

Titel der Leitlinie: Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie

Entwicklungsstufe: S1

Autoren: Kölbl H., Müller-Felber W (Gesellschaft für Neuropädiatrie)

Beteiligte Fachgesellschaften:

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN),
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ),
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)

Beteiligte Experten:

Hagenacker, Tim (DGN)
Wirth Brunhilde (GfH)
Abicht Angela (GfH)
Schoser Benedikt (DGN)
Schara, Ulrike (GNP)
Gläser Dieter (GfH)
Eggermann, Katja (GfH)
Langer, Thorsten (DGSPJ)
Trollmann Regina (DGKJ)
Walter Maggie (DGN)

Konsensusfindung: Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe der Fachgesellschaften erfolgte per Email mit mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten und der Vorstände der Fachgesellschaften. Die Vorstände aller o.g. beteiligten Fachgesellschaften haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

S1 Leitlinie: Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie

1. Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die 5q-spinale Muskelatrophie (SMA) ist grundsätzlich behandelbar und sollte zeitnah erkannt werden. Von einer frühen Diagnose und einer rasch eingeleiteten Behandlung hängt gerade bei den schweren Verlaufsformen der Erfolg der Therapien ab. Die Leitlinie soll helfen, das diagnostische und therapeutische Vorgehen zu standardisieren, um eine optimierte multidisziplinäre Versorgung zu gewährleisten.

1.2 Ziele der Leitlinie

Erstellen eines systematischen Leitfadens unter Berücksichtigung des klinischen Phänotyps, Verlaufsspektrum und -dynamik und der Alltagsbeeinträchtigung als Grundlage für die Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung von Patienten mit einer 5q-SMA.

1.3 Patientenzielgruppe

Alle Personen mit einer 5q-SMA oder Beschwerden, die den Verdacht auf eine 5q-SMA lenken.

1.4 Versorgungsbereich

Versorgung in den Fachgebieten Neuropädiatrie/ Sozialpädiatrie/Neurologie/Humangenetik im ambulanten und stationären Sektor.

1.5 Adressaten der Leitlinie

Neuropädiater, Kinderärzte, Neurologen und Humangenetiker

1.6 Schlüsselwörter

5q-spinaler Muskelatrophie, SMA, *SMN1*, *SMN2*, SMN

2. Allgemeine Grundlage

Bei der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung, die vorwiegend durch die Degeneration der Alpha-Motoneurone im Rückenmark charakterisiert ist. Die Patienten zeigen eine muskuläre Hypotonie und Muskelatrophie sowie eine proximal betonte Schwäche, insbesondere der unteren Extremitäten. Nach den maximal erlangten motorischen Fähigkeiten (Niemals-Sitzen, Sitzen, Gehen) und Beginn der Erkrankung wurden die SMA Patienten ursprünglich in fünf Typen (0, 1, 2, 3 und 4) klassifiziert (1). Infolge der neuen Therapiemöglichkeiten war eine neue Klassifikation erforderlich, die das Kontinuitätsspektrum der Erkrankung besser abbildet und die nun die Patienten in Non-Sitter, Sitter und Walker unterteilt (2, 3).

Die SMA ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen mit einer Häufigkeit von ca. 1:7.000 unter Neugeborenen in Deutschland und 1:10.000 weltweit, woraus sich eine Anlageträgerfrequenz von 1:40 in Deutschland und 1:50 weltweit ergibt (4, 5). Bei 96% der SMA Patienten kommt eine homozygote Deletion der Exons 7 und 8 oder nur des Exons 7 des *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)* Gens auf Chromosom 5q13.2 vor; die Ursache sind Deletionen im *SMN1* oder Genkonversionen von *SMN1* in *SMN2*. Bei ca. 4% der 5q-SMA Patienten liegt eine Compound-Heterozygotie vor, und zwar -die häufige Deletion/Genkonversion auf einem Allel und eine kleinere pathogene *SMN1* Sequenzvariante auf dem zweiten Allel. Der Schweregrad der SMA Erkrankung wird vorwiegend von der Anzahl der *SMN2* Kopien, einem hochgradig homologen Gen, beeinflusst. Seltene Varianten im *SMN2* Gen sowie positive *SMN*-unabhängige genetische *Modifier* können zusätzlich den Phänotyp beeinflussen (5).

SMN1 und *SMN2* liegen in einem ca. 500 Kb großen Segment eines CNV (Copy Number Variant). Dieses CNV ist in Aufbau, Länge und Orientierung in der Bevölkerung hoch polymorph. Die meisten Menschen tragen jeweils eine *SMN1* und eine *SMN2* Genkopie pro Chromosom, es können jedoch zwischen null und drei Kopien eines oder beider Gene pro Chromosom vorhanden sein, eine Besonderheit, die bei der Anlageträgertestung beachtet werden muss. Betroffenen mit SMA fehlt in der Regel *SMN1* und sie tragen zwischen einer und sechs *SMN2* Kopie(n) pro Genom, wodurch der Schweregrad des Phänotyps beeinflusst wird (5, 6)

Während *SMN1* ausschließlich korrekte RNA und Protein erzeugt, wird von *SMN2* vorwiegend falsch gespleißte RNA und funktionsunfähiges Protein produziert. Lediglich ca. 10% der Transkripte sind korrekt gespleißt und generieren ein Protein, das identisch zu dem *SMN1* kodierten Protein ist.

Das SMN Protein ist an einer Vielzahl von zellulären Prozessen (RNA-Biogenese und -Spleißprozess, Translation, Transkription, Apoptose, Endozytose, DNA-Schäden, etc.) beteiligt (5, 7, 8). Infolgedessen kommt es bei den schweren SMA 0 und SMA 1 zu möglichen zusätzlichen Multiorganbeteiligung (Lunge, Darm, Herz, Milz, Leber, Pankreas, Knochen, Gehirn, Nieren, Immunsystem, Gefäße) (9, 10).

2.2 Alte Klassifikation:

Das Internationale SMA-Konsortium hat sich auf eine gemeinsame Klassifikation verständigt, die sich an Erkrankungsbeginn und den erreichten motorischen Meilensteinen orientiert. Diese Faktoren sind wichtig für die Prognose und die durchschnittliche Lebenserwartung. Bei Diskrepanzen zwischen Erkrankungsbeginn und erreichten motorischen Fähigkeiten sind die Letzteren für die Einteilung ausschlaggebend (Tab.1). Es wird in SMA 0, SMA 1, SMA 2, SMA 3 und SMA 4 eingeteilt (11).

