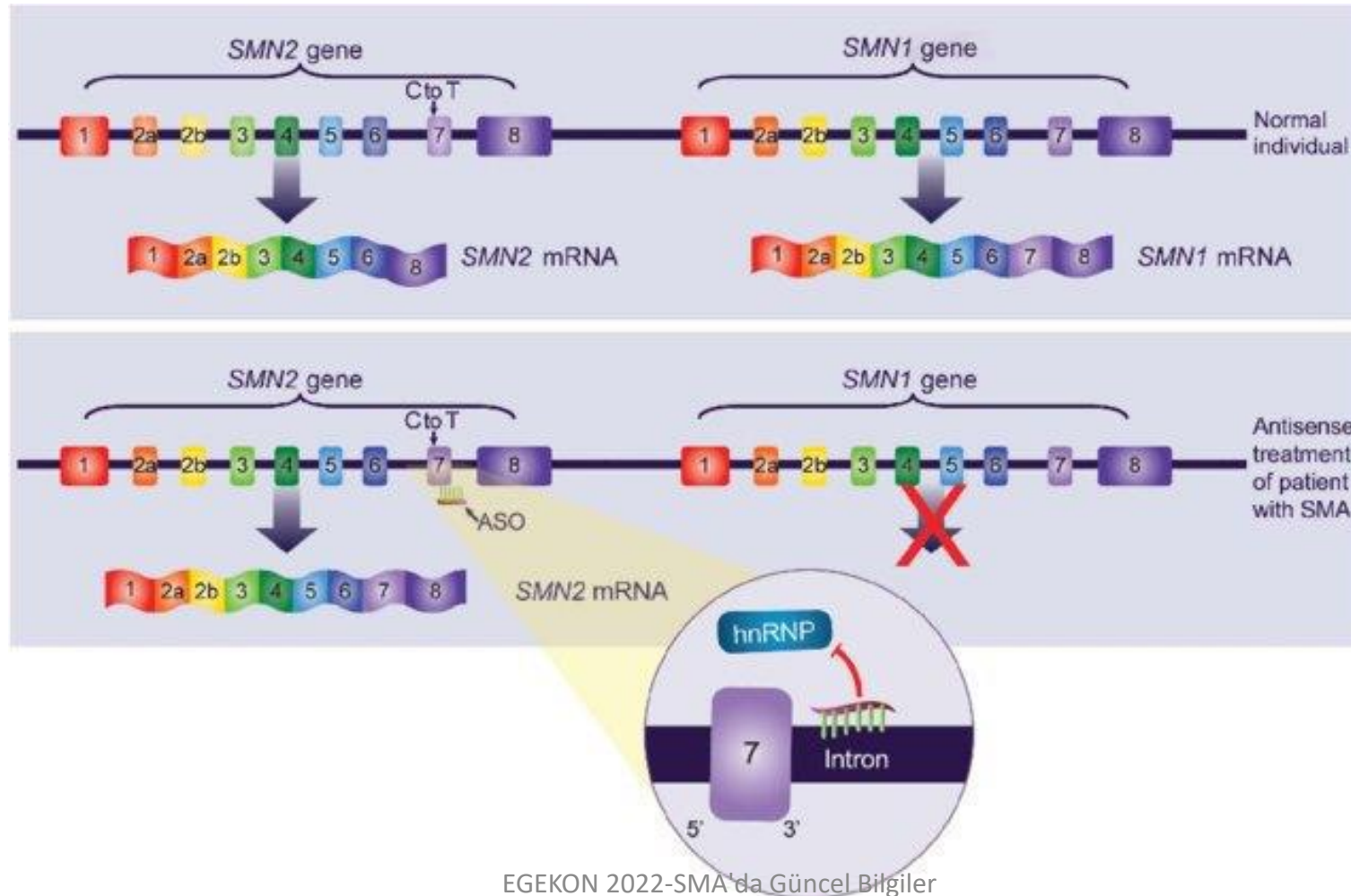
- Antisens Oligonükleotid Temelli Tedaviler
 - Nusinersen (2016 Aralık FDA, 2017 Mayıs EMA, 2017 Temmuz Türkiye)
 - Risdiplam (Ağustos 2020 FDA, Mart 2021 EMA > 2ay, tüm SMA tipleri)
- Gen Tedavisi
 - Onasemnogene Abeparvovec (2019 FDA, <2 yaş)
- Destekleyici Tedavi
 - Fizik Tedavi Uygulamaları
 - Trakeostomi
 - Gastrostomi
 - ...

SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedaviler (disease-modifying therapies)

	Nusinersen	Risdiplam	Onasemnogene Abepravovec-xioi
Sınıfı	Antisens oligonükleotid	Küçük molekül	AAV-ile gen terapisi
Etki mekanizması	SMN2'de splicing'i artırır	SMN2'de splicing'i artırır	İşlevsel transjenik SMN
Uygulama yolu	İntratekal	Oral	İntravenöz
Uygulama sıklığı	İlk 2 ay, 4 yükleme dozunu takiben, her 4 ayda 1	Her gün	Tek doz
FDA'in onayladığı yaş aralığı	Tüm yaşlar	>2 ay	<2 yaş
Kısıtlılıkları	LP yapılması güç olgular	İlaç etkileşimleri	Başta AAV9 Ab varlığı
Tedavi öncesi tetkik	Trombosit sayısı, koagülasyon tetkikleri, idrar tetkiki		KCFT, trombosit sayısı, troponin-I, AAV9 Ab titresi, 30 gün prednizol.
İstenmeyen etkiler	Trombositopeni, proteinüri, LP komp.	Ateş, ishal, döküntü	Akut KC hasarı, transaminaz artışı, trombositopeni, troponemi
İzlem	Trombosit sayısı, koagülasyon tetkikleri, idrar analizi		KCFT, trombosit sayısı, troponin-I
Fiyatı	1 Flakon: 125.000 ABD Doları	93.456-354.000 ABD Doları/yıl	2.125.000 ABD Doları/1 kez

