

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.

022/030

Klasse:

S2k

## Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter

S2k-Leitlinie

der

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Haubensteinweg 19

87439 Kempten/Allgäu

Deutschland

Fon +40 831 960761-77, Fax +49 831 960761-97

Mail: [info@gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org](mailto:info@gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org)

Internet: [www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org](http://www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org)

Leitlinienbeauftragte der GNP: Prof. Dr. Regina Trollmann, Erlangen

und

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK), Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenscreening (DGNS), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie/Vereinigung für Kinderorthopädie (VKO), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) e.V., Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK), Deutsche

**Patientenorganisation:**

Deutsche Muskelstiftung  
Werner-von-Siemens-Ring 13  
75015 Bretten  
Tel: +49 7252 973663  
Email: [info@muskelstiftung.de](mailto:info@muskelstiftung.de)  
<https://www.deutsche-muskelstiftung.de/>

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Im Moos 4, 79112 Freiburg

Telefon: 07665-9447-0

E-Mail: [info@dgm.org](mailto:info@dgm.org)

Internet: <https://www.dgm.org/>

SMA-Gruppe in der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

<https://www.dgm.org/diagnosegruppe/sma>

**Laienverständliche Informationen**

Die Flyer „Spinale Muskelatrophien“ und „Physiotherapie bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie“ können bei der Bundesgeschäftsstelle der DGM als Printversion angefordert werden und stehen auf der Webseite der DGM zum Download zur Verfügung. Als weitere Informationsquelle veranschaulicht ein SMA-Erklärvideo alle wesentlichen Aspekte dieser seltenen Muskelerkrankung. Es ist unter folgendem Link abrufbar: [https://www.youtube.com/watch?v=VrKHXOMNx\\_0](https://www.youtube.com/watch?v=VrKHXOMNx_0)

Infos zum SMA-Patientenregister und Neugeborenen-Screening sind unter folgendem Link zu finden: <https://www.dgm.org/muskelerkrankungen/spinale-muskelatrophie-sma>

## **Herausgebende**

Federführende Fachgesellschaft:

Gesellschaft für Neuropädiatrie

PD Dr. med Heike Kölbel

Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Haubensteinweg 19

87439 Kempten/Allgäu

Deutschland

Fon +40 831 960761-77, Fax +49 831 960761-97

Mail: [info@gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org](mailto:info@gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org)

Internet: [www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org](http://www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org)

### ***Bitte wie folgt zitieren:***

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und

Erwachsenenalter

V2.1

## **Was gibt es Neues?**

- Aus praktischen Erwägungen schlagen wir eine mehrdimensionale Klassifikation vor. Diese Klassifikation enthält die Angabe des SMA-Typs für alle Patienten, die bereits Symptome hatten, bevor eine Therapie gestartet wurde, die Anzahl der *SMN2*-Kopien sowie den aktuellen motorischen Funktionszustand.
- Im Dezember 2020 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, dass das Neugeborenenscreening auf 5q-spinale Muskelatrophie (5q-SMA) in das erweiterte Neugeborenenscreening (ENS) aufgenommen werden soll. Im Oktober 2021 wurde die 5q-SMA als neue Zielerkrankung in das allgemeine Neugeborenenscreening in Deutschland aufgenommen.
- Mittlerweile gibt es für die Behandlung der 5q-SMA drei medikamentöse krankheitsmodifizierende Therapien (Nusinersen/Spinraza®, Onasemnogen Abeparvovec/Zolgensma® und Risdiplam/Evrysdi®).

### **1. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick**

- Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer 5q-SMA soll umgehend eine molekulargenetische Diagnostik veranlasst werden. Die exakte Bestimmung der *SMN1*- und *SMN2*-Kopienzahl (Exon 7 und 8) soll mittels quantitativer Verfahren erfolgen; Goldstandard ist derzeit die MLPA-Analyse (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).
- Bei Verdacht auf 5q-SMA und Vorliegen einer einzigen *SMN1*-Kopie soll eine Sequenzanalyse des *SMN1*-Gens zum Nachweis/Ausschluss einer pathogenen Sequenzvariante erfolgen. Dabei ist methodisch sicherzustellen, dass es trotz der hohen Homologie zwischen *SMN1*- und *SMN2*-Gen nicht zu einer verminderten Sensitivität des Variantennachweises in *SMN1* kommt, und dass eine eindeutige Zuordnung einer Sequenzvariante zu *SMN1* oder *SMN2* erfolgt.
- Die Bestätigungsdiagnostik bei positivem Neugeborenenscreening soll zusammen mit der Bestimmung der *SMN2*-Kopienzahl aus einer erneut entnommenen Blutprobe durchgeführt werden.

- Bei allen nicht gehfähigen 5q-SMA Patienten, sowie bei allen 5q-SMA Patienten mit Tagessymptomen einer schlafbezogenen Atemstörung soll alle 6 Monate bzgl. der respiratorischen Funktion die Vitalkapazität bestimmt werden, wenn dies untersuchungstechnisch möglich.
- Der Skoliosebehandlung sollte bei 5q-SMA Patienten eine große Bedeutung beigemessen werden. Vor einer definitiven Wirbelsäulenoperation sollte alle 6 Monate klinisch und bei Bedarf auch radiologisch eine Verlaufskontrolle erfolgen.
- Zur rechtzeitigen Erkennung einer Hüftdezentrierung sollte spätestens mit dem dritten Lebensjahr ein erstes Röntgenbild des Beckens in einem auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisierten Zentrum angefertigt und beurteilt werden. Eine Hüftluxation sollte vermieden werden.
- Für alle 5q-SMA Patienten sollte die jährliche Kontrolle der Vitamin-D3-Spiegel und ggf. eine Supplementierung in Hinblick auf die Vermeidung einer Rachitis oder Osteomalazie erfolgen.
- Patienten mit SMA0, SMA1 und SMA2, die keine oder symptomatisch eine neue medikamentöse Therapie erhalten haben, sollen per se als potenziell lebenslimitierend erkrankt betrachtet werden. Bei diesen Patienten soll der Bedarf nach einer allgemeinen oder spezialisierten Palliativversorgung einschließlich einer vorausschauenden Versorgungsplanung regelmäßig evaluiert und ggf. erfüllt werden.
- Bei Diagnosestellung der SMA empfiehlt sich eine kinderkardiologische Untersuchung mit EKG und Echo zum Ausschluss eines angeborenen Herzfehlers (AHF) und ggf. einer Kardiomyopathie.

## **2. Geltungsbereich und Zweck**

### **Zielsetzung und Fragestellung**

Erstellen eines systematischen Leitfadens unter Berücksichtigung des klinischen Phänotyps, des Verlaufsspektrums und -dynamik und der Alltagsbeeinträchtigung als Grundlage für die Diagnostik, der Therapie und der Langzeitbetreuung von Patienten mit einer 5q-spinalen Muskelatrophie (5q-SMA). Information über aktuellen Expertenkonsens und darauf fußende, wertende Empfehlungen für Diagnose und Therapie. Ziel ist es, dadurch eine Verbesserung und Vereinheitlichung der Diagnostik und Versorgung von Patienten mit einer 5q-SMA herbeizuführen und zu fördern.

Um den Lesefluss nicht zu beeinträchtigen, wurde auf das „Gendern“ verzichtet, das generische Maskulinum steht stellvertretend für alle Geschlechtsorientierungen (w/m/d).

### **Versorgungsbereich**

Patienten mit 5q-SMA werden sowohl ambulant als auch stationär, ggf. auch teilstationär versorgt; Prävention und Früherkennung (NeugeborenenScreening) haben einen besonderen Stellenwert in der Versorgung bekommen; die Diagnostik und Therapie werden in erster Linie in von der DGM-zertifizierten neuromuskulären spezialisierten Zentren ambulant, stationär, ggf. teilstationär durch Pädiater mit Schwerpunktbezeichnung Neuropädiatrie und Neurologen durchgeführt.

### **Patientenzielgruppe**

Neugeborene/Säuglinge/Kinder/Jugendliche und Erwachsene mit einer gesicherten 5q-SMA oder mit Beschwerden und Krankheitszeichen, die den Verdacht auf eine 5q-SMA lenken.

### **Adressaten**

Neuropädiater, Kinderärzte, Neurologen und Humangenetiker, Orthopäden, **pädiatrische** Pneumologen, Physiotherapeuten, Palliativmediziner, Sozialmediziner und Patienten und ihre Zugehörigen. Sie dient zur Information für Allgemeinmediziner, Pneumologen, Ergotherapeuten, Atmungstherapeuten, Logopäden, Hilfsmittelversorgeren, Patientenorganisationen, Mitarbeiteren von Schulen und Selbsthilfegruppen.

### **3. Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck .....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Klassifikation der SMA .....</b>	<b>9</b>
<b>6.</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>12</b>
<b>7.</b>	<b>Diagnosesicherung bei Patienten .....</b>	<b>13</b>
<b>7.1</b>	<b>Differentialdiagnostik.....</b>	<b>13</b>
<b>8.</b>	<b>Genetische Diagnostik.....</b>	<b>14</b>
<b>8.1</b>	<b>Neugeborenenscreening .....</b>	<b>16</b>
<b>9.</b>	<b>Klinische Versorgung .....</b>	<b>19</b>
<b>9.1</b>	<b>Medikamentöse Therapie .....</b>	<b>19</b>
<b>9.2</b>	<b>Kausal orientierte Therapie .....</b>	<b>20</b>
<b>9.2.1</b>	<b>Antisense Oligonukleotide – Nusinersen .....</b>	<b>20</b>
<b>9.2.2</b>	<b>SMN Small Molecule – Risdiplam .....</b>	<b>21</b>
<b>9.2.3</b>	<b>SMN Generatztherapie Onasemnogen abeparvovec .....</b>	<b>22</b>
<b>9.3</b>	<b>Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern .....</b>	<b>23</b>
<b>9.4</b>	<b>Wie ist das Vorgehen bei Kindern mit &gt;=4 Kopien? .....</b>	<b>24</b>
<b>9.5</b>	<b>Welche Therapieoptionen gibt es für SMA 0 Babys, die im Neugeborenenscreening mit &lt;/=1 SMN2-Kopien detektiert wurden? .....</b>	<b>25</b>
<b>9.6</b>	<b>Besonderheiten bei der Behandlung von Erwachsenen .....</b>	<b>26</b>
<b>9.6.1</b>	<b>Praktische Anwendung von Nusinersen bei Erwachsenen .....</b>	<b>27</b>
<b>9.6.2</b>	<b>Praktische Anwendung von Risdiplam bei Erwachsenen .....</b>	<b>27</b>
<b>9.7</b>	<b>Schwangerschaft .....</b>	<b>28</b>
<b>9.8</b>	<b>Kombinationstherapien .....</b>	<b>30</b>
<b>9.9</b>	<b>Beendigung der Therapien.....</b>	<b>30</b>
<b>9.10</b>	<b>Register .....</b>	<b>31</b>
<b>10.</b>	<b>Pneumologie.....</b>	<b>32</b>
<b>10.1</b>	<b>Management des chronischen Atemversagens .....</b>	<b>32</b>
<b>10.2</b>	<b>Wann besteht eine Indikation zum Sekretmanagement? .....</b>	<b>33</b>
<b>10.3</b>	<b>Wann besteht eine Indikation zur außerklinischen Beatmung? .....</b>	<b>34</b>
<b>10.4</b>	<b>Wie soll eine außerklinische Beatmung eingestellt werden? .....</b>	<b>35</b>
<b>10.5</b>	<b>Wie sollen Patienten mit Sekretmanagement und/oder außerklinischer Beatmung im Verlauf kontrolliert werden? .....</b>	<b>36</b>
<b>10.6</b>	<b>Was ist beim perioperativen Management zu beachten/wie sollen elektive Operationen vorbereitet werden? .....</b>	<b>36</b>
<b>10.7</b>	<b>Welche Maßnahmen dienen der Prophylaxe bzw. Therapie von Atemwegsinfekten? .....</b>	<b>38</b>
<b>11.</b>	<b>Kardiologie.....</b>	<b>40</b>
<b>12.</b>	<b>Impfungen.....</b>	<b>42</b>
<b>12.1</b>	<b>Standardimpfungen.....</b>	<b>42</b>
<b>12.2</b>	<b>Indikationsimpfungen .....</b>	<b>42</b>
<b>13.</b>	<b>Orthopädie.....</b>	<b>43</b>
<b>13.1</b>	<b>Wirbelsäule – Skoliose .....</b>	<b>43</b>
<b>13.2</b>	<b>Konservative Therapie .....</b>	<b>44</b>
<b>13.3</b>	<b>Operative Therapie.....</b>	<b>46</b>
<b>13.3.1</b>	<b>Indikationen für „Growth-friendly spine implants“ .....</b>	<b>48</b>
<b>13.3.2</b>	<b>Derotationsspondylodese .....</b>	<b>49</b>
<b>13.3.3</b>	<b>Patientenalter .....</b>	<b>49</b>

13.3.4	Proximale Ausschlußkyphose .....	50
13.4	Beckenkippung .....	50
13.5	Extremitäten.....	51
13.5.1	Kontrakturen .....	51
13.5.2	Hüftgelenk .....	52
13.5.3	Frakturen .....	53
13.5.4	Genua valga/vara .....	54
14.	Ernährung .....	54
15.	Knochengesundheit.....	55
16.	Physiotherapie.....	56
16.1	Zielsetzung und Vorgehensweise in der Physiotherapie .....	57
16.2	Atmung/Atemphysiotherapie.....	59
16.3	Klinische Funktionstestungen .....	60
16.4	Hilfsmittel .....	62
16.5	Rehabilitation .....	65
17.	Sozialmedizin .....	67
17.1	ICF und ICF-CY als sozialpädiatrisches und sozialmedizinisches Rahmenkonzept .....	67
17.2	Sozialmedizinische Auswirkungen bei spinaler Muskelatrophie.....	69
18.	Palliativversorgung .....	71
18.1	Ziele und Grundsätze der Palliativversorgung bei spinaler Muskelatrophie .....	71
18.3	Stellenwert neuer medikamentöser Therapien für das Überleben .....	72
18.4	Palliativversorgung im Kindes- und Jugendalter .....	74
18.5	Palliativversorgung im Erwachsenenalter .....	76
18.6	Vorausschauende Behandlungsplanung.....	77
18.7	Behandlung leidvoller Symptome.....	78
18.8	Leitlinienkoordinator und Ansprechpartner .....	81
18.9	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	81
19.	Informationen zu dieser Leitlinie .....	83
19.1	Methodische Grundlagen.....	83
19.2	Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz .....	83
19.3	Strukturierte Konsensfindung.....	83
19.4	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke .....	84
20.	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	85
20.1	Finanzierung der Leitlinie .....	85
20.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenskonflikten .....	85
20.3	Externe Begutachtung und Verabschiedung .....	86
20.5	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	86
21.	Verwendete Abkürzungen .....	88
22.	Referenzen.....	89

## **4. Einleitung**

### **5q-spinale Muskelatrophie**

Bei der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung, die vorwiegend durch die Degeneration der Alpha-Motoneurone im Rückenmark verursacht wird. Sie ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen mit einer Inzidenz von ca. 1:7.000 in Deutschland [1] und 1:10.000 weltweit sowie einer Anlageträgerfrequenz von 1:40 in Deutschland und 1:50 weltweit [2].

Die 5q-SMA ist in mehr als 95 % der Fälle durch biallelische Deletionen/Genkonversionen des *SMN1*-Gens bedingt. Dieses Gen kodiert für das *survival motor neuron* (SMN) Protein. Menschen besitzen als spezifische Besonderheit eine zweite, fast identische Kopie des Gens, genannt *SMN2*, welche sich von *SMN1* lediglich durch den Austausch von fünf Basen unterscheidet. Einer dieser Austausche führt zu einem geänderten Spleißen des *SMN2* und damit zu einer gegenüber *SMN1* deutlich reduzierten Produktion eines ansonsten voll funktionsfähigen SMN-Proteins [2].

Das SMN-Protein wird ubiquitär exprimiert und ist an einer Vielzahl von zellulären Prozessen (RNA-Biogenese und -Spleißprozess, Translation, Transkription, Apoptose, Endozytose, Reparatur von DNA-Schäden, etc.) beteiligt [2-5]. Besonders wichtig und in ausreichender Menge ist es für die Entwicklung des peripheren Nervensystems in den letzten Schwangerschafts- und den ersten Lebensmonaten. Fehlt das SMN-Protein, kommt es unter anderem zu einem raschen Untergang von Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm und konsekutiv zu Muskelatrophien und schlaffen motorischen Paresen. Bei den schwerverlaufenden Formen SMA 0 und non-Sitzen/SMA 1 kommt es zu möglichen zusätzlichen Organbeteiligung (Lunge, Darm, Herz, Milz, Leber, Pankreas, Knochen, Gehirn, Nieren, Immunsystem, Gefäße) [6, 7].

Betroffene zeigen eine proximal betonte Muskelschwäche und im Verlauf eine Muskelatrophie mit initialem Schwerpunkt in den unteren Extremitäten.

## **5. Klassifikation der SMA**

Die Klassifikation der SMA war bisher weitestgehend am natürlichen Erkrankungsverlauf orientiert. 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 [8]. Durch die neuen, verlaufsmodifizierenden Therapien kann der natürliche Erkrankungsverlauf maßgeblich verändert werden und daraus ergibt sich der Bedarf, die phänotypischen Kategorien anzupassen.

Die bisherige Klassifikation gibt keine Auskunft über die aktuellen motorischen Fähigkeiten, der jedoch bei bestimmten klinischen Entscheidungsfindungen mitunter eine höhere Relevanz haben kann als der natürliche Erkrankungsverlauf gemäß der alten Klassifikation.

Ein präsymptomatischer Patient ist ein Patient mit fehlenden bzw. noch nicht manifestierten klinischen Symptomen einer 5q-SMA. Die Mehrzahl dieser Patienten werden unbehandelt sichere Symptome einer SMA, wie z.B. proximale Muskelschwäche, Zungenfaszikulieren, Tremor entwickeln. Bei den behandelten Patienten ist dies aktuell noch unklar, da Langzeitdaten fehlen. Bei präsymptomatischen Patienten bietet die Angabe der *SMN2*-Kopienzahl einen Anhalt über den zu erwartenden Phänotyp. Daher wird aus praktischen Erwägungen eine mehrdimensionale Klassifikation vorgeschlagen, die es ermöglicht, diesen Aspekten gerecht zu werden.

Diese Klassifikation enthält die Angabe des SMA-Typs für alle Patienten, die bereits Symptome hatten, bevor eine Therapie gestartet wurde, die Anzahl der *SMN2*-Kopien sowie den aktuellen motorischen Funktionszustand, Beispiel: SMA 3, 4 *SMN2*-Kopien, sitter.

Die präsymptomatischen Patienten werden mit dem Präfix „prä-“ bezeichnet und eine Typenbezeichnung entfällt: z.B. prä-SMA, 4 *SMN2* Kopien, (walker). Auf die Angabe des aktuellen motorischen Funktionszustandes kann bei präsymptomatischen Patienten im ersten Lebensjahr verzichtet werden, da dieser entwicklungsbedingt noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Falls ein präsymptomatischer Patient klassische Symptome einer SMA entwickelt, sollte ab diesem Zeitpunkt das Präfix „prä-“ gestrichen werden. Eine Zuordnung zu den klassischen SMA-Typen sollte nicht erfolgen, da die damit verbundenen prognostischen Zuordnungen in diesen Fällen nicht getroffen werden können. Hier müssen noch weitere Real-World-Daten zum Verlauf dieser Patienten gesammelt werden.

Abbildung 1: Neue mehrdimensionale Klassifikation

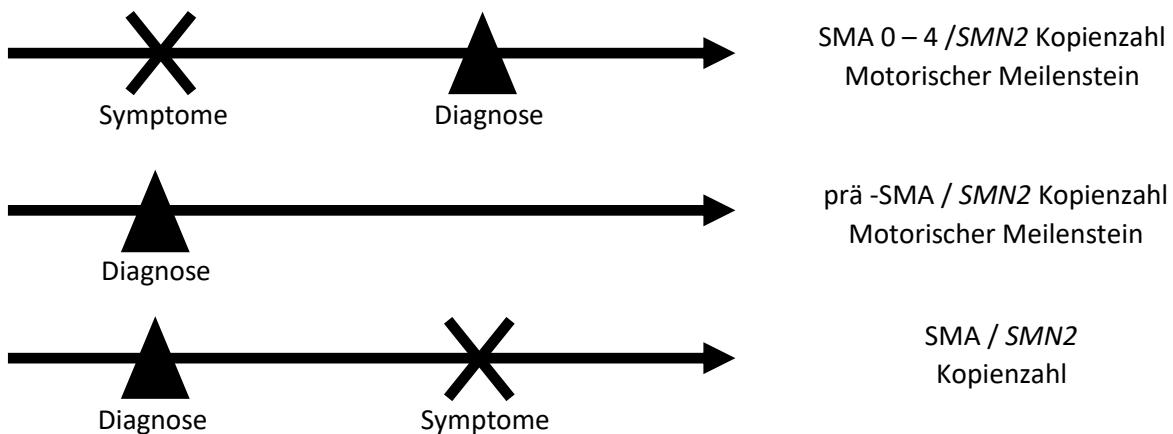


Abb1: Schematische Darstellung der neuen empfohlenen mehrdimensionalen 5q-SMA Klassifikation mit Hilfe eines Zeitstrahls

## Bisherige Klassifikation nach natürlichem Erkrankungsverlauf (natural history)

**Tabelle 1:** Überblick über die verschiedenen SMA-Typen

SMA / 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.	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	Muskelschwäche mit Betonung in den unteren Extremitäten, die Gesichtsmuskulatur ist weitgehend ausgespart.	
	1c	Nach der Neonatalzeit, eine Kopfkontrolle wird erreicht, einige Kinder können mit Unterstützung sitzen	Zungenfaszikulationen, Tremor und respiratorische Insuffizienz mit paradoxer Atmung	
2 Chronisch Infantile SMA; intermediäre SMA  #253550		Erkrankungsbeginn nach dem 6. Lebensmonat bis zum 15. Lebensmonat	Das freie Sitzen wird erlernt, Gehen ohne Hilfe ist nicht möglich. Verzögerte motorische Entwicklung, schlechtes Gedeihen, feinschlägiger Handtremor, schwacher Hustenstoß, im Verlauf Gelenkkontrakturen und Skoliose	Die Überlebensrate liegt zehn Jahre nach 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

**Tabelle 2:** Definition der motorischen Entwicklung bei 5q-SMA Patienten

Motorische Entwicklung	Definition
Non-Sitter	Kein freies Sitzen, kaum Kopfkontrolle
Sitter	Freies Sitzen, Gehen ohne Hilfe ist nicht möglich
Walker	Freies Gehen (10m ohne Hilfsmittel)

## 6. Diagnostik

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

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

### Obligat:

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Molekulargenetische Diagnostik

### Mögliche erste Beschwerden

- **Frühe Zeichen: ausbleibende oder verzögerte motorische Entwicklung**
- Muskuläre Hypotonie („floppy infant“)
- Proximal betonte Muskelschwäche
- Verlust motorischer Fähigkeiten
- Auffallendes Atemmuster mit paradoxer Atmung - Zwerchfellatmung und Glockenthorax (SMA1)
- „Muskelzucken“ (= Faszikulationen, besonders Zungenfaszikulationen)
- Nachlassende Ausdauer als erstes Symptom einer Muskelschwäche
- Auffälliges Gangbild
- Muskelkrämpfe
- Muskelatrophie

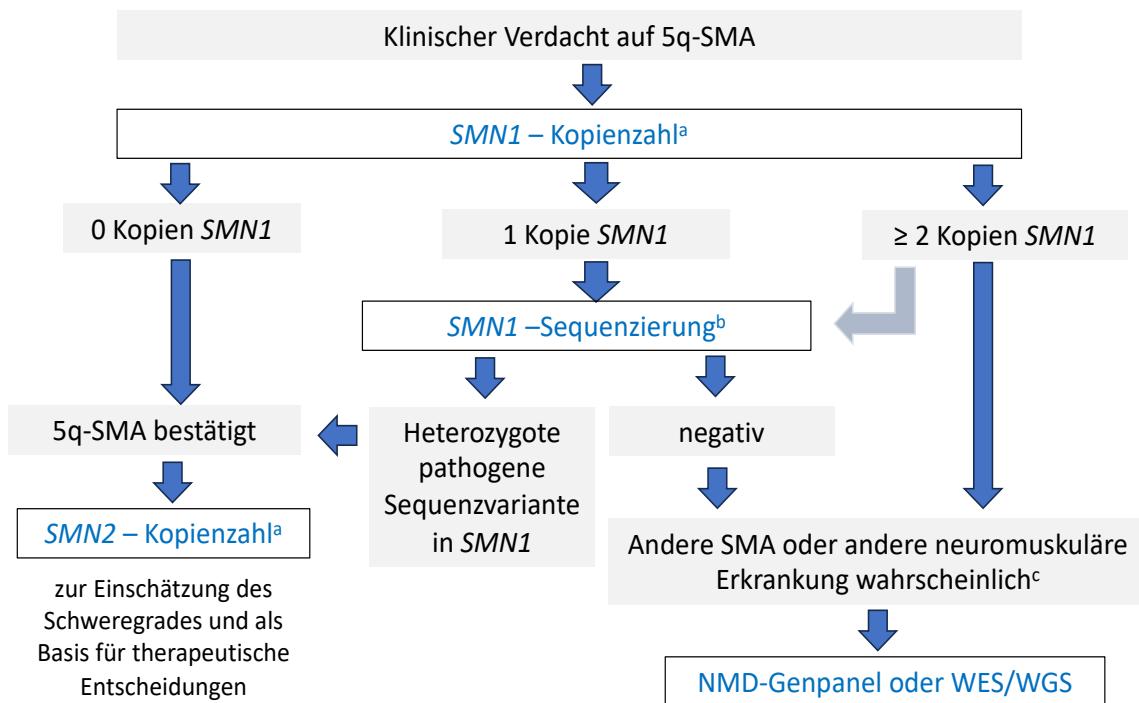
### Spezielle Anamnese:

- Veränderung der intrauterinen Kindsbewegungen

- schwaches Schreien, Trinkschwäche
- Verlust von motorischen Fertigkeiten
- Auffälliges Gangbild
- Sportliche Fähigkeiten als Kind (im Vergleich zu Gleichaltrigen)
- Häufiges Stolpern beim Rennen (proximale Schwäche?)
- Schwierigkeiten beim Treppensteigen, beim Aufstehen aus dem tiefen Sessel oder aus der Hocke (proximale Schwäche?)

## 7. Diagnosesicherung bei Patienten

Flussdiagramm bei Verdacht auf 5q-SMA (Abb2.)



### 7.1 Differentialdiagnostik

Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnose beträgt durchschnittlich 3,6 Monate bei SMA 1 und 14,3 Monate bei SMA 2 sowie 43,6 Monate bei SMA 3 [9]. Dieser Zeitraum ist für eine behandelbare Erkrankung zu lang. Deshalb ist eine differentialdiagnostische Abklärung erst **nach** negativer molekulargenetischer Testung auf 5q-SMA sinnvoll:

- Erweitertes Labor
- Elektrophysiologische Diagnostik
- Liquoranalyse
- Muskel-/Nerv-/Hautbiopsie
- Bildgebende Diagnostik (Sonographie, MRT)

## 8. Genetische Diagnostik

Bei etwa 96% der 5q-SMA Patienten ist eine homozygote Deletion der Exons 7 und 8 oder nur des Exons 7 des Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) Gens auf Chromosom 5q13.2 nachzuweisen. Die Ursache hierfür sind Deletionen in *SMN1* oder Genkonversionen von *SMN1* zu *SMN2*. Bei ca. 4% der 5q-SMA Patienten liegt eine Compound-Heterozygotie vor, wobei die häufige Deletion/Genkonversion auf einem Allel und eine kleinere pathogene *SMN1* Sequenzvariante auf dem zweiten Allel vorkommt. 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 [10].

*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 5, es können jedoch zwischen null und drei Kopien eines oder beider Gene pro Chromosom 5 vorhanden sein, eine Besonderheit, die bei der Anlageträgertestung beachtet werden muss. Betroffenen mit 5q-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. In der Regel gilt, je mehr *SMN2*-Kopien desto milder der Krankheitsverlauf [11].

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

Die exakte Bestimmung der *SMN1*- und *SMN2*-Kopienzahl (Exon 7 und 8) soll mittels quantitativer molekulargenetischer Verfahren erfolgen; Goldstandard ist derzeit die MLPA-Analyse (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Eine homozygote *SMN1*-Deletion der Exons 7 und 8 oder nur des Exons 7 bestätigt eine 5q-SMA und liegt bei etwa 96% aller Patienten vor [12].

## 1. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer 5q-SMA <b>soll</b> umgehend eine molekulargenetische Diagnostik veranlasst werden. Die exakte Bestimmung der <i>SMN1</i> - und <i>SMN2</i> -Kopienzahl (Exon 7 und 8) <b>soll</b> mittels quantitativer Verfahren erfolgen; Goldstandard ist derzeit die MLPA-Analyse (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).	
Konsensstärke: 100% (starker Konsens)	

Next-Generation Sequencing (NGS)-basierte Sequenziermethoden und Digital-Droplet-PCR sind zur Diagnostik der 5q-SMA bislang nur in Einzelfällen etabliert; zur Anwendung bedarf es einer besonderen Expertise in der Diagnostik der 5q-SMA.