Tabelle1: Überblick über die verschiedenen SMA Typen

| SMA Typ/ OMIM | Subtyp | Definition | Klinische Beschreibung | Prognose |
|---|--------|---|---|---|
| 0 | | intrauterin bis spätestens zum 7. Lebenstag | Arthrogryposis multiplex congenita, Ateminsuffizienz direkt postnatal. | Versterben meist vor dem 6. Lebensmonat aufgrund einer Ateminsuffizienz |
| 1 Werdnig- Hoffmann; Akute infantile SMA #253300 | 1a | Nach dem 7. bis zum 30. Lebenstag, eine Kopfkontrolle wird nicht erreicht. | Ausgeprägte muskuläre Hypotonie, proximal betonte Muskelschwäche mit Betonung in den unteren Extremitäten, die Gesichtsmuskulatur ist weitgehend ausgespart. Zungenfaszikulationen, Tremor und respiratorische Insuffizienz mit paradoxer Atmung. | Tod in mehr als 90% der Fälle innerhalb der ersten zwei Jahre. |
| | 1b | Nach der Neonatalzeit (>30. Lebenstag) bis zum 6. Lebensmonat, eine Kopfkontrolle wird nicht erreicht. | | |
| | 1c | Nach der Neonatalzeit, eine Kopfkontrolle wird erreicht, einige Kinder können mit Unterstützung sitzen | | |
| 2 Chronisch infantile SMA; | | Erkrankungsbeginn nach dem 6. Lebensmonat bis | Das freie Sitzen wird erlernt, Gehen ohne Hilfe ist nicht möglich. | Die Überlebensrate liegt zehn Jahre nach |

| | | | | |
|---|----|--|--|--|
| intermediäre SMA #253550 | | zum 15. Lebensmonat | Verzögerte motorische Entwicklung, schlechtes Gedeihen, feinschlägiger Handtremor, schwacher Hustenstoß, im Verlauf Gelenkkontrakturen und Skoliose. | Erkrankungsbeginn bei über 90%. |
| 3 Kugelberg-Welander; juvenile SMA #253400 | 3a | Beginn<3 Jahre, die Lebenserwartung ist nicht wesentlich eingeschränkt | Der Verlauf ist milder und sehr variabel, ca. 50 % verlieren im Verlauf die Gehfähigkeit | Lebenserwartung nicht deutlich reduziert |
| | 3b | Beginn>3 Jahre die Lebenserwartung ist nicht wesentlich eingeschränkt | | Lebenserwartung nicht deutlich reduziert |
| 4 Adulte SMA #271150 | | manifestiert sich erst im Erwachsenenalter (>30 Lebensjahr) | Die klinische Symptomatik ist überwiegend wie bereits im SMA Typ 3b beschrieben. | Keine Einschränkung der Lebenserwartung |

Bisher wurde in der alten Klassifikation eine Manifestation im Erwachsenenalter als SMA 4 bezeichnet; es bestehen allerdings Zweifel, ob es SMA 4 tatsächlich gibt, da eine Vielzahl der Patienten, die so klassifiziert wurden retrospektiv bereits motorische Probleme im Kindes- oder Jugendalter hatten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht entsprechend zugeordnet wurden. In der Literatur werden einzelne Fälle mit einer „echten“ SMA 4 mit 4 bis 6 *SMN2* Kopien und einem Beginn nach dem 30. Lebensjahr beschrieben (12, 13). In der neuen Klassifikation werden diese Fälle **alle** in die neue Kategorie als *Walker* zusammengefasst. Zudem wurden in früheren Jahren häufig nicht-5q-assoziierte SMA-Erkrankungen (SMA-Phänokopien) im Erwachsenenalter klinisch als SMA 4 klassifiziert, so dass bei diesen Patienten eine erneute genetische Diagnostik erfolgen sollte. Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnose beträgt durchschnittlich 3,6 Monate bei SMA 1, 14,3 Monate bei SMA 2 und 43,6 Monate bei SMA 3 (14).

2.3 Revidierte Klassifikation 2020

Die alte Klassifikation berücksichtigt nicht das Kontinuum im Gesamtspektrum der Erkrankungen und die modifizierten Phänotypen durch die Einführung der neuen Therapien (z.B. Nusinersen im Juli 2017, Onasemnogene Apepovovec im Juni 2020) (15, 16).

2.3.1 Non-Sitter

Definition: Freies Sitzen wurde nicht erlernt oder wieder verloren.

- Überwiegend SMA 1 und SMA 2 Patienten, die durch invasive Beatmung auch das Erwachsenenalter erreichen unter ihnen sind einige wenige SMA 3 Patienten.
- Ausgeprägte axiale und proximal betonte Muskelschwäche, Hypotonie und Areflexie mit minimaler Restmuskelfunktion.
- Zunehmende Schwäche von Gesichts- und Bulbärmuskulatur bei SMA 1 Patienten.

- Respiratorische Insuffizienz überwiegend bei SMA 1 Patienten, SMA 2 Patienten leiden häufig an einer schweren restriktiven respiratorischen Insuffizienz und benötigen ggf. >16 Std./tgl. nicht-invasive oder invasive Beatmung
- Kontrakturen und schwere Skoliosen sind häufig und bedürfen meist operativer Eingriffe.

2.3.2 Sitter

Definition: Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden (aufrecht ohne Verwendung der Arme zur Unterstützung oder Balance, Patient kann in die Sitzposition gebracht werden)

- SMA 2 und SMA 3 Patienten und bedingt durch die neuen Therapiemöglichkeiten auch behandelte SMA 1 Patienten.
- Neben plegischer Beinmuskulatur besteht auch eine schwere Armschwäche, die distalen Muskeln sind hingegen besser erhalten.
- Typisch ist eine Areflexie.
- Im Verlauf Entwicklung von Kontrakturen und Skoliose.
- Eine respiratorische Beteiligung ist geringer ausgeprägt als bei Non-Sitter, meist wird keine oder nur eine nächtliche nicht-invasive Beatmung benötigt.

2.3.3 Walker

Definition: Freies Gehen ≥ 10 m (aufrecht mit gerader Wirbelsäule ohne Kontakt mit einem Objekt oder einer Person)

- SMA 3 Patienten sowie bei rechtzeitigem Therapiebeginn auch behandelte präsymptomatische SMA Patienten
- Die Muskelschwäche ist typischerweise proximal betont und in den unteren Extremitäten stärker ausgeprägt als in den oberen
- Die Reflexe können an den oberen Extremitäten normal, abgeschwächt oder wie an den unteren Extremitäten nicht auslösbar sein.
- Die respiratorische Funktion ist normal, in der Regel besteht keine faziale oder bulbäre Schwäche.

3. Diagnostik

3.1 Diagnostik Allgemein

Die klinische Diagnose einer SMA beruht auf der Anamnese, der aktuellen Beschwerdeschilderung des Patienten/ der Eltern sowie dem klinischen Befund.