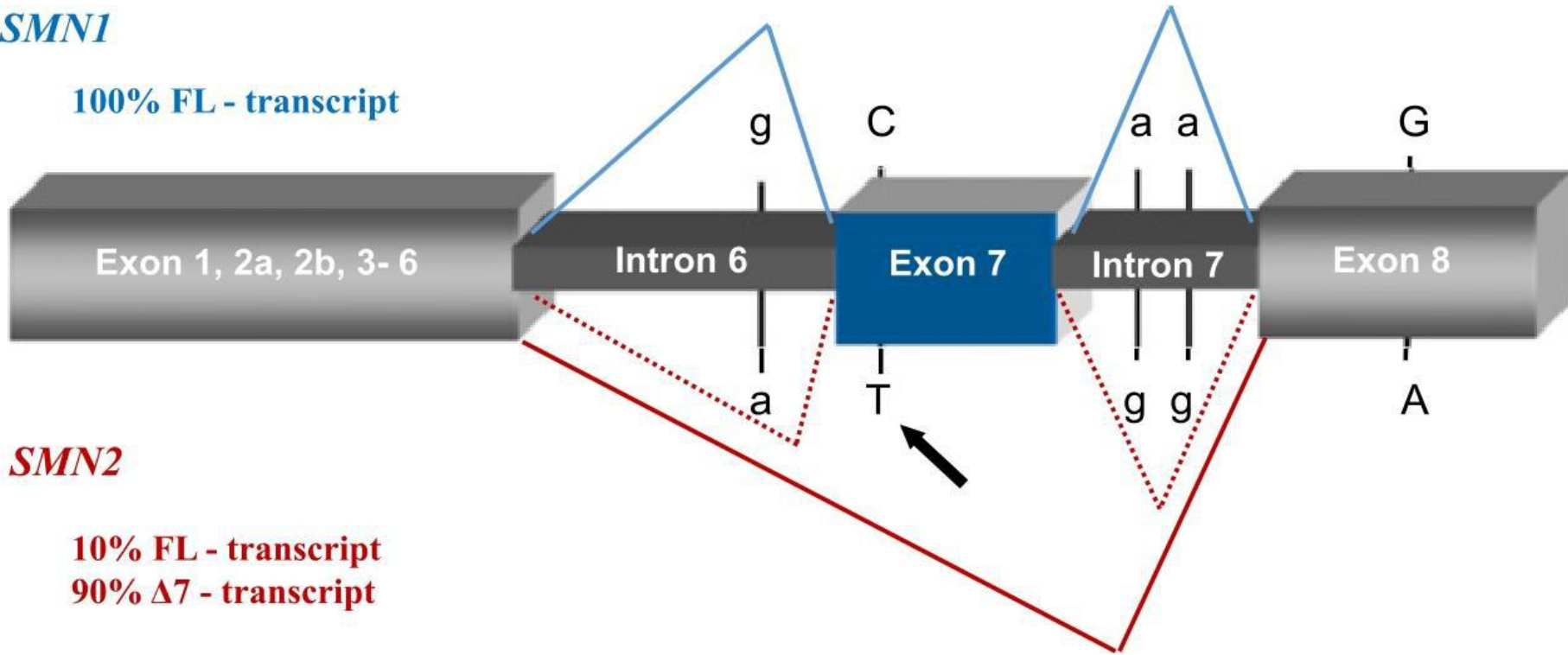
Nusinersen tedavisi

[Results from a phase 1 study of nusinersen \(ISIS-SMNRx\) in children with spinal muscular atrophy](#)



SMN1

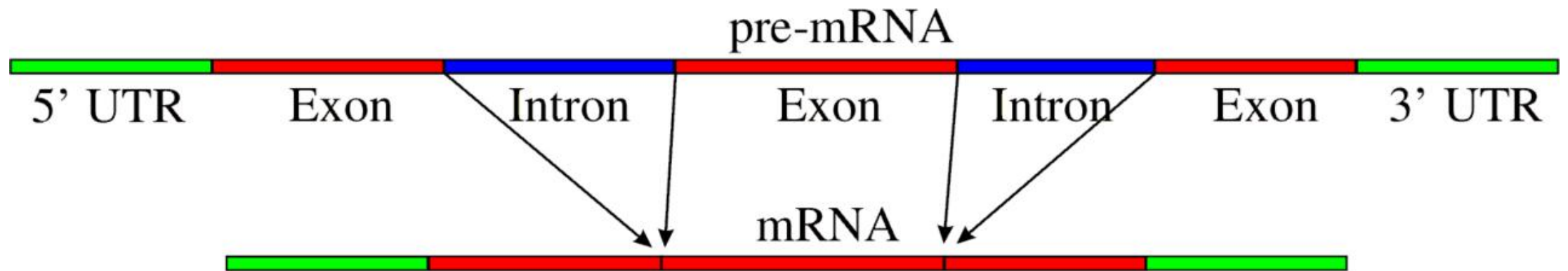
100% FL - transcript



SMN2

10% FL - transcript
90% $\Delta 7$ - transcript

Uç birleştirme (splicing)



SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedavilerin etkinlikleri nasıl?-Nusinersen-1

ENDEAR çalışması

Çok merkezli, çift kör,

Çalışma popülasyonu

Yaş: tarama sırasında 7 ay ve altı

Dışlama kriteri: periferik oksijen sat. ventilatör desteği olmadan <%96

Intratekal nusinersen ve sham prosedürü (kontrol), 2:1 oranında

Toplam 82 olgu

En az 6 ay izlem sonrası motor beceriler Hammersmith Bebek Nörolojik Muayenesi (HINE) ile değerlendirilmiş.

Nusinersen alan grupta motor beceriler olguların %41'inde (21/51) düzelirken, kontrol grubunda düzelme olan olgu saptanmamış (0/27).

Açık etiketli ENDEAR

Semptomatik (30 gün-15 yaş) ve presemptomatik (8-42 gün)

ENDEAR çalışmasının sonuç analizinde motor düzelme

Nusinersen alanlarda %51 (37/73) ile kontrol grubunda %0 (0/37)

Neurology 2016;86:890; Lancet 2016; 388:317; N Engl J Med 2017; 377-1723; N Engl J Med 2018; 378-625.

SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedavilerin etkinlikleri nasıl?-Nusinersen-2

ENDEAR çalışması

Nusinersen alanlarda

Baş kontrolü (%22)

Dönme (%10)

Bağımsız oturma (%8)

Ayağa kalkma (%1)

Kontrol grubunda bu özellikleri olan olgu saptanmamış

Ölüm veya ventilatöre bağımlılık nusinersen gr. %39, kontrol gr. %68, (hazard ratio 0.53, 95% CI 0.32-0.89).

Neurology 2016;86:890; Lancet 2016; 388:317; N Engl J Med 2017; 377-1723; N Engl J Med 2018; 378-625.

SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedavilerin etkinlikleri nasıl?-Nusinersen-3

CHERISH çalışmasında

2-12 yaş

126 (84'ü nusinersen; 42'si kontrol)

Belirtilerin 6. aydan sonra başladığı,

Dahil etme kriterleri: oturabilen, ancak bağımsız hiç yürüyemeyen, tahmini yaşam süresi 2 yıldan fazla olan

Dışlama kriterleri: solunum yetmezliği (24 saatlik sürede 6 saatten fazla invazif veya non-invazif solunum desteği ihtiyacının olması), beslenmenin büyük oranda gastrik tüp ile olması, ciddi kontraktür veya skolyoz, tıbbi sorunlar (kaşeksi gibi)

Çalışma nusinersen'in klinik olarak anlamlı etkinliği görüldüğünden erken sonlandırılmış.

Nusinersen alanlarda Hammersmith testinde tedavinin 15. ayında ortalama 3.9 puanlık artış, kontrol grubunda ise 1.0 puanlık azalma (%95 CI 3.1-6.7)

10-65 yaş arası SMA'lı erişkinlerde yapılan prospektif gözlemsel çalışmalarda

6. ayda (n=124), 10. ayda (n=92) ve 14. ayda (n=52) Hammersmith Genişletilmiş İşlevsel Motor Ölçeği (HFMSE) kullanılarak yapılan değerlendirmede

Klinik olarak anlamlı düzelme bazale göre 3 puan ve üzerindeki artış kabul edildiğinde;

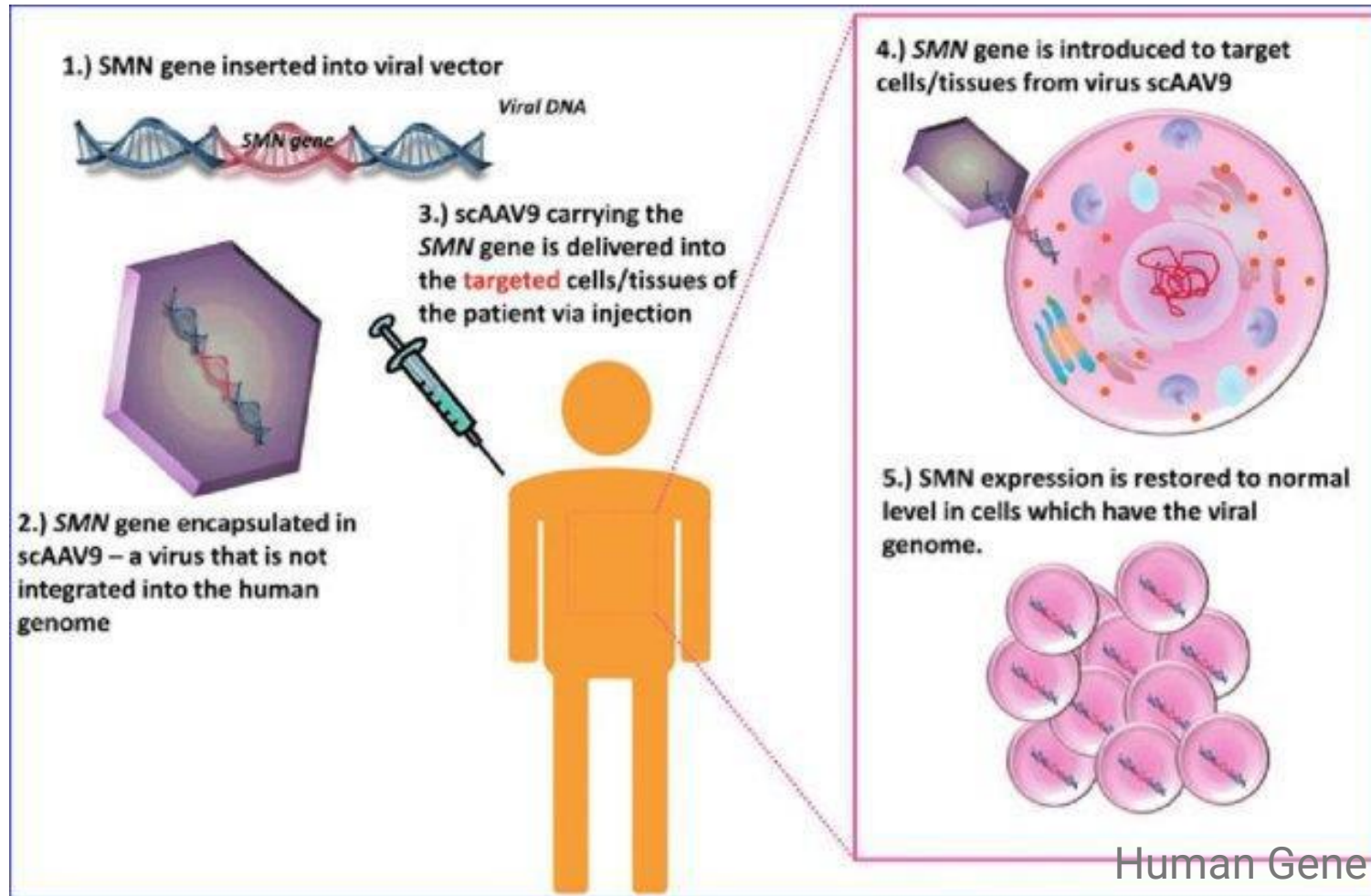
sırasıyla %28, %35 ve %40'lık artış.