Ein PCR-basiertes Verfahren zum Nachweis der homozygoten Deletion von Exon 7 des *SMN1*-Gens kann situationsbedingt (z. B. im Rahmen des Neugeborenenscreenings) für eine schnelle Diagnose zum Einsatz kommen, ersetzt aber die Quantifizierung der *SMN1*- und *SMN2*-Kopienzahl nicht. Der Ausschluss einer homozygoten Deletion des *SMN1*-Gens erlaubt nicht den Ausschluss einer 5q-SMA. Bei Vorliegen einer einzigen *SMN1*-Kopie soll eine Sequenzanalyse im *SMN1*-Gen mittels Sanger-Sequenzierung (ENST00000380707; NM\_000344.4) oder Long-Read-NGS-Sequenzierung erfolgen, bei der sichergestellt ist, dass das *SMN1*-Gen sequenziert und analysiert wird. Die Sequenzanalyse und ihre Interpretation ist aufgrund der fast identischen *SMN1*- und *SMN2*-Sequenzen eine komplexe genetische Untersuchung [13].

Bei Vorliegen von zwei *SMN1*-Kopien können in extrem seltenen Fällen bi-allelische pathogene Sequenzvarianten im *SMN1*-Gen vorliegen, die mittels Sanger-Sequenzierung oder Long-Read-NGS-Sequenzierung detektiert werden können.

Die Anzahl der *SMN2*-Kopien stellt die Grundlage für die Wahl der möglichen Therapie bzw. Einschluss/Ausschluss in eine Therapie dar [14].

Einige Sequenzvarianten im *SMN2*-Gen (c.859G>C und c.835-44A>G), die bei ca. 1% der SMA-Patienten vorkommen, führen zu einem milderden SMA-Phänotyp als aufgrund der *SMN2*-Kopien zu erwarten wäre. Beide Varianten sind protektive *SMN2*-Modifier [10]. Aufgrund unzureichender wissenschaftlicher Daten haben sie derzeit jedoch keine Auswirkung auf die Therapieentscheidungen.

## 2. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bei Verdacht auf 5q-SMA und Vorliegen einer einzigen <i>SMN1</i> Kopie <b>soll</b> eine Sequenzanalyse des <i>SMN1</i> -Gens zum Nachweis/Ausschluss einer pathogenen Sequenzvariante im <i>SMN1</i> -Gens erfolgen. Dabei ist methodisch sicherzustellen, dass es trotz der hohen Homologie zwischen <i>SMN1</i> - und <i>SMN2</i> -Gen nicht zu einer verminderten Sensitivität des Variantennachweises in <i>SMN1</i> kommt und eine eindeutige Zuordnung einer Variante zu <i>SMN1</i> oder <i>SMN2</i> erfolgt.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 8.1 Neugeborenenscreening

Das Neugeborenenscreening auf eine homozygote Deletion im Exon 7 des *SMN1*-Gens wird nach Zustimmung der Eltern zum erweiterten Neugeborenenscreening aus der gleichen Filterkarte durchgeführt, aus der auch andere Screeninguntersuchungen erfolgen.

Bei Detektion einer homozygoten Deletion im *SMN1*-Gen im Rahmen des Neugeborenenscreenings teilt der Laborarzt den Eltern umgehend telefonisch den positiven (auffälligen) Screeningbefund und die Notwendigkeit einer raschen Abklärung des Befundes in einem spezialisierten Behandlungszentrum mit. Für das schnelle Ausfindigmachen eines geeigneten wohnortnahmen Beratungszentrums gibt die Internetseite <https://dgm-behandlungszentren.org/> eine Auskunft.

In diesem Gespräch werden die Eltern über die nächstgelegenen spezialisierten Behandlungszentren informiert und erhalten das Angebot, dass das Labor den Befund an das von ihnen ausgewählte Behandlungszentrum übermittelt. Stimmen die Eltern dem zu, so teilt der Laborarzt den Befund der von den Eltern ausgewählten Einrichtung mit. Die spezialisierte Einrichtung kontaktiert die Eltern für die Vereinbarung eines Termins zur Abklärungsdiagnostik.

Die Bestätigungsdiagnostik soll zusammen mit der Bestimmung der *SMN2*-Kopienzahl aus einer erneut entnommenen Blutprobe durchgeführt werden.

Im Falle eines unauffälligen Ergebnisses beim Neugeborenenscreening ist das Vorliegen einer 5q-SMA nicht gänzlich ausgeschlossen, da nur homozygote Deletionen im *SMN1*-Gen, nicht jedoch compound-heterozygote Veränderungen erfasst werden.

Bei späterem klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer 5q-SMA **soll** daher auch bei unauffälligem Neugeborenenscreening eine molekulargenetische Diagnostik erfolgen, die eine exakte Bestimmung der *SMN1*- und *SMN2*-Kopienzahl sowie eine Sequenzanalyse des *SMN1*-Gens umfassen kann. Es besteht die Möglichkeit einer Compound-Heterozygotie für die Deletion und eine pathogene

Sequenzvariante (ca. 4%), oder sehr selten auch biallelische pathogene Sequenzvarianten im *SMN1*-Gen.

#### **Weiteres Vorgehen bei molekulargenetisch gesicherter Diagnose 5q-SMA, die mittels Neugeborenenscreening detektiert wurde**

Bei gesicherter Diagnose 5q-SMA soll nach Erhalt der *SMN2*-Kopienzahl zeitnah zusammen mit der Familie/Sorgeberechtigten des Neugeborenen das weitere Vorgehen festgelegt werden:

- Kinder mit 2 und 3 *SMN2*-Kopien werden möglichst innerhalb weniger Tage einer kausal orientierten Therapie zugeführt.
- Bei Kindern mit nur 1 *SMN2*-Kopie wird im Konsens mit den Eltern in Abhängigkeit vom klinischen Zustand entschieden, ob eine kausal orientierte Therapie begonnen oder primär ein palliativer Weg gewählt wird.
- Bei Kindern mit 4 *SMN2*-Kopien erscheint ein Therapiebeginn innerhalb der ersten 6 Monate ebenfalls sinnvoll zu sein [15].
- Werden im Rahmen des Neugeborenenscreenings 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.
- In seltenen Fällen (<0,5%) werden auch Neugeborene mit homozygoten *SMN1*-Deletionen detektiert, die trotzdem aufgrund von zusätzlichen genetischen Modifern langfristig asymptomatisch bleiben würden. Eine routinemäßige Analyse der Modifier zum Ausschluss dieses seltenen Falls ist aktuell noch nicht möglich.
- Ein Tracking der im Screening detektierten Kinder ist unbedingt anzustreben, damit sichergestellt wird, dass alle Kinder rechtzeitig einer adäquaten Therapie zugeführt werden können.

Es **soll** eine genetische Beratung der Eltern/des Patienten gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) durch Fachärzte für Humangenetik und der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ bzw. Ärzte mit der Qualifikation „Fachgebundene Genetische Beratung“ angeboten werden.

Eine genetische Beratung umfasst folgende Aspekte:

- die molekulargenetische Testung der Anlageträgerschaft den Eltern angeboten werden,
- auf die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei autosomal-rezessivem Erbgang hingewiesen werden,

- auf die Behandlungs- und Therapiemöglichkeiten hingewiesen werden,
- formalgenetischen Risikopersonen eine genetische Beratung und Testung angeboten werden,
- die Möglichkeit einer Pränataldiagnostik sowie einer Präimplantationsdiagnostik besprochen werden,
- Partnern von Anlageträgern eine Testung auf Anlageträgerschaft mittels MLPA oder anderen quantitativen Methoden angeboten werden.

Zudem sind in der genetischen Beratung die Grenzen der Deletionsanalyse im *SMN1*-Gen zur Abklärung einer Anlageträgerschaft für eine SMA zu berücksichtigen. Im europäischen Bevölkerungsdurchschnitt liegen bei etwa 2% aller Allele 2 oder mehr *SMN1*-Kopien auf einem Chromosom 5 vor, wodurch eine Anlageträgerschaft nicht erkannt wird. Zudem werden pathogene Sequenzvarianten im *SMN1*-Gen, die etwa 2% der pathogenen Allele darstellen, mit einer Deletionsanalyse nicht detektiert [16]. In sehr seltenen Fällen werden asymptomatische Personen mit homozygoter *SMN1*-Deletion in SMA-Familien aufgedeckt.

### 3. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Eltern von Kindern und Erwachsene mit molekulargenetisch bestätigter 5q-SMA <b>soll</b> eine genetische Beratung gemäß Gendiagnostikgesetz §10 angeboten werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 4. Empfehlung

Empfehlung	Bestätigt Stand (2024)
Die Bestätigungsdiagnostik bei positivem NeugeborenenScreening <b>soll</b> zusammen mit der Bestimmung der <i>SMN2</i> -Kopienzahl aus einer erneut entnommenen Blutprobe durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 5. Empfehlung

Empfehlung	Bestätigt Stand (2024)
Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer 5q-SMA <b>soll</b> auch bei unauffälligem NeugeborenenScreening eine molekulargenetische Diagnostik im Hinblick auf eine 5q-SMA erfolgen, die eine exakte Bestimmung der <i>SMN1</i> - und <i>SMN2</i> -Kopienzahl sowie eine Sequenzanalyse des <i>SMN1</i> -Gens umfasst.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 9. Klinische Versorgung

Das multidisziplinäre Management erfordert idealerweise eine SMA-spezifische Expertise im jeweiligen Teilbereich und 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 [17, 18].

### 9.1 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der neuen Behandlungsoptionen hat es ein Bedürfnis gegeben, die zahlreichen Begriffe bei Therapieumstellungen, die im Alltag genutzt werden, zu definieren, um den Umgang mit den Begriffen auch international zu vereinheitlichen. Anbei eine modifizierte Tabelle (Tab3.) aus Proud et al. [19].

**Tabelle 3:** Darstellung der Bezeichnungen der verschiedenen Behandlungsoptionen

Bezeichnung der Behandlung	Definition
<b>Monotherapie</b>	Patienten, die nur mit einer <i>disease modifying therapy</i> (DMT) behandelt werden und keine Dosis eines anderen DMT erhalten haben.
<b>Add-on</b>	Patienten, die mit Onasemnogen abeparvovec* und anschließend mit einer anderen SMN-gerichteten DMT behandelt werden <b>und</b> die Behandlung mit einer anderen DMT weiter <b>durchgeführt</b> wird.
<b>Transiente Add-on Therapie</b>	Patienten, die mit Onasemnogen abeparvovec und anschließend mit einer anderen SMN-gerichteten DMT behandelt wurden <b>und</b> bei denen die Behandlung mit anderen DMT <b>abgesetzt</b> wurde.

<b>Kombinationstherapie mit Onasemnogen abeparvovec</b>	Patienten, die zunächst mit Nusinersen und/oder Risdiplam behandelt wurden und deren Behandlung nach der Gabe von Onasemnogen abeparvovec-Infusion fortgesetzt (oder ergänzt) wird.
<b>“Bridging” zu Onmasenogene abeparvovec</b>	Patient, der Nusinersen oder Risdiplam über einen umschriebenen Zeitraum (Aufdosierungsphase für Nusinersen- oder Risdiplam-Behandlung ≤3 Monate) erhalten hat und dann mit Onasemnogen abeparvovec infundiert wird.
<b>Wechsel zu Onasemnogen abeparvovec</b>	Patient, der Nusinersen oder Risdiplam über einen längeren Zeitraum erhalten hat: >1 Nusinersen-Erhaltungsdosis oder Risdiplam-Behandlung für >3 Monate und anschließend mit Onasemnogen abeparvovec infundiert wurde.
<b>Nusinersen/Risdiplam Kombination</b>	Patient, der sowohl mit Nusinersen als auch mit Risdiplam behandelt wurde, in beliebiger Reihenfolge und unabhängig vom Absetzen, aber nicht mit Onasemnogen abeparvovec behandelt wird.
<b>Abbruch der Behandlung von Nusinersen/Risdiplam</b>	<p>Kriterien für das Abbrechen der Behandlung von Nusinersen und Risdiplam:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nusinersen: &gt;2 aufeinanderfolgende ausgelassene Dosen auf der Grundlage des erwarteten Dosierungsschemas laut Produktinformation</li> <li>• Risdiplam: Indiziertes Absetzen oder keine Einnahme innerhalb der letzten 30 Tage</li> </ul>

\*einmal verabreicht, kann die Gentherapie nicht mehr gestoppt werden und trägt immer zum therapeutischen Erfolg des Patienten bei.

DMT wird als Oberbegriff für alle aktuell zugelassenen Medikamente für die 5q-SMA verwendet, die den Krankheitsverlauf beeinflussen.

## 9.2 Kausal orientierte Therapie

### 9.2.1 Antisense Oligonukleotide – Nusinersen

Seit Juni 2017 zugelassene Therapie ohne Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorischer 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 Aufsättigungsdosierungen 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.
  3. Zur Beurteilung des Therapieerfolges oder des Nichtansprechens
- Die wiederholte intrathekale Applikation von Nusinersen kann eine technische Herausforderung sein [20, 21].
- Eine systemische Analgosedierung ist bei pädiatrischen Patienten in der Mehrzahl erforderlich, bei erwachsenen Patienten in aller Regel aber nicht notwendig. Eine lokale Infiltrationsanästhesie an der geplanten Punktionsstelle ist in Einzelfällen zu erwägen [21].
- 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 oder der fehlenden Verfügbarkeit MRT-fähiger Kanülen nicht möglich. In Ausnahmen könnten Applikationstechniken, z.B. mit Port-Systemen eine Alternative sein (off-label) [22].
- 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 vom Krankheitsstadium ab [23, 24].
- Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich [25].
- Die Datenlage für Adoleszente und Erwachsene ist limitiert. Eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion über eine Erkrankungsstabilisierung hinaus ist möglich [26].

### **9.2.2 SMN Small Molecule – Risdiplam**

Risdiplam ist ein „small molecule“, ein systemisch wirksamer oraler Splicing Enhancer, der durch Modulierung des SMN2-Spleißens die Expression des funktionellen SMN-Proteins erhöht. In drei klinischen Studien mit RG7916, nämlich SUNFISH (SMA 2 und SMA 3), FIREFISH (SMA 1) und JEWELFISH (vorbehandelte Patienten mit SMA 2 und SMA 3) zeigte Risdiplam einen bedeutsamen klinischen Nutzen bei infantiler SMA, geringer ausgeprägt bei later-onset SMA [27-29]. Risdiplam erhielt die Orphan Drug 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. Seit August 2023 kann Risdiplam auch direkt ab der Geburt eingesetzt werden. Basis für die Indikationserweiterung auf Neugeborene war die RAINBOWFISH-Studie. Dabei wurden 6 präsymptomatische Säuglinge mit 2 oder 3 Kopien des SMN2-Gens mit Risdiplam behandelt und über mindestens 1 Jahr nachverfolgt, insgesamt sind 26 Kinder eingeschlossen worden mit einer Nachbeobachtung von 36 Monaten, abschließende Ergebnisse sind noch nicht publiziert [30].

### 9.2.3 SMN Generatztherapie Onasemnogen abeparvovec

#### **Wirkmechanismus und Zulassung:**

Seit Juni 2020 in Europa bedingte Zulassung der Generatztherapie 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. Eine Beschränkung von Alter und/oder Gewicht wurde bisher nicht festgelegt.

- Onasemnogen abeparvovec ist ein adeno-assozierter Virus- (AAV) basierter Vektor der eine funktionstüchtige Kopie des humanen *SMN1* Gens (scAAV9-SMN) mit einem ubiquitär exprimierenden  $\beta$ -Aktin-Promotor enthält.
- Der Vektor wird nicht ins menschliche Genom integriert. In sich-teilenden Zellen wird die Anzahl der als Episom vorhandenen Vektoren, die nicht kopiert werden, mit jeder Zellteilung reduziert (*plasmid wash-out* Effekt). Aber auch in den post-miotischen Zellen werden die Episome über die Zeit abgebaut.
- Der Vektor wird nach intravenöser Gabe über den Blutstrom verteilt und kann in den ersten sechs Lebensmonaten die noch unreife Blut-Hirn-Schranke gut überwinden. Danach gelangen möglicherweise nur geringere Mengen ins ZNS, wie Studien an Primaten gezeigt haben [31, 32]. Eine frühe Therapie ist daher empfehlenswert.
- Onasemnogen abeparvovec ist nur bei AAV9-negativen Personen bzw. bei Antikörper-Konzentration <1:50 zugelassen. 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 Muskelkrank (DGM) e.V. Handlungsempfehlungen veröffentlicht [33].

Die Anwendung der Generatstherapie der SMA muss in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen und einer aktuell 15-jährigen Verlaufsdokumentation erfolgen (<https://www.g-ba.de/studien/abd/zolgensma/>).

## Daten zur Wirksamkeit

Kontrollierte klinische Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion. Der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen Erkenntnissen vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab [34]. Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich [35, 36].

In der Fachinformation von Onasemnogen abeparvovec findet sich ein Warnhinweis über fehlende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern > 2 J. und einem Gewicht > 13,5 kg. In einem aktuellen europäischen Konsusbericht wird der Einsatz bei Erwachsenen nicht empfohlen [37].

## 9.3 Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern

### Welche Therapieoptionen gibt es für Frühgeborene und Neugeborene mit Gestationsalter <38 Wochen, die im Neugeborenenscreening mit </= 3 SMN2 Kopien detektiert werden?

Die Implementierung des SMA-Neugeborenenscreenings führt vermehrt zur Frühdiagnose einer SMA bzw. zur Diagnose einer präsymptomatischen 5q-assoziierten SMA auch bei Frühgeborenen, für die die krankheitsmodifizierenden Therapien nicht zugelassen sind. Dies stellt eine kritische Herausforderung dar, da es gut belegt ist, dass der frühestmögliche Therapiebeginn prognostisch entscheidend ist bzw. eine Verzögerung der Therapie zur Verschlechterung der Prognose eines Neugeborenen mit präsymptomatischer 5q-assoziierte SMA mit </= 3 SMN2 Kopien führen kann [35, 36, 38]. Der Verlust von Motoneuronen geht der klinischen Manifestation der SMA voraus und ist progredient [39, 40].

Nationale oder internationale Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen bei Frühgeborenen mit präsymptomatischer/symptomatischer SMA liegen nicht vor. Von der US Food and Drug Administration (USA) wird die Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec bei Frühgeborenen nicht empfohlen. Diesbezüglich hat die FDA in die Fachinformation für Onasemnogen abeparvovec aufgenommen, dass der Einsatz bei frühgeborenen Neonaten vor Erreichen des Reifgeborenenalters nicht empfohlen wird aufgrund der erforderlichen Begleittherapie mit Steroiden und dem damit verbundenen Risiko für ungünstige Effekte auf die neurologische Entwicklung. Erfahrungen mit Nusinersen und Risdiplam bei Frühgeborenen liegen nicht vor. In die klinischen Studien bei Neugeborenen wurden Frühgeborene nicht eingeschlossen.

Anhand einzelner Kasuistiken sind Machbarkeit, positive Effekte, aber auch Komplikationen der Therapien dokumentiert [41-43].

Potentielle negative Effekte von Steroiden auf den entwicklungsneurologischen Verlauf bei Frühgeborenen werden in der Literatur diskutiert. Daten liegen von VLBW Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie unter systemischer Behandlung mit Dexamethason oder Hydrocortison vor [44]. Aufgrund der potentiellen Toxizität auf die kognitive Entwicklung und aufgrund limitierter Datenlage wird eine Steroidtherapie (Dexamethason, Hydrocortison) bei Frühgeborenen auch nach dem 7. Lebenstag nicht empfohlen, mit Ausnahme von Hochrisiko-FG [45]. Es liegt aktuell keine ausreichende Evidenz für eine Behandlung mit Nusinersen, Risdiplam oder Onasemnogen abeparvovec bei Frühgeborenen und Reifgeborenen < 38 SSW mit 5q-assozierter SMA mit </=3 SMN2 Kopien vor.

#### **9.4 Wie ist das Vorgehen bei Kindern mit >=4 Kopien?**

Das Vorgehen bei asymptomatischen Kindern, welche durch das Neugeborenenscreening mit einer homozygoten Deletion im *SMN1*-Gen aufgefallen sind und die >= 4 Kopien im *SMN2*-Gen aufweisen, kann nach wie vor nicht eindeutig beantwortet werden. Entsprechend den Zulassungskriterien der EMA können sowohl Risdiplam als auch Nusinersen verabreicht werden. Eine Behandlung mit Generatztherapie ist hingegen nicht möglich.

Eine amerikanische Expertenkommission empfiehlt grundsätzlich, auch Kinder mit 4 Kopien *SMN2* zu behandeln [46]. Die Entscheidung muss gemeinsam mit den Eltern getroffen werden. Bei 5 und mehr *SMN2*-Kopien wird ein abwartendes Vorgehen unter neurologischen Kontrollen empfohlen.

In den deutschen Pilotprojekten und bei einer Auswertung von retrospektiven Daten aus dem SMART-Care-Register zeigte sich, dass in der Gruppe der Kinder mit 4 *SMN2*-Kopien innerhalb der ersten 3 Lebensjahre bei mehr als der Hälfte der einer wait-and-see Strategie unterworfenen Patienten erste Symptome innerhalb eines Zeitraumes von 4 Jahren auftraten [15, 47]. Diese waren nach Einleitung einer Therapie nicht bei allen vollständig rückbildungsfähig. Ungeklärt ist nach wie vor die Frage, wie häufig es Menschen mit einer homozygoten Deletion im *SMN1*-Gen gibt, die nie Symptome entwickeln. Die Tatsache, dass nach Einführung des Neugeborenenscreenings die Inzidenz der spinalen Muskelatrophie nicht wesentlich höher als die bekannte Inzidenz ist, spricht allerdings dagegen, dass es sich hierbei um eine große Anzahl von Menschen handelt.

Hinzu kommt, dass die Bestimmung der Kopienanzahl insbesondere in der Vergangenheit fehlerbehaftet war [48, 49]. Aus diesem Grund müssen die diagnostizierten Patienten mit einer *SMN2*-Kopienzahl >= 4 auf jeden Fall regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls auch die Bestimmung der *SMN2*-Kopienzahl wiederholt werden.

## 6. Empfehlung

Empfehlung	Bestätigt Stand (2024)
Das Vorgehen bei asymptomatischen Kindern, welche durch das Neugeborenenscreening mit einer homozygoten Deletion im <i>SMN1</i> Gen aufgefallen sind und die $\geq 4$ Kopien im <i>SMN2</i> -Gen aufweisen, kann nach wie vor nicht eindeutig beantwortet werden. Eine medikamentöse Behandlung <b>kann</b> nach einem positiven Neugeborenenscreening begonnen werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 9.5 Welche Therapieoptionen gibt es für SMA 0 Babys, die im Neugeborenenscreening mit $</=1$ SMN2-Kopien detektiert wurden?

Über eine pränatale Form, die klinisch schwerer ist als Typ 1, wurde zuerst 1999 berichtet. Diese Form, die als SMA 0 bezeichnet wird, ist durch eine eindeutige pränatale Anamnese reduzierter fetaler Bewegungen gekennzeichnet und geht bei der Geburt mit ausgeprägter Hypotonie und Schwäche, Kontrakturen, Fütterungsschwierigkeiten, schwerer respiratorischer und kardialer Insuffizienz einher, die eine Wiederbelebung und Unterstützung durch ein Beatmungsgerät erfordert. In der Regel verläuft diese innerhalb weniger Wochen tödlich. Bei Säuglingen mit SMA 0 ist die SMN2-Kopienzahl oft auf **eine** Kopie beschränkt. In Deutschland haben alle Patienten mit einer genetischen Diagnose von 5q-SMA die Möglichkeit, eine krankheitsmodifizierende Behandlung zu beginnen.

Die Behandlungsentscheidungen sollten auf individueller Ebene, zusammen mit der betroffenen Familie und in voller Transparenz getroffen werden und erfordern im jeweiligen Einzelfall die Einbeziehung eines klinikinternen Ethikrates.

Die betroffenen Familien sollten darüber informiert werden, dass es keine Daten über die Wirksamkeit der jeweiligen Therapien bei SMA 0 Patienten gibt. In der Literatur gibt es einzelne Fallberichte von Patienten mit SMA 0, die sowohl mit Nusinersen als auch mit Onasemnogen abeparvovec behandelt wurden. Obwohl sich ihre motorischen Fähigkeiten verbessert haben, traten bei den Patienten systemische Komplikationen auf, darunter chronisches Atemversagen, Dysphagie, kongenitale Herzfehlbildung, Nekrose der Finger und diffuser Makulaausschlag. Diese Fälle verdeutlichen die Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit schwereren Krankheitsphänotypen und werfen die Frage auf, ob und wie systemische Komplikationen auf die derzeitigen SMN-Ersatztherapien ansprechen [50].

Ein Konsenspapier, das auf Expertenmeinungen basiert, schlägt vor, dass bei SMA 0-Patienten keine Behandlung begonnen werden sollte [46].

Für die Behandler ist wichtig, dass auf der Grundlage der vorliegenden Daten die Informationen, die den Familien zum Zeitpunkt der Entscheidungsfindung zur Verfügung stehen, immer noch sehr begrenzt und umstritten sind. Es sollte vorsichtig abgewogen werden, ob es im Einzelfall sinnvoll ist, einen unterschiedslosen vollständigen Zugang zu den Therapien für die schwer betroffenen Patienten zu unterstützen.

Ein weiterer Hinweis zur Vorsicht und Besorgnis ist, dass die schwersten Formen auch eher einen schwereren Phänotyp mit Multiorganbeteiligung aufweisen und daher auch ein anderes Sicherheitsprofil und ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu den weniger schwerbetroffenen 5q-SMA Kindern haben können.

## 7. Empfehlung:

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Es <b>sollte</b> vorsichtig abgewogen werden, ob es im Einzelfall und in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf sinnvoll ist, einen vollständigen Zugang zu krankheitsmodifizierenden Therapien zu unterstützen.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 9.6 Besonderheiten bei der Behandlung von Erwachsenen

### Welche Therapieoptionen gibt es für erwachsene 5q-SMA-Patienten?

In den Zulassungsstudien zu Nusinersen wurden keine erwachsenen Patienten untersucht, die Zulassung schließt jedoch die Behandlung erwachsener Patienten nicht aus. Seit 2019 zeigt eine zunehmende Zahl retro- wie prospektiver Beobachtungsstudien, dass Nusinersen zu einer Stabilisierung oder Verbesserung des sonst zu erwartenden progredienten Erkrankungsverlaufs führt. Die erste Studie mit erwachsenen Patienten (Sitter und Walker, alle Typ 3) konnte bei SMA3-Patienten mit z.T. Jahrzehntelangem Krankheitsverlauf signifikante Behandlungseffekte nach 10 Monaten Behandlung mit Nusinersen zeigen (6MWT nach Tag 180 und 300, RULM nach Tag 300, und Peak Cough Flow nach Tag 180) [51].

Hagenacker et al. beschreiben die Verlaufsbeobachtung von 139 erwachsenen Patienten mit SMA. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 3 Punkten in der HFMSE-Skala wurde bei 35 von 124 Patienten nach 6 Monaten, bei 33 von 92 Patienten nach 10 Monaten und bei 23 von 57 Patienten nach 14 Monaten beobachtet [21]. In einer Metaanalyse von Coratti et al. wurden die Daten zur motorischen Funktion aus 15 Studien mit Daten zum natürlichen Erkrankungsverlauf verglichen. Es zeigten sich positive Veränderungen in mindestens einem der motorischen Funktionsscores zu jedem

Zeitpunkt, während sich bei den unbehandelten Kohorten die motorische Funktion weiter verschlechterte [52]. Eine multizentrische Nachfolgestudie, die auch Patienten aus Österreich und der Schweiz miteingeschlossen hatte, zeigte eine anhaltende Wirksamkeit bis zu 38 Monaten [26].

In einer der Zulassungsstudien zu Risdiplam (SUNFISH) waren auch erwachsene Patienten repräsentiert (18.-25. Lj, kleine Patientengruppe). Eine separate Auswertung nach Altersgruppen, die allerdings jeweils nur wenige Patienten enthielt, zeigte einen deutlichen Trend zur Verbesserung bei den jüngeren, weniger schwer betroffenen Patienten, während bei den erwachsenen Patienten im Wesentlichen eine Stabilisierung zu beobachten war [27, 53].

### **9.6.1 Praktische Anwendung von Nusinersen bei Erwachsenen**

Auch bei Erwachsenen erfolgt die Therapie mit der Standarddosierung von Nusinersen mit 12 mg Nusinersen in 5 ml Injektionslösung und ist unabhängig vom Körpergewicht. Die Behandlung startet mit vier Aufsättigungsdosens an Tag 0, 14, 28 und 63, gefolgt von regelmäßigen Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Monaten. Bei der intrathekalen Applikation sind die üblichen Vorgaben für eine Lumbalpunktion zu beachten. Eine Analogsedierung oder Narkose ist in der Regel nicht erforderlich. Da die Lumbalpunktion regelmäßig wiederholt werden muss, erscheint es sinnvoll, dass auf eine für den Patienten möglichst belastungssarme Durchführung besonders geachtet wird. Bei komplexen anatomischen Verhältnissen (z.B. Skoliose oder Adipositas) kann eine bildgebende Kontrolle mittels z.B. Computertomographie oder Sonographie erforderlich sein. Bei einer eventuell erforderlichen Spondylodese kann intraoperativ ein Fenster in der dorsalen Fusion geschaffen werden, um weiterhin eine Lumbalpunktion zu ermöglichen. Bei komplexen anatomischen Verhältnissen kann die wiederholte Lumbalpunktion allerdings mit einem eheblichen logistischen und zeitlichen Aufwand sowie einer wiederholten Strahlenexposition des Patienten verbunden sein.