Zur Basisuntersuchung und ergänzende Untersuchung in der Diagnostik einer 5q-SMA gehören:

Obligat:

- Anamnese
- klinische Untersuchung

- Genetische Diagnostik

3.2 Mögliche erste Beschwerden

- **Frühe Zeichen: ausbleibende oder verzögerte motorische Entwicklung**
- Muskuläre Hypotonie (*floppy infant*)
- Proximal betonte Muskelschwäche
- Verlust motorischer Fähigkeiten
- Auffallendes Atemmuster mit Zwerchfellatmung und Glockenthorax (SMA 1)
- Muskelzucken (Faszikulationen, besonders Zungenfaszikulationen)
- Nachlassende Ausdauer als erstes Symptom einer Muskelschwäche
- Auffälliges Gangbild
- Muskelkrämpfe
- Muskelatrophie

3.3 Spezielle Anamnese

Frage nach:

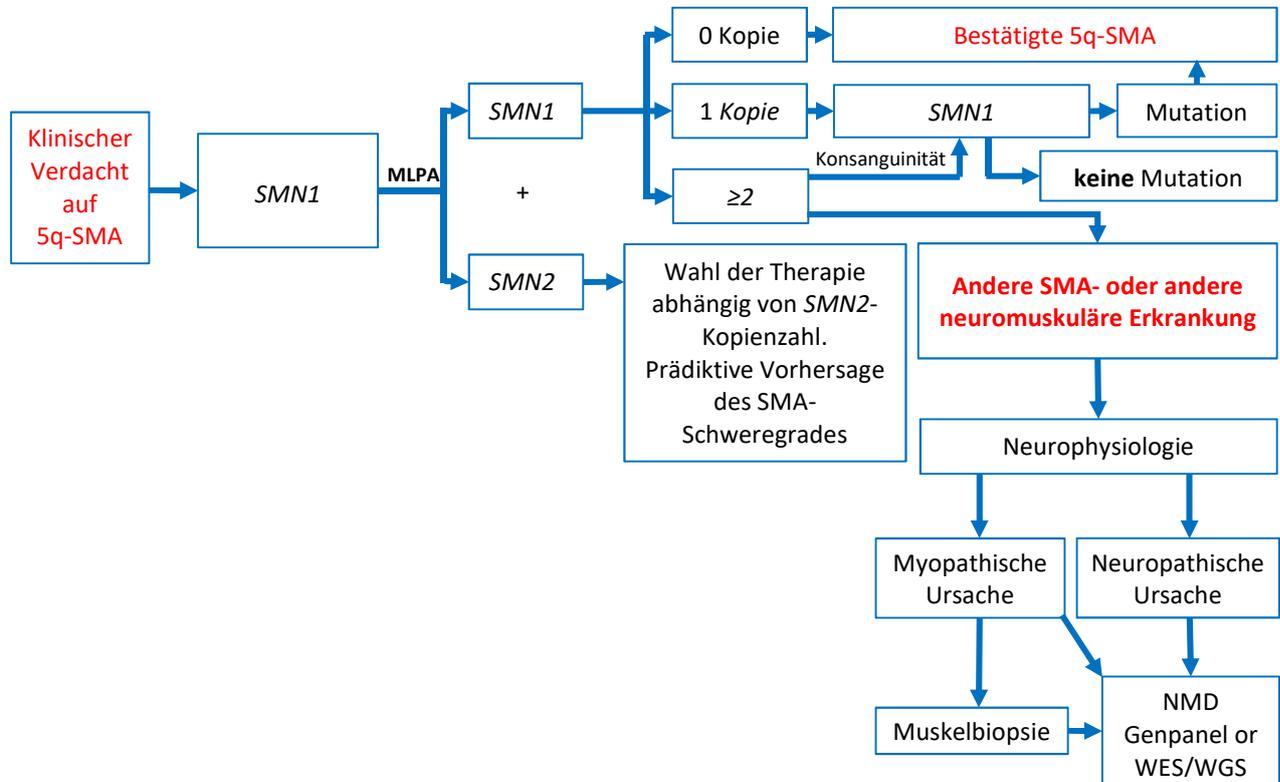
- Veränderung der intrauterinen Kindsbewegungen
- Verlust von motorischen Fertigkeiten
- Auffälliges Gangbild
- Sportlichen Fähigkeiten als Kind
- Häufigem Stolpern beim Rennen (proximale Schwäche?)
- Schwierigkeiten beim Treppensteigen, beim Aufstehen aus dem tiefen Sessel oder aus der Hocke (proximale Schwäche?)

3.4 Genetische Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer 5q-SMA muss umgehend eine molekulargenetische Diagnostik veranlasst werden.

3.4.1 Diagnosesicherung bei Patienten

Flussdiagramm bei Verdacht auf 5q-SMA



Molekulargenetische Testung der *SMN1* und *SMN2* Kopienzahl

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer 5q-SMA sollte zunächst eine Bestimmung der *SMN1* und *SMN2* Kopienzahl durchgeführt werden. Aufgrund der Therapie-Relevanz des Ergebnisses sollte der Zeitraum zwischen Probeneingang und Befundmitteilung idealerweise einige Arbeitstage betragen.

- Die exakte Bestimmung der *SMN1* und *SMN2* Kopienzahl (Exon 7 und 8) erfolgt mittels quantitativer Verfahren; Goldstandard ist derzeit die *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA).
- Diese Untersuchung erlaubt einerseits die molekulargenetische Diagnostik der 5q-SMA und andererseits die genaue Bestimmung der *SMN2* Kopienzahl.
- Biallelische Mutationen im *SMN1* Gen (homozygote Deletionen von Exon 7 und 8 oder nur Exon 7) oder Compound-Heterozygotie im *SMN1* bestätigen eine 5q-SMA
- Bei Vorliegen einer einzigen *SMN1* Kopie wird eine *SMN1* Punktmutationsanalyse im ersten Schritt mittels Sangersequenzierung (ENST00000380707; NM_000344.4) erforderlich. Die Sequenzanalyse und ihre Interpretation ist aufgrund der fast

identischen *SMN1*- und *SMN2* Sequenzen eine aufwendige genetische Untersuchung, die durchaus mehrere Wochen dauern kann (17).

- Die Anzahl der *SMN2* Kopien korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung; sie haben jedoch keinen exakten prognostischen Wert. Während 1 bis 2 *SMN2* Kopien sehr stark mit einem schweren SMA Verlauf und 4 *SMN2* Kopien mit einem milden Verlauf korrelieren, sind 3 *SMN2* Kopien bei allen SMA Typen zu finden, vorwiegend jedoch bei SMA 2 und SMA 3a (5, 12, 18).
- Die Anzahl der *SMN2* Kopien ist die Grundlage für die Wahl der möglichen Therapie bzw. Einschluss/Ausschluss in eine Therapie.
- *Next-generation sequencing* (NGS)-basierte Sequenzier-Methoden und *Digital Droplet* PCR sind zur Diagnostik der 5q-SMA bislang nur in Einzelfällen etabliert und zur Anwendung bedarf es der besonderen Expertise mit der Diagnostik der 5q-SMA.
- Ein PCR-basiertes Verfahren zum Nachweis der Deletion von Exon 7 des *SMN1* Gens kann situationsbedingt (z.B. im Rahmen einer Pränataldiagnostik) für eine schnelle Diagnose zum Einsatz kommen, ersetzt aber die exakte Quantifizierung der *SMN1* und *SMN2* Kopien nicht. Der Ausschluss einer Deletion des *SMN1* Gens erlaubt in diesem Fall nicht den Ausschluss einer 5q-SMA.
- Homozygote Deletionen von *SMN2* sind nicht mit der klinischen Symptomatik einer 5q-SMA verbunden; sie kommen in 3-5% der allgemeinen Bevölkerung vor.
- Das Fehlen von *SMN1* und *SMN2* ist sehr früh embryonal lethal.