Neurology 2016;86:890; Lancet 2016; 388:317; N Engl J Med 2017; 377-1723; N Engl J Med 2018; 378-625.

ESOGÜ Çocuk Nörolojisi Verileri (2014-2021)

- 24 olgu (12K, 12E)
- SMA Tipleri
 - 13 (%54,16) Tip-1
 - 8 (%33,33) Tip-2
 - 3 (%12,5) Tip-3
- Yaş ortalaması
 - Tip-1 53.1 ± 23.4 ay (dağılım:6-89 ay)
 - Tip-2 ve Tip-3 $122.8 \pm 61,3$ ay (dağılım:53-236 ay)
- Nusinersen tedavisi başlama yaşı (ortalama)
 - Tip-1; $10,5 \pm 9,4$ ay (aralık:2-36 ay)
 - Tip-2 ve 3; $87,7 \pm 66,2$ ay (aralık:19-204 ay)
- SMA Tip-1'de CHOP-INTEND skoru nusinersen tedavisi
 - öncesi ortalama 18 ± 16.2 iken,
 - 4. dozdan sonra 25.3 ± 17.1 .
- SMA Tip-2 ve 3'de Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası nusinersen tedavisi
 - öncesi ortalaması 25 ± 16.0 iken,
 - 4. dozdan sonra 33.6 ± 18.1 idi.

Gen tedavisi



Human Gene Therapy. 2014; 25(7)

SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedavilerin etkinlikleri nasıl?-Onasemnogene abeparvovec (önceki ismi AVXS- 101)-1

Açık uçlu bir çalışma

Çalışma popülasyonu

Yaş: 1-8 ay arası 15 bebek

Yüksek doz (n=12) ve düşük doz (n=3) İ.V. Olarak

Çalışmanın 20. ayında tüm bebeklerin kalıcı solunum desteği olmadan hayatta kaldıkları, bu oranın onasemnogene tedavisi öncesinde %8 olduğu belirtilmiş.

Yüksek doz alan grubun motor işlevlerinde bazale ve kayıtlardan bulunan kontrol grubuna göre artış, kontrol grubunda azalma

Yardımsız oturma (n=11)

Oral yolla beslenme (n=11)

Dönme (n=9)

Bağımsız yürüme (n=2)

Uzatma çalışmasında son dozdan sonra yaklaşık 5. yılda 13 olgu incelenmiş.

Yüksek doz grubundaki 10 çocuktan hiçbiri kazandığı motor becerileri kaybetmemiş ve kalıcı solunum desteği ihtiyacı olmamış.

2'si destekli oturma şeklinde yeni motor beceri kazanmış.

JAMA Neurol 2021;78:834; Lancet Neurol 2021; 20:284; Lancet Neurol 2021; 20:832

SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedavilerin etkinlikleri nasıl?-Onasemnogene abeparvovec (önceki ismi AVXS- 101)-2

STR1VE-US ve STR1VE-EU çalışmaları

Açık uçlu çalışmalar

Çalışma popülasyonu

STR1VE-US

SMA Tip 1'li 22 olgu, ort. yaş: 3.7 ay

Dahil etme kriterleri: tamamen oral beslenen, çalışmaya katılırken non-invazif solunum desteği ihtiyacının olmaması

STR1VE-EU

SMA Tip 1'li 32 olgu, ort. yaş: 4.1 ay

Dahil etme kriterleri: günde 12 saatten daha az beslenme desteği gereksinimi ve non-invazif solunum desteği ihtiyacı olan

Çalışmanın 14. ayında kalıcı solunum desteği ihtiyacı olmadan hayatta kalan STR1VE-US'de 20 olgu (%91, %95 CI 79-100); STR1VE-EU'da 31 olgu (%97.5, %95 CI 91-100), kayıtlardan elde edilen tedavi almamış kontrol grubunda 6/23 (%26, %95 CI %8-44).