### **9.6.2 Praktische Anwendung von Risdiplam bei Erwachsenen**

Erwachsene Patienten erhalten 5mg Risdiplam pro Tag. Die Patienten sollten nach der Einnahme etwas Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Bei einer Schluckstörung kann Risdiplam auch über eine nasogastrale oder PEG-Sonde verabreicht werden. Patienten im reproduktionsfähigen Alter sollen Maßnahmen zur Verhütung ergreifen: Patienten im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten und ihre Partner im gebärfähigen Alter sollen beide während der Behandlung und für mindestens vier Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Vor einer Therapie mit Risdiplam soll bei Patienten im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Während der

Behandlung wird empfohlen, nicht zu stillen. Bei Primaten (nicht in klinischen Studien) war die männliche Fertilität während der Behandlung beeinträchtigt. In den Reproduktionsorganen von Ratten und Affen wurde eine reduzierte Spermienqualität beobachtet, die nach Absetzen von Risdiplam reversibel war. Männlichen Patienten sollte daher eine Spermienkonservierung nach einem behandlungsfreien Zeitraum von mindestens vier Monaten angeboten werden. Männliche Patienten, die ein Kind zeugen möchten, sollten die Behandlung mindestens vier Monate lang unterbrechen (s. Fachinformation Evrysdi®)

Die Behandlung von erwachsenen SMA-Patienten sollte in 5q-SMA-spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Der Therapieerfolg hängt bei SMN-restaurierenden Therapien maßgeblich von der erhaltenen motorischen Funktion vor Therapiebeginn ab; bei präsymptomatischer Behandlung ist eine fast normale motorische Entwicklung möglich, aber auch nach Jahrzehntelangem Erkrankungsverlauf sind noch Verbesserungen zu erreichen, was zunehmend durch Real-World-Daten bestätigt wird [21, 51].

## 8. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Jährliche Verlaufskontrollen von erwachsenen 5q-SMA Patienten ohne krankheitsmodifizierende Therapien <b>sollten</b> in medizinischen Zentren für Erwachsene mit Behinderung (MZEB) oder spezialisierten neuromuskulären Zentren auch bei subjektiver Symptomkonstanz erfolgen.	
Konsensstärke: 100% (starker Konsens)	

## 9.7 Schwangerschaft

Vor dem Hintergrund der zwischenzeitlich zur Verfügung stehenden DMTs wird das Thema Familienplanung für SMA Betroffene zunehmend relevant. Es ist zwischenzeitlich für die Mehrzahl der Betroffenen möglich, das fortpflanzungsfähige Alter zu erreichen und eine Schwangerschaft bzw. Vaterschaft in Betracht zu ziehen.

Bisher gibt es nur wenige wissenschaftliche Daten zum Thema SMA und Schwangerschaft [54-56]. Das Thema „Familienplanung“ sollte ein zentraler Aspekt in der Beratung von jugendlichen und erwachsenen Patienten sein, gerade auch hinsichtlich der Wahl der DMT vor dem Hintergrund eines Kinderwunsches.

Für Risdiplam besteht bei Männern ein potentielles Fertilitätsrisiko, eine Risdiplam-Pause von mindestens vier Monaten vor Zeugung wird lt. Fachinformation empfohlen; vor Beginn der Behandlung sollten mit männlichen Patienten im reproduktionsfähigen Alter Strategien zur Erhaltung der Fertilität (Spermienasservation) besprochen werden. Bei Frauen wird auf eine mögliche embryofetale Toxizität hingewiesen, die sich im Tierversuch gezeigt hatte; eine Risdiplampause von mindestens einem Monat wird vor Eintreten einer Schwangerschaft empfohlen. Eine sichere Verhütung ist unter Risdiplam grundsätzlich obligat, vor Beginn der Behandlung mit Risdiplam sollte der Schwangerschaftsstatus von fortpflanzungsfähigen Patienten geprüft werden. Ebenso wird empfohlen, während der Behandlung mit Risdiplam nicht zu stillen ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326151218/anx\\_151218\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326151218/anx_151218_de.pdf)).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nusinersen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben lt. Fachinformation keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Nusinersen überschreitet nicht relevant die Blut-Hirn-Schranke, dennoch sollte aus Vorsichtsgründen die Anwendung von Nusinersen während der Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170530137918/anx\\_137918\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170530137918/anx_137918_de.pdf)).

Es gibt bereits einige publizierte Erfahrungen mit Schwangerschaften, die unter Therapie mit Nusinersen entstanden sind [57, 58]. In einem kürzlich erschienenen Fallbericht aus Polen wurde ein positives Schwangerschaftsergebnis nach Beginn der Behandlung mit Nusinersen in der Spätschwangerschaft berichtet [59]. Obwohl die Ergebnisse positiv waren und die Gesamtperspektive der fortgesetzten Anwendung von Nusinersen während der Schwangerschaft vielversprechend ist, reicht die derzeitige Evidenz nicht aus, um die Anwendung von Nusinersen während der Schwangerschaft zu empfehlen. Der Therapiebeginn nach Nusinersenpause aufgrund von Schwangerschaft/Stillzeit sollte entsprechend dem in der Nusinersen Fachinformation (August 2023) genannten Aufdosierungsschema bei verspäteter oder ausgelassener Dosis erfolgen; pharmakokinetische Untersuchungen haben gezeigt, dass pro ausgelassener Erhaltungsdosis eine zusätzliche Dosis gegeben werden sollte, um eine steady-state Exposition im Liquor zu erreichen [60]. Der Kinderwunsch rückt zunehmend in den Fokus der Patienten, vor diesem Hintergrund ist eine kompetente Beratung und Enttabuisierung von hoher Bedeutung, bevorzugt im Vorfeld einer Therapieentscheidung.

## **9.8 Kombinationstherapien**

### **SMN-abhängige Therapien**

Bislang liegen keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien vor.

In den 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 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 auch hier bisher keine.

### **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 Forschungsansätze und klinische Studien u.a. mit:

- Reldesemtiv (CK-2127107) – Muskel-Troponin-Aktivator [61, 62]
- Apitegromab (SRK-015) - Myostatin Inhibitor [63, 64]
- Taldefgrobep alfa (NCT05337553) - Myostatin Inhibitor
- Pyridostigmin – Acetylcholinesterase Inhibitor [65, 66]
- Salbutamol [67-70]

## **9.9 Beendigung der Therapien**

Im Allgemeinen gibt es für die Langzeitbehandlung mit Nusinersen oder Risdiplam bei SMA keine bestimmte Dauer. Nach den bisherigen Erfahrungen werden die meisten Patienten langfristig behandelt, und nur sehr wenige Patienten entscheiden sich für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung.

Bisher gibt es keine Studien oder Reviews, die sich mit diesem Thema beschäftigen, so dass wir von der Leitliniengruppe eine Empfehlung für den Umgang mit der Beendigung der Therapien erarbeitet haben.

Für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit einer 5q-SMA gilt der medizinische Grundsatz „Jede eingeleitete medizinische Maßnahme kann jederzeit wieder beendet werden“. Eine Ausnahme stellt hier die Behandlung mit Zolgensma dar, da diese Therapie nach intravenöser Einmalgabe als vektorale Gentherapie nicht beendet werden kann.

## **Bei medikamentösen Behandlungen können Gründe dafür sein:**

1. Die Indikation für die Behandlung entfällt.
2. Nebenwirkungen, die zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Patienten führen und damit den Behandlungsvorteilen gegenüber überwiegen.
3. Eine andere lebenslimitierende Erkrankung auftritt.
4. Jederzeit auf Wunsch des Patienten oder der Familie (Selbstbestimmungsrecht des Patienten)
5. Eine Therapiebeendigung kann bei fehlendem positivem Ansprechen auf die motorischen Funktionen zwei Jahre nach Beginn der Therapie in Absprache mit dem Patienten/Familie erfolgen.
6. Die respiratorische Situation sich verschlechtert und der Patienten mehr als 16 Std. am Tag von einer Beatmung abhängig ist.

Die Therapie sollte auch unterbrochen werden, wenn Patienten während der Behandlung schwanger werden; bei aktuellem Kinderwunsch sollte keine Therapie mit Risdiplam initiiert werden.

Das Auftreten lebenslimitierender Komorbiditäten kann einen Behandlungsabbruch rechtfertigen. Sollte die Strahlenexposition durch die kontrollierte radiologische Anwendung von Nusinersen, insbesondere bei Frauen, ein erhebliches Ausmaß erreichen, sollte die Entscheidung zur Fortsetzung der Therapie in Frage gestellt werden [71].

Die Einbeziehung eines Palliativmediziners im Verlauf des Entscheidungsprozesses mit der Familie/Patient ist zur Einleitung von palliativmedizinischen Therapie- und Unterstützungsangeboten sinnvoll [72].

Auch nach Beendigung der medikamentösen Therapie ist eine engmaschige Nachbeobachtung mit Durchführung von standardisierten motorischen Tests sinnvoll. Falls der Abbau der motorischen Fähigkeiten schneller ist als es der bisherige Verlauf unter der Therapie erwarten lässt, kann ein Re-Start erwogen werden.

## **9.10 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-assozierter SMA und Behandlung mit Nusinersen, Onasemnogen abeparvovec und seit kurzem auch mit Risdiplam zur Verfügung [73].

## **10. Pneumologie**

### **10.1 Management des chronischen Atemversagens**

#### *Einleitung*

Menschen mit 5q-SMA haben regelhaft eine variabel ausgeprägte Beteiligung der Atemmuskulatur [74]. Die Atemmuskelschwäche ist dabei dysproportional verteilt. Die Zwerchfellfunktion bleibt lange relativ gut erhalten, während die Interkostal- und Exspirationsmuskulatur früher und stärker betroffen ist [75]. Dieses Verteilungsmuster hat bei schwerer Ausprägung zur Folge, dass es inspiratorisch zu einer paradoxen Einwärtsbewegung des Brustkorbes und starken abdominellen Atembewegungen kommt. Hierdurch reduziert sich das Tidalvolumen, wodurch die Atemfrequenz kompensatorisch steigen muss, was in einer höheren Atemmuskelbelastung resultiert. Im Verlauf bilden sich Kontrakturen der Kostovertebralgelenke aus, was die Beweglichkeit des Thorax einschränkt und die Atemmuskelbelastung zusätzlich erhöht. Die progrediente thorakale Restriktion korreliert mit der Schwäche der Skelettmuskulatur [76]. Durch die dysproportionale Verteilung der Atemmuskelschwäche entwickelt sich der klassische Glockenthorax [77]. Eine klinisch relevante Beteiligung des Zwerchfells kann sich bei erwachsenen Personen mit SMA einstellen [78].

Das chronische Atemmuskelversagen manifestiert sich zuerst im Schlaf [79]. Eine schlafbezogene Hypoventilation tritt bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen primär im Schlafstadium REM (rapid eye movement) auf, wenn es zu einer generalisierten Muskeltonusabsenkung unter Aussparung des Zwerchfells kommt. Da letzteres bei der SMA relativ lange hinreichend kräftig ist [80], findet sich eine REM-Schlaf-assoziierte Hypoventilation häufig erst bei fortgeschrittener thorakaler Restriktion oder im Erwachsenenalter [81]. Klinische Symptome der schlafbezogenen Hypoventilation treten nicht obligat auf [76]. Bei SMA-Betroffenen kann eine Schwäche oder Insuffizienz des Hustenstoßes vorliegen, die auf Paresen der Interkostal- und Bauchwandmuskulatur, die o. g. Thoraxrestriktion und ggf. eine Zwerchfellbeteiligung zurückzuführen ist [75].

*Welche Parameter dienen der Diagnostik des chronischen Atemversagens bei Patienten mit SMA ohne außerklinische Beatmung?*

#### **SMA 1 / non-Sitter**

Non-Sitter sollen alle 3 Monate klinisch ambulant untersucht werden [17]. Neben der klinischen Untersuchung muss nach Symptomen der nächtlichen Hypoventilation und Atemmuskelschwäche gefragt werden (nächtliches Schwitzen, mangelnde Gewichtszunahme, Durchschlafstörung, Albträume, Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen) [82]. Die regelmäßige Dokumentation von Frequenz/Schwere von Atemwegsinfekten ist sinnvoll. Der Verdacht auf eine Hypoventilation kann

durch eine (kapilläre oder venöse) Blutgasanalyse gestützt werden, wenn entweder eine Tageshyperkapnie oder eine kompensatorische Bikarbonatretention nachweisbar ist [83]. Bei noch kompensierter respiratorischer Situation findet sich regelhaft eine milde Hyperventilation mit einem pCO<sub>2</sub> um 35 mmHg. Der Anstieg auf normale pCO<sub>2</sub>-Werte um 40 mmHg kann bereits auf eine drohende Dekompensation hinweisen [84].

Bei Säuglingen mit SMA 1 ist das Verhältnis von Thoraxumfang zu Kopfumfang (TC/HC) ein einfacher klinischer Parameter, der das Ausmaß der respiratorischen Beeinträchtigung und die Prognose abzuschätzen hilft. Bei unbehandelten Kindern besteht ab einem TC/HC Verhältnis <0,85 ein hohes Risiko, kurzfristig zu versterben [85].

### **SMA 2 und 3 / Sitter**

Sitter sollen alle 6 Monate klinisch ambulant untersucht werden [17]. Bester Tagesprädiktor schlafbezogener Atmungsstörungen ist die Vitalkapazität (VC), die bei jeder Vorstellung bestimmt werden sollte, was mitarbeitsbedingt frühestens ab 4-5 Jahren möglich ist. Der Hustenspitzenstoß bzw. Peak Cough Flow (PCF) ist der beste Prädiktor des Pneumonierisikos und soll zusammen mit der Vitalkapazität spätestens ab einem Alter von 12 Jahren untersucht werden [86]. Zur direkten Beurteilung der inspiratorischen Atemmuskelkraft können der maximale inspiratorische Mundverschlussdruck (MIP) oder der sniff-nasale Inspirationsdruck (SNIP) eingesetzt werden [87]. Unterhalb einer VC von 60% der altersentsprechenden Norm oder eines MIP/SNIP <40 cmH<sub>2</sub>O sollte mindestens jährlich eine Schlaflaboruntersuchung mit nächtlicher Kapnometrie erfolgen [17, 86]. Da die Messung von Lungenfunktion und Atmungsmuskelkraft mittels volitionaler Tests bei Kindern mit NME keinen zweifelsfreien Ausschluss einer schlafbezogenen Hypoventilation erlaubt, sollte die Indikation zur Diagnostik im Schlaflabor im Zweifel niederschwellig gestellt werden [87, 88].

Eine Röntgenaufnahme des Thorax ist zu empfehlen, um in größeren Abständen den Progress der Thoraxrestriktion und ggf. einer Skoliose zu beurteilen sowie akut den klinischen V. a. eine Pneumonie zu verifizieren.

### **10.2 Wann besteht eine Indikation zum Sekretmanagement?**

Effektives Sekretmanagement ist essenziell für die Prophylaxe und Therapie von Atemwegsinfekten bei Kindern und Erwachsenen mit SMA. Eine konventionelle Atemphysiotherapie sollte mit Diagnosestellung etabliert werden.

Bei nicht kooperationsfähigen Kindern besteht die Indikation zum Sekretmanagement bei anamnestischer Häufung von Atemwegsinfekten. Ein proaktives Sekretmanagement inklusive mechanischer Insufflation/Exsufflation (MIE) soll allen non-Sittern angeboten werden [17]. Gerade bei jungen, nicht kooperativen Säuglingen mit noch instabilen oberen Atemwegen sollte der negative Sog-

bzw. Exsufflationsdruck nicht zu hoch gewählt werden [89]. Die Effektivität der MIE sollte durch einen erfahrenen Atmungstherapeuten mitbeurteilt werden. Bei älteren Kindern und ausreichender Kooperationsfähigkeit wird eine Hustenschwäche ab einem PCF < 270 l/min angenommen. Bei einem PCF von 160-270 l/min wird der Hustenstoß zunächst mit Hyperinsufflationsmanövern wie intermittierende Überdruckinhalation (IPPB) oder Airstacking mechanisch unterstützt [86]. Bei funktioneller Husteninsuffizienz (PCF <160 l/min) oder fehlender Mitarbeit wird großzüig die MIE implementiert. Bei Gebrauch eines MIE werden die positiven und negativen Therapiedrücke graduell bis auf maximal 30-40 cmH<sub>2</sub>O gesteigert. Höhere Drücke führen aufgrund der eingeschränkten Compliance des Thorax nicht zu höheren Volumina oder einem besseren PCF [90], sind aber mit einem Pneumothoraxrisiko vergesellschaftet [91].

Zur Unterstützung des Sekretmanagements ist bei alle Patienten mit höhergradiger Husteninsuffizienz ein Absauggerät indiziert, um Sekrete aus den oberen Atemwegen entfernen zu können [89].

Mucolytika und Substanzen zur Reduktion der bronchialen Sekretbildung (z. B. Anticholinergika wie Glycopyrroniumbromid) sind nicht regelhaft indiziert, können aber im Einzelfall bedarfs- und indikationsgerecht eingesetzt werden. Insbesondere zähes Sekret, große Sekretmengen, Schluckstörungen, Sialorrhoe und Hypoxämien sind für Indikationsstellung, Präparatewahl und Therapiedauer ausschlaggebend.

### **10.3 Wann besteht eine Indikation zur außerklinischen Beatmung?**

Die Indikation zur nicht-invasiven Beatmungstherapie (NIV) ergibt sich bei Patienten mit SMA in einem der folgenden drei klinischen Szenarien:

1. Akutes Atemversagen z.B. im Rahmen einer Lungenentzündung - im Anschluss auch dauerhaft zur Prävention weiterer schwerer Lungenentzündungen.
2. Chronisches Atemversagen (schlafbezogene Hypoventilation oder manifeste Tageshyperkapnie).
3. Palliation von Dyspnoe (im Einzelfall) [17].

Die schlafbezogene Hypoventilation wird mittels Polygraphie/Polysomnographie und kontinuierlicher (transkutaner) Messung des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO<sub>2</sub>) gestellt. Indikationskriterien für den Beginn einer dauerhaften nächtlichen NIV bei Kindern sind neben der Hyperkapnie im Schlaf (ptcCO<sub>2</sub> > 50mmHg für ≥ 2% der Schlafperiode) auch eine Hypoxämie (SpO<sub>2</sub> <90% für ≥2% der Schlafperiode), ein Desaturationsindex > 1,4/h und ein Apnoe-Hypopnoe-Index >10/h [92]. Für erwachsene Patienten gelten leitliniengemäß leicht modifizierte Schwellenwerte (nächtlicher ptcCO<sub>2</sub> ≥ 50 mmHg oder ≥ 10 mmHg über dem Ausgangswert im Wachzustand, MIP <60 cm H<sub>2</sub>O, VC <70% oder Abnahme der VC um mehr als 10% innerhalb von 3 Monaten) [93].

Die Indikation zur Einleitung einer außerklinischen NIV kann nicht nur elektiv im infektfreien Intervall, sondern auch im Rahmen von pulmonalen Exazerbationen gestellt werden. Diese resultieren häufig aus einer Kombination aus neuromuskulärem Atmungsversagen, Lungenentzündung und Sekretverhalt. Wenn eine Beatmungstherapie im Rahmen einer Exazerbation begonnen wird, soll diese bei Weaning-Versagen ohne weitere schlafmedizinische Diagnostik kontinuierlich auch außerklinisch fortgeführt werden.

Eine Tracheotomie und nachfolgend invasive mechanische Langzeitbeatmung kann indiziert sein, wenn durch die NIV keine suffiziente Korrektur der respiratorischen Insuffizienz mehr gewährleistet ist, die Maskenbeatmung nicht mehr toleriert wird oder das nicht-invasive Sekretmanagement versagt. Zudem kann eine Tracheostomaanlage notwendig werden, wenn nach passagerer Intubation – z. B. im Zuge einer akuten Exazerbation – die Rückkehr zur NIV scheitert. Unmittelbare Auswirkungen der Tracheotomie sind der Wegfall der Beatmungsmaske und ein effektiveres Sekretmanagement, aber auch die Notwendigkeit einer 24-h-Intensivpflege und die Perspektive, dass sehr späte Krankheitsstadien mit weitgehendem Verlust der motorischen Willkürfunktionen erlebt werden. Es wird empfohlen, dass die Entscheidung für oder gegen eine elektive Tracheotomie nach umfassender Aufklärung vorausschauend getroffen wird.

#### **10.4 Wie soll eine außerklinische Beatmung eingestellt werden?**

Die außerklinische Beatmung wird dauerhaft während des Nachschlafes (bei fortgeschrittenem Atemversagen ggf. auch im Wachzustand) und bedarfsweise im Rahmen von pulmonalen Exazerbationen über ein Heimbeatmungsgerät appliziert. Dieses muss über einen ausreichend sensiblen inspiratorischen Trigger verfügen, und eine druckkontrollierte Beatmung ist zu bevorzugen. Die inspiratorischen Drücke werden unter poly(somno)graphischem und kapnometrischem Monitoring individuell so titriert, dass nach Möglichkeit sowohl eine Normokapnie und Normoxämie als auch eine Normalisierung des Apnoe-Hypopnoe-Index erreicht wird [94, 95]. Die Beatmung wird zur Verringerung der Atemarbeit mit einer festen Hintergrundfrequenz appliziert, und (bei Kindern) mit einer fixen Inspirationszeit appliziert [86]. Häufig kann insbesondere bei Beginn der NIV im Säuglingsalter im Verlauf trotz signifikanter thorakaler Restriktion die Hintergrundfrequenz reduziert werden [96].

Patienten mit hoher Beatmungsabhängigkeit (>16 Stunden pro Tag) benötigen ein zweites Beatmungsgerät. Eine aktive Befeuchtung kann den Patientenkomfort erhöhen und das Sekretmanagement erleichtern.

Als Beatmungszugang der NIV dienen überwiegend Nasenmasken, wobei eine gute Passform die Grundlage zur Verhinderung von Komplikationen (Hautdefekte, Konjunktivitis oder Mittelgesichtsdeformitäten) ist und den entscheidenden Faktor für eine erfolgreiche Implementation der NIV darstellt. Alternative Masken wie oronasale Masken oder Gesichtsmasken bergen ein Aspirationsrisiko und sollten insbesondere bei Patienten, die ihre Maske nicht selbstständig abnehmen können, nur zurückhaltend eingesetzt werden.

## **10.5 Wie sollen Patienten mit Sekretmanagement und/oder außerklinischer Beatmung im Verlauf kontrolliert werden?**

Häufigkeit und Durchführungscontent von respiratorischen Verlaufskontrollen richten sich nach Alter, funktionellem Status und bereits etablierten Unterstützungsverfahren. Bei Säuglingen und Non-Sitern im Kindesalter sollten Verlaufsuntersuchungen alle 3 Monate erfolgen, bei etablierter Heimbeatmung stationär und ohne Heimbeatmung ambulant. Bei kindlichen Sittern und erwachsenen SMA-Patienten sind Routinekontrollen im Regelfall unter stationären Bedingungen und im Abstand von 6 Monaten zu empfehlen. Beatmungskontrollen sind mittels Poly(somno)graphie und transkutaner Kapnometrie durchzuführen. Das Monitoring von Lungenfunktion und Hustenspitzenstoß kann auf klinisch notwendige Anlässe beschränkt werden, wenn Heimbeatmung bzw. mechanische Hustenassistenz schon etabliert sind.

## **10.6 Was ist beim perioperativen Management zu beachten/wie sollen elektive Operationen vorbereitet werden?**

Operative Eingriffe und Interventionen sind bei vielen Kindern mit 5q-SMA Teil des regulären Therapieschemas und erfordern ein spezielles perioperatives Management. Kinderchirurgische Eingriffe (Refluxchirurgie), kinderorthopädische (Skoliosechirurgie) Operationen und therapeutische und diagnostische Interventionen sind typische Maßnahmen.

Die fortschreitende Muskelatrophie und Muskelhypotonie bedingt Einschränkungen der Sprech-, Kau- und Schluckfunktion. Störungen der gastrointestinalen Passage mit reduzierter Darmmotilität können zu Obstipation und Refluxsymptomatik führen. Im Fall einer Beteiligung der Atemmuskulatur oder bei Thoraxdeformitäten müssen respiratorische Insuffizienz, Sekretretention und eine Infektneigung berücksichtigt werden.

Neben Fachkenntnis und Erfahrung des betreuenden Anästhesie-Teams ist eine sorgfältige und interdisziplinäre perioperative Versorgungsplanung Voraussetzung für die Durchführung einer sicheren Kinderanästhesie. Von besonderer Relevanz für die Abschätzung des perioperativen Risikos und die Wahl des geeigneten Narkoseverfahrens sind der vorliegende SMA-Typ, der Grad der

körperlichen Beeinträchtigung und die Beteiligung anderer Organe. Die Funktion des kardiorespiratorischen Systems ist richtungweisend für das Ausmaß der erforderlichen perioperativen Diagnostik und die Auswahl an zusätzlichen Überwachungsmaßnahmen.

Für eine ausreichende Planung und Vorbereitung soll im prästationären Rahmen eine Vorstellung in der Kinderanästhesie erfolgen, bei der anästhesiologisch bedeutsame Befunde wie kardiorespiratorische Funktion, Atemweg, Aspirationsneigung, peripherer Venenstatus, Angstniveau erhoben werden und gegebenenfalls, je nach Eingriff, weitere diagnostische (aktuelle Echokardiographie, Lungenfunktion, Polysomnographie) oder therapeutische Maßnahmen besprochen werden können. Die präoperative Anpassung eines Beatmungsgerätes in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Kinder-Pneumologie kann in einigen Fällen zur respiratorischen Risikominimierung, vor allem nach Skoliosechirurgie, sinnvoll sein.

Je nach SMA-Typ und individueller Symptomausprägung ist aufgrund des Risikos von respiratorischen Komplikationen die postoperative Betreuung auf der pädiatrischen Intensivstation notwendig. Eine entsprechende Behandlungskapazität muss geplant und vorgehalten werden. Kinder nach Derotationsspondylodese zur Skoliosebehandlung werden postoperativ in der Mehrzahl der Fälle intensivmedizinisch nachbetreut.

Das perioperative Risiko bei 5q-SMA-Kindern wird im Wesentlichen durch respiratorische Probleme und respiratorische Komplikationen bestimmt. Hierzu gehören prolongierte Intubation und Nachbeatmung, Ventilationsstörungen, obere Atemwegsobstruktionen, Atelektasen und nosokomiale Pneumonien. Unmittelbar vor der elektiven Operation ist daher eine genaue klinische Untersuchung bezüglich eines vorliegenden oder kürzlich durchgemachten Atemwegsinfekts erforderlich. Auch nach durchgemachtem Atemwegsinfekt kann es zu einer temporären bronchialen Hyperreagibilität kommen. Eine direkt präoperativ durchgeführte Salbutamol-Inhalation und abschwellende Nasentropfen können sich positiv auf die postoperative respiratorische Funktion auswirken.

Das betreuende Anästhesieteam sollte sich auch auf eine erhöhte Aspirationsneigung einstellen. Bei schwierigen Intubationsbedingungen erweist sich die Videolaryngoskopie mit hyperanguliertem Spatel als meist erfolgreich.

Kleinere Eingriffe können mit einem supraglottischen Atemweg der 2. Generation mit Möglichkeit der kontinuierlichen Magenentlastung über einen gastrischen Kanal durchgeführt werden.

Generell sollte die Venenpunktion bei Kindern durch Aufbringen von lokalanästhetisch wirksamen Pflastern oder Cremes (z.B. EMLA®) an mehreren möglichen Punktionsorten zur Schmerzreduktion vorbereitet werden. Für einige Kinder kann die präoperative Anlage eines peripheren Venenzugangs auf der Normalstation in ihrem bekannten Umfeld stress- und angstfreier sein. Alternativ kann eine inhalative Narkoseeinleitung mit Venenpunktion, gegebenenfalls ultraschallgesteuert, am schlafenden Kind vorgenommen werden. Für große Skoliosechirurgie erhalten die Kinder präoperativ neben

peripheren Venenzugängen (1-2) zur schnellen Volumensubstitution ein invasives Monitoring, bestehend aus einer arteriellen Verweilküle und einem zentralvenösen Zugangsweg (ZVK) zur oberen Hohlvene. Ein Zugangsweg zur unteren Hohlvene über eine Leistenpunktion ist aufgrund der intraoperativen Bauchlage nur im Ausnahmefall empfehlenswert. Mit der Anlage einer PICC-Line steht auch ein zentralvenöser Zugang über das periphere Venensystem als Möglichkeit zur Verfügung.

Perioperative Angst ist bei SMA-Kindern aufgrund der hohen Hospitalisierungsrate ein relevantes Problem. Bekannte Gesichter, eine kindgerechte Umgebung, die Anwesenheit der Bezugspersonen sowie eine ruhige und entspannte Atmosphäre wirken sich positiv aus. Falls erforderlich kann eine medikamentöse Prämedikation unter Vermeidung von Benzodiazepinen aufgrund ihrer muskelrelaxierenden Wirkung verabreicht werden.

Bei allen Maßnahmen muss die Lagerung und Abpolsterung besonders beachtet werden, um Druckschäden, iatrogene Verletzungen und eine Auskühlung zu vermeiden. Untergewicht kommt in der Patientengruppe häufig vor, was aufgrund des reduzierten Unterhautfettgewebes unter anderem zu einer erhöhten Hypothermieneigung führt. Daher ist auf das perioperative Wärmemanagement ein besonderes Augenmerk zu legen - eine einmal signifikant gefallene Körpertemperatur ist nur schwer wieder anzuheben.