3.4.2 Neugeborenen-Screening

- Das Neugeborenen-Screening wird nach Zustimmung der Eltern zum genetischen SMA-Screening aus der gleichen Filterkarte durchgeführt, aus der auch andere Screeninguntersuchungen erfolgen.
- Gescreent wird auf eine homozygote Deletion im Exon 7 des *SMN1*-Gens. Ein unauffälliges Ergebnis beim Neugeborenen-Screening schließt deshalb das Vorliegen einer 5q-SMA nicht gänzlich aus, da Compound-Heterozygotie für die Deletion und eine Punktmutation im *SMN1* Gen (ca. 4%) vorliegen könnte, die aus methodischen Gründen, mit der angewandten Technik, nicht erkannt werden kann.
- Bei Detektion einer homozygoten Deletion im *SMN1* Gen im Rahmen des Neugeborenen-Screening wird innerhalb kürzester Zeit der Kontakt zwischen der Familie und dem nächstgelegenen Behandlungszentrum hergestellt und die Familie kurzfristig zur Information über die Erkrankung und zur Abnahme einer Bestätigungsdiagnostik einbestellt.
- Die Bestätigungsdiagnostik wird zusammen mit der Bestimmung der *SMN2*-Kopienzahl durchgeführt.
- Nach Erhalt der Kopienzahl wird zeitnah zusammen mit der Familie das weitere Vorgehen festgelegt.
- Kinder mit 2 und 3 *SMN2*-Kopien werden möglichst innerhalb weniger Tage einer kausal orientierten Therapie zugeführt.
- Bei Kindern mit < 2 *SMN2*-Kopien wird im Konsens mit den Eltern in Abhängigkeit vom klinischen Zustand entschieden, ob eine kausal orientierte Therapie begonnen wird oder primär ein palliativer Weg gewählt wird.
- Bei Kindern mit 4 *SMN2*-Kopien erscheint ein Therapiebeginn innerhalb der ersten 6 Monate sinnvoll zu sein, alternativ kann ein konservatives Vorgehen unter strikter Überwachung diskutiert werden (monatliche Vorstellungen in den ersten 6 Monaten, anschließend alle 3 Monate) (19).

- Werden im Rahmen des Neugeborenen-Screenings Kinder mit homozygoter Deletion und hoher *SMN2* Kopienzahl identifiziert, sollte im Rahmen der Familienanamnese mit den Eltern eine Untersuchung älterer Geschwister auf Vorliegen milder SMA-Symptome in Hinblick auf eine mögliche Therapie diskutiert werden (19)
- In seltenen Fällen (<0,5%) werden auch Neugeborene mit homozygoten *SMN1* Deletionen detektiert, die ansonsten lebenslang asymptomatisch aufgrund von anderen SMA schützenden Genen bleiben würden (20, 21).
- Ein Tracking der im Screening detektierten Kinder ist unbedingt anzustreben, damit sichergestellt wird, dass die Kinder rechtzeitig einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

3.4.3 Vorgehen bei molekulargenetisch gesicherter Diagnose 5q-SMA

- Genetische Beratung der Eltern/ des Patienten gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) durch Fachärzte/innen für Humangenetik bzw. Ärztinnen und Ärzte mit der Qualifikation „Fachgebundene Genetische Beratung“
- Anbindung des Patienten in entsprechende Therapie-Programme der neuropädiatrischen/neurologischen Fachkliniken.
- Angebot der genetischen Testung der Eltern, die gemäß dem autosomal-rezessiven Erbgang mit hoher Wahrscheinlichkeit Anlageträger sind.

Ausnahmen:

- Bei ca. 2% der Patienten ist eine Neumutation Ursache für die Deletion des *SMN1*-Gens (22).
- Bei 3-4% liegen 2 oder mehrere *SMN1* Kopien auf einem Chromosom und keine *SMN1* Kopie auf dem anderen Chromosom 5, was zu einem negativen Ergebnis in der Untersuchung bezüglich einer Anlageträgerschaft führen kann.
- Für die Eltern eines SMA-Patienten besteht in jeder weiteren Schwangerschaft eine bis zu 25%-ige Wiederholungswahrscheinlichkeit für ein weiteres, in ähnlicher Weise betroffenes Kind.
- Angebot zu den Möglichkeiten einer Pränataldiagnostik an die Eltern sowie Informationen zum Angebot einer Präimplantationsdiagnostik bei weiteren Schwangerschaften
- Im Rahmen von humangenetischen Beratungen weiterer Familienangehöriger sind weitere genetische Testungen auf Vorliegen einer Anlageträgerschaft, ebenso Testung von Partnern möglich. Eine falsch-negative Einordnung von Anlageträgern ergibt sich wenn zwei *SMN1* Kopien auf einem Chromosom liegen (s.o).
- In seltenen Fällen (~0,5%) werden asymptomatische homozygot *SMN1*-deletierte Personen in SMA-Familien aufgedeckt (23).

3.5 Fakultativ (Differentialdiagnostische Abklärung nur nach negativer molekulargenetischer Testung auf 5q-SMA)

- Erweitertes Labor
- Elektrophysiologische Diagnostik
- Liquoranalytik
- Muskel-/Nerv-/Hautbiopsie

- Bildgebende Diagnostik (Sonographie, MRT)

4 Multidisziplinäres Management

Das multidisziplinäre Management erfordert idealerweise eine SMA-spezifische Expertise im jeweiligen Teilbereich, sollte daher sofern möglich in einem SMA-erfahrenen Zentrum erfolgen. Die Empfehlungen zum *standard of care* sind bereits für den pädiatrischen und Erwachsenenbereich ausführlich publiziert (2, 3).

4.1 Impfungen

Der Impfstatus sollte regelmäßig auch im Erwachsenenalter überprüft werden und Impfungen gemäß STIKO durchgeführt werden. Impfungen gegen Pneumokokken, Pertussis sollten regelmäßig aktualisiert werden, die jährlich jeweils empfohlene Influenza-Impfung und in den ersten beiden Lebensjahren die Prophylaxe von RSV (Palivizumab) durchgeführt werden (2, 3), siehe auch Leitlinien S2 AWMF 048-012 - Überarbeitung 2017/2018 / Version 30.10.2018 Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern.