Çalışmanın 18. ayında desteksiz oturma STR1VE-US'de 13 olgu (%59, %97.5 CI 36-100); STR1VE-EU'da 14 olgu (%44, %97.5 CI 26-100), kayıtlardan elde edilen tedavi almamış kontrol grubunda 0/23.

Onasemnogene abeparvovec'in yarar ve risklerini görmek için daha çok vakalı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç var.

JAMA Neurol 2021;78:834; Lancet Neurol 2021; 20:284; Lancet Neurol 2021; 20:832

SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedavilerin etkinlikleri nasıl?-Risdiplam-1

Açık uçlu bir çalışmada (Baranello et al. N Engl J Med 2021; 384:915)

SMA Tip 1'li 21 semptomatik bebek, 1-7 ay arası

Farklı dozlar uygulanmış.

0.2 mg/kg/gün oral yüksek doz alan grup

12. ay sonunda yardımsız en az 5 saniye oturma 7/17 (%41)

Hem düşük hem yüksek doz alan grupta 21 olgunun 19'u (%90) kalıcı solunum desteği gerekmeksizin hayatta kalmış.

12 aylık izlem sürecinde 3 olgu, 23.8. ayda ise 4. olgu eks olmuş. Sonuçlar, doğal SMA seyrine göre daha iyi olarak değerlendirilmiş.

Aynı araştırmacılar takiben açık uçlu bir çalışmada SMA Tip 1'li 41 bebeğe yüksek doz risdiplam (0.2 mg/kg/gün) uygulamışlar.

(Darras et al., N Engl J Med 2021; 385:427)

12. ay sonunda yardımsız en az 5 saniye oturma %29 (kayıtlardan kontrol grubunda %0)

%85'i kalıcı solunum desteği gerekmeksizin hayatta kalmış (kayıtlardan kontrol grubunda %42 (%90 CI))

SMA'ya yönelik hastalığı değiştirici tedavilerin etkinlikleri nasıl?-Risdiplam-2

SUNFISH (Mercuri et al., Lancet Neurol 2022; 21:42.)