Die Narkoseführung selbst kann auf verschiedene Weise erfolgen, als balancierte Anästhesie oder in der total-intravenösen Form (TIVA). Regionalanästhesieverfahren sind, wenn immer möglich, bevorzugt anzuwenden und können zudem additiv zur postoperativen Schmerztherapie effektiv genutzt werden. Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien sollten mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkungsdauer trotz Überwachung mit einem neuromuskulären Monitoring schwer vorherzusehen sein kann.

Eine frühzeitige Extubation, wenn möglich nach Operationsende im Operationssaal, ist anzustreben. Patienteneigene, persönliche Beatmungsgeräte sollten immer mit in den OP gegeben und können nach der Extubation bei vorübergehenden respiratorischen Anpassungsstörungen gut genutzt werden. Alternativ ist eine NIV zur respiratorischen Unterstützung auch über modere Narkose- bzw. Transportbeatmungsgeräte möglich, so dass eine Extubation aus derartigen Gründen nicht verzögert werden muss.

Eine adäquate postoperative Schmerztherapie ist unabdingbar. Bei größeren Eingriffen wie der Skoliosechirurgie können i.v. PCA-Pumpen (auch nurse oder parent controlled) unter entsprechendem Apnoe-Monitoring erfolgreich eingesetzt werden.

## **10.7 Welche Maßnahmen dienen der Prophylaxe bzw. Therapie von Atemwegsinfekten?**

Infektionen der unteren Atemwege triggern häufig akute respiratorische Komplikationen und sind damit die wichtigsten Faktoren für Morbidität und Mortalität bei SMA. Daher hat eine bestmögliche

Prophylaxe wesentliche Bedeutung. Diese umfassen Physiotherapie, manuelle Hustenassistenz, ggf. mechanische Insufflation/Exsufflation, außerklinische NIV (wenn indiziert), geeignete Schutzmaßnahmen bei Infekten im näheren Umfeld und einen suffizienten Impfschutz. Gemäß den Empfehlungen der STIKO sollten Impfungen gegen die saisonale Influenza, Pneumokokken und SARS-CoV-2 berücksichtigt werden. Für Betroffene mit SMA 1 oder schwerer respiratorischer Beeinträchtigung bei anderen SMA-Subtypen soll zudem eine Therapie mit Palivizumab oder Nirsevimab erfolgen, um einer schweren Infektion durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) vorzubeugen [97, 98].

Bei manifesten Infekten sind ein intensiviertes Sekretmanagement, eine niederschwellige Antibiose und im Falle einer Hospitalisierung die ggf. passagere Etablierung einer nicht-invasiven Beatmung zu empfehlen.

## 9. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Patienten mit einer 5q-SMA <b>sollen</b> bzgl. der respiratorischen Funktion überwacht werden und bei Bedarf von einem mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Beatmungsmediziner mit spezieller Expertise in Diagnostik und Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz mitbehandelt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 10. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bei allen nicht gehfähigen 5q-SMA Patienten sowie bei allen Patienten mit Tagessymptomen einer schlafbezogenen Atemstörung <b>soll</b> alle 6 Monate bzgl. der respiratorischen Funktion die Vitalkapazität bestimmt werden, wenn dies untersuchungstechnisch möglich ist.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 11. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Die Entscheidung für oder gegen eine elektive Tracheotomie <b>soll</b> nach umfassender Aufklärung vorausschauend getroffen werden.	
Konsensstärke: 100% (starker Konsens)	

## 11. Kardiologie

In der Literatur sind klinische Fälle von Herzbeteiligungen bei 5q-SMA Patienten beschrieben worden, deren kardiale Manifestation in Abhängigkeit vom SMA-Typ variiert [99].

Strukturelle Herzdefekte wie Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte, Pulmonalstenosen, ein persistierender Ductus arteriosus Botalli und Linksherzhypertrophien waren prädominant bei SMA1, deren Schwere negativ mit dem SMN-Proteinlevel korrelierte [99, 100]. Nur eine SMN2-Kopie (SMA0) prädisponierte für größere Septumdefekte (Vorhof-, Ventrikelseptumdefekte) als ab mindestens zwei Kopien, wo Defekte mit spontanen Rückbildungstendenzen (persistierendes Foramen ovale, persistierender Ductus arteriosus Botalli) wahrscheinlicher waren [101]. Kardiale Reizleitungsstörungen (PQ-Zeitverlängerungen, QRS-Zeitverlängerungen, niedrige Amplituden von P-Wellen und QRS-Komplexen, erniedrigte Herzfrequenzen) zeigten sich im EKG auch bei SMA1 [102].

Insbesondere waren EKG-Veränderungen (Herzklammerhypertrophien und -dilatationen, Schenkelblöcke, atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen mit PQ-Zeitverlängerungen) jedoch häufige Beobachtungen bei SMA2 [99, 102, 103]. Im kurzzeitigen EKG wurden bei diesen signifikant erniedrigten Herzfrequenzen beschrieben [102]. Im Langzeit-EKG zeigten sich hingegen erhöhte minimale und mittlere Herzfrequenzen bei SMA2 [103]. Falls vorhanden, zeigten sich bei SMA2 echokardiographisch nur milde Defekte, wie ein milder Mitralklappenprolaps [103].

Bei SMA3 zeigten sich Rhythmusstörungen häufiger als strukturelle Herzdefekte [99, 100]. Im EKG beobachtete man diese als Impulsinitiierungsstörungen (atrio-ventrikuläre Ersatzrhythmen, Vorhofflimmern, Sinustachykardien) und Impulsweiterleitungsstörungen (atrio-ventrikuläre Blöcke, Schenkelblöcke), muskelartefaktbedingtes Grundlinienzittern davon ausgenommen [99, 104, 105]. Neben Sinustachykardien im bereits kurzeiligen EKG zeigte SMA3 auch erhöhte minimale und mittlere Herzfrequenzen im Langzeit-EKG [103].

Als möglicher Erklärungsansatz einer Herzbe teiligung bei SMA wird ein negativer Effekt der geringen SMN-Proteinmengen auf die embryonale Organentwicklung vermutet, da RNA-Prozessierungsraten in diesen Phasen verstärkt stattfinden. Eine beeinträchtige intrazelluläre Calcium-Dynamik sowie

reduzierte Exprimierung der SERCA2-Calciumpumpe wurde in humanen und murinen Kardiomyozyten gezeigt, welche unter SMN-Substitution reversibel waren [106]. Die SERCA2-Calciumpumpe befördert in der Plateauphase des Aktionspotenzials Calciumionen aus dem Zytosol zurück ins sarkoplasmatische Retikulum, um die Relaxation des Ventrikellykards nach der mechanischen Kontraktion zu bewirken [107]. Dies bekräftigt die Vermutungen eines negativen Effektes des SMN-Proteinmangel auf fundamentale Prozesse in der kardialen Entwicklung und Funktion. Zudem scheinen reduzierte neuronale Verzweigungen des Herzens durch den SMN-Proteinmangel in Tiermodellen die neuronale Steuerung der Herzfunktion zu beeinträchtigen [108].

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Herzfunktion sind bisher nicht im Versorgungsstandard der SMA etabliert, weil diese Pathophysiologie bei 5q-SMA Patienten bisher nicht relevant erschien [109-111]. Derzeit stehen drei alternative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: Nusinersen, Onasemnogen abeparvovec und Risdiplam. In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurde nach der Anwendung von Onasemnogen abeparvovec eine Erhöhung der kardialen Enzyme beobachtet, die möglicherweise auf eine kardiale Toxizität des AAV-Vektors hinweisen. Daher wurde die Bestimmung von kardialem Troponin I (cTnI) als Überwachungsparameter empfohlen [33]. Bei Therapiebeginn kann ein Echo und EKG, dann nach 6 Monaten und dann im Verlauf alle 2 (bis 5) Jahre sinnvoll sein.

Troponin- und BnP-Bestimmungen im Rahmen von Routine-Follow-up-Blutabnahmen sind sinnvoll, um hierdurch zeitnah eine myokardiale Beteiligung und ggf. myokardiale Schädigung durch zellulären oxidativen Stress oder Virusvektor assoziiert erkennen zu können.

Bei Diagnosestellung der SMA empfiehlt sich eine kinderkardiologische Untersuchung mit EKG und Echo zum Ausschluss eines angeborenen Herzfehlers (AHF) und ggf. einer Kardiomyopathie.

## 12. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bei Diagnosestellung der 5q-SMA <b>soll</b> eine kinderkardiologische Untersuchung mit EKG und Echo durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## **12. Impfungen**

### **12.1 Standardimpfungen**

**Grundsätzlich** sind Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit 5q-SMA entsprechend den Empfehlungen der STIKO durchzuführen (Bulletin der STIKO zu Impfempfehlungen 1 / 2024), insbesondere zur Vermeidung von respiratorischen Infekten

[https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/04\\_24.pdf?blob=publicationFile&v=4](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/04_24.pdf?blob=publicationFile&v=4)

**Unter Therapie mit Nusinersen und Risdiplam** ist eine Abweichung von dieser Empfehlung nicht notwendig.

#### **Besonderheit bei Therapie mit Onasemnogen abeparvovec**

Das Impfschema sollte vor und nach Generatzerherapie angepasst werden. Die immunsuppressive Wirkung der Steroidtherapie ist aufgrund von Dosis und Dauer schwerwiegend. Eine Impfung vor Generatzerherapie kann über eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems das Risiko für eine Hepatopathie erhöhen. Das Risiko einer unvollständigen Impfantwort unter Steroidtherapie muss gegen eine verzögerte Immunisierung abgewogen werden. (2-) 4 Wochen vor der Generatzerherapie sollte keine aktive Impfung erfolgen (Tot- und Lebendimpfung). (2-) 4 Wochen nach Absetzen der Steroidtherapie sollte der Impfstatus mit Totimpfstoffen komplettiert werden, Lebendimpfungen ab 2 Monaten nach Steroidtherapie. Jenseits des Neugeborenenalters sollte die Grundimmunisierung möglichst vor der Generatzerherapie nach STIKO-Empfehlungen erfolgen.

### **12.2 Indikationsimpfungen**

#### **RSV-Prophylaxe**

Zur passiven Immunisierung steht für pädiatrische Risikogruppen ein gegen das F-Protein des RSV gerichteter monoklonaler Antikörper (Palivizumab) zur Verfügung, der während der RSV-Saison monatlich intramuskulär appliziert werden muß. Die Schutzwirkung beginnt mit der Verabreichung der 1. Impfstoffdosis, erreicht aber erst nach der 2. Impfstoffdosis ihr Wirkmaximum.

Seit Herbst 2023 ist ein weiterer monoklonaler Anti-RSV F-Protein Antikörper (Nirsevimab) zugelassen, der mit nur einer Injektion pro RSV-Saison eine Prophylaxe gewährleistet. Seit Juni 2024 wird die RSV-Impfung von der Stiko für **alle** Neugeborenen und Säuglinge empfohlen. Die RSV-Prophylaxe erfolgt mit dem monoklonalen Antikörper Nirsevimab (Handelsname: Beyfortus) als Einmaldosis in der 1. von Neugeborenen und Säuglingen erlebten RSV-Saison (üblicherweise zwischen Oktober und März). Säuglinge, die zwischen April und September geboren sind, sollen Nirsevimab möglichst im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison erhalten. Neugeborene, die während der RSV-Saison geboren werden,

sollen Nirsevimab möglichst rasch nach der Geburt bekommen, idealerweise bei Entlassung aus der Geburtseinrichtung.

**Patienten mit 5q-SMA und mit fehlenden respiratorischen Symptomen** sollten eine RSV-Prophylaxe in den ersten zwei Lebensjahren erhalten, unabhängig von einer medikamentösen Therapie.

**Patienten mit 5q-SMA und Generatztherapie** sollten eine RSV-Prophylaxe in den ersten zwei Lebensjahren erhalten. Bei zeitlichem Zusammenhang mit der Steroidtherapie muss ein mögliches vermindertes Ansprechen berücksichtigt werden [98].

### **Impfung gegen Influenza**

Patienten mit 5q-SMA mit / ohne dauerhafte medikamentöse Therapie sollten ab dem Alter von 6 Monaten eine jährliche Impfung erhalten.

### **Besonderheit bei Therapie mit Onasemnogen abeparvovec**

Das Impfschema sollte vor und nach Generatztherapie und Steroidmedikation angepasst werden, s. Standardimpfungen. Im weiteren Verlauf ist eine zeitliche Anpassung nicht mehr notwendig.

## **13. Empfehlung**

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Grundsätzlich <b>sollen</b> die Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit 5q-SMA entsprechend den Empfehlungen der STIKO durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## **13. Orthopädie**

### **13.1 Wirbelsäule – Skoliose**

#### **Epidemiologie und Bedeutung der Skoliose**

Ein für das Krankheitsbild der 5q-SMA maßgeblich bestimmender und prognostisch limitierender Faktor ist die Lungenfunktion, die vor allem von der schwindenden Kraft der Atemmuskulatur, dem im Wachstum zurückbleibenden Thoraxvolumen sowie der reduzierten Thoraxwand- und Lungen-Compliance bestimmt wird [112-114]. Viele Autoren sehen ein mechanisches Atemerschwernis und eine restriktive Ventilationsstörung als Folge einer Skoliose an [86, 115, 116], wenngleich im Umkehrschluss eine Verbesserung durch eine operative Skoliosebehandlung bei 5q-SMA-Patienten in der Literatur der letzten 20 Jahre nicht nachgewiesen werden konnte.

Vor den krankheitsmodifizierenden Therapien entwickelte sich früh eine so genannte „early onset skoliose“ (EOS), welche definitionsgemäß vor dem 10. Lebensjahr auftritt und in 90% d.F. „C-förmig“ ist [113, 117, 118]. Diese Zeit, besonders die ersten fünf Lebensjahre, scheinen für die Lungenentwicklung in Bezug auf die absolute Alveolenzahl [119, 120] und die volumetrische Gesamtgröße [121] des Lungenparenchyms entscheidend zu sein. Vor den krankheitsmodifizierenden Therapien entwickelten ca. 80% der nicht gehfähigen SMA-Typ-I und -Typ II-Patienten genau in dieser Zeit eine neuromyopathische Skoliose [122-124].

Weil die „early onset“-Skoliosen binnen weniger Jahre sehr weit fortschreiten können (unbehandelt beträgt der Krümmungswinkel im Alter von 10 Jahren ca. 60-100° n. Cobb [113, 125], besteht die Gefahr, dass die Sitzfähigkeit verloren geht, schmerzhafte Ulzerationen entstehen und sich ein Thorax-Insuffizienz-Syndrom [126] entwickelt. Unter letzterem versteht man das Unvermögen des knöchernen Thorax, ausreichend Lungenvolumen zu generieren. Ein Autor beschrieb bei 43 SMA-Patienten ein invers lineares Verhältnis zwischen der Lungenfunktion, gemessen an der Vitalkapazität und dem Peak flow, und dem Krümmungswinkel nach Cobb [127]. Seine Daten zeigten, dass die Vitalkapazität je 10° Skoliosewinkel um 4,7% und der Peak-Flow um 3,3% abnahmen.

#### **14. Empfehlung/Statement:**

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Der Skoliosebehandlung <b>sollte</b> eine große Bedeutung beigemessen werden. Bei 5q-SMA Patienten <b>sollte</b> eine Skoliose vor einer definitiven Wirbelsäulenoperation alle 6 Monate klinisch und bei Bedarf radiologisch kontrolliert werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### **13.2 Konservative Therapie**

#### a) Physiotherapie

Im Allgemeinen unbestritten ist der große Stellenwert der Physiotherapie, wenngleich die wissenschaftliche Datenlage unbefriedigend ist. Eine große Studie mit 268 SMA-II und -III-Patienten über 12 Monate hat 2016 eine sehr geringe Zunahme der motorischen Funktion aufzeigen können [128], wenngleich auch der Erhalt der motorischen Funktionen als Erfolg zu werten ist. Ein anhaltender Effekt auf die Wirbelsäulenkrümmung war nicht zu erwarten und konnte auch nicht gezeigt werden. Weitere Studien mit weniger Patienten mit teils geringerem „follow up“ konnten ähnliche Ergebnisse zeigen [129, 130].

b) „Serial casting“

Vor der Ära der Wirbelsäulen chirurgie gehörte das „serial casting“, also die langsame Redression einer EOS mittels mehreren Gipskorsetten bei idiopathischen EOS-Patienten zur Standard-Therapie. Die gängigste Gipsmethode ist angelehnt an den von Cotrel und Morel 1964 publizierten Extension-Derotation-Flexion (EDF)- Gips, welcher 2005 nochmals von Mehta beschrieben wurde [131]. Während für idiopathische Skoliose bereits gute Ergebnisse publiziert worden waren z.B. [132, 133], wurde erst kürzlich eine ähnliche Effektivität auch für syndromassoziierte Patienten veröffentlicht [134]. Für 5q-SMA-Patienten existieren keine wissenschaftlichen Daten.

**15. Empfehlung:**

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Das „serial casting“ <b>sollte</b> bei 5q-SMA-Patienten nicht zur Standard-Therapie gehören.	
Konsensstärke: 100% (starke Empfehlung)	

c) Korsett-Therapie

Diese Form der konservativen Skoliosetherapie sollte immer die erste Wahl sein. Grundsätzlich besteht das Ziel einer Korsetttherapie bei 5q-SMA-Patienten darin, die Lebensqualität zum Beispiel durch eine verbesserte Sitzposition / -fähigkeit zu erhöhen und bestenfalls die Progredienz der Wirbelsäulenkrümmung aufzuhalten oder zu verlangsamen, ohne die Lungenfunktion zu kompromittieren. Bezuglich der Lebensqualität konnten dies einzelne Studien nachweisen wie z.B. Sauvagnac-Quera und Mitarbeiter dies für Non-sitters zeigen konnten [135].

Die meisten Studien zeigten jedoch, dass es bei 5q-SMA-Patienten bislang nicht möglich zu sein scheint, die Progredienz der Wirbelsäulenkrümmung mittels einer korrigierenden Rumpforthese zu beeinflussen [118, 125, 136-140]. Daten über Patientenkollektive mit krankheitsmodifizierenden Therapien liegen noch nicht vor.

Teilweise wurde unter einer Korsett-Therapie bei SMA2-Patienten eine Progression von 12° pro Jahr beobachtet [125]. Auch wenn sich die Progredienz der Skoliose nicht aufhalten ließ, kam die Arbeitsgruppe von Catteruccia 2015 zu einem positiven Resümee und postulierte: „Ein proaktives Orthesenmanagement kann das orthopädische Ergebnis bei SMA2 verbessern“ [140]. Meistens werden redressierende Rumpforthesen in Sonderbauweise trotz einer Berücksichtigung der spezifischen Bedürfnisse eines nicht gehfähigen 5q-SMA-Patienten, wie z.B. der Bauchatmung, nicht ausreichend toleriert. Eine Abnahme der Lungenfunktion im Korsett wurde beschrieben [141]. Daten über die notwendige Tragedauer oder das erforderliche Ausmaß der Redression, wie sie für die

idiopathischen Skoliosen bestehen, existieren für 5q-SMA-Patienten nicht. Viele Zentren empfehlen angesichts der Gesamtsituation lediglich das Tragen bei einer Vertikalisierung.

#### 16. Empfehlung/Statement:

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Schon gering ausgeprägte, skoliose Wirbelsäulenkrümmungen können bei 5q-SMA Patienten eine orthopädische Behandlungsindikation darstellen, so dass Betroffene in einem auf neuromuskulären Skoliosen spezialisierten Zentrum vorgestellt werden <b>sollten</b> .	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 13.3 Operative Therapie

#### Allgemeine Behandlungsstrategie

Seit Jahrzehnten wird nach einem optimalen Behandlungskonzept gesucht. In den sechziger Jahren wurde versucht, mit einer frühen langstreckigen Fusion den Verlauf positiv zu beeinflussen. Dies führte jedoch zu einer wiederkehrenden Krümmung im Sinne eines „crank shaft phenomenon“ und zu einer deutlich reduzierten Lungenfunktion nach Wachstumsabschluss. Goldberg und Kollegen untersuchten ein gemischtes Patientenkollektiv aus 11 ausgewachsenen Jugendlichen mit einer EOS, die im Alter von durchschnittlich 4,1 Jahren fusioniert worden waren. Sie wiesen eine FEV („forced expiratory volume in 1 second“) von 41% und eine FVC („forced vital capacity“) von 41% auf, wobei die Vergleichsgruppe, welche konservativ behandelt wurde, Werte von >96% zeigte [142]. Außerdem wurden über alle SMA-Typen hinweg und bei unterschiedlichen Operationsweisen (dorsoventrale und rein dorsale Spondylodesen mit Schraubenstabsystemen, Haken oder Hybridsystemen, mit oder ohne Beckenfixierung) in früheren Jahren sekundäre Korrekturverluste von >10° in der Koronarebene in ca. 23-36% d.F. beschrieben [136, 143, 144].

Weil in vielen Fällen keine suffiziente Korsett-Therapie möglich ist, werden häufig bei progredienten Skoliosen sogenannte wachstumsfreundliche Wirbelsäulenimplantate („Growth-friendly spine implants“) ab einem Alter von ca. 4 Jahren [18] angewendet. Im Rahmen eines interdisziplinären Behandlungsregimes, das unter anderem Pädiater, Intensivmediziner, Anästhesisten, Pulmologen, Physiotherapeuten und Kinderorthopäden vereinen sollte, haben diese Implantate in den letzten Jahrzehnten dazu beigetragen, die Lebensqualität und wahrscheinlich auch die Lebenserwartung zu verbessern. Da es sich um ein „bridging“-Verfahren handelt, erfolgt in der Pubertät bei diesen Patienten in der Regel eine definitive Spondylodese.

a) Growth-friendly Spine implants

Diese Implantate lassen einen frühen Behandlungsbeginn zu und sollen ein adäquates oder ausreichendes Thoraxwachstum ermöglichen. Die einzelnen Implantate unterscheiden sich deutlich in ihrer Wirkungsweise. Die bei SMA-Patienten meistverwendeten Implantate gehören zu der Gruppe der „distraction-based implants“. Durch eine Distraktion werden der Thorax und die Wirbelsäule in die Länge gezogen und die Skoliose indirekt korrigiert. Vertreter dieser Gruppe sind z.B. „traditional growing rods“ (TGR), „vertical expandable prosthetic titanium rib“ (VEPTR®) oder „magnetically controlled growing rods“ (MCGR).

Die „distraction-based“ Implantate können auf verschiedene Weise implantiert werden. Die Unterschiede sind nicht nur biomechanischer Natur, sondern führen je nach Verwendung zu heterotopen Ossifikationen an Thorax, Becken oder Wirbelsäule sowie zu Autofusionsprozessen an der Wirbelsäule [145].

b) VEPTR-System

Als eines der ersten Implantate dieser Gruppe wurde das VEPTR®-System eingeführt [126]. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch das VEPTR®-System und andere „growing rods“ die Wirbelsäulenkrümmung deutlich verbessern [146], das Thoraxvolumen vergrößern (Anstieg des „space of lung“ von 60% auf 90%) [147] und das Wirbelsäulenwachstum steigern lassen [126, 148]. Die meisten Systeme, so auch das VEPTR®-System, müssen entsprechend dem Wirbelsäulenwachstum alle 6 Monate operativ verlängert werden [126]. Die notwendigen, regelmäßigen operativen Eingriffe bergen Komplikationsrisiken. Neben dem erhöhten Narkoserisiko bei diesen Kindern werden derzeit auch ungünstige, neurokognitive Effekte [149-151] diskutiert. Zudem besteht die Gefahr von Implantat-assoziierten Komplikationen wie einer kranialen Anschlusskyphose, Wundheilungsstörungen, Implantatdislokationen, -brüche oder -infektionen. Die Angaben der Literatur reichen von 0,4 bis hin zu 2,62 Komplikationen pro Patient [152-157].

Mit jeder Operation zur Implantatverlängerung erhöht sich das Risiko eines tiefen Wundinfektes um das 3,3-fache, so dass statistisch nach 8 Verlängerungsoperationen jeder zweite Patient einen tiefen Wundinfekt erleidet [158]. Eine Ursache könnte die in ca. 40-46% d.F. vorliegende Kolonisation mit potenziell anaerob wachsenden Bakterien – wie z.B. Propionibacterium acnes – sein [155, 156]. Als Ursache für den verspäteten Infektausbruch nach ungefähr 1,1-3,1 Jahren wird eine Biofilmentwicklung vermutet [159, 160].

c) „MAGEC rod“

Als Konsequenz aus der hohen Komplikationsrate kamen perkutan distrahierbare Implantate auf den Markt. Erste Implantate waren kabelgebunden und konnten sich nicht durchsetzen [161]. Andere

schafften es bis zur klinischen Anwendung, wie z.B. das Phenix-Implantat, aber den Durchbruch erreichte erst das MAGEC®-Implantat der Fa. Nuvasive (ehemals Ellipse) [162, 163], welches zur Implantation mittel Pedikelschrauben entwickelt wurde und auch paravertebral als „eiffeltower-construction“ angewendet werden kann.

### 13.3.1 Indikationen für „Growth-friendly spine implants“

Die wachstumsfreundlichen Wirbelsäulenimplantate können nachweislich zum Zeitpunkt der Implantation eine hohe Korrektur des Wirbelsäulenkrümmungswinkels in der Coronarebene von 33-59% der Ausgangswertes erzielen [163-166]. Sie können über 4-6 Jahre ein adäquates Wirbelsäulenwachstum generieren [157, 167] und eröffnen die Möglichkeit, bei der definitiven Versorgung mittels Spondylodese eine weitere Verbesserung der Deformität und des Beckenschiefstands [168]. Die von Sankar und Kollegen 2011 als „law of diminishing returns“ bezeichnete [169] Abnahme des generierten Wirbelsäulenwachstums scheint nicht auf alle Implantationsweisen zuzutreffen, zumindestens nicht auf die „eiffeltower-construction“ bei SMA-Kindern [157]. Eine Implantationsweise, welche das Becken integriert, scheint Vorteile bei der Rekonstruktion des koronaren und des sagittalen Profils zu haben [170].

Der Nachteil dieser Systeme ist neben den heterotopen Ossifikationen die Gefahr der zervikalen Anschlusskyphose. Wird das Becken nicht mit gefasst, kann sich außerdem eine lumbosakrale Dekompensation entwickeln. Deshalb geht die allgemeine Tendenz weg von den paravertebralen Systemen (z.B. „Eiffeltower-construction“) und den kurzstreckigen Systemen hin zu einem bilateralen MAGEC-System (fixiert mit Pedikelschrauben), ausgehend vom unteren Zervikalbereich bis zum Kreuzbein oder Ilium. Allerdings ist bei diesen Systemen nicht nur die Abnahme des generierten Wirbelsäulenwachstums bei längerer Therapiedauer beschrieben worden, sondern einzelne Autoren haben sogar das Gegenteil, ein „Crankshaft“-Phänomen, bei „distractions based spinal implants“ beobachtet, wenngleich sie dieses bei einem gemischten Patientenkollektiv untersuchten [145, 171, 172].

## 17. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Im Falle einer nachgewiesenen Progredienz einer Skoliose unter konservativer Therapie <b>sollte</b> über wachstumsfreundliche Wirbelsäulenimplantate gründlich aufgeklärt und die Versorgung mit diesen aufgrund der vielfältigen Effekte angestrebt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### **13.3.2 Derotationsspondylodese**

Die Erfahrungen mit den unterschiedlichen Operationstechniken der vergangenen Jahrzehnte haben gezeigt, dass ein dorsales „Pedikel-Schrauben-System“ gegen Ende des Wirbelsäulenwachstums zu den besten Korrekturen führt [18, 173-177] und zu den geringsten Verlusten an motorischen Funktionen [178]. Osteotomien wie z.B. Smith-Petersen-Osteotomien, Ponte-Osteotomien oder eine „posterior vertebral column resection“ haben bei Studien mit kleineren Patientenzahlen eine gewisse zusätzliche Verbesserung des koronaren Krümmungswinkels erbracht. Allerdings scheint eine Korrektur der „pelvic obliquity“ und des Rumpfüberhangs eine größere Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten zu haben als das Ausmaß der Korrektur des Krümmungswinkels [171, 179].

#### **„Outcome“ nach Derotationsspondylodese**

Nach einer Wirbelsäulenaufrichtung

- nimmt häufig die Funktion der oberen Extremität etwas zu [176, 180, 181]
- die Gehfähigkeit bleibt bestenfalls gleich oder nimmt ab [181]
- die Sitzhöhe und Sitzfähigkeit nehmen deutlich zu [176, 181, 182]
- pulmonale Infekte nehmen ab [181]
- die allgemeine Belastbarkeit und Ausdauer nimmt zu [182]
- und die allgemeine subjektive Lebensqualität nahm sehr deutlich zu [181, 182]

### **13.3.3 Patientenalter**

Das Alter für die langstreckige Derotationsspondylodese ist seit Jahrzehnten Gegenstand der Diskussion. Empfohlen wurde bisher, die OP bei nahezu ausgereifter Wirbelsäule im Alter von ca. 11-12 Jahren oder bei entsprechenden radiologischen Reifezeichen (z.B. Risserstadium I-IV) durchzuführen. Weil u.a. die Wirbelsäulenrigidität und der Krümmungswinkel zu Beginn der Pubertät trotz einer Therapie jedweder Art häufig zunehmen, tendieren einige Operateure dazu, die OP in ein Alter von 8-10 Jahren vorzuziehen.

Bei funktionierendem Therapiekonzept mit stabilen Krümmungswerten und nachweisbarem Wirbelsäulenwachstum (z.B. zunehmende Sitzhöhe oder C1-S1-Distanz) kann eine wachstumsfreundliche Therapie auch 1-2 Jahre zugunsten der Thoraxgröße und Rumpflänge fortgesetzt werden.