4.2 Ernährung:

Non-Sitter:

Die Ernährung der Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar (24). Es treten eine Dystrophie und ein Minderwuchs (bei Säuglingen) mitbedingt durch Dysphagie und Saugschwäche sowie die vermehrte Atemarbeit auf. Durch Kau- und Schluckstörungen kann es in der Folge zu Aspirationen, Verlegung der Atemwege und pulmonalen Infektionen kommen. Eine bessere Beurteilung der Dysphagie-Symptomatik durch eine flexible endoskopische Evaluation des Schluckens (FEES) kann erwogen werden. In Kooperation mit dem Fachbereich Gastroenterologie kann die Indikation zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) gestellt werden, um die Ernährung zu gewährleisten und den Aspirationsschutz zu erhöhen. Die Gewichtsentwicklung muss besonders bei Säuglingen und Kleinkinder streng überwacht werden, da bereits eine Gewichtsstagnation ein Hinweis für eine Progression der Erkrankung oder eine nicht ausreichende respiratorische Situation sein kann. Langfristig können Kontrakturen der Kiefergelenke auftreten.

Sitter:

Auch hier können sich Kau- und Schluckstörungen entwickeln (25), die dann zu einer Dystrophie führen. Die Entwicklung einer Adipositas ist bei diesen Patienten ebenso beschrieben.

Walker:

Die Entwicklung einer Adipositas ist bei eingeschränkter Gehfähigkeit beschrieben.

Für alle Typen wird die jährliche Kontrolle der Vitamin D3 Spiegel und ggf. Supplementierung in Hinblick auf die Knochengesundheit empfohlen.

4.3. Metabolische Störungen:

Non-Sitter/Sitter/Walker: Störungen in Fettsäurestoffwechsel (26) und mitochondriale Defekte im Muskel wurden beschrieben (27), so dass eine Fastensituation vermieden werden sollte. Fälle mit der Entwicklung von Hypoglykämien und Ketoazidosen sind bei SMA Patienten beschrieben (28, 29) .

4.4. Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung:

Non-Sitter/Sitter/Walker:

Die aktuellen *standard of care* Richtlinien für SMA empfehlen einen proaktives anstelle eines reaktiven Vorgehens hinsichtlich der Physiotherapie (2). Physiotherapie (Dehnung, Kräftigung, Atemtherapie und Mobilisierung) kombiniert mit einer adäquaten Versorgung mit Hilfsmitteln ist eine der wichtigsten Grundsäulen in der Behandlung. Ziel ist es, dem Patienten unter Einsatz von Hilfsmitteln eine möglichst altersentsprechende Position und eine größtmögliche Teilhabe am Alltag zu ermöglichen (30). Neuromuskuläre und muskuloskeletale Verlaufskontrollen sollten alle sechs bis zwölf Monate durch geschultes Personal erfolgen. Für Non-Sitters werden Hartschalen-Orthesen und regelmäßige Röntgen-Kontrollen zur Cobb-Winkel Messung empfohlen (31).

Der Fokus liegt dabei auf die Überprüfung der Muskelkraft und Gelenkbeweglichkeit, sowie in der Anwendung geeigneter Skalen und Scores zu Erfassung funktioneller Aspekte und Alltagsaktivitäten, um den richtigen Zeitpunkt für eine notwendige Intervention (Beratung und Versorgung zu mobilitätsunterstützenden Hilfsmitteln, Anpassung der medikamentösen Behandlung) bzw. deren Ergebnis zu erfassen und um den Verlauf zu dokumentieren.

4.5. Klinische Funktionstestung

Die klinischen Funktionsprüfungen hängen maßgeblich vom aktuellen motorischen Funktionszustand bzw. vom Phänotyp ab (Tab.3). Es ist zu berücksichtigen, dass die meisten Funktionsscores im Wesentlichen an pädiatrischen SMA-Patienten validiert worden sind. Darüber hinaus gibt es „*ceiling* bzw. *floor*“-Effekte der Scores bei Patienten die entweder nur leicht oder sehr schwer betroffen sind. Dies ist insbesondere bei der Beurteilung von Therapieeffekten zu berücksichtigen. Eine gründliche Anamnese für den Verlauf und detaillierte Beschreibung von motorischen Funktionen ist weiterhin ein wichtiger Bestandteil und kann durch Scores nicht ersetzt werden. Um eine hohe Aussagekraft der Scores zu gewährleisten und die Interrater-Variabilität möglichst gering zu halten, sind eine hohe Rater-Patienten Bindung sowie regelmäßiges Training der Rater anzustreben (Zusammenfassung in Tabelle 1).

Non-Sitter:

Die CHOP INTEND Skala ist für Säuglinge validiert worden, eignet sich auch für Erwachsene „Non-sitter“. Eine kürzlich angepasste Version (CHOP ATEND/ A für Adult) (32) lässt einige für erwachsene Patienten nicht relevante Test-Items (z.B. „Rollen“, Hüftbeugung und Fußhebung etc.) aus.

Sitter:

Für diese Patientengruppe ist die Motorik der oberen Extremität funktionell relevant, daher sind der Revised Upper Limb Module (RULM) sowie die Expanded Hammersmith Functional Motor Scale for SMA (HFMSE) empfohlen (33, 34). Alternativ kann die motorische Funktion mit dem MFM-32 bei Patienten ab 6 Jahren erfasst werden (35).

Walker:

Weniger schwer betroffene gehfähige SMA-Patienten erreichen in den motorischen Funktionsscores häufig gute, teilweise vollständige Punktzahl. Dies ist nicht gleichbedeutend mit prä- oder asymptomatischen Patienten. Die Erfassung der Gehfähigkeit bzw. der Gehstrecke ist von hoher Relevanz (36). Neben dem 6 Minuten-Gehtest (6MWT) hat sich der „*Timed-up and-Go*“ (TuG) als valide herausgestellt (37). Bei erheblicher Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wird der 10 m-Gehtest eingesetzt.

Tabelle 1: Motorische Funktionstestung

| Häufigkeit: mindestens 1x/Jahr, unter medikamentöser Therapie alle 6 Monate | | |
|--|--------------------------|---|
| Non-Sitter | Sitter | Walker |
| CHOP-INTEND/ATEND | RULM HFMSE (MFM32) | RULM HFMSE (MFM32) 6MWT (oder 10 m-Gehtest) (TuG) |

4.6 Orthopädie:

Non-Sitter und Sitter:

Die Entwicklung einer Skoliose und einer thorakalen Kyphose ist fast obligat. Die Indikation für ein Korsett oder eine operative Aufrichtung (mit „mitwachsendem“, wachstumslenkendem Stab) muss sorgfältig abgewogen werden. Das Tragen eines Korsetts kann die Entwicklung einer Skoliose verlangsamen, allerdings nicht verhindern (31). Ein Ziel der Versorgung mit einem Korsett ist die Verbesserung der Positionierung und damit Verbesserung der Funktion/Teilhabe, sowie das zeitliche Hinauszögern der operativen Korrektur.

Bei den meisten erwachsenen Patienten mit ausgeprägter neuromyopathischer Skoliose ist bereits eine Spondylodese implantiert, bzw. wurde sich zu einem früheren Zeitpunkt dagegen entschieden und ist dann oft nicht mehr möglich. Die Kontrolle des Implantatmaterials bzw. die Untersuchungsintervalle richten sich dann nach dem Zeitpunkt der Implantation sowie der Art des verwendeten Systems.