Kontrollü alıřma

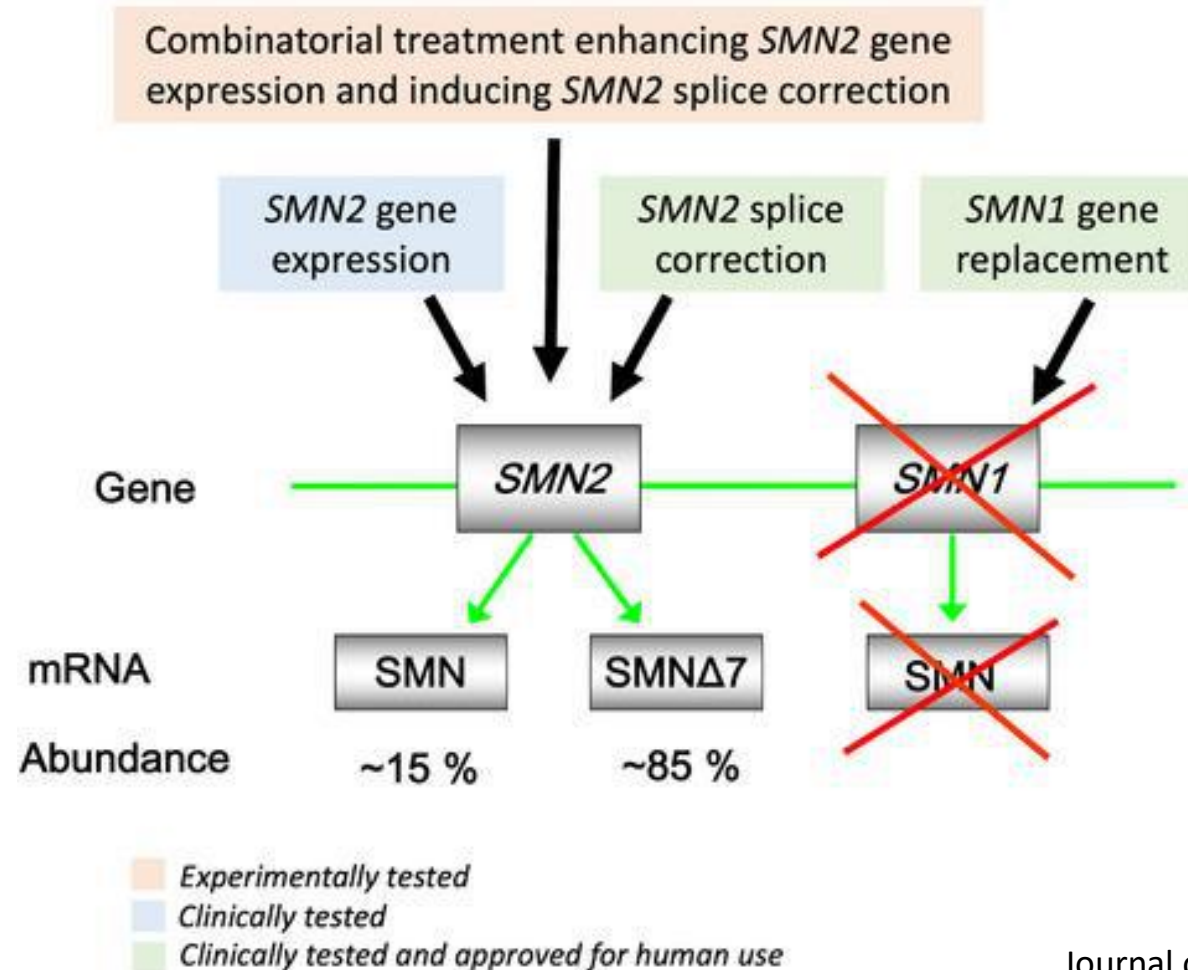
2-25 yaş arası, SMA Tip 2 ya da yürüyemeyen Tip 3; risdiplam grubu/plasebo grubu 2:1

Hastalık seyri 32 maddelik Motor İşlev Ölçüm Skoru (MFM36) ile değerlendirilmiş.

Tedavinin 1. yılında tedavi alan grupta MFM36 skorunda artış ort. 1.36 iken, kontrol grubunda ort. 0.19 bir azalma olmuş
(Tedavi farkı 1.55, %95 CI 0.30-2.81).

SMA'da birleşik tedavi

Spinal muscular atrophy treatment



Journal of Neurochemistry. 2020;153:146–149.

Diğer tedavi yaklaşımları

- Myostatin inhibitörleri

- İskelet kası üzerine etkili
- Myostatin, kas büyümesini engelleyen sinyal molekülü
- SRK-015
- BIIB 110 Faz çalışmaları

- Troponin aktivatörleri

- İskelet kası üzerine etkili
- Tirasemtiv
- Reldesemtiv

- Albuterol

- Nöromusküler transmisyonu artırır
- SMN ekspresyonunu artırır

Destekleyici tedavi

- Solunum
 - SMA'da en önemli ölüm nedeni solunum yetmezliği
 - Non-invazif ventilasyon
 - Trakeostomi, invazif solunum desteği
- Beslenme
 - Bulbar güçsüzlük
 - Gastrointestinal motilite bzk.
 - Beslenme bzk.
- Kemik ve eklem
 - Kontraktürler
 - Skolyoz (Tip 1 ve 2'li çocuklarda %80)
 - Kemik mineral dansitesi
 - Vitamin D
- Diğer organ etkilenimleri
- Aşılama
-

Sonuç olarak

SMA'nın

önlenmesi, tanısı, tedavisi ve izleminde

aile hekimleri önemli bir yere sahiptir.

Bütün kronik hastalıklar da olduğu gibi multidisipliner yaklaşım ve disiplinler arası işbirliği kritik bir öneme sahiptir.

Diğer Kaynaklar

- SMA, Aile Bilgilendirme Kitabı, 2021, Eskişehir
- T.C. Sağlık Bakanlığı, SMA Taşıyıcı Tarama Programı Saha Rehberi, 2021, Ankara.

Teşekkürler