## 18. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Gegen Ende des Wirbelsäulenwachstums <b>sollte</b> bei 5q-SMA Patienten mit Skoliose eine langstreckige Derotationsspondylodese in einem auf neuromuskuläre Skoliose spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 13.3.4 Proximale Ausschlußkyphose

Ein ungelöstes Problem der Wirbelsäulen chirurgie stellt die kraniale Anschlusskyphose dar. Im Allgemeinen wird sie definiert als kurzstreckige Kyphose von >30° zwischen dem ersten fusionierten thorakalen Wirbelkörper und den zwei proximal folgenden Wirbelkörpern.

Eine Osteoporose, ein hohes intraoperatives Weichteiltrauma, das Patientenalter bei adoleszenten Patienten und das sagittale Profil werden als Risikofaktoren für das Auftreten einer Anschlusskyphose immer wieder genannt [183]. Dem gegenüber führen langstreckige Fusionen, welche oberhalb des dritten Brustwirbels starten, weniger häufig zu Anschlusskyphosen, als Spondylodesen, die kaudaler beginnen [183, 184].

Als Indikationen für eine operative Revision werden Schmerzen, z.B. im Rahmen einer Myelopathie, Prominenz der Implantate, neurologische Defizite, Kyphosewinkel >30°, eine „chance fracture“ und eine Spondylolisthesis angesehen.

### 13.4 Beckenkippung

Um die Beckenkippung besser korrigieren zu können, wird seit Jahrzehnten im Falle einer „pelvic obliquity“ von größer 15° oder auch generell bei neuromyopathischen Skoliose eine Instrumentierung bis zum Os sakrum oder Os ilium propagiert. Dies hat gegenüber einer Fusion bis zum LWK 5 sowohl Vor- als auch Nachteile, sodass sich für beide Strategien entsprechende Empfehlungen finden (Pro: [133, 173, 177, 182] Kontra: [183-186]. Es ist allerdings weiterhin unklar, ob die lumbosakrale Krümmung und das Beckenkippen im Langzeitverlauf signifikant besser korrigiert werden können oder nicht. Die wenigen Studien untersuchen meistens gemischte Patientenkollektive aus den 80er und 90er Jahren mit neuromyopathischen Skoliosen, lange verlassenen OP-Methoden (wie beispielsweise (Bell et al. 1989) [187] und kurzem „follow up“. Zu SMA-Patienten gibt es kaum Daten.

Für die Instrumentierung distal von L5 werden Komplikationsraten zwischen 0 und 59% angegeben. Bei höhergradigen Krümmungswinkeln größer 70-90° und einer Beckenkippung von >15° scheint sich

eine Beckenfassung und die Verwendung eines SCM insgesamt positiv auszuwirken ohne dass eine ausreichende Evidenz dafür anzuführen ist [188].

Gegen eine Instrumentierung des Sakrums oder Iliums spricht ein zusätzlicher motorischer Funktionsverlust der lumbosakralen Wirbelsäule, eine längere OP-Dauer, ein vermehrter Blutverlust, häufigeres Implantatversagen, mehr postoperative Implantatinfekte und Hautprobleme aufgrund der anatomisch begründeten geringen Weichteildeckung in dieser Region.

## 19. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Die definitive spinale Fusion <b>sollte</b> die Beckenkippung bestenfalls in den einstelligen Bereich korrigieren. Die Datenlage zum Stellenwert der iliosakralen Instrumentierung ist unzureichend, um daraus eine generelle Empfehlung abzuleiten.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 13.5 Extremitäten

Bedingt durch die neuen Therapien hat sich die motorische Prognose der SMA deutlich verbessert. Dies hat auch Auswirkungen auf die diagnostischen und therapeutischen Überlegungen bei Problemen an den Extremitäten. Neben der Klassifikation der SMA-Subtypen ist hier die erweiterte Klassifikation inklusive der motorischen Funktion in Walker, Sitter und Non-Sitter relevant. Hier bestehen Analogien zur Zerebralparese (GMFCS Level) [189]. Im Fokus stehen Kontrakturen, das Hüftgelenk und Frakturen.

### 13.5.1 Kontrakturen

An den oberen Extremitäten ist vornehmlich das Ellenbogen- und Handgelenk betroffen (30 %) [190]. Die Behandlung ist hier konservativ mit Physiotherapie. Orthesen können zur Vermeidung von Handgelenksfehlstellungen sinnvoll sein.

Im Bereich der unteren Extremitäten bedrohen Hüft- und Kniebeugekontrakturen sowie Spitzfüsse die Geh-, Steh- oder Sitzfähigkeit. Bei Sittern verursachen Beugekontrakturen der Kniegelenke über 80° häufig Beschwerden beim Sitzen im Rollstuhl, Spitzfüße führen zu einer schlechten Position der Füße auf dem Fußbrett. Bei Non-Sittern erschweren Kontrakturen an Hüft- und Kniegelenken die Lagerung und Pflege.

Die Therapie ist primär konservativ im Sinne von Physiotherapie. Orthesen können zur Kontrakturprophylaxe sinnvoll sein oder zum Stabilisieren von instabilen Gelenken (z.B. Sprunggelenk)

[191]. Zur primären Kontrakturbehandlung sind sie nur bedingt geeignet. Bei bestehender Hüftsubluxation erhöhen Kniegelenksredressionsorthesen die Gefahr einer Luxation.

Zum Erhalt der Geh- und Stehfähigkeit kann deshalb auch eine operative weichteilige Kontrakturlösung der Knie- und Hüftbeuger in Betracht gezogen werden. Eine ventrale Hemiepiphyseodese am distalen Femur, wie sie erfolgreich bei der Cerebralparese eingesetzt wird, stellt eine zusätzliche Option dar [185, 186]. Postoperativ ist zur Sicherung des OP-Ergebnisses der Einsatz von Redressionsorthesen sinnvoll, bei Non-Sitern die Versorgung mit Lagerungselementen. Zusätzlich bestehende Fußdeformitäten sind ebenfalls zu adressieren (z.B. durch Sehnenverlängerungen). Postoperativ sollte bei Walkern schnellstmöglich das Steh- und Gehtraining wiederaufgenommen werden, falls erforderlich unterstützt durch leichte Orthesen. Bei Sitern sollte die Orthesenversorgung eine schnelle Rückkehr zum Sitzen im Rollstuhl ermöglichen, z.B. durch verstellbare Orthesen. Diese können zum Sitzen in 90°-Winkel gestellt und im Liegen zur Redression in Streckung umgestellt werden. Bei Sitern und Non-Sitern ist die erhöhte Rezidivgefahr der Kontrakturen bei einer OP-Entscheidung zu berücksichtigen.

## 20. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Die Kontrakturbehandlung <b>soll</b> sich an den motorischen Fähigkeiten und den Bedürfnissen der Patienten orientieren.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 13.5.2 Hüftgelenk

Durch die Muskelschwäche sowie eingeschränkte Mobilität sind bei der 5q-SMA schon frühzeitig Veränderungen an der Hüfte festzustellen, besonders bei Sitern und Non-sitern / SMA 1/2. Bereits im Alter von knapp drei Jahren sind erhöhte CCD-Winkel und beginnende sekundäre Dysplasien festzustellen, mit 5 Jahren finden sich bereits Migrationsindices nach Reimers über 50 % [187, 188]. Deshalb empfiehlt sich spätestens mit drei Jahren die erste Röntgenaufnahme des Beckens. Abhängig von der Mobilität sind im Verlauf weitere Röntgenaufnahmen zu erwägen, um frühzeitig Hüftdezentrierungen zu erkennen (Migrationsindex nach Reimers). Eine Hüftluxation gefährdet die Geh-, Steh- und Sitzfähigkeit. Auch bei Non-Sitern kann es neben Problemen bei der Lagerung zu Schmerzen kommen [189]. Ziel der Therapie muss deshalb die Vermeidung einer Hüftluxation sein. In älteren Studien wird zur Zurückhaltung bezüglich operativer Maßnahmen an der Hüfte geraten. Studien zur Hüftrekonstruktion beziehen sich auf nicht gehfähige Patienten [190]. Der Einsatz und

positive Effekt der Schenkelhalsepiphysiodese ist bisher nur bei der Cerebralparese [185, 191, 192], nicht jedoch bei der 5q-SMA in Studien untersucht. Sie stellt eine gute Option zur Vermeidung einer weiteren Zunahme der sekundären Dysplasie und Hüftdezentrierung dar. Vorteil gegenüber rekonstruktiver Hüftchirurgie ist die Minimalinvasivität sowie schnelle Wiedererlangung der präoperativen Mobilität. Dies ist insbesondere für geh- und stehfähige Patienten essenziell, aber auch für Sitter von Vorteil.

Bei erforderlich werdender rekonstruktiver Hüftchirurgie ist die schnellstmögliche Wiedererlangung der präoperativen Mobilität anzustreben.

## 21. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Zur rechtzeitigen Erkennung einer Hüftdezentrierung <b>sollte</b> spätestens mit dem dritten Lebensjahr ein erstes Röntgenbild des Beckens in einem auf neuromuskulären Erkrankungen spezialisierten Zentrum angefertigt und beurteilt werden. Eine Hüftluxation <b>sollte</b> vermieden werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 13.5.3 Frakturen

Frakturen bei SMA entstehen bei Walkern durch Stürze, bei Sittern und Non-Sittern häufig durch "Bagatelltraumata", bedingt durch die reduzierte Knochenqualität. An den unteren Extremitäten betreffen sie vornehmlich den Femur [193] und gefährden die Geh- und Stehfähigkeit.

Bei Sittern und Non-Sittern ist die Behandlung in der Regel konservativ, z.B. mit Castimmobilisierung. Hier sollte jedoch darauf geachtet werden, die Versorgung so zu wählen, dass Sitter im Rollstuhl sitzen und sich mit diesem fortbewegen können, z.B. durch Versorgung mit einem Cast in mindestens 80° Flexion, und im Liegen durch einen zweiten Cast in maximal möglicher Streckung, um eine Zunahme der Beugekontrakturen zu verhindern. Bei Non-Sittern sollte eine schmerzfreie Lagerung erreicht werden. Bei Walkern ist eine schnellstmögliche Wiedererlangung der Geh- und Stehfähigkeit, ob durch konservative oder operative Therapie, anzustreben. Eine längere Immobilisierung gefährdet die motorischen Fähigkeiten und führt u.U. zur permanenten Rollstuhlpflicht.

Bei Wahl einer operativen Therapie ist die Knochenqualität [194] mit in die Überlegungen einzubeziehen, da es Probleme bei der Verankerung des Osteosynthesematerials geben kann. Im Einzelfall kann zusätzlich eine äußere Schienung (Cast/ Orthese) zur Remobilisierung sinnvoll sein.

## 22. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Die Frakturbehandlung <b>soll</b> sich an den motorischen Fähigkeiten und Bedürfnissen der Patienten orientieren. Die schnelle Wiedererlangung der vorbestehenden Mobilität <b>soll</b> das Ziel sein.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 13.5.4 Genua valga/vara

Bei ausgeprägten Achsdeformitäten an den Beinen bei Walkern, die die Mobilität beeinträchtigen, können Hemiepiphiodesen zur Korrektur sinnvoll sein. Nach der OP ist eine sofortige Remobilisierung möglich [195].

## 14. Ernährung

### *Non-Sitter:*

Die Ernährung von Patienten mit 5q-SMA stellt eine besondere Herausforderung dar [192]. Es treten eine Dystrophie, unzureichende Gewichtszunahme und ein Minderwuchs (bei Säuglingen/Kleinkindern), mitbedingt durch Dysphagie und Saugschwäche sowie der vermehrten Atemarbeit auf. Durch Kau- und Schluckstörungen und Hypersalivation kann es in der Folge zu Aspirationen, Verlegung der Atemwege und pulmonalen Infektionen kommen. Neben einer ausführlichen dysphagiespezifischen Anamnese sollten auch dysphagiespezifische Scores (z.B. pFOIS [196] oder NdSSS [197]) eingesetzt werden [193]. Eine bessere Beurteilung der Dysphagie-Symptomatik durch eine flexible endoskopische Evaluation des Schluckens (FEES) sollte erwogen werden [194]. Bei nachgewiesener Schluckstörung wird neben der Einleitung einer logopädischen Behandlung die Indikation zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) in Kooperation mit dem Fachbereich Gastroenterologie großzügig gestellt, um die Ernährung und die ausreichende Flüssigkeitszufuhr 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 sowie eine Dysphagie entwickeln [195], die dann zu einer Dystrophie führen. Die Entwicklung einer Adipositas ist bei dieser Patientengruppe ebenso beschrieben.

### **Walker:**

Die Entwicklung einer Adipositas ist bei eingeschränkter Gehfähigkeit beschrieben.

### **Metabolische Störungen:**

Non-Sitter/Sitter/Walker:

Störungen in Fettsäurestoffwechsel [196] und mitochondriale Defekte im Muskel wurden beschrieben [197], so dass eine Fastensituation z.B. in Rahmen von Infekten oder operativen Eingriffen vermieden werden sollte. Fälle mit der Entwicklung von Hypoglykämien und Ketoazidosen sind bei SMA-Patienten beschrieben [198, 199].

## **15. Knochengesundheit**

Die Skelettentwicklung (Knochenfestigkeit) ist im hohen Maße von der Entwicklung der Muskulatur (Masse, Kraft und Funktion) und der körperlichen Aktivität abhängig. Diese Einflüsse sind bei Patienten mit SMA erheblich vermindert. Somit ergibt sich entweder ein verminderter Knochenaufbau (niedrige Osteoblastenaktivität – Modeling reduziert) bei z.B. SMA 1 oder ein vermehrter Knochenabbau bei dem Verlust bereits erworbener motorischer Kompetenzen (erhöhte Osteoklastenaktivität – Remodeling mit Verlust gesteigert) bei z.B. SMA 2/3. Zusätzlich wird ein direkter Einfluss des SMN-Proteins im Skelettsystem auf das Remodeling beschrieben. Expression von Splice-Varianten konnten bei Maus-Modellen eine gesteigerte Osteoklastenaktivität bewirken [198]. Dies könnte den unterschiedlichen Schweregrad der Osteoporose bei SMA, auch bei relativ gut erhaltener Mobilität, erklären. Frakturen der langen Röhrenknochen, insbesondere des Femurs, und Wirbelkörperfrakturen, häufig asymptomatisch, treten vermehrt auf. Die Diagnose einer Osteoporose wird aufgrund einer verminderten Knochenflächendichte (DEXA) von kleiner -2SD (Berücksichtigung von Körpergröße!) und dem Vorliegen von mindestens 2 Frakturen bis zum 10 Lj. bzw. 3 bis zum 19 Lj. [199] oder unabhängig von der Knochenflächendichte bei dem Nachweis von Wirbelkörperfrakturen ohne adäquates Trauma (seitlich Rö-Aufnahme der Wirbelsäule) gestellt [200].

Osteoporose ist von einer Rachitis/Osteomalazie, in der Regel durch Vitamin-D-Mangel, und einer Erhöhung von PTH bedingt zu unterscheiden. Körperliche Untersuchung und Bildgebung zur

Beurteilung des Skelettsystems (Osteoporose/Rachitis): Körperhöhe, Sitzhöhe, Rö-Hand links (Knochenalter/Rachitis). Unter 2 Jahren empfiehlt sich alternativ eine Röntgenaufnahme des Kniegelenks, Rö-Wirbelsäule seitlich (asymptomatische Frakturen=Osteoporose), Körperzusammensetzungsmessung mit DEXA für Knochenflächendichte (BMD) LWS/Ganzkörper (Achtung 1. Pädiatrische Referenzwerte, 2. Berücksichtigung der Körpergröße) und der Muskelmasse. Laboruntersuchungen: Alkalische Phosphatase (Wachstum, Modeling), Crosslink-Komponenten im Urin/Serum (Knochen-Abbau/Osteoporose). 0,25 Vitamin D, Calcium, Phosphat, Parathormon Mineralisation/Rachitis).

Therapie:

- Bei Vitamin-D-Mangel Substitution nach Leitlinie (S1 Leitlinie: Vitamin-D-Mangel-Rachitis. AWMF-Register Nr.174/007.).
- Bei Osteoporose, insbesondere bei gesteigertem Verlust (Crosslink-Parameter erhöht, Abnahme BMD-SD-Score), ggf. individueller Heilversuch mit Bisphosphonaten [201].
- Physiotherapie (ggf. in Verbindung mit Whole Body Vibration) und Reha-Maßnahmen zur Entwicklung bzw. zum Erhalt motorischer Kompetenzen und zur Stimulation der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit.

### 23. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Für alle 5q-SMA Patienten <b>sollte</b> die jährliche Kontrolle der Vitamin D3 Spiegel und ggf. Supplementierung in Hinblick auf die Vermeidung einer Rachitis oder Osteomalazie stattfinden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 16. Physiotherapie

Physiotherapie ist bei motorischen Funktionseinschränkungen von 5q-SMA Patienten ein wichtiger Baustein der Behandlung. Die Studienlage zur Evidenz physiotherapeutischer Maßnahmen ist noch unzureichend, einige Studien existieren auf der Grundlage von Fragebögen oder/und mit kleinen Kohorten [202].

## **Leitgedanken in der Physiotherapie**

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe gibt es für die Physiotherapie weder eine allgemein gültige Therapiemethode noch verbindliche Therapiepläne. Die Behandlung soll vorwiegend dynamisch und funktionell ausgerichtet sein und den Patienten bei der Bewältigung des Alltags unterstützen. Es sollte insbesondere darauf geachtet werden, dass Schmerz und Unbehagen vermieden, stattdessen Wohlbefinden und Bewegungsfreude vermittelt werden. 5q-SMA-Patienten können unter Einhaltung der Ermüdungs- und Frustrationsgrenzen ihre Muskulatur dosiert fordern.

### **16.1 Zielsetzung und Vorgehensweise in der Physiotherapie**

Gemeinsam mit dem Patienten, bzw. dem Kind und der Familie wird auf der Grundlage der individuellen Schwierigkeiten und Ressourcen in den verschiedenen Lebensbereichen der Teilhabestatus erhoben und die Teilhabepräferenz erfragt, die i.d.R. auf Aktivitäts- und Teilhabeebene liegt. Dann werden Ziele für die Physiotherapie mit dem Patienten erarbeitet und dafür ein Handlungsplan entwickelt, der den Patienten möglichst in eine aktive, selbstbestimmte Rolle bringt, da dies den Therapieerfolg maßgeblich begünstigt [203, 204].

Die Behandlung orientiert sich stets am aktuellen physiotherapeutischen Befund, sowie den individuellen Bedürfnissen des Betroffenen. Deshalb sollten Informationen über die Lebenssituation in die Behandlungsplanung einbezogen werden.

Funktionelles Ziel der Physiotherapie ist es, die Folgen der Schwäche der Muskulatur zu verzögern, bzw. zu kompensieren. Mögliche Kompensationsstrategien entwickeln die Patienten meist von selbst, die zugelassen werden sollten, wenn dadurch das Funktionsniveau erhöht oder erhalten wird. Stärkere Muskelgruppen können so die schwächeren Muskeln unterstützen oder deren Aufgabe ganz übernehmen. Durch bestimmte Ausgangsstellungen, mittels mehr Schwung innerhalb einer Bewegung oder durch Abnahme der Eigenschwere können schwache Muskeln noch mit aktiv sein und so die Restkraft möglichst lange erhalten.

Auch der rechtzeitige Einsatz entsprechender Hilfsmittel ist als Kompensation der Muskelschwäche sehr wichtig. Damit soll die größtmögliche Selbstständigkeit und Beweglichkeit für den Alltag entwickelt und erhalten werden (s. Hilfsmittel).

Im Vordergrund stehen dabei in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf:

- der Erhalt der Ausdauer und Leistungsfähigkeit der Muskulatur
- das Hinauszögern von Gelenkkontrakturen
- die Verbesserung, Schulung und der Erhalt der Atem-, Stimm- und Schluckfunktion
- Anregung des Herz-Kreislauf-Systems
- Erleichterung der Alltagsbewältigung

- Auswahl und Handhabung von geeigneten Hilfsmitteln
- Anleitung von Patienten, Eltern und Bezugspersonen

Dosierte Muskelkräftigung kann unterstützend durch Ganzkörpervibrationstraining erfolgen. Auch das Training mit Bewegungstrainern und Therapiefahrrädern sowie das Gehen unter Teilentlastung auf dem Laufband, mit Laufhilfen, evtl. mit Orthesen oder mit einer roboterunterstützten Gangorthese wirken kräftigend und beugen Kontrakturen vor. Bewegung im warmen Wasser ist zur Mobilisierung und Muskelkräftigung zu empfehlen. Grundlegende Therapieansätze können auch im Alltag, d.h. im häuslichen Umfeld, umgesetzt werden.

Das Tragen eines Sitzkorsetts z.B. für Kinder, die nicht frei sitzen können, verhindert zwar nicht eine Skolioseentwicklung, bietet dem Kind aber Halt und ermöglicht eine stabilere Sitzposition. Diese ermöglicht dem Kind freie Arm- und Handbewegungen beim Spielen, Schreiben und selbständigen Essen. Bei entsprechender Anfertigung mit einem Bauchauschnitt schränkt es die Atmung kaum ein, im Gegenteil wird durch die Aufrichtung eine bessere Belüftung der Lunge erreicht.

Kontrakturentwicklungen sollten durch ein angeleitetes, regelmäßiges Dehnprogramm entgegengewirkt werden. Dieses sollte regelmäßig mehrfach wöchentlich auch als Hausaufgabenprogramm durchgeführt werden. Wenn aktive Bewegungen nur in geringem Umfang möglich sind, muss eine funktionelle Behandlung zugleich die Behandlung der Kontrakturen durch regelmäßiges passives Bewegen, vorsichtiges Dehnen, funktionelle Lagerung sowie den Einsatz von Orthesen (als Halt für Sitzen und Stehen oder dynamisch zur Dehnung) mit einbeziehen. Dies ist umso wichtiger, weil symptomatische Patienten mit einer 5q-SMA Erkrankung durch die neuen therapeutischen Ansätze möglicherweise das Stehen und Laufen erreichen können. Kontrakturentwicklungen im Bereich Hüfte, Knie und der Füße sollten daher von Anfang im Blick gehalten werden. Dies geschieht am effektivsten durch eine frühzeitige Vertikalisierung mittels Stehgeräten in Kombination mit Dehnübungen. Bei Gewichtübernahme auf die Füße sollte eine physiologische Fußstellung beachtet werden und ggf. eine Fußorthesenversorgung erfolgen. Steht unter Belastung der Calcaneus nicht im Lot mit der Beinachse, ist dies ein Hinweis für die Notwendigkeit einer zumindest knöchelübergreifenden Fußorthese als Voraussetzung für die Vertikalisierung mittels Stehgeräten.

Der Bewegungsmangel kann zu Schmerzen an Sehnenansätzen führen. Therapeutische Möglichkeiten sind Wärmeanwendungen (z. B. heiße Rolle), vorsichtige Gelenkmobilisation, Umlagern (auch im Elektrorollstuhl) oder der Einsatz des Bewegungstrainers.

## 24. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bedarfs- und zielorientierte, funktionelle Physiotherapie zur Optimierung der Selbständigkeit und Vermeidung von Sekundärschäden <b>sollte</b> unabhängig von anderen Therapien erfolgen.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 25. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Die Therapien <b>sollten</b> vorwiegend dynamisch und funktionell ausgerichtet sein zur Unterstützung der Alltagsbewältigung unter Tolerieren von Kompensationsstrategien.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 16.2 Atmung/Atemphysiotherapie

Wichtig ist von Anfang an eine gezielte Atemphysiotherapie, besonders für Non-Sitter und Sitter. Weiter ist es sinnvoll, das Bewusstsein für Atembewegungen schon zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Erkrankung zu wecken, damit der Patient bei einer ggf. fortschreitenden Atemschwäche auf erlernte Maßnahmen und Techniken zurückgreifen und mit bewussten Atembewegungen leichteren Beeinträchtigungen entgegenwirken kann [205-208].

Folgende Aspekte und Maßnahmen sind für die Atemphysiotherapie wichtig:

- Aktivierung der Atemmuskulatur, Ein- und Ausatemübungen
- Thoraxcompliance und -beweglichkeit
- Thoraxkompression
- Atmung gegen abdominalen Widerstand (z.B. Theraband, Bücher auf den Bauch legen)
- Lippenbremse
- Atemvertiefung
- Verbesserung des Durchblutungs- und Belüftungs-Verhältnisses
- Sekretmobilisation und -transport
- Hustentechniken

Zur Atemphysiotherapie eignen sich zunächst sowohl spielerisches Üben (z.B. Sing- und Pustespiele, Flöten- oder Mundharmonikaspielen) wie auch gezieltes Üben mit einem Therapiegerät. Auch können Techniken zur manuellen Thoraxmobilisation (Vibrationen, Dreh-Dehn-Lagerungen, Ausstreichungen, manuelles Unterstützen der Ein- und Ausatmung) eingesetzt werden.

Nicht abgehusteter Schleim begünstigt bakterielle Infektionen. Können Patienten nicht mehr effektiv abhusten, muss dies in die Physiotherapie einbezogen werden. Durch manuelle Techniken wie Air-Stacking und assistiertes Husten kann das Atemzugvolumen erhöht und der Hustenstoß verbessert werden. Bei einer auftretenden Infektion mit Bronchien- und Lungenbeteiligung ist Atemtherapie eine wichtige flankierende Maßnahme zur medikamentösen Behandlung.

Atemtherapiegeräte sollten unterstützend versorgt und ein regelmäßiges häusliches Übungsprogramm angeleitet werden. Mit Hilfe mechanischer Unterdruck-Überdruckgeräte (In-/Exsufflator, Hustenassistent) kann eine weitere Verbesserung der Sekretclearance erreicht werden. Atemtherapie sollte beim Auftreten klinischer Symptome regelmäßig verordnet und der Patient, bei Kindern die Bezugspersonen, angeleitet werden zu einem häuslichen Trainingsprogramm.

### **16.3 Klinische Funktionstestungen**

Die klinischen Funktionsprüfungen hängen maßgeblich vom aktuellen motorischen Funktionsniveau bzw. vom Phänotyp und dem Alter des Patienten ab (Tab.3). Es ist zu berücksichtigen, dass die meisten Funktionsscores im Wesentlichen an pädiatrischen, symptomatischen 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. Teilweise werden auch Fragebögen zur Beurteilung der Alltagsaktivitäten durch die Patienten hinzugezogen. 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.

#### ***Non-Sitter***

Die CHOP INTEND Skala ist für Säuglinge validiert worden, eignet sich aber auch bedingt für erwachsene „Non-sitter“. Eine kürzlich angepasste Version (CHOP ATEND/ A für Adult ) lässt einige für erwachsene Patienten nicht relevante Test-Items (Item 11,15,16) aus [209].

### **Sitter**

Für diese Patientengruppe ist die Motorik der oberen Extremitäten funktionell relevant, daher sind der Revised Upper Limb Module (RULM) sowie die Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE) empfohlen [210, 211]. Alternativ kann die motorische Funktion mit dem MFM-32 bei Patienten ab 6 Jahren erfasst werden [212].

### **Walker**

Weniger schwer betroffene gehfähige 5q-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 [213]. Neben dem 6 Minuten-Gehtest (6 MWT), der bei 5q-SMA Patienten, wenn notwendig auch unter Einsatz von Gehhilfen durchgeführt wird, hat sich der „Timed-up and-Go“ (TuG) als valide herausgestellt [214]. Bei erheblicher Beeinträchtigung der Gehfähigkeit wird der 10 m-Gehtest eingesetzt.

**Tabelle 4:** Motorische Funktionstestung

Non Sitter (und Kinder >2 Jahre)	Sitter	Walker
CHOP Intent	RULM	RULM
CHOP Atend	HFMSE	HFMSE
	MFM 32	MFM 32
		6MWT (oder 10m Gehtest)
		(TuG)
Häufigkeit: mindestens 1x/Jahr, unter medikamentöser Therapie alle 6 Monate		

All diese Funktionsscores wurden für unbehandelte 5q-SMA Patienten validiert und zeigen somit ein relativ breites Differenzierungsspektrum für sehr schwache Patienten. Sehr gute SMA-Patienten erreichen häufig trotz deutlicher motorischer Defizite die volle Punktzahl. Funktionsveränderungen können daher mit den gängigen Testverfahren oft nicht präzise abgebildet werden.

### **Ausblick**

Aufgrund der detektierten „ceiling und floor“-Effekte ist eine Weiterentwicklung der Testverfahren notwendig, um Veränderung der motorischen Funktionen detaillierter aufzeigen zu können. Durch die Zulassung der medikamentösen Therapie hat sich das klinische Erscheinungsbild der SMA deutlich verändert, daher müssen zukünftig weitere Testverfahren entwickelt und angewandt werden, um die Qualität der Bewegungen bei wenig betroffenen Patienten noch besser darstellen zu können. Dies ist

zur Beurteilung der Therapieeffekte dringend erforderlich. Die Weiterentwicklung von Fragebögen um das Aktivitäts- und Teilhabeniveau zu erheben, ist ebenfalls zu empfehlen.