Kontrakturen im Bereich der großen Gelenke treten regelhaft auf (Non-sitter und Sitter), ebenso eine Subluxation oder Luxation eines oder beider Hüftgelenke. Diese sollten, wenn möglich konservativ behandelt werden (Physiotherapie). Eine chirurgische Intervention ist bei ausgeprägten Schmerzen, (kontraktur-bedingter) Funktionseinschränkung, sowie Pflege-relevanter Einschränkung zu erwägen.

Walker:

Die Untersuchung der Wirbelsäule und des Gelenkstatus sollten bei jeder Vorstellung erfolgen. Operative Korrekturen sollten nur erfolgen, wenn es zu Schmerzen und zu Bewegungseinschränkungen kommt, die konservativ nicht entsprechend behandelt werden können. Es sollte ein möglicher Gehverlust durch die operative Korrektur sorgfältig mit der Familie/Patient abgewogen werden.

4.7. Pneumologie:**Non-Sitter:**

Eine Hustenstoß-Messung (*peak cough flow/PCF*) sollte als Standarduntersuchung auch bei kleinen Kindern, sobald ausreichende Kooperation vorhanden ist, durchgeführt werden. Eine Polysomnographie sollte in halbjährlichen Abständen durchgeführt werden. Die Atemtherapie, ein konsequentes Sekretmanagement und ein mechanischer Hustenassistent (*Cough Assist*) sind Maßnahmen zur Verbesserung der Ventilation. Ziel einer neuromuskulären Beatmungsbetreuung sollte die rechtzeitige Versorgung mit einer nicht-invasiven nächtlichen Beatmung vor dem Auftreten von klinischen Symptomen (z.B. Appetitminderung, vermehrte respiratorische Infekte, nächtliches Schwitzen, Dystrophie) sein (38).

Bei Erreichen des Erwachsenenalters liegt in aller Regel eine Beatmungsform (nicht-invasiv oder invasiv) vor. Eine ausführliche Untersuchung der Beatmungssituation inkl. nächtlicher Kapnometrie, falls möglich Hustenspitzenstoß bzw. Versorgung mit *Cough-Assist* sollte bei jeder Vorstellung erfolgen. Die Anzahl der pulmonalen Infekte und der Antibiotikaeinsatz sollte dokumentiert werden.

Eine Optimierung der Beatmungsparameter oder eine Eskalation der Beatmungsform muss sorgfältig mit dem behandelnden neuromuskulären Beatmungsspezialisten und ggf. Pneumologen und dem Patienten/ Familie erwogen werden.

Sitter:

Es sollte regelhaft die forcierte Vitalkapazität (FVC) sitzend gemessen werden, außerdem der PEF (*peak expiratory flow*) sowie die Anzahl der pulmonalen Infekte im Intervall.

Eine polysomnographische Untersuchung sollte regelhaft durchgeführt werden (1x/Jahr)

Walker: Regelmäßig sollte nach klinischen Zeichen der nächtlichen Hypoventilation gefragt werden (morgendliche Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit, Dysthymie, Appetit- und Leistungsminderung, vermehrte respiratorische Infekte, nächtliches Schwitzen). Eine vermehrte Atemarbeit kann die Entwicklung einer Dystrophie begünstigen.

Tabelle 2: Lungenfunktionstestung in Abhängigkeit zur aktuellen motorischen Funktion

Non-Sitter

- Nicht-invasive oder invasive Beatmung?
- Gedeihstörung
- Anzahl pulmonaler Infekte inkl. Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalte
- Kontrolle der Beatmungsparameter
- Hustenspitzenstoß (Peak cough flow)

Sitter

Anzahl pulmonaler Infekte inkl. Antibiotikagaben und Krankenhausaufenthalte

- Spirometrie (FVC/PEF, MIP, MEP)
- Hustenspitzenstoß
- Überprüfung der nächtlichen Atemfunktion mit Kapnometrie zur fortlaufenden Messung des CO₂ (z.B. 1x/Jahr)

Walker

- Spirometrie (FVC/PEF, MIP, MEP)
- Hustenspitzenstoß
- Überprüfung der nächtlichen Atemfunktion mit Kapnometrie zur fortlaufenden Messung des CO₂

4.8 Vorausschauende palliative Therapie:

Es ist das Ziel der vorausschauenden palliativen Therapie die Beschwerden des Patienten zu lindern und damit seine Lebensqualität zu erhalten. Viele Aspekte der symptomatischen Behandlung der SMA Patienten überschneiden sich mit den Prinzipien der Palliativmedizin. Die Kontaktaufnahme zu einem Kinder-/Palliativteam bei *Non-Sitter* und ggf. *Sitter* bereits zu einem frühen Zeitpunkt ist ratsam, da ein spezialisiertes (Kinder)-Palliativteam die Versorgung der Patienten koordinieren und beratend unterstützen.

Ziele für die Beratung der Patienten und ihrer Familien sind:

- Erhalt der Lebensqualität: d.h. das Ausmaß der physischen, psychischen sowie sozialen Belastungen einzuschätzen und zu minimieren.
- Beginnt mit Diagnosestellung - unabhängig davon, ob der Patient eine Therapie mit kurativer Zielsetzung erhält.
- Medizinische Fakten, Wertvorstellungen und Hoffnungen der Familie sowie vorhandene Ressourcen sollten in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Beratung zu den Möglichkeiten und Grenzen der nicht invasiven und invasiven Behandlungsoptionen, insbesondere der Ernährungs- und Beatmungstherapie inklusive der Anlage eines Tracheostomas und Einleitung einer invasiven Dauerbeatmung.
- Erarbeitung und Dokumentation der individuellen Behandlungsziele unter Berücksichtigung der klinischen Symptome, der Progressionsrate sowie der psychosozialen Ressourcen und persönlichen Wertvorstellungen der Familien.

4.9. Entwicklung, Sprache und Kommunikation

- Entwicklungsstörungen können insb. bei Non-Sittern und Sittern aufgrund eingeschränkter Interaktionsmöglichkeiten auftreten
- Bei insgesamt verbesserter Überlebensprognose kommt eine differenzierten diagnostischen Mitbeurteilung der kognitiven und sprachlichen Entwicklung zur Therapie- und Förderplanung eine zunehmende Bedeutung zu
- Bei schwerer betroffenen Kleinkindern kann darüber hinaus Logopädie sinnvoll sein, bei etwas älteren Kindern und auch Erwachsenen Ergotherapie.
- Bei schwerst betroffenen Patienten muss über den Einsatz elektronischer Kommunikationsmethoden nachgedacht werden und diese evtl. verordnet werden

4.10 Psychosoziale Begleitung und Betreuung

- Es ist davon auszugehen, dass die Bewältigung von Entwicklungsaufgaben für Patienten mit SMA aller Formen und ihre Angehörigen besonders herausfordernd bzw. erschwert ist.
- Eine pro-aktive psychosoziale Begleitung wird daher empfohlen, um bei der Entstehung von Belastungssituationen frühzeitig intervenieren zu können.

4.11. Sozialrechtliche Beratung

- Die Versorgung von Menschen SMA, v.a. im Kleinkind- und Schulalter stellt Familien auch finanziell vor große Herausforderungen. Eine wiederkehrende sozialrechtliche Beratung wird daher empfohlen, um die Unterstützungsangebote regelmäßig zu evaluieren und ggf. zu optimieren.

4.12 Gewährleistung und Unterstützung der Teilhabe

- Die soziale Teilhabe ist bei Patienten mit SMA, insb. bei schwererer Verlaufsform oftmals eingeschränkt. Behandelnde Zentren können einen wichtigen Beitrag leisten, indem sie bspw. betreuende Einrichtungen (Kindergarten, Schule u.ä.) über das Krankheitsbild und die für den Alltag bedeutsamen Aspekte informieren.

5. Medikamentöse Therapie:

5.1 Antisense Oligonukleotide – Nusinersen

- Seit Juni 2017 zugelassene Therapie ohne Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorische Funktion.
- Blockiert intronischen splice silencer in Intron 7 der *SMN2* pre-mRNA, so dass Exon 7 in der *SMN2* mRNA vermehrt enthalten ist und mehr SMN Protein produziert wird.
- Verabreichung: wiederholte intrathekale Injektion (vier Aufsättigungsdosen innerhalb der ersten zwei Monate, danach in 4-monatigen Intervallen).
- Die intrathekale Applikation sollte in einem neuromuskulären Zentrum mit Expertise in der Behandlung von SMA-Patienten durchgeführt werden:
 1. um Patienten mit respiratorischer Insuffizienz sicher behandeln zu können.

2. Die Ärzte sollten in der Durchführung einer Lumbalpunktion auch unter schwierigen Bedingungen erfahren sein.
- Die wiederholte intrathekale Applikation von Nusinersen kann eine technische Herausforderung sein (39).
 - Eine systemische Analgosedierung ist bei pädiatrischen Patienten in der Mehrzahl erforderlich, bei erwachsenen Patienten in aller Regel nicht notwendig. Eine lokale Infiltrationsanästhesie an der geplanten Punktionsstelle ist in Einzelfällen zu erwägen (40).
 - Eine Computertomografie (CT) zur Planung und/oder Durchführung der Lumbalpunktion ist nur bei Patienten mit schwierigen anatomischen Situationen (Spondylodese, ausgeprägte Skoliose) erforderlich. Eine Magnetresonanztomografie (MRT) ist bei vielen Patienten wegen implantierter Metalle nicht möglich. In Ausnahmen könnten Applikationstechniken, z.B. mit Port-Systemen eine Alternative sei (off-label) (41).
 - Kontrollierte klinische Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion, der Erfolg hängt nach den bisherigen Erkenntnissen vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab (42, 43).
 - Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich (44).
 - Die Datenlage für Adoleszente und Erwachsene ist limitiert (45). Eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion über die Erwartung einer Erkrankungsstabilisierung ist möglich (46). Das Patientenalter bei erwachsenen Patienten bei Therapiebeginn ist hierbei kein relevanter prognostischer Faktor.

5.2 SMN1 Gensatztherapie - Onasemnogene Apeparvovec Seit Juni 2020 in Europa bedingte Zulassung der Gensatztherapie Onasemnogen abeparvovec für Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation des *SMN1* Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA 1 unabhängig von der Kopienzahl des *SMN2* Gens, oder bei SMA-Patienten mit einer Mutation des *SMN1* Gens mit bis zu 3 *SMN2* Kopien unabhängig vom SMA Typ verabreicht werden. Eine Beschränkung von Alter und/oder Gewicht wurde bisher nicht festgelegt.

- In der Fachinformation von Onasemnogen abeparvovec ist ein Warnhinweis über fehlende Daten zu Obergrenze Alter (>2 J.) und Gewicht (>13,5 kg) gegeben.
- Onasemnogen abeparvovec ist ein adeno-assoziiertes virales Vektor, der eine funktionstüchtige Kopie des humanen *SMN1* Gens (scAAV9-SMN) mit einem ubiquitär exprimierenden β -Aktin-Promotor enthält.
- Das scAAV9 wird nicht ins menschliche Genom integriert. In nicht-teilenden Zellen (z.B. Neuronen) sollten lebenslang das Virus exprimieren, in sich-teilenden Zellen wird die Vektor-Anzahl mit jeder Zellteilung reduziert.
- Das Genkonstrukt wird nach intravenöser Gabe über den Blutstrom verteilt und kann in den ersten sechs Lebensmonaten, die noch unreife Blut-Hirn-Schranke überwinden. Danach werden nur geringere Mengen ins ZNS gelangen, wie Studien an Primaten gezeigt haben (47, 48). Eine frühe Therapie scheint daher empfehlenswert.
- Onasemnogene Apeparvovec ist nur bei AAV9-negativen Personen bzw. bei Antikörper-Konzentration <1:50 wirksam. Eine AAV9-Antikörperbestimmung ist vor Therapiebeginn erforderlich.

- Verabreichung: Die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) hat u. a. unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. Handlungsempfehlungen veröffentlicht (49).
- Kontrollierten klinischen Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion. Der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen Erkenntnissen vom Zeitpunkt der Behandlung und vom Krankheitsstadium ab (47). Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich (50).
- Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA sollte in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen und Verlaufsdokumentation erfolgen.

5.3 RG7916 Risdiplam

RG7916 ist ein „SMA small molecule“, ein systemisch wirksamer oraler Splicing Enhancer, der durch Modulierung des *SMN2* Spleißens die Expression des funktionellen SMN Proteins erhöht. Zurzeit laufen vier klinische Studien zu RG7916: SUNFISH (SMA 2 und SMA 3), FIREFISH (SMA 1) und JEWELFISH (vorbehandelte Patienten mit SMA 2 und SMA 3). und RAINBOWFISH bei präsymptomatischen Patienten

In den oben genannten Studien zeigte Risdiplam einen bedeutsamen klinischen Nutzen bei infantiler SMA, geringer ausgeprägt bei later-onset SMA (51, 52).

Risdiplam erhielt die Orphan Designation (EU/3/19/2145) und PRIME Status für SMA, im November 2019 akzeptierte die FDA die „New Drug Application“ (NDA), basierend auf den Daten der klinischen Studien. Am 13. August 2020 wurde Risdiplam unter dem Handelsnamen Evrysdi von der FDA für alle SMA-Patienten zugelassen. Aktuell wird weltweit bis zur Zulassung ein Compassionate Use Programm (CUP) für SMA 1 Patienten angeboten, sofern sich keine Änderungen in der Nutzen/Risikoeinschätzung ergeben. Ein Härtefallprogramm für SMA 2 Patienten wurde vom BfArM im August 2020 genehmigt.

5.4. Kombinationstherapien: SMN-abhängige Therapien

Bislang liegen keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien vor.

In der USA werden allerdings bereits zahlreiche Patienten, die Onasemnogen abeparvovec entweder im Rahmen der klinischen Studien oder auch kommerziell erhalten haben, weiter mit Nusinersen behandelt; hier bleibt mangels einer klinischen Studie anhand von Real-World Daten abzuwarten, ob eine Kombination der beiden Therapien einen Behandlungsvorteil oder -Nachteil darstellt.