## **16.4 Hilfsmittel**

Hilfsmittel sind Gegenstände, die im Einzelfall erforderlich sind, um durch ersetzende, unterstützende oder entlastende Wirkung den Erfolg einer Krankenbehandlung zu sichern, einer drohenden Behinderung vorzubeugen oder eine Behinderung auszugleichen (s. Hilfsmittelrichtlinie im SGB V § 33 und SGB IX § 47). Die Kostenübernahme erfolgt i.d.R. über die Krankenkassen der Versicherten, diese prüft vorliegende Anträge auf Kostenübernahme von Hilfsmitteln im Genehmigungsverfahren auf „Notwendigkeit, Geeignetheit und Wirtschaftlichkeit“ (siehe Leitfaden für die Hilfsmittelversorgung / Formular qualifizierte Hilfsmittelversorgung in Sozialpädiatrischen Zentren, AG Hilfsmittel der BAG SPZ, Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) 1.April 2023; (<https://www.kbv.de/html/rehabilitation.php#content25639>)

Zudem bietet die Deutsche Gesellschaft für Muskelkrank (DGM) eine spezielle Hilfsmittelberatung für Patienten mit SMA an (<https://www.dgm.org/beratung-unterstuetzung/hilfsmittelberatung>). Für die eigene Erprobung stehen in diesem Zusammenhang auch Probewohnungen zu Verfügung, in denen SMA-Betroffene über einen mehrtägigen Aufenthalt umfangreich Erfahrungen sammeln können.

### **Ablauf der Hilfsmittelversorgung:**

Inhaltliche Indikationsstellung, optimaler Weise aus einem multiprofessionellen Team heraus, ggf. Erprobung des Hilfsmittels, ärztliche Verordnung, Überprüfung der zuvor definierten Versorgungsziele. Beteiligte: Patient, Eltern, ggf. andere Betreuende, Physio-, Ergotherapeuten, Logopäden, Ärzte (Orthopäden, Pädiater, Neuropädiater, Neurologen, Erzieher, Pädagogen, Reha-, Orthopädietechniker), siehe auch: Einleitung des Beratungsverfahrens: Überprüfung der Hilfsmittel-Richtlinie im Hinblick auf die Hilfsmittelversorgung für Menschen mit komplexen Behinderungen mit Schwerpunkt auf Kinder und Jugendliche - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)

### **Bedarfsermittlung:**

- Ziele nach ICF-Kriterien (Potentiale und Begrenzungen des Hilfsmittels)
- Teilhabe: Was möchte der Patient/in? Was ist notwendig, um die größtmögliche Selbständigkeit in der Alltagsbewältigung sicherzustellen? Erhebung des Teilhabestatus und der Teilhabepräferenz.
- Aktivitäten: Was ist ihm/ihr mit dem angedachten Hilfsmittel möglich? (z.B. kann stehen, Hände frei)

- Struktur/Funktion: Was gibt es für Einschränkungen? (z.B. Kontraktur)
- Persönliche Faktoren (Motivation des Patienten/in und Familie, Unterstützungs möglichkeit durch Familie etc.)
- Kontextfaktoren (Lebenswelten des Patienten)

#### **Non-Sitter/Sitter/Walker:**

In der motorischen Entwicklung des Kindes mit einer 5q-SMA richten wir den Blick auf das Erreichen der motorischen Meilensteine.

Sollten motorische Meilensteine bedingt durch muskuläre Schwächen und dadurch bedingte Funktionseinschränkungen nicht oder deutlich verspätet (im Vergleich zur Normalentwicklung) erreicht werden, stellt sich die Frage der Notwendigkeit einer Hilfsmittelversorgung. Diese wird wie o.a. eingeleitet.

In der Folge werden einige bedeutende Hilfsmittel aufgeführt (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Lagerungshilfen, wenn Körperpositionen nicht selbständig eingenommen werden können, auch zur Kontrakturbehandlung und -prophylaxe.
- Schuheinlagen, individuell nach Abdruck gefertigt, zur Aufrichtung des Fußgewölbes
- Fußorthesen, je nach Indikation, bei Fußfehlstellungen, knöchel-, oder wadenübergreifend, möglichst in Leichtbauweise nach dem Prinzip „so wenig wie möglich, soviel wie nötig“, auf der Grundlage einer differenzierten Befunderhebung. Von der bislang eher stützenden, kompensierenden und passiven Form der Versorgung sollte die Entwicklung hingehen zu einer dem ganganalytischen Wissen entsprechenden dynamischen, funktionell aktivierenden Versorgung, um Gangrehabilitation in seiner gesamten Dimension für den Patienten erfahrbar zu machen. (z.B. Orthesen in „Prepreg Technik“ zeigen aufgrund der ultraleichten, hochdynamischen Bauweise gute Ergebnisse)
- Lagerungsothesen zur Kontrakturbehandlung
- Korsettversorgungen bei deutlicher WS-Skolioseentwicklung zur Verbesserung der Rumpf- und Sitzstabilität unter Beachtung, dass die Bauweise die Atemfunktion nicht (zusätzlich) beeinträchtigt.
- Handorthesen bei Kontrakturen oder muskulär bedingten Deformitäten wie z.B. Ulnardeviationstellung der Hand. Vorzugsweise Silikonschienen zur Funktionsverbesserung, Lagerungsschienen zur Kontrakturbehandlung.
- Bandagen, Softorthesen zur Unterstützung der aktiven Rumpfaufrichtung, Wirkprinzip auf sensomotorischer Ebene (erhöhte Rumpfstabilität als Voraussetzung für verbesserte Arm- und Handfunktion). Cave: keine Maßnahme zur Verhinderung einer Skolioseentwicklung

- Trainingsgeräte: Bewegungstrainer zur Erhaltung und zum Training der Arm-, und Beinfunktionen, aktive-, assistive- oder Bewegungen gegen geringe Widerstände.
- Vibrationstrainer (z.B. Galileotherapie) Einsatz in Therapie- und Rehaeinrichtungen primär zur Verbesserung der Rumpfstabilität durch Ansprechen v.a. der autochthonen Rückenmuskulatur. Bislang liegt keine Evidenz vor, dass die Skolioseentwicklung dadurch beeinflussbar ist.

**Pflegehilfsmittel (SGB IX § 47):**

- Pflege- und Therapiebetten
- elektrisch verstellbare Betteinlegerahmen
- Dusch,- Toilettenstühle, Badeliegen
- Therapiestühle
- Transferhilfen: Deckenliftersysteme, auch raumübergreifend, Patientenlifter vorzugsweise klappbar um aushäusige Übernachtung sicherzustellen
- Badewannenlifter, Rutschbretter, Umsetzhilfen, Treppensteiger, mobile Rampen

**Hilfsmittel für eine selbstbestimmte Fortbewegung:**

- Gehhilfen, wie Gehstützen, Rollatoren, vorzugsweise Retrowalker.
- Stehhilfen, Rückenschrägliegebretter, Stehgeräte (auch mobile), elektrische Stehgeräte, die den Vorteil einer leichteren Positionierung bieten und für den Nutzer eine selbstbestimmte Aufrichtung.
- Bei der Versorgung von Kindern sollte man sich an den natürlichen Entwicklungsfenstern orientieren und den Kindern wenigstens ersatzweise das ermöglichen, was ihnen eine Behinderung oder Erkrankung verweigert. Eine eigenständige Fortbewegung ist bei gesunden Kindern ab etwa 12 Monaten möglich und deshalb sollte auch für eine frühkindliche Rollstuhlversorgung gesorgt werden.
- Eine Vertikalisierung nicht stehfähiger Patienten ist wichtig zur Kontraktur- und Osteoporoseprophylaxe und besseren Belüftung der Lunge durch vertiefte Einatmung.
- Leichtgewicht-Aktivrollstuhl mit angepasster Sitz- und Rückeneinheit, vorzugsweise Starrahmen (Fahreigenschaften). Bei massiver Sitzinstabilität oder ausgeprägten Skoliosen ist u.U. die Anfertigung einer Sitzschale nach Abdruck erforderlich.
- Für einen erweiterten Aktionsradius und/oder bei mangelnder Handkraft eignet sich die Zurüstung eines elektrischen Zusatzantriebes. Ein elektrisches Zuggerät zur Ankopplung an den Aktivrollstuhl ermöglicht die Bewältigung längerer Wegstrecken, z.B. Schulweg.

- Alternativ sichert ein Elektrorollstuhl die Mobilität im Außenbereich, Vorteile können eine integrierte Stehfunktion, ein elektrischer Sitzhub, eine Verlagerung der Körperposition bis in die Liegeposition sein. Auch eine multimodale Ansteuerung andere elektrische Geräte kann integriert werden, wie z.B. ein „Roboterarm“, der Arm- und Handfunktionen ausführt.
- Therapiefahrräder, auch elektrisch angetrieben, um längere Wegstrecken zu bewältigen, auch im Sinne von Teilhabe, z.B. Teilnahme an Familienaktivitäten.

## 26. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Individuell angepasste Hilfsmittelversorgung <b>soll</b> zur bestmöglichen selbstbestimmten Teilhabe und Reduktion von Folgeschäden unter Beachtung der Progredienz der Erkrankung in enger Abstimmung mit allen am Versorgungsprozess Beteiligten (Patient, Familie, Therapeuten, Arzt, Hilfsmittelversorger) erfolgen.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 16.5 Rehabilitation

Neuropädiatrische oder neurologische Rehabilitationsmaßnahmen in einer spezialisierten Rehabilitationsklinik sind in regelmäßigen Abständen nach ärztlicher Einschätzung zur Notwendigkeit empfehlenswert. Dazu zählen alle medizinischen Leistungen, die der Abwendung, Beseitigung, Minderung oder dem Ausgleich einer Behinderung oder Pflegebedürftigkeit, der Verhütung ihrer Verschlimmerung oder Milderung ihrer Folgen dienen. Rehabilitations- und Vorsorgeleistungen können ambulant oder stationär erfolgen.

### Physiotherapie (siehe Kapitel 20.1)

### Ergotherapie

Die Maßnahmen der Ergotherapie dienen der Wiederherstellung, Besserung, Erhaltung, Aufbau oder Stabilisierung oder Kompensation sensomotorischen und perzeptiven Funktionen und daraus resultierender Beeinträchtigungen von Aktivitäten, der Teilhabe, insbesondere im Bereich der Selbstversorgung, Mobilität, der Alltagsbewältigung, Interaktion und Kommunikation sowie des häuslichen Lebens. Es kommen komplexe aktivierende und handlungsorientierte Methoden und Verfahren, unter Einsatz von adaptiertem Übungsmaterial, funktionellen, spielerischen,

handwerklichen und gestalterischen Techniken sowie lebenspraktischen Übungen zum Einsatz. Sie umfassen auch Beratungen zur Schul-, Arbeitsplatz-, Wohnraum- und Umfeldanpassung. Ergotherapie umfasst bei SMA-Patienten Maßnahmen mit motorisch-funktionellem, sowie sensomotorisch-perzeptivem Behandlungsansatz.

#### *Ergotherapeutische Zielsetzungen*

Wiederherstellung und Erhalt der Mobilität und Geschicklichkeit im Alltag (z. B. Treppen steigen, Stehen, Sitzen, Heben, Tragen, Fortbewegen im Innen- und Außenbereich mit und ohne Hilfsmittel), Wiederherstellung und Erhalt der Selbstversorgung (z. B. An- und Auskleiden, Waschen), Wiederherstellung und Erhalt der Haushaltsführung (z. B. Einkaufen, Mahlzeiten zubereiten), Erlernen von Kompensationsstrategien und sichere Handhabung von Hilfsmitteln (z.B. bzgl. der Handmotorik, Stifthaltung,- und Gebrauch).

#### **Logopädie**

##### **Saug-, Kau- und Schluckstörungen**

Bei SMA-Patienten bestehen häufig Saug-, Kau- und Schluckstörungen. Bei einer Beurteilung sollten folgende Bereiche bewertet werden: 1) Status der oralen Aufnahme, 2) Mund-Gesichtsstruktur und motorische Stärke, 3) Schluckphysiologie, 4) Stimme und Sprache und 5) Ermüdbarkeit [215]. Eine logopädische Therapie kann helfen, die Zungenbeweglichkeit zu verbessern oder zu erhalten. Tipps zur Anpassung der Nahrung können das Schlucken erleichtern. Werden bestimmte Nahrungsmittel oder das Trinken verweigert, kann das eine Mangelernährung und/oder eine nicht ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Folge haben. Hier ist manchmal eine hochkalorische Zusatznahrung hilfreich. Das Verschlucken kann zu einer Verlegung der Atemwege oder zu einer Pneumonie führen. Durch logopädische Maßnahmen und geeignete Hilfsmittel können das Essen und Trinken für die Patienten sicherer und angenehmer gestaltet werden.

##### **Sprech- und Stimmstörungen**

Bedingt durch die Atemmuskel- und die Gaumensegelschwäche ist die Stimme häufig beeinträchtigt. Langes und lautes Sprechen fällt dadurch schwer. Die Verständlichkeit ist häufig durch die geringe Kieferöffnungsweite, die eingeschränkte Zungenbeweglichkeit und die Gaumensegelschwäche reduziert. Die logopädische Therapie setzt bei diesen Symptomen an, um die Funktionen zu erhalten und evtl. Verbesserungen zu erzielen. Eine Mobilisation der Kiefergelenke zur Vermeidung von Kontrakturen und Verbesserung der Mundöffnung kann hilfreich sein.

## 27. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bedarfs- und zielorientierte ambulante und stationäre Therapie- und Rehabilitationsprogramme <b>sollten</b> regelmäßig in spezialisierten Rehaeinrichtungen zur Entwicklung und Erhaltung der selbstbestimmten Teilhabe, der Arbeitsfähigkeit und Selbständigkeit durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 28. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Eine befundadaptierte Physiotherapie/ Atemphysiotherapie/ Ergotherapie/ Logopädie <b>soll</b> nach Maßgabe des Heilmittelkataloges unabhängig vom Alter des Patienten durchgeführt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## 17. Sozialmedizin

Die sozialmedizinische Versorgung bezieht sich auf Maßnahmen, die darauf abzielen, die Teilhabe von Patienten im Alltag und in der Gesellschaft zu fördern und sicherzustellen.

Der Fokus liegt auf psychosozialen, wirtschaftlichen und Umweltfaktoren, die die Gesundheit und das Wohlbefinden beeinflussen können. Die sozialmedizinische Versorgung von Patienten mit SMA erfordert eine umfassende und multidisziplinäre Herangehensweise, um die spezifischen Bedürfnisse dieser Patientengruppe effektiv zu adressieren. Die Intensität der sozialmedizinischen Versorgung steht im Zusammenhang zur Schwere des Krankheitsverlaufs und der Symptomlast. Da der Krankheitsverlauf neben der Anzahl an SMN2-Kopien wiederum mit dem Alter der Patienten und ihrem Zugang zu den neueren medikamentösen Therapien zusammenhängt, ist die sozialmedizinische Versorgung individuell zu planen.

### 17.1 ICF und ICF-CY als sozialpädiatrisches und sozialmedizinisches Rahmenkonzept

Die internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>, und die ICF-CY für Kinder und Jugendliche (Kraus de

Camargo, O, Simon L, Ronen, G, Rosenbaum, P. Die ICF-CY in der Praxis, Hogrefe, 2020) [216] bieten einen umfassenden Rahmen für die Planung sozialmedizinischer Versorgung. Der ICF liegt das bio-psycho-soziale Modell zugrunde. Es besteht aus 2 Teilen, die sich jeweils aus 2 Komponenten zusammensetzen.

### **Teil 1: Funktionsfähigkeit und Behinderung**

- Körperfunktionen und -strukturen
- Aktivitäten und Partizipation (Teilhabe)

### **Teil 2: Kontextfaktoren**

- Umweltfaktoren
- Persönliche Faktoren

Im Folgenden werden mögliche Auswirkungen der SMA auf die verschiedenen Komponenten der ICF dargestellt. Damit soll eine ICF-bezogene Perspektive aufgezeigt werden. In der Praxis sollte jeder Patient allerdings individuell und umfassend entsprechend der Prinzipien und Kriterien der ICF bzw. ICF-CY beurteilt werden, um vorhandene Ressourcen zu identifizieren und notwendige Förder- und Unterstützungsmaßnahmen ableiten zu können.

Körperfunktionen und -strukturen: Wie in den organbezogenen Abschnitten dieser Leitlinie ausführlicher darstellt, führt die SMA unbehandelt zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der neuromuskulo-skeletalen Funktionen im Sinne einer zunehmenden Muskelschwäche und Bewegungsarmut. Dies führt i.d.R. zu einer Störung der Gelenk- und Atemfunktionen. Die Stimm- und Sprechfunktionen können als Folge der Ateminsuffizienz ebenfalls beeinträchtigt sein. Eine neurogene Dysphagie kann einer Störung der Verdauungsfunktionen zugeordnet werden. Demgegenüber sind mentale Funktionen, wie z.B. Intelligenz und Gedächtnis in den meisten Fällen unbeeinträchtigt.

Die im Verlauf der Erkrankung auftretenden orthopädischen Probleme, wie z.B. Skoliosen oder Luxationsstellungen des Hüftgelenks können dem Kapitel Körperstrukturen zugeordnet werden. Auch ein Glockenthorax, wie er bei Patienten auftreten kann, die nicht oder erst im symptomatischen Stadium mit neueren Medikamenten, wie z.B. Nusinersen, Risdiplam oder Onasemnogen abeparvovec behandelt wurden, ist dieser Kategorie zuzuordnen.

### **Aktivitäten und Partizipation**

Die Muskelschwäche und andere Einschränkungen auf den Ebenen der Körperfunktionen und -strukturen können sich auf eine Vielzahl von Aktivitäten auswirken, einschließlich motorischer

Fähigkeiten wie Gehen, Greifen, Essen, Anziehen und Selbstpflege. Abhängig vom Schweregrad der SMA kann die Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten stark variieren.

Die Teilhabe bezieht sich auf die Beteiligung einer Person an alltäglichen Lebenssituationen. SMA kann die Teilhabe aufgrund von Mobilitätsproblemen, eingeschränkter Selbstpflege und sozialer Interaktion beeinflussen. Es kann Herausforderungen bei der Teilnahme an Bildung, Beruf, sozialen Aktivitäten und anderen Lebensbereichen geben.

### **Umweltfaktoren**

Die Umweltfaktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Beeinflussung der Teilhabe von Menschen mit SMA. Barrierefreier Zugang zu Gebäuden, Verfügbarkeit von unterstützenden Hilfsmitteln und Technologien, soziale Unterstützung sowie die Einstellung der Gesellschaft können die Lebensqualität und Teilhabe beeinflussen.

### **Persönliche Faktoren**

Die individuellen Eigenschaften und Einstellungen einer Person und ihrer Angehörigen können ebenfalls einen Einfluss auf die Ausprägung der anderen Komponenten haben. Dies betrifft bspw. den Umgang mit der Krankheit, die psychische Verfassung und die Fähigkeit zur Bewältigung von Herausforderungen.

## **17.2 Sozialmedizinische Auswirkungen bei spinaler Muskelatrophie**

Die Studienlage umfasst überwiegend deskriptive, querschnittliche Arbeiten zu verschiedenen der o.g. Komponenten [217]. Kontrollierte Interventionsstudien mit ICF-bezogenen Outcome-Parametern fanden wir keine. Nichtsdestotrotz wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Studien publiziert, die mit unterschiedlichen konzeptionellen Ansätzen die Auswirkungen der SMA auf die psychosozialen und wirtschaftlichen Aspekte des Lebens der Patienten selbst und dass ihrer Angehörigen untersuchten. Dabei wurden beispielsweise Konzepte wie „psychosocial situation“, „caregiver burden“, „family needs“, „healt-related quality of life“, „finanical burden“, „mental well-being“, „participation“ untersucht [218-225]. Eine Ausnahme stellt die Arbeit von Weaver et al dar, die in einem prospektiven Design den Einfluss verschiedener Interventionen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchten. Die Studien zeigen vielfältige Auswirkungen der SMA auf die o.g. Komponenten der ICF. Aufgrund des Studiendesigns lässt sich die Wirkrichtung der Zusammenhänge beispielsweise zwischen der Partizipation und der psychischen Verfassung eines Patienten in den Studien meistens nicht beantworten (Stärkt eine gute Teilhabe das psychische Wohlbefinden? Oder ist das psychische Wohlbefinden eine Voraussetzung für gelingende Teilhabe?). Trotz der Heterogenität auf der begrifflichen und methodischen Ebene der vorliegenden Evidenz erscheint es für die

individuelle Patientenversorgung ausreichend belegt, dass alle Komponenten der ICF eine potentiell relevante Rolle spielen können - als Belastungsfaktor oder als Ressource. Sie sollten daher systematisch in der Versorgung in einem multidisziplinären Ansatz adressiert werden.

#### **Wichtige Aspekte:**

- Soziale Arbeit leistet relevante Beiträge, wie z.B. bei der Beantragung von Pflegegeld, Schwerbehindertenausweis oder in der Beratung in Schul-, Ausbildungs- und Berufsfragen.
- Die Transition als Übergang der Versorgung vom Jugend- ins Erwachsenenalter bekommt angesichts der zunehmenden Lebenserwartung eine immer wichtigere Bedeutung. Kooperationen zwischen neuromuskulären Zentren, die Kinder und Jugendliche bzw. Erwachsene betreuen, werden daher zunehmend bedeutsamer. Dazu gehört auch die Schaffung entsprechender Finanzierungsmodelle, die die Unterstützung eines reibungslosen Übergangs abbilden.
- Als Einrichtungen, die eine an der ICF ausgerichtete Versorgung anbieten können, sind im Kinder- und Jugendalter Sozialpädiatrische Zentren (SPZ) und im Erwachsenenalter Medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderungen (MZEB) und/oder spezialisierte neuromuskuläre Zentren zu nennen.

#### **29. Empfehlung**

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Patienten mit 5q-SMA <b>sollten</b> durch Einrichtungen versorgt werden, die im Rahmen einer multidisziplinären Versorgung neben den medizinischen Aspekten auch die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung adressieren und entsprechend der Komponenten der ICF anbieten können. Im Kindes- und Jugendalter sind dies in vielen Fällen Sozialpädiatrische Zentren (SPZ). Im Erwachsenenalter sind dies z. B. medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderungen (MZEB) oder spezialisierte neuromuskuläre Zentren.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

## **18. Palliativversorgung**

### **18.1 Ziele und Grundsätze der Palliativversorgung bei spinaler Muskelatrophie**

Unter palliativer Versorgung (PV) oder *Palliative Care* versteht man die umfassende medizinische, pflegerische, psychosoziale und spirituelle Betreuung von Menschen jeden Alters, die unmittelbar oder mittelbar von einer schweren Erkrankung betroffen sind [226, 227]. Im Sozialgesetzbuch (SGB) wird der Begriff zumindest der spezialisierten Palliativversorgung (SPV, s. Abschnitt 1.2) enger gefasst und bezieht sich auf Menschen mit einer nicht heilbaren und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei zugleich begrenzter Lebenserwartung [228].

Die 5q-SMA ist in u. a. in Abhängigkeit von der *SMN2*-Kopienzahl eine lebenslimitierende Erkrankung des Kindes- und (jungen) Erwachsenenalters und stellt eine Zielerkrankung für die (pädiatrische) PV dar. Ziel und Gegenstand der PV ist die Linderung leidvoller Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität Betroffener und ihrer Zugehörigen, dies unter Berücksichtigung neuer Therapie- und Versorgungsmöglichkeiten [226]. *Palliative Care* wird in Therapieempfehlungen zur SMA als wichtiger Bestandteil der Behandlung hervorgehoben [17, 18] und als Vorschlag für einen internationalen Versorgungsstandard mit einem multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz konkretisiert [229, 230]. Eine bestmögliche Versorgungsqualität setzt voraus, dass die entsprechenden palliativen Versorgungsstrukturen bedarfsgerecht, niederschwellig und wohnortnah zugänglich sind. Bei der Betreuung und Begleitung Betroffener und ihrer Zugehörigen sollten die folgenden Grundsätze Beachtung finden [229-232]:

- medizinische Versorgungsqualität (rationale, angemessene und zielgerichtete symptomorientierte Therapie unabhängig von der Verfügbarkeit kausaler Behandlungsansätze)
- strukturelle Versorgungsqualität (PV nach Möglichkeit im Wohnumfeld, ggf. angemessene stationäre PV, multidisziplinäres Team, Case Management)
- Gleichheit (Zugang zur PV unabhängig von den finanziellen Verhältnissen Betroffener)
- Patientendienlichkeit (Orientierung an Patientenwohl und -wille; Unterlassung oder Abbruch belastender Behandlungen ohne erkennbaren Nutzen)
- Kommunikation (altersgemäß, angemessen, regelmäßig)
- Entlastung Betroffener und Zugehöriger (medizinisch-pflegerische, psychosoziale und ggf. wirtschaftliche Unterstützung bis zum Tod des Kranken und darüber hinaus)
- Recht auf Spiel und Bildung für Kinder und Jugendliche

## **18.2 Allgemeine und spezialisierte Palliativversorgung**

Für die PV werden zwei Spezialisierungsebenen unterschieden [72, 233]:

### **Allgemeine Palliativversorgung (APV)**

Die allgemeine Palliativversorgung ist nicht einheitlich definiert. Kriterien für die Zuordnung einer Versorgungsleistung in die Kategorie der APV sind:

- Die Leistungserbringung erfolgt durch Behandelnde, die ihr Haupttätigkeitsfeld nicht in der Palliativversorgung haben (z. B. Hausärzte, Neurologen, Internisten, Pädiater, SPZ neuromuskuläre Ambulanzen, etc.).
- Die Gesamtkonstellation ist weniger komplex als in der spezialisierten Palliativversorgung.
- Die Versorgungsleistung ist nicht zwingend an spezifische strukturelle Voraussetzungen gekoppelt.

### **Spezialisierte Palliativversorgung (SPV)**

Kriterien für die Zuordnung einer Versorgungsleistung zur SPV sind:

- komplexere und aufwändigere Versorgungsleistung als in der APV
- Leistungserbringer mit Tätigkeit überwiegend oder ausschließlich in der SPV
- Leistungserbringer mit spezifischer palliativmedizinischer Qualifikation und Erfahrung
- 24-h-Verfügbarkeit der Versorgungsleistung
- Leistungserbringung durch ein multiprofessionelles Team

Im ambulanten Bereich ist die SPV gesetzlich verankert als SAPV (spezialisierte ambulante Palliativversorgung) bzw. SAPV-KJ (SAPV bei Kindern und Jugendlichen). Rechtsgrundlagen sind das SGB V (§ 37b, § 132d) [228] und die SAPV-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses [233]; ferner gelten die entsprechenden Empfehlungen des GKV-Spitzenverbandes [234]. Im stationären Bereich ist die spezialisierte stationäre Palliativversorgung (SSPV) über die Mindestmerkmale der Prozedurencodes OPS 8-982, 8-98e und 8-98h erfasst [235].

## **18.3 Stellenwert neuer medikamentöser Therapien für das Überleben**

In ihrem natürlichen Krankheitsverlauf stellen die Subtypen SMA 0-2 lebenslimitierende Erkrankungen dar [236-240], die Unterformen SMA 3-4 sind nach einer neueren Studie mit einer realistischen Überlebenswahrscheinlichkeit über das 60. Lebensjahr hinaus verbunden [239]. Durch die Verfügbarkeit neuer medikamentöser Therapien ist das Spektrum der Phänotypen und

Krankheitsverläufe – und damit auch die Gesamtprognose der Erkrankung - einem Wandel unterworfen [241].

**Tabelle 5:** Evidenzlage zum Überleben bei einzelnen SMA-Subtypen unter Berücksichtigung des Einsatzes der Therapie vor oder nach Krankheitsmanifestation

SMA-Subtyp	Therapiestatus	Evidenzlage zum Überleben
SMA 0 (kongenital)	unbehandelt	[237, 238, 242, 243]
	symptomatisch behandelt	keine Referenzen vorliegend
	präsymptomatisch/intrauterin behandelt	keine Referenzen vorliegend
SMA 1 (Non-sitter)	unbehandelt	[236-238, 244-247]
	symptomatisch behandelt	(26–31)
	präsymptomatisch behandelt	keine Referenzen vorliegend
SMA 2 (Sitter)	unbehandelt	[237-240, 248]
	symptomatisch behandelt	Einzelfälle, z. T. nur in safety reports dokumentiert
	präsymptomatisch behandelt	keine Referenzen vorliegend
SMA 3a/b (Walker)	unbehandelt	[237-239, 248]
	symptomatisch behandelt	keine Referenzen vorliegend
	präsymptomatisch behandelt	keine Referenzen vorliegend

Systematische Studien zum Langzeitüberleben von SMA-Patienten, die einer neuen medikamentösen Therapie zugeführt wurden, liegen bislang nur vereinzelt vor [249]. Nach aktuellem Wissensstand können die Subtypen SMA 0-2 bei symptomatischer Behandlung weiterhin einen komplikationsträchtigen und lebenslimitierenden Verlauf nehmen (siehe Referenzen in Tabelle 1). Generell muss berücksichtigt werden, dass bei der SMA - ebenso wie bei anderen schweren neuromuskulären Erkrankungen - Prognose und Mortalität wesentlich durch Komorbiditäten mitbestimmt werden, die unmittelbar oder mittelbar mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen. Dementsprechend stellen respiratorische Insuffizienz, Dysphagie, Immobilität und Auszehrung/Kachexie wichtige Risikofaktoren für ein vorzeitiges Versterben dar [250-254], die bei SMA-Betroffenen unter einer neuen medikamentösen Therapie zwar vermutlich in geringerem Maße oder erst später im Krankheitsverlauf eine Rolle spielen, im Einzelfall aber weiterhin entscheidend sein können. Daher behalten die supportive und symptomorientierte Behandlung sowie die Vermeidung von Komplikationen auch nach der Einführung moderner Therapien eine zentrale Bedeutung.