Eine Kombination von Risdiplam und Nusinersen erscheint bei ähnlichem Wirkmechanismus beider Substanzen (Splicing Enhancement zur vermehrten Expression von SMN2 Protein) für das ZNS nicht sinnvoll. Jedoch könnten die restlichen Organe durch Risdiplam positiv in der zellulären Funktion unterstützt werden. Studien gibt es bisher keine.

Eine Kombination aus Onasemnogen abeparvovec und Risdiplam kann derzeit nicht beurteilt werden.

5.4.1. Kombinationstherapien: SMN-abhängige mit SMN-unabhängigen Therapien

Eine Kombination von SMN-abhängigen und SMN-unabhängigen Therapien könnten bei schweren Krankheitsverläufen oder fortgeschrittenen Erkrankungen zum Einsatz kommen. Hier gibt es vielversprechende Forschungsansätze u.a. mit:

- Reldesemtiv (CK-2127107) – Muskel-Troponin-Aktivator
- SRK-015 - Myostatin Inhibitor
- Pyridostigmin – Acetylcholinesterase Inhibitor

Für all diese Ansätze gibt es allerdings bisher keine klare Evidenz.

6. Register

Die Dokumentation der Behandlungsdaten der Patienten in einem nationalen Register ist gerade bei den neuen medikamentösen Behandlungsoptionen unerlässlich. In Deutschland steht aktuell das SMARtCare Register für Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und Behandlung mit Nusinersen und seit kurzem auch mit Onasemnogene Apeparvovec zur Verfügung (53).

7 Finanzierung der Leitlinie

Keine

8 Methodik der Leitlinienentwicklung

8.1 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung der einschlägigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Cochrane Library, DIMDI-Recherche.

Literatur:

1. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5-6):423-8.
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-15.
3. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):197-207.
4. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-15.
5. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020.
6. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. 25 years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next? *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020;21:X-X.
7. Groen EJM, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(4):214-24.
8. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1860(3):299-315.

9. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013;19(1):40-50.
10. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatric neurology*. 2020;109:12-9.
11. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*. 2007;22(8):1027-49.
12. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmuller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet*. 2006;119(4):422-8.
13. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forkert R, Wirth B. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet*. 1995;346(8983):1162.
14. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric neurology*. 2015;53(4):293-300.
15. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2017.
16. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2017.
17. Eggermann K, Gläser D, Abicht A, Wirth B. Spinal muscular atrophy (5qSMA): best practice of diagnostics, newborn screening and therapy. *Medizinische Genetik*. 2020;32(3):263.
18. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002;70(2):358-68.
19. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *Journal of neuromuscular diseases*. 2020;7(2):109-17.
20. Oprea GE, Krober S, McWhorter ML, Rossoll W, Muller S, Krawczak M, et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science*. 2008;320(5875):524-7.
21. Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, Swoboda KJ, Lohr H, Bradler C, et al. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet*. 2017;100(2):297-315.
22. Wirth B, Schmidt T, Hahnen E, Rudnik-Schöneborn S, Krawczak M, Müller-Myhsok B, et al. De novo rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation rate, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1997;61(5):1102-11.
23. Wirth B, Mendoza-Ferreira N, Torres-Benito L. Chapter 12 - Spinal Muscular Atrophy Disease Modifiers. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-P, editors. *Spinal Muscular Atrophy*: Academic Press; 2017. p. 191-210.
24. Moore GE, Lindenmayer AW, McConchie GA, Ryan MM, Davidson ZE. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2016;26(7):395-404.
25. Sproule DM, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, Shen W, et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2009;19(6):391-6.
26. Crawford TO, Sladky JT, Hurko O, Besner-Johnston A, Kelley RI. Abnormal fatty acid metabolism in childhood spinal muscular atrophy. *Annals of neurology*. 1999;45(3):337-43.
27. Ripolone M, Ronchi D, Violano R, Vallejo D, Fagiolarini G, Barca E, et al. Impaired Muscle Mitochondrial Biogenesis and Myogenesis in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA neurology*. 2015;72(6):666-75.

28. Davis RH, Miller EA, Zhang RZ, Swoboda KJ. Responses to Fasting and Glucose Loading in a Cohort of Well Children with Spinal Muscular Atrophy Type II. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(6):1362-8.e1.
29. Berti B, Onesimo R, Leone D, Palermo C, Giorgio V, Buonsenso D, et al. Hypoglycaemia in patients with type 1 SMA: an underdiagnosed problem? *Archives of disease in childhood*. 2019.
30. Dunaway S, Montes J, O'Hagen J, Sproule DM, Vivo DC, Kaufmann P. Independent mobility after early introduction of a power wheelchair in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*. 2013;28(5):576-82.
31. Catteruccia M, Vuillerot C, Vaugier I, Leclair D, Azzi V, Viollet L, et al. Orthopedic Management of Scoliosis by Garches Brace and Spinal Fusion in SMA Type 2 Children. *Journal of neuromuscular diseases*. 2015;2(4):453-62.
32. Kichula E, Duong T, Glanzman A, Pasternak A, Darras B, Finkel R, et al. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) Feasibility for Individuals with Severe Spinal Muscular Atrophy II (S46.004). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement):S46.004.
33. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol*. 2011;26(12):1499-507.
34. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017;55(6):869-74.
35. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(8):1555-61.
36. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2016;54(5):836-42.
37. Dunaway S, Montes J, Garber CE, Carr B, Kramer SS, Kamil-Rosenberg S, et al. Performance of the timed "up & go" test in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2014;50(2):273-7.
38. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67 Suppl 1:i1-40.
39. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Monninghoff C, et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418803246.
40. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, Walter MC, Weiler M, Gunther R, et al. [Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2019;87(12):703-10.
41. Strauss KA, Carson VJ, Brigatti KW, Young M, Robinson DL, Hendrickson C, et al. Preliminary Safety and Tolerability of a Novel Subcutaneous Intrathecal Catheter System for Repeated Outpatient Dosing of Nusinersen to Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(10):e610-e7.
42. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-32.
43. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35.
44. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2019;29(11):842-56.

45. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *Journal of neuromuscular diseases*. 2019;6(4):453-65.
46. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2020;19(4):317-25.
47. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-22.
48. Bevan AK, Duque S, Foust KD, Morales PR, Braun L, Schmelzer L, et al. Systemic gene delivery in large species for targeting spinal cord, brain, and peripheral tissues for pediatric disorders. *Mol Ther*. 2011;19(11):1971-80.
49. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, 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):518-29.
50. Mendell JR. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):487.
51. Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Journal of medicinal chemistry*. 2018;61(15):6501-17.
52. Sturm S, Günther A, Jaber B, Jordan P, Al Kotbi N, Parkar N, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(1):181-93.
53. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):18.

Versionsnummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 12/2020

Nächste Überprüfung geplant: 12/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online