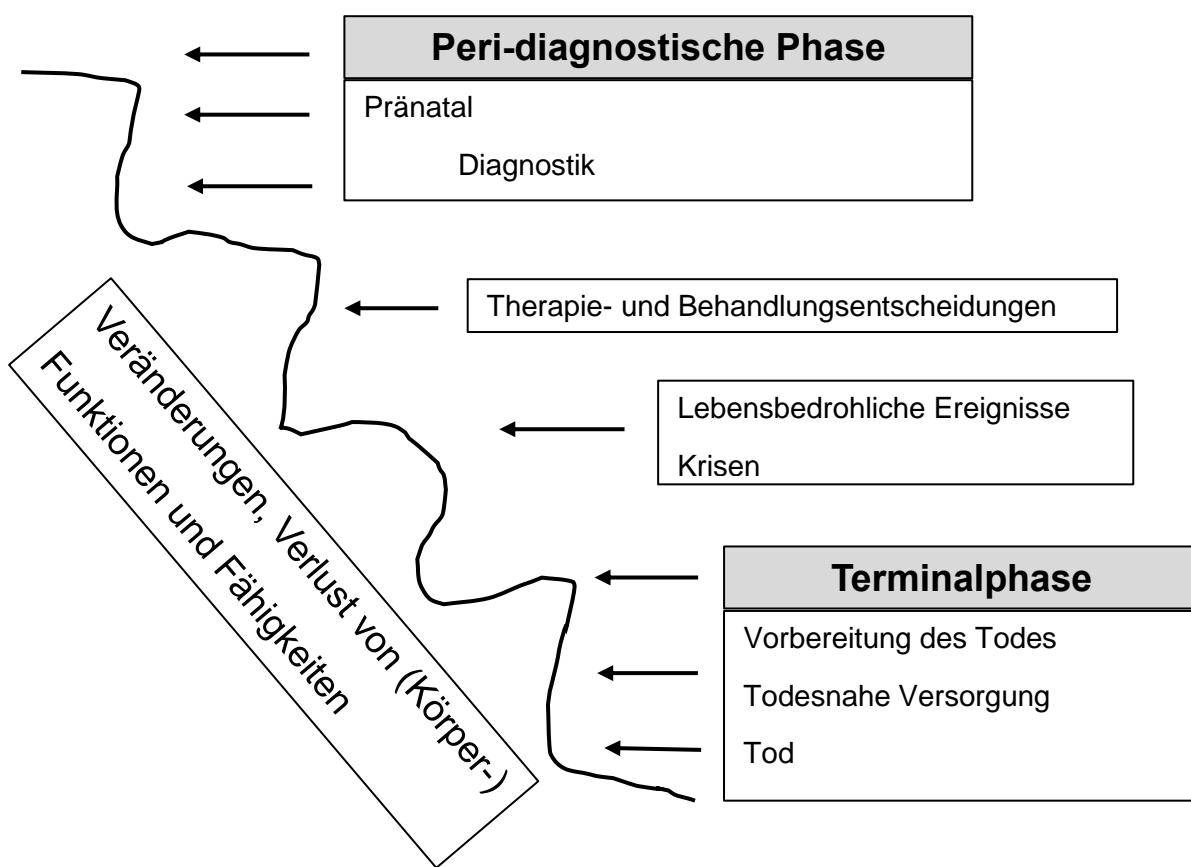
## 18.4 Palliativversorgung im Kindes- und Jugendalter

Lebenslimitierende Erkrankungen (LLE) im Kindes- und Jugendalter sind Erkrankungen, bei denen es keine realistische Hoffnung auf Heilung gibt, sodass Betroffene mit hoher Wahrscheinlichkeit variabel lange vor Erreichen des mittleren Erwachsenenalters versterben. Anhand von Erkrankungsmerkmalen wie Schweregrad, Dynamik, Komplikationsträchtigkeit und Behandlungsmöglichkeiten können LLE im Kindesalter in fünf Gruppen unterteilt werden (Tabelle 2; [72, 229, 230, 232, 255]). Liegt eine LLE im Kindesalter vor, beginnt die pädiatrische PV mit der Diagnosestellung und ist unabhängig davon, ob das Kind auch einer Therapie mit kurativer Zielsetzung zugeführt wird oder nicht [231, 255]. Unbehandelten und symptomatisch behandelten Kindern und Jugendlichen mit einer SMA 0-2 haben bis zum 18. Lebensjahr ein Anrecht auf eine bedarfsgerechte PV parallel zur Therapie der Grunderkrankung [228, 233, 256].

**Tabelle 6:** Einteilung lebenslimitierender Erkrankungen im Kindesalter und Eingliederung der SMA-Unterformen

ACT-Gruppe	Definition
Gruppe 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensbedrohliche Erkrankungen, für die kurative Erkrankungen existieren, welche aber versagen können.</li> <li>Palliativversorgung kann parallel zu einer kurativ ausgerichteten Therapie und/oder bei Therapieversagen erforderlich sein.</li> </ul> <p><i>Beispiele:</i> irreversibles Organversagen, onkologische Erkrankung, Frühgeburtlichkeit</p> <p><b>symptomatisch oder präsymptomatisch behandelte SMA1-2</b></p>
Gruppe 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erkrankungen, bei denen eine lang andauernde Behandlung zum Ziel hat, das Leben zu verlängern und die Teilnahme an normalen kindlichen Aktivitäten zu ermöglichen, aber ein vorzeitiger Tod unvermeidlich ist</li> </ul> <p><i>Beispiele:</i> Zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne</p> <p><b>unbehandelte oder symptomatisch behandelte SMA1-2</b></p>
Gruppe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortschreitende Erkrankungen ohne kurative Behandlungsoptionen, bei denen häufig über viele Jahre eine ausschließlich palliative Versorgung durchgeführt wird</li> </ul> <p><i>Beispiele:</i> Herzinsuffizienz, Neuronale Ceroidlipofuszinosen, NCL</p> <p><b>unbehandelte oder symptomatisch behandelte SMA1-2</b></p>
Gruppe 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Irreversible Erkrankungen mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung, die eine erhöhte Anfälligkeit für gesundheitliche Komplikationen bedingen und sich</li> </ul>

	<p>unerwartet verschlechtern können, aber üblicherweise nicht als fortschreitend angesehen werden</p> <p><i>Beispiel:</i> komplexe Mehrfachbehinderungen, Hirn- und Rückenmarkserkrankungen, Zerebralparese GMCSF Level V</p>
Gruppe 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeborene oder tot geborene Kinder mit schweren Erkrankungen, welche die Geburt nicht überleben</li> <li>• Neugeborene, die nur Stunden bis Tage mit Fehlbildungen überleben, welche ihre Vitalfunktionen bedrohen</li> <li>• Neugeborene und Säuglinge, die eine intensivmedizinische Behandlung erfahren, aber eine unheilbare Erkrankung entwickelt haben</li> </ul> <p><i>Beispiel: SMA 0, kongenitale Form</i></p>



**Abb.3** Integration von PV in die Behandlung und Versorgung von chronischen, lebenslimitierenden neurologischen Erkrankungen im Kindesalter am Beispiel der SMA1 und der Muskeldystrophie Duchenne, übersetzt und modifziert nach Rushton et al. [256]

## 18.5 Palliativversorgung im Erwachsenenalter

In der PV von Erwachsenen gibt es kein Klassifikationssystem, das den Kategorien der ACT im Kindesalter entspricht (Tabelle 2); es erscheint aber zulässig, Betroffene, die das Erwachsenenalter erreicht haben, je nach Schweregrad (u.a. Vorliegen leidvoller, komplexer Symptome) und Behandlungsstatus den ACT-Gruppen 2 oder 3 zuzuordnen (u.a. Verweis auf die AWMF S3-LeitlinieRegister-Nr 128-001OL) [72]. In Abhängigkeit von Manifestationsalter, individueller Symptomausprägung und langfristiger Versorgungsqualität stellt die SMA potenziell auch bei Erwachsenen eine lebenslimitierende Erkrankung dar. Vor der Einführung neuer medikamentöser Therapien betrug die Wahrscheinlichkeit, über das 20. Lebensjahr hinaus zu überleben, bei der SMA2 77% für den Zeitraum 1985-1995 [237] und 92% knapp 10 Jahre später [248]. In einer deutlich aktuelleren Studie aus den Niederlanden wird für unbehandelte SMA2a-Patienten („sitter“) als Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum 40. bzw. 60. Lebensjahr ein Wert von 74,2 % bzw. 61,5 % berichtet [239]. Zur Lebenserwartung von unbehandelten 5q-SMA Betroffenen jenseits des 20. Lebensjahres gibt es keine einheitliche Evidenz. Laut einer älteren Arbeit erreichen im natürlichen Krankheitsverlauf nur ca. 30% der Patienten das 50. Lebensjahr [238], während in einer neueren Studie für die SMA-Typen 2b, 3 und 4 eine weitgehend normale Wahrscheinlichkeit ermittelt wurde, das 60. Lebensjahr zu erreichen [239]. Es ist zweifellos davon auszugehen, dass diese innerhalb von ca. 20 Jahren zu verzeichnende Entwicklung noch nicht auf die Effekte moderner medikamentöser Therapie zurückgeführt werden kann, sondern mit der Verbesserung der symptomorientierten sowie intensiv- und beatmungsmedizinischen Behandlungs- und Versorgungsmöglichkeiten zu erklären ist. Hierbei muss der wahrscheinliche Einfluss länderspezifischer Unterschiede in der Versorgungsinfrastruktur berücksichtigt werden.

Wie bei anderen, zwar lebenslimitierenden, aber langsam verlaufenden neurologischen Erkrankungen auch, kann es bei der 5q-SMA im Erwachsenenalter im Einzelfall schwierig sein, den richtigen Zeitpunkt für die Hinzuziehung palliativer Versorgungsstrukturen zu bestimmen, da die vermutliche Lebenserwartung nicht zuverlässig abgeschätzt werden kann. Der Anspruch einer Integration von Allgemein- und PV kann und sollte entsprechend der oben beschriebenen Phase 2 der PPV (Therapieentscheidungen) frühzeitig auf die Versorgung Erwachsener mit SMA übertragen werden, ist aber jenseits des 18. Lebensjahres erst dann durch die Kostenträger abgedeckt, wenn die vierte, terminale Krankheitsphase erreicht ist.

Angesichts eines oft protrahierten und über längere Zeiträume stabilen, aber wegen allgegenwärtiger Komplikationsrisiken potenziell auch labilen Erkrankungsverlaufs ist die sogenannte „Surprise Question“ allein für die Feststellung eines palliativen Versorgungsbedarfs wahrscheinlich nicht hinreichend, so dass Faktoren wie höheres Lebensalter, längere Krankheitsdauer, Immobilität, Ernährungsprobleme oder eine respiratorische Insuffizienz mit in die Beurteilung einzbezogen werden

müssen [257]. Eine bereits etablierte PV schließt Maßnahmen zur Rehabilitation nicht zwingend aus, um verbliebene Funktion und Selbständigkeit zu erhalten, weiteren Pflegebedarf zu vermeiden oder Zugehörige zu entlasten.

## 18.6 Vorausschauende Behandlungsplanung

Bei allen Patienten mit 5q-SMA ist unabhängig von der Versorgungsebene (APV oder SPV) eine individuelle, kontinuierlich bedarfsgerecht anzupassende und vorsorgende Behandlungsplanung (engl. advanced care planning) erforderlich, welche neben der Therapiezielfindung i. e. S. die Integration palliativmedizinischer Versorgungsstrukturen, das Vorgehen in Notfallsituationen und ggf. die rechtskonforme Dokumentation bzw. Vertretung des Patientenwillens durch eine Patientenverfügung und/oder Vorsorgevollmacht umfasst. Vorausverfügungen können auch in der Kinder- und Jugendmedizin sinnvoll sein. Umfang und Reichweite von Patientenverfügungen für einwilligungsfähige Volljährige sind durch den Gesetzgeber in §1827 BGB explizit geregelt. Für Kinder und Jugendliche hat der Bundesarbeitskreis pädiatrische Palliativmedizin (BAP) Empfehlungen zum Vorgehen in Notfallsituationen erstellt und unter dem neuen Titel „Vorausverfügungen zum Vorgehen in Notfallsituationen“ (pedVVN) aktualisiert [258].

## 30. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Patienten mit SMA0, SMA1 und SMA2, die keine oder symptomatisch eine neue medikamentöse Therapie erhalten haben, <b>sollen</b> per se als potenziell lebenslimitierend betrachtet werden. Bei diesen Patienten <b>soll</b> der Bedarf nach einer allgemeinen oder spezialisierten Palliativversorgung einschließlich einer vorausschauenden Versorgungsplanung (ACP) regelmäßig evaluiert und ggf. erfüllt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 31. Empfehlung

Empfehlung	Neu Stand (2024)
Bei 5q-SMA Betroffenen, die unabhängig von therapeutischen Interventionen lebenslimitierende Komorbiditäten entwickeln, soll der Bedarf nach einer allgemeinen oder spezialisierten Palliativversorgung einschließlich einer vorausschauenden Versorgungsplanung (ACP) regelmäßig evaluiert und ggf. erfüllt werden.	
Konsensstärke: 100 % (starker Konsens)	

### 18.7 Behandlung leidvoller Symptome

Die Therapie leidvoller Symptome ist ein Kernelement der SPV. Häufige leidvolle Symptome bei Patienten mit 5q-SMA sind in Tabelle 36 aufgeführt. Die vier Prinzipien der Symptomkontrolle umfassen (1) eine sorgfältige körperliche Untersuchung und Anamnese, (2) die Behandlung von zugrunde liegenden Symptomursachen (falls möglich und sinnvoll), (3) den Einsatz nicht-medikamentöser, supportiver Behandlungsansätze sowie (4) eine rationale medikamentöse Therapie [232, 259]. Für detaillierte Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen wird auf die aktuelle Literatur und krankheitsspezifische Leitlinien verwiesen (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Potenziell leidvolle Symptome im Krankheitsverlauf der SMA**

Leidvolles Symptom	Querverweis zu Unterkapiteln in dieser Leitlinie	Verweis zu anderen Leitlinien und Referenzen
Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskuloskelettale Schmerzen</li> <li>• Neuropathische Schmerzen</li> </ul>	Orthopädie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskuloskelettale Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen (AWMF, S2k) [260]</li> <li>• Chronischer Schmerz (AWMF, S1, ungültig, in Überarbeitung) [261]</li> <li>• Neuropathische Schmerzen (AWMF, S2k)[262]</li> <li>• AWMF S3-Leitline Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung [72]</li> <li>• AWMF-S2k-Leitlinie Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen [227]</li> <li>• Zernikow, Pädiatrische Palliativersorgung [232]</li> <li>• Bausewein und Rémi, Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin [259]</li> </ul>

Störungen der Atmung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe bei Belastung</li> <li>• Ruhedyspnoe</li> <li>• Hypophonie und Sprechdyspnoe</li> <li>• Orthopnoe</li> <li>• Atmungsbedingte Schlafstörungen</li> <li>• Hustenschwäche</li> </ul>	Atmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beatmung bei chronischer respiratorischer Insuffizienz (AWMF, S2k) [263]</li> <li>• Nicht-erholsamer Schlaf/Schlafbezogene Atmungsstörungen (AWMF, S3) (49)</li> <li>• Atemwegsinfektionen bei Kinder und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen (AWMF, S1)[264]</li> <li>• AWMF S3-Leitline Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung [72]</li> <li>• AWMF-S2k-Leitlinie Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen [227]</li> <li>• Zernikow, Pädiatrische Palliativersorgung [232]</li> <li>• Bausewein und Rémi, Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin [259]</li> </ul>
Störungen von Ernährung und Verdauung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schluckstörung</li> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Pseudohypersalivation</li> <li>• Gastroparese und Obstipation</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Malabsorption und Malnutrition</li> </ul>	Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Ernährung im ambulanten Bereich (AWMF, S3) (51)</li> <li>• Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin (AWMF, S3, ungültig und in Überarbeitung) [265]</li> <li>• Klinische Ernährung in der Neurologie (AWMF, S3) (53)</li> <li>• Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen (AWMF, S2k) (54)</li> <li>• AWMF S3-Leitline Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung [72]</li> <li>• Bausewein und Rémi, Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin [259]</li> <li>• Zernikow, Pädiatrische Palliativersorgung [232]</li> </ul>
Immobilität und motorische Krankheitsfolgen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skoliose</li> <li>• Kontrakturen</li> </ul>	Orthopädie	
Psychische Gesundheit, Depression und Angst		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AWMF S3-Leitline Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung [72]</li> <li>• AWMF-S2k-Leitlinie Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen [227]</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bausewein und Rémi, Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin [259]</li> <li>• Zernikow, Pädiatrische Palliativersorgung [232]</li> </ul>
Einschränkung der Teilhabefähigkeit	Sozialmedizin	
Tagesschläfrigkeit und Fatigue	Atmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-erholsamer Schlaf/Schlafbezogene Atmungsstörungen (AWMF, S3) (49)</li> <li>• Insomnie bei neurologischen Erkrankungen (AWMF, S2k) [263]</li> <li>• AWMF S3-Leitline Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung [72]</li> <li>• Bausewein und Rémi, Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin [259, 263]</li> <li>• Zernikow, Pädiatrische Palliativersorgung [232]</li> </ul>

## **Zusammensetzung der Leitlinie**

### **18.8 Leitlinienkoordinator und Ansprechpartner**

PD Dr. Heike Kölbel; Prof Dr. Wolfgang Müller-Felber

#### **Leitlinienbeauftragte der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)**

Prof. Dr. Regina Trollmann

Leiterin der Abteilung Neuropädiatrie und des Sozialpädiatrischen Zentrums

Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Loschgestr. 15

91054 Erlangen

Mail [Regina.Trollmann@uk-erlangen.de](mailto:Regina.Trollmann@uk-erlangen.de)

#### **Leitliniensekretariat der federführenden Fachgesellschaft:**

Anne Bader

Sekretariat Abteilung Neuropädiatrie

Leitung Prof. Dr. R. Trollmann

Loschgestr. 15, 91054 Erlangen

Tel. 09131 8533753

Fax 09131 8533788

[Anne.bader@uk-erlangen.de](mailto:Anne.bader@uk-erlangen.de)

### **18.9 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen**

#### **Mitglieder der Leitliniengruppe**

#### **Fachgesellschaften und Organisationen**

##### **Beteiligte Experten und Mitglieder von Fachgesellschaften (mit Mandat)**

Barbara Andres

Deutscher Verband für Physiotherapie

Dr. med. Andreas Forth

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und  
Unfallchirurgie/Vereinigung für Kinderorthopädie

PD Dr. med. Heike Kölbel

Gesellschaft für Neuropädiatrie

PD Dr. med. Thorsten Langer

Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und  
Jugendmedizin

Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Dr. med. Uta Nennstiel	Deutsche Gesellschaft für NeugeborenenScreening
Prof. Dr. Eckhard Schönbau	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) e.V.
Dr. med. Anne Schönecker	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V.
Prof. Dr. med. Florian Stehling	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
Prof. Dr. med. Benedikt Schoser	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Prof. Dr. med. Regina Trollmann	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugend-medizin
Prof. Dr. med. Maja von der Hagen	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
Prof. Dr. med. Brunhilde Wirth	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik

#### **Beteiligte Experten und Mitglieder von Fachgesellschaften (ohne Mandat)**

PD Dr. med. Angela Abicht	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
PD Dr. med. Matthias Boentert	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
Dr.rer.nat. Katja Eggermann	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
Dr. biol. hum. Dieter Gläser	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
Prof. Dr. med Tim Hagenacker	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Prof. Dr. med. Heiko Lorenz	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie/Vereinigung für Kinderorthopädie
Elke Maron	Deutscher Verband für Physiotherapie
Elisabeth Rothenfusser	Deutscher Verband für Physiotherapie
Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt	Gesellschaft für Neuropädiatrie
Prof. Dr. med Maggie Walter	Deutsche Gesellschaft für Neurologie

#### **Patientenvertreter**

Michael Kolodzig	Deutsche Muskelstiftung
Dr. rer nat. Kristina Probst-Schendzielorz	Deutsche Gesellschaft für Muskelkrank

#### **Methodische Begleitung**

Zu verschiedenen methodischen Teilespekten der Leitlinienerstellung wurde die Unterstützung der Beraterinnen des AWMF wiederholt in Anspruch genommen.

## **19. Informationen zu dieser Leitlinie**

### **19.1 Methodische Grundlagen**

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.1, Stand 15.10.2023).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Auflage 2.1 2023.

Verfügbar: <https://www.awmf.org/regelwerk>

### **19.2 Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz**

Die Grundlage für die Aktualisierung der Leitlinie bildet die bestehende Leitlinie sowie eine nicht-systematische Recherche und Bewertung neuerer Literatur durch die Repräsentanten der verschiedenen beteiligten Fachdisziplinen. Da es sich bei all diesen auch um erfahrene klinisch Tätige in Ihrem Fachbereich handelt, sind auch klinisch-praktische und ökonomische Gesichtspunkte kontinuierlich eingeflossen.

### **19.3 Strukturierte Konsensfindung**

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses und strukturierter Konsenskonferenz nach dem Typ der National Institutes of Health (NIH) unter unabhängiger Moderation durch Frau Frauke Schwier (AWMF). Der Ablauf war wie folgt:

- Zunächst fand ein Online- Treffen aller beteiligten Autoren statt, indem Kapitel und Arbeitsaufträge abgestimmt wurden.
- Subgruppen der Autoren erstellten eine erste Version der verschiedenen Kapitel. Diese wurden durch die Leitlinienkoordinatoren zusammengefasst.
- Es folgten weitere Online- Treffen zur Abstimmung und ggf. Erweiterung der jeweiligen Kapitel.
- Anschließend erfolgte die Präsentation der zu konsentierenden Aussagen/Empfehlungen.
- Stille Notiz: Welche Empfehlung / Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren; Zusammenfassung von den Leitlinienkoordinatoren
- Kommentaren durch den Moderator (noch keine Diskussion)
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und ggf. Alternativen.

## 19.4 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades: Die Konsensstärke wurde entsprechend des Regelwerks der AWMF wie folgt definiert: > 75% Konsens; > 95% starker Konsens; mehrheitliche Zustimmung > 50%; kein Konsens < 50%.

**Tabelle 8:** verwendete Empfehlungsgraduierung

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten
Formulierung	Empfehlungsstärke
„Soll“	Starke Empfehlung
„Sollte“	Empfehlung
„Kann“	Offene Empfehlung
„Sollte nicht“	Negativempfehlung
„Soll nicht“	Starke Negativempfehlung

## **20. Redaktionelle Unabhängigkeit**

### **20.1 Finanzierung der Leitlinie**

Für die Erstellung der Leitlinie erfolgte eine finanzielle Unterstützung durch die Fachgesellschaft DGKJ mit einem Betrag von 3000 €. Die Verwendung der Gelder liegt vor und kann direkt bei den jeweiligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe angefordert werden. Eine inhaltliche Beeinflussung der Leitlinie durch die finanzierenden Organisationen erfolgte nicht. Eine finanzielle Unterstützung durch externe Quellen erfolgte nicht.

### **20.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenskonflikten**

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF Tool „Interessenerklärung online“ erhoben und von dem federführenden Autor und der Leitlinienbeauftragten der GNP auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet und mit der Leitliniengruppe online abgestimmt. Die Interessenerklärungen sind in der beigefügten Tabelle (Tab 10.) aufgeführt.

Als geringer Interessenkonflikt wurde Mitgliedschaft in einer tangierten Fachgesellschaft und eigene wissenschaftliche Publikationen und Vorträge auf dem Gebiet, als moderater/hoher Interessenkonflikt wirtschaftliche Interessen über angemessene Vortragshonorare hinaus kategorisiert. Als moderater Interessenkonflikt galten Tätigkeiten einem industriefinanzierten Advisory Board/wissenschaftlicher Beirat/Gutachter oder Managementverantwortung industriefinanzierter Studien, als hohe Interessenskonflikte bestanden bei Eigentumsinteresse, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen oder Arbeitsverhältnis bei der Industrie. Ein geringer Interessenskonflikt führt zur Limitierung der Leitungsfunktion. Moderate Interessenskonflikte führen zu einer Stimmenthaltung bei dem jeweiligen Thema, bzw. erfolgt eine Doppelabstimmung (Stimmen mit moderatem COI werden nur einbezogen, wenn ein 100%-Konsens besteht). Ein hoher Interessenkonflikt führt zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema geführt. Hohe Interessenskonflikte wurden nicht festgestellt.

Eine Doppelabstimmung erfolgte bei Empfehlung 6 und 7. Der Konsens lag hier bei 100%, inklusive der Stimmen mit moderatem COI.

Bei den Koordinierenden wurden moderate Interessenskonflikte festgestellt, die zur Limitierung der Leitungsfunktion führt. Die LL-Gruppe stimmt trotz der moderaten IK zu, dass die Koordinierenden tätig wurden.

Als protektiver Faktor, der einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegenwirkt, kann die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe und die strukturierte Konsensfindung unter Einsatz einer Konsensuskonferenz gewertet werden.

## **20.3 Externe Begutachtung und Verabschiedung**

### **Pilotierung**

Erfolgt nicht in diesem Fall

### **Externe Begutachtung**

Eine externe Begutachtung ist nicht erfolgt.

### **Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen**

Nach ausführlicher Beratung in der Leitliniengruppe wurde die überarbeitete Version am 19.07.2024 allen beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung mit einer Verschweigefrist von 4 Wochen vorgelegt und die Zustimmung der Fachgesellschaften schriftlich eingeholt.

## **20.4 Verbreitung und Implementierung**

### **Verwertungsrechte**

Die Teilnehmenden der Leitliniengruppe als Urheber eines wissenschaftlichen Werkes wurden schriftlich über die Übertragung des Nutzungsrechts für die Publikation der Leitlinie auf den Internetseiten der AWMF, der GNP und anderen Fachgesellschaften sowie die Publikation in wissenschaftlichen Zeitschriften der Fachgesellschaften etc. informiert. Die Zustimmungen aller Teilnehmenden liegen dem Leitlinienbüro der GNP vor. Die kostenlose Nutzung der Inhalte der Leitlinie seitens der Adressaten entspricht dem Satzungszweck der wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Einzelne Kapitelunterpunkte dieser Leitlinie wurden von PD Dr. Heike Kölbel bei der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Dortmund (Oktober 2024) im Rahmen eines Vortrags vorgestellt.

## **20.5 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die Leitlinie ist ab Dezember 2024 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird mit 5 Jahren angegeben (Dezember 2029). Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat und oder federführenden Autoren gesendet werden.

Prof. Dr. Regina Trollmann

Leitlinienbeauftragte der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Leiterin der Abteilung Neuropädiatrie Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum

Loschgestr. 15

91054 Erlangen

[Regina.Trollmann@uk-erlangen.de](mailto:Regina.Trollmann@uk-erlangen.de)

PD Dr. med Heike Kölbel

Federführende Autorin

Oberärztin Kinderklinik1/Neuropädiatrie

Hufelandstrasse 55

45147 Essen

[heike.koelbel@uk-essen.de](mailto:heike.koelbel@uk-essen.de)

## **21. Verwendete Abkürzungen**

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

DMT Disease Modifying Therapy (krankheitsverändernde Therapie)

LLE Lebenslimitierende Erkrankungen

MIE mechanische Insufflation/Exsufflation

MLPA Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

(Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation)

PCR Polymerase Chain Reaction (Polymerase Kettenreaktion)

PCF Peak Cough Flow (stärkster Hustenstoß)

PV Palliativversorgung

SMA Spinale Muskelatrophie

SMN Survival of Motor Neuron

SNIP Sniff Nasal Inspiratory Pressure (Sniff-Nasaler Inspirationsdruck)

SPZ Sozialpädiatrisches Zentrum

VC Vital Capacity (Vitalkapazität)

## 22. Referenzen

1. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, Burggraf S, Rösninger W, Durner J, Gläser D et al: **One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project.** *J Neuromuscul Dis* 2019, **6**(4):503-515.
2. 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, **21**:231-261.
3. Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH: **Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges.** *Nat Rev Neurol* 2018.
4. Singh NN, Hoffman S, Reddi PP, Singh RN: **Spinal muscular atrophy: Broad disease spectrum and sex-specific phenotypes.** *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021, **1867**(4):166063.
5. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN: **Diverse role of survival motor neuron protein.** *Biochim Biophys Acta* 2017, **1860**(3):299-315.
6. Hamilton G, Gillingwater TH: **Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron.** *Trends Mol Med* 2013, **19**(1):40-50.
7. Yeo CJJ, Darras BT: **Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease.** *Pediatric neurology* 2020, **109**:12-19.
8. Munsat TL, Davies KE: **International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany).** *Neuromuscul Disord* 1992, **2**(5-6):423-428.
9. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS: **Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review.** *Pediatric neurology* 2015, **53**(4):293-300.
10. Wirth B, Garbes L, Riessland M: **How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches.** *Current opinion in genetics & development* 2013, **23**(3):330-338.
11. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, Heller R: **Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number.** *Human genetics* 2006, **119**(4):422-428.
12. 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.
13. 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):358-368.
14. Abiusi E, Costa-Roger M, Bertini ES, Tiziano FD, Tizzano EF, Abiusi E, Baranello G, Bertini E, Boemer F, Burghes A et al: **270th ENMC International Workshop: Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients 10-12 March, 2023, Hoofddorp, the Netherlands.** *Neuromuscul Disord* 2024, **34**:114-122.
15. Vill K, Tacke M, König A, Baumann M, Baumgartner M, Steinbach M, Bernert G, Blaschek A, Deschauer M, Flotats-Bastardas M et al: **5qSMA: standardised retrospective natural history assessment in 268 patients with four copies of SMN2.** *Journal of neurology* 2024.
16. Wirth B, Herz M, Wetter A, Moskau S, Hahnen E, Rudnik-Schöneborn S, Wienker T, Zerres K: **Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling.** *Am J Hum Genet* 1999, **64**(5):1340-1356.
17. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S 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.
18. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S et al: **Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.** *Neuromuscul Disord* 2018, **28**(2):103-115.

19. Proud CM, Mercuri E, Finkel RS, Kirschner J, De Vivo DC, Muntoni F, Saito K, Tizzano EF, Desguerre I, Quijano-Roy S et al: **Combination disease-modifying treatment in spinal muscular atrophy: A proposed classification.** *Annals of clinical and translational neurology* 2023, **10**(11):2155-2160.
20. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Mönninghoff C, Guberina N, Oldenburg D, Forsting M, Kleinschnitz 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.
21. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC et al: **Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study.** *Lancet Neurol* 2020, **19**(4):317-325.
22. Carson VJ, Young M, Brigatti KW, Robinson DL, Reed RM, Sohn J, Petrillo M, Farwell W, Miller F, Strauss KA: **Nusinersen by subcutaneous intrathecal catheter for symptomatic spinal muscular atrophy patients with complex spine anatomy.** *Muscle Nerve* 2022, **65**(1):51-59.
23. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Bishop KM, Foster R, Liu Y, Ramirez-Schrempp D et al: **Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study.** *Lancet Child Adolesc Health* 2021, **5**(7):491-500.
24. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K et al: **Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy.** *The New England journal of medicine* 2018, **378**(7):625-635.
25. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Nazario AN, Parsons JA et al: **Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study.** *Muscle Nerve* 2023, **68**(2):157-170.
26. Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, Uzelac Z, Hiebeler M, Thiele S, Walter MC et al: **Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study.** *Lancet Reg Health Eur* 2024, **39**:100862.
27. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Goemans N, Kirschner J et al: **Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA).** *Journal of neurology* 2023, **270**(5):2531-2546.
28. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, Kostera-Pruszczak A, Jaber B, Gorni K, Kletzl H et al: **JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam.** *Journal of neurology* 2024.
29. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M et al: **Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy.** *The New England journal of medicine* 2021, **384**(10):915-923.
30. Finkel RS, Al-Muhaizea M, Farrar MA, Nelson L, Prufer A, Servais L, Wang Y, Zanoteli E, Palfreeman L, El-Khairi M et al: **RAINBOWFISH: A Study of Risdiplam in Newborns with Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) (4281).** *Neurology* 2021, **96**(15 Supplement):4281.
31. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K et al: **Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy.** *The New England journal of medicine* 2017, **377**(18):1713-1722.
32. Bevan AK, Duque S, Foust KD, Morales PR, Braun L, Schmelzer L, Chan CM, McCrate M, Chicoine LG, Coley BD et al: **Systemic gene delivery in large species for targeting spinal cord, brain, and peripheral tissues for pediatric disorders.** *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 2011, **19**(11):1971-1980.

33. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Muller-Felber W, Johannsen J, von der Hagen M, von Moers A, Stoltenburg C, Saffari A 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)].** *Nervenarzt* 2020, **91**(6):518-529.
34. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, Reash NF, Iammarino MA, Church KR, Kleyn A et al: **Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy.** *JAMA neurology* 2021, **78**(7):834-841.
35. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM et al: **Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial.** *Nat Med* 2022, **28**(7):1390-1397.
36. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM et al: **Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial.** *Nat Med* 2022, **28**(7):1381-1389.
37. Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, De Waele L, Fattal-Valevski A, Haberlova J, Moreno T, Klein A, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E et al: **2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy.** *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2024, **51**:73-78.
38. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM 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):842-856.
39. Soler-Botija C, Ferrer I, Gich I, Baiget M, Tizzano EF: **Neuronal death is enhanced and begins during foetal development in type I spinal muscular atrophy spinal cord.** *Brain* 2002, **125**(Pt 7):1624-1634.
40. Schwartz O, Kölbl H, Blaschek A, Gläser D, Burggraf S, Röschinger W, Schara U, Müller-Felber W, Vill K: **Spinal Muscular Atrophy -Is Newborn Screening Too Late for Children with Two SMN2 Copies?** *J Neuromuscul Dis* 2022.
41. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA: **The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience.** *Genet Med* 2020, **22**(3):557-565.
42. Ferrante L, Melendez-Zaidi A, Lindsey W, Lotze T: **Novel use of nusinersen as a therapeutic bridge to onasemnogene abeparvovec-xioi in a premature neonate with type 1 spinal muscular atrophy.** *Muscle Nerve* 2022, **66**(2):E8-E10.
43. Lee BH, Waldrop MA, Connolly AM, Ciafaloni E: **Time is muscle: A recommendation for early treatment for preterm infants with spinal muscular atrophy.** *Muscle Nerve* 2021, **64**(2):153-155.
44. Jefferies AL: **Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants.** *Paediatr Child Health* 2012, **17**(10):573-574.
45. Lemyre B, Dunn M, Thebaud B: **Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.** *Paediatr Child Health* 2020, **25**(5):322-331.
46. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, Finkel R, Howell RR, Klinger K, Kuntz N et al: **Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening.** *J Neuromuscul Dis* 2018, **5**(2):145-158.
47. Blaschek A, Kölbl H, Schwartz O, Köhler C, Gläser D, Eggermann K, Hannibal I, Schara-Schmidt U, Müller-Felber W, Vill K: **Newborn Screening for SMA - Can a Wait-and-See Strategy be Responsibly Justified in Patients With Four SMN2 Copies?** *J Neuromuscul Dis* 2022, **9**(5):597-605.

48. Schorling DC, Becker J, Pechmann A, Langer T, Wirth B, Kirschner J: **Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA.** *Neurology* 2019, **93**(6):267-269.
49. Ricci M, Cicala G, Capasso A, Coratti G, Fiori S, Cutrona C, D'Amico A, Sansone VA, Bruno C, Messina S et al: **Clinical Phenotype of Pediatric and Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy With Four SMN2 Copies: Are They Really All Stable?** *Annals of neurology* 2023, **94**(6):1126-1135.
50. Matesanz SE, Curry C, Gross B, Rubin AI, Linn R, Yum SW, Kichula EA: **Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec.** *J Child Neurol* 2020, **35**(11):717-723.
51. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J et al: **Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study.** *J Neuromuscul Dis* 2019, **6**(4):453-465.
52. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, Antonaci L, Sansone V, Finkel R, Pane M et al: **Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis.** *Orphanet J Rare Dis* 2021, **16**(1):430.
53. Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, De Waele L, Goemans N, Kirschner J, Masson R, Mazzone ES, Pechmann A, Pera MC et al: **Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment.** *Eur J Neurol* 2022.
54. Abati E, Corti S: **Pregnancy outcomes in women with spinal muscular atrophy: A review.** *Journal of the neurological sciences* 2018, **388**:50-60.
55. Elsheikh BH, Zhang X, Swoboda KJ, Chelnick S, Reyna SP, Kolb SJ, Kissel JT: **Pregnancy and delivery in women with spinal muscular atrophy.** *Int J Neurosci* 2017, **127**(11):953-957.
56. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Ignatius J, Rietschel M: **Pregnancy and spinal muscular atrophy.** *Journal of neurology* 1992, **239**(1):26-30.
57. Schon M, Domingues S, de Carvalho M, Oliveira Santos M: **Nusinersen treatment in a type 3 spinal muscular atrophy patient during early pregnancy.** *Neurol Sci* 2023, **44**(5):1803-1804.
58. Hiebeler M, Thiele S, Walter MC: **Successful pregnancy of an SMA type 3 sitter on Nusinersen therapy - a case report.** *BMC Neurol* 2025, **25**(1):8.
59. Stawicka E, Skarżyńska U, Lipiec A, Mazanowska N, Stankiewicz J, Gos M, Wyszczelska-Namięta M: **The First Patient in Poland Treated for SMA with Nusinersen During Pregnancy.** *J Clin Med* 2024, **13**(23).
60. MacCannell D, Berger Z, Kirschner J, Mercuri E, Farrar MA, Iannaccone ST, Kuntz NL, Finkel RS, Valente M, Muntoni F: **Restoration of Nusinersen Levels Following Treatment Interruption in People With Spinal Muscular Atrophy: Simulations Based on a Population Pharmacokinetic Model.** *CNS Drugs* 2022, **36**(2):181-190.
61. Rudnicki SA, Andrews JA, Duong T, Cockroft BM, Malik FI, Meng L, Wei J, Wolff AA, Genge A, Johnson NE et al: **Reldesemtiv in Patients with Spinal Muscular Atrophy: a Phase 2 Hypothesis-Generating Study.** *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2021, **18**(2):1127-1136.
62. Issahaku AR, Ibrahim MAA, Mukelabai N, Soliman MES: **Intermolecular And Dynamic Investigation of The Mechanism of Action of Reldesemtiv on Fast Skeletal Muscle Troponin Complex Toward the Treatment of Impaired Muscle Function.** *Protein J* 2023, **42**(4):263-275.
63. Barrett D, Bilic S, Chyung Y, Cote SM, Iarrobino R, Kacena K, Kalra A, Long K, Nomikos G, Place A et al: **A Randomized Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Novel Myostatin Inhibitor Apitegromab (SRK-015): A Potential Treatment for Spinal Muscular Atrophy.** *Adv Ther* 2021, **38**(6):3203-3222.
64. Crawford TO, Darras BT, Day JW, Dunaway Young S, Duong T, Nelson LL, Barrett D, Song G, Bilic S, Cote S et al: **Safety and Efficacy of Apitegromab in Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3: The Phase 2 TOPAZ Study.** *Neurology* 2024, **102**(5):e209151.

65. Stam M, Wadman RI, Wijngaarde CA, Bartels B, Asselman FL, Otto LAM, Goedee HS, Habets LE, de Groot JF, Schoenmakers M et al: **Protocol for a phase II, monocentre, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess efficacy of pyridostigmine in patients with spinal muscular atrophy types 2-4 (SPACE trial).** *BMJ Open* 2018, **8**(7):e019932.
66. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF: **Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.** *Cochrane Database Syst Rev* 2020, **1**(1):Cd006282.
67. Frongia AL, Natera-de Benito D, Ortez C, Alarcón M, Borrás A, Medina J, Vigo M, Padrós N, Moya O, Armas J et al: **Salbutamol tolerability and efficacy in patients with spinal muscular atrophy type II.** *Neuromuscul Disord* 2019, **29**(7):517-524.
68. Feng Y, Jin J, Chen T, Wang J, Jiang Y, Gao F, Mao S: **Efficacy and safety of salbutamol in treatment of children with later-onset spinal muscular atrophy.** *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2023, **52**(6):714-720.
69. Khirani S, Dabaj I, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, Ropers J, Tirolien S, Coudert V, Estournet B, Fauroux B, Quijano-Roy S: **Effect of Salbutamol on Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy.** *Pediatric neurology* 2017, **73**:78-87.e71.
70. Tiziano FD, Lomastro R, Abiusi E, Pasanisi MB, Di Pietro L, Fiori S, Baranello G, Angelini C, Sorarù G, Gaiani A et al: **Longitudinal evaluation of SMN levels as biomarker for spinal muscular atrophy: results of a phase IIb double-blind study of salbutamol.** *J Med Genet* 2019, **56**(5):293-300.
71. Sansone VA, Walter MC, Attarian S, Delstanche S, Mercuri E, Lochmuller H, Neuwirth C, Vazquez-Costa JF, Kleinschmitz C, Hagenacker T: **Measuring Outcomes in Adults with Spinal Muscular Atrophy - Challenges and Future Directions - Meeting Report.** *J Neuromuscul Dis* 2020, **7**(4):523-534.
72. Simon S, Bausewein C, Radbruch L, Voltz R: **AWMF S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankungen. AWMF Register-Nr 128-001OL, Version 2.1. Gültig bis 26.8.23.** In.; 2019.
73. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, Schwersenz I, Stein S, Tassoni A, Vogt S et al: **SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy.** *Orphanet J Rare Dis* 2019, **14**(1):18.
74. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, Kang PB, Foley AR, Yang ML, Martens WB et al: **Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials.** *Neurology* 2014, **83**(9):810-817.
75. Veldhoen ES, Wijngaarde CA, Hulzebos EHJ, Wosten-van Asperen RM, Wadman RI, van Eijk RPA, Asselman FL, Stam M, Otto LAM, Cuppen I et al: **Natural history of respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy: a prospective national cohort study.** *Orphanet J Rare Dis* 2022, **17**(1):70.
76. Trucco F, Ridout D, Scoto M, Coratti G, Main ML, Muni Lofra R, Mayhew AG, Montes J, Pane M, Sansone V et al: **Respiratory Trajectories in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in the iSMAC Cohort Study.** *Neurology* 2021, **96**(4):e587-e599.
77. Grychtol R, Abel F, Fitzgerald DA: **The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy.** *Paediatr Respir Rev* 2018, **28**:18-25.
78. Hermann W, Langner S, Freigang M, Fischer S, Storch A, Gunther R, Hermann A: **Affection of Respiratory Muscles in ALS and SMA.** *J Clin Med* 2022, **11**(5).
79. Berger KI RD, Ayappa I, Goldring RM: **Pathophysiology of Hypoventilation During Sleep.** *Sleep Medicine Clinics* 2014, **9**(3):289-300.
80. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H: **Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents.** *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981, **51**(3):557-564.
81. Kapur N, Deegan S, Parakh A, Gauld L: **Relationship between respiratory function and need for NIV in childhood SMA.** *Pediatr Pulmonol* 2019, **54**(11):1774-1780.
82. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS: **Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management.** *Muscle Nerve* 2004, **29**(1):5-27.

83. Hukins CA, Hillman DR: **Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161**(1):166-170.
84. Veldhoen ES, Wijngaarde CA, Verweij-van den Oudenrijn LP, Asselman FL, Wosten-van Asperen RM, Hulzebos EHJ, van der Ent K, Cuppen I, Gaytant MA, van Eijk RPA et al: **Relative hyperventilation in non-ventilated patients with spinal muscular atrophy.** *Eur Respir J* 2020, **56**(5).
85. Ropars J, Barnerias C, Hully M, Chabalier D, Peudrier S, Barzic A, Cros P, Desguerre I: **Thoracic circumference: A new outcome measure in spinal muscular atrophy type 1?** *Neuromuscul Disord* 2019, **29**(6):415-421.
86. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, Gibson N, Gordon J, Hughes I, McCulloch R et al: **British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness.** *Thorax* 2012, **67 Suppl 1**:i1-40.
87. Fauroux B, Griffon L, Amaddeo A, Stremler N, Mazenq J, Khirani S, Baravalle-Einaudi M: **Respiratory management of children with spinal muscular atrophy (SMA).** *Arch Pediatr* 2020, **27**(7S):7S29-27S34.
88. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, Lofaso F, Aubertin G, Beydon N, Mayer M, Maincent K, Boule M, Fauroux B: **Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders.** *Eur Respir J* 2012, **39**(5):1206-1212.
89. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J: **Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis.** *Chest* 2004, **125**(4):1400-1405.
90. Mellies U, Goebel C: **Optimum insufflation capacity and peak cough flow in neuromuscular disorders.** *Ann Am Thorac Soc* 2014, **11**(10):1560-1568.
91. Chatwin M, Simonds AK: **Long-Term Mechanical Insufflation-Exsufflation Cough Assistance in Neuromuscular Disease: Patterns of Use and Lessons for Application.** *Respir Care* 2020, **65**(2):135-143.
92. Fauroux B, Abel F, Amaddeo A, Bignamini E, Chan E, Corel L, Cutrera R, Ersu R, Installe S, Khirani S et al: **ERS statement on paediatric long-term noninvasive respiratory support.** *Eur Respir J* 2022, **59**(6).
93. Windisch W, Dreher M, Geiseler J, Siemon K, Brambring J, Dellweg D, Grolle B, Hirschfeld S, Kohnlein T, Mellies U et al: **[Guidelines for Non-Invasive and Invasive Home Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure - Update 2017].** *Pneumologie* 2017, **71**(11):722-795.
94. Gonzalez-Bermejo J, Rabec C, Janssens JP, Perrin C, Langevin B, Pepin JL, Rodenstein D: **Noninvasive ventilation inefficacy due to technically incompatible ventilator settings.** *Intensive Care Med* 2013, **39**(6):1154-1156.
95. Ogna A, Nardi J, Prigent H, Quera Salva MA, Chaffaut C, Lamothe L, Chevret S, Annane D, Orlikowski D, Lofaso F: **Prognostic Value of Initial Assessment of Residual Hypoventilation Using Nocturnal Capnography in Mechanically Ventilated Neuromuscular Patients: A 5-Year Follow-up Study.** *Front Med (Lausanne)* 2016, **3**:40.
96. Steindor M, Wagner CE, Bock C, Eckland M, Heitschmidt L, Pichlmaier L, Olivier M, Boukidis A, Grosse-Onnebrink J, Mellies U et al: **Home Noninvasive Ventilation in Pediatric Subjects With Neuromuscular Diseases: One Size Fits All.** *Respir Care* 2021, **66**(3):410-415.
97. J. Liese JF: **S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2017/2018.** AWMF-LL 048-012 2018.
98. Dobner S, Kulcsár A, Liptai Z, Vojnisek Z, Constantin T, Szabó L: **Vaccination proposal for patients on onasemnogene abeparvovec therapy.** *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2024, **49**:95-99.
99. Wijngaarde CA, Blank AC, Stam M, Wadman RI, van den Berg LH, van der Pol WL: **Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review.** *Orphanet J Rare Dis* 2017, **12**(1):67.

100. Mullenens WM, van Ravenswaay CM, Gabreëls FJ, Hamel BC, van Oort A, Sengers RC: **Spinal muscular atrophy combined with congenital heart disease: a report of two cases.** *Neuropediatrics* 1996, **27**(6):333-334.
101. Rudnik-Schoneborn S, Heller R, Berg C, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, Eggermann K, Wirth R, Wirth B, Zerres K: **Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy.** *J Med Genet* 2008, **45**(10):635-638.
102. Falsaperla R, Vitaliti G, Collotta AD, Fiorillo C, Pulvirenti A, Alaimo S, Romano C, Ruggieri M: **Electrocardiographic Evaluation in Patients With Spinal Muscular Atrophy: A Case-Control Study.** *J Child Neurol* 2018, **33**(7):487-492.
103. Djordjevic SA, Milic-Rasic V, Brankovic V, Kosac A, Vukomanovic G, Topalovic M, Marinkovic D, Mladenovic J, Pavlovic AS, Bijelic M et al: **Cardiac findings in pediatric patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3.** *Muscle Nerve* 2021, **63**(1):75-83.
104. Dawood AA, Moosa A: **Hand and ECG tremor in spinal muscular atrophy.** *Arch Dis Child* 1983, **58**(5):376-378.
105. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Sugamori T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y: **Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease: a case report and review.** *Am J Med Sci* 2006, **332**(6):354-356.
106. Khayrullina G, Moritz KE, Schooley JF, Fatima N, Viollet C, McCormack NM, Smyth JT, Doughty ML, Dalgard CL, Flagg TP et al: **SMN-deficiency disrupts SERCA2 expression and intracellular Ca(2+) signaling in cardiomyocytes from SMA mice and patient-derived iPSCs.** *Skelet Muscle* 2020, **10**(1):16.
107. Gödecke A, Schrader J, Kelm M: **Elektromechanische Kopplung.** In: *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage edn. Edited by Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S: Georg Thieme Verlag; 2019.
108. Heier CR, DiDonato CJ: **ECG in neonate mice with spinal muscular atrophy allows assessment of drug efficacy.** *Front Biosci (Elite Ed)* 2015, **7**:107-116.
109. Bianco F, Pane M, D'Amico A, Messina S, Delogu AB, Soraru G, Pera MC, Mongini T, Politano L, Baranello G et al: **Cardiac function in types II and III spinal muscular atrophy: should we change standards of care?** *Neuropediatrics* 2015, **46**(1):33-36.
110. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S 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* 2017.
111. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S et al: **Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.** *Neuromuscul Disord* 2017.
112. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO et al: **Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.** *J Child Neurol* 2007, **22**(8):1027-1049.
113. Fujak A, Raab W, Schuh A, Richter S, Forst R, Forst J: **Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients.** *BMC Musculoskeletal Disord* 2013, **14**:283.
114. Redding GJ: **Primary thoraco-spinal disorders of childhood.** *Paediatr Respir Rev* 2015, **16**(1):25-29.
115. Wang CH, Lunn MR: **Spinal muscular atrophy: advances in research and consensus on care of patients.** *Current treatment options in neurology* 2008, **10**(6):420-428.
116. Schroth MK: **Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy.** *Pediatrics* 2009, **123 Suppl 4**:S245-249.
117. Kouwenhoven JW, Van Ommeren PM, Pruijs HE, Castelein RM: **Spinal decompensation in neuromuscular disease.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2006, **31**(7):E188-191.
118. Sucato DJ: **Spine deformity in spinal muscular atrophy.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2007, **89 Suppl 1**:148-154.

119. Dunnill MS: **Quantitative methods in the study of pulmonary pathology.** *Thorax* 1962, **17**(4):320-328.
120. Herring MJ, Putney LF, Wyatt G, Finkbeiner WE, Hyde DM: **Growth of alveoli during postnatal development in humans based on stereological estimation.** *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 2014, **307**(4):L338-344.
121. Thurlbeck WM: **Postnatal human lung growth.** *Thorax* 1982, **37**(8):564-571.
122. Al Amrani F, Amin R, Chiang J, Xiao L, Boyd J, Law E, Nigro E, Weinstock L, Stosic A, Gonorazky HD: **Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy Type 1 in the Nusinersen Era.** *Neurol Clin Pract* 2022, **12**(4):279-287.
123. Canavese F, Rousset M, Le Gledic B, Samba A, Dimeglio A: **Surgical advances in the treatment of neuromuscular scoliosis.** *World J Orthop* 2014, **5**(2):124-133.
124. Bono R, Inverno M, Botteon G, Iotti E, Estienne M, Berardinelli A, Lanzi G, Fedrizzi E: **Prospective study of gross motor development in children with SMA type II.** *Ital J Neurol Sci* 1995, **16**(4):223-230.
125. Evans GA, Drennan JC, Russman BS: **Functional classification and orthopaedic management of spinal muscular atrophy.** *J Bone Joint Surg Br* 1981, **63b**(4):516-522.
126. Campbell RM, Jr., Smith MD, Hell-Vocke AK: **Expansion thoracoplasty: the surgical technique of opening-wedge thoracostomy. Surgical technique.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2004, **86-A Suppl 1**:51-64.
127. Robinson D, Galasko CS, Delaney C, Williamson JB, Barrie JL: **Scoliosis and lung function in spinal muscular atrophy.** *Eur Spine J* 1995, **4**(5):268-273.
128. Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, Ramsey D, Mayhew A, Glanzman AM, Dunaway S et al: **Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials.** *Neuromuscul Disord* 2016, **26**(2):126-131.
129. Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, Gabbai AA: **Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool.** *Arq Neuropsiquiatr* 1996, **54**(3):402-406.
130. Lewelt A, Krosschell KJ, Stoddard GJ, Weng C, Xue M, Marcus RL, Gappmaier E, Viollet L, Johnson BA, White AT et al: **Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy.** *Muscle Nerve* 2015, **52**(4):559-567.
131. Mehta MH: **Growth as a corrective force in the early treatment of progressive infantile scoliosis.** *J Bone Joint Surg Br* 2005, **87**(9):1237-1247.
132. Sanders JO, D'Astous J, Fitzgerald M, Khouri JG, Kishan S, Sturm PF: **Derotational casting for progressive infantile scoliosis.** *J Pediatr Orthop* 2009, **29**(6):581-587.
133. Dede O, Sturm PF: **A brief history and review of modern casting techniques in early onset scoliosis.** *J Child Orthop* 2016, **10**(5):405-411.
134. Ballhouse TM, Moritz M, Hättich A, Stücker R, Mladenov K: **Serial casting in early onset scoliosis: syndromic scoliosis is no contraindication.** *BMC Musculoskelet Disord* 2019, **20**(1):554.
135. Sauvagnac-Quera R, Vabre C, Azzi V, Tirolien S, Leiba N, Poisson F, Miladi L, Carlier R, Glorion C, Leclair D et al: **Prevention and treatment of scoliosis by Garches Brace in children with type Ib SMA.** *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2016, **59**:e92.
136. Aprin H, Bowen JR, MacEwen GD, Hall JE: **Spine fusion in patients with spinal muscular atrophy.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1982, **64**(8):1179-1187.
137. Riddick MF, Winter RB, Lutter LD: **Spinal deformities in patients with spinal muscle atrophy: a review of 36 patients.** *Spine (Phila Pa 1976)* 1982, **7**(5):476-483.
138. Granata C, Merlini L, Magni E, Marini ML, Stagni SB: **Spinal muscular atrophy: natural history and orthopaedic treatment of scoliosis.** *Spine (Phila Pa 1976)* 1989, **14**(7):760-762.
139. Merlini L, Granata C, Bonfiglioli S, Marini ML, Cervellati S, Savini R: **Scoliosis in spinal muscular atrophy: natural history and management.** *Dev Med Child Neurol* 1989, **31**(4):501-508.

140. Catteruccia M, Vuillerot C, Vaugier I, Leclair D, Azzi V, Viollet L, Estournet B, Bertini E, Quijano-Roy S: **Orthopedic Management of Scoliosis by Garches Brace and Spinal Fusion in SMA Type 2 Children.** *J Neuromuscul Dis* 2015, **2**(4):453-462.
141. Tangsrud SE, Carlsen KC, Lund-Petersen I, Carlsen KH: **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):521-524.
142. Goldberg CJ, Gillic I, Connaughton O, Moore DP, Fogarty EE, Canny GJ, Dowling FE: **Respiratory function and cosmesis at maturity in infantile-onset scoliosis.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2003, **28**(20):2397-2406.
143. Schwentker EP, Gibson DA: **The orthopaedic aspects of spinal muscular atrophy.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1976, **58**(1):32-38.
144. Zebala LP, Bridwell KH, Baldus C, Richards SB, Dormans JP, Lenke LG, Auerbach JD, Lovejoy J: **Minimum 5-year radiographic results of long scoliosis fusion in juvenile spinal muscular atrophy patients: major curve progression after instrumented fusion.** *J Pediatr Orthop* 2011, **31**(5):480-488.
145. Cahill PJ, Marvil S, Cuddihy L, Schutt C, Idema J, Clements DH, Antonacci MD, Asghar J, Samdani AF, Betz RR: **Autofusion in the immature spine treated with growing rods.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2010, **35**(22):E1199-1203.
146. Hasler CC, Mehrkens A, Hefti F: **Efficacy and safety of VEPTR instrumentation for progressive spine deformities in young children without rib fusions.** *Eur Spine J* 2010, **19**(3):400-408.
147. Thompson GH, Akbarnia BA, Campbell RM, Jr.: **Growing rod techniques in early-onset scoliosis.** *J Pediatr Orthop* 2007, **27**(3):354-361.
148. Elsebail HB, Yazici M, Thompson GH, Emans JB, Skaggs DL, Crawford AH, Karlin LI, McCarthy RE, Poe-Kochert C, Kostial P et al: **Safety and efficacy of growing rod technique for pediatric congenital spinal deformities.** *J Pediatr Orthop* 2011, **31**(1):1-5.
149. Loepke AW, Soriano SG: **An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function.** *Anesth Analg* 2008, **106**(6):1681-1707.
150. McCann ME, Soriano SG: **General anesthetics in pediatric anesthesia: influences on the developing brain.** *Curr Drug Targets* 2012, **13**(7):944-951.
151. Lee JH, Zhang J, Wei L, Yu SP: **Neurodevelopmental implications of the general anesthesia in neonate and infants.** *Experimental neurology* 2015, **272**:50-60.
152. Bess S, Akbarnia BA, Thompson GH, Sponseller PD, Shah SA, El Sebaie H, Boachie-Adjei O, Karlin LI, Canale S, Poe-Kochert C et al: **Complications of growing-rod treatment for early-onset scoliosis: analysis of one hundred and forty patients.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2010, **92**(15):2533-2543.
153. Sankar WN, Acevedo DC, Skaggs DL: **Comparison of complications among growing spinal implants.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2010, **35**(23):2091-2096.
154. Smith JT, Johnston C, Skaggs D, Flynn J, Vitale M: **A New Classification System to Report Complications in Growing Spine Surgery: A Multicenter Consensus Study.** *J Pediatr Orthop* 2015, **35**(8):798-803.
155. Plaass C, Hasler CC, Heininger U, Studer D: **Bacterial colonization of VEPTR implants under repeated expansions in children with severe early onset spinal deformities.** *Eur Spine J* 2016, **25**(2):549-556.
156. Wagner L, Braunschweig L, Eiffert H, Tsaknakis K, Kamin D, D'Este E, Messer PK, Hell AK, Lorenz HM: **Detection of Bacteria Colonizing Titanium Spinal Implants in Children.** *Surg Infect (Larchmt)* 2018, **19**(1):71-77.
157. Lorenz HM, Braunschweig L, Badwan B, Groenefeld K, Hecker MM, Tsaknakis K, Grote J, Hell AK: **High Correlation Between Achieved and Expected Distraction Using Magnetically Controlled Growth Rods (MCGR) With Rib to Pelvis Fixation in Pediatric Spine Deformity.** *J Pediatr Orthop* 2019, **39**(5):e334-e338.
158. Kabirian N, Akbarnia BA, Pawelek JB, Alam M, Mundis GM, Jr., Acacio R, Thompson GH, Marks DS, Gardner A, Sponseller PD et al: **Deep Surgical Site Infection Following 2344**

- Growing-Rod Procedures for Early-Onset Scoliosis: Risk Factors and Clinical Consequences.**  
*The Journal of bone and joint surgery American volume* 2014, **96**(15):e128.
159. Donlan RM: **Biofilms: microbial life on surfaces.** *Emerg Infect Dis* 2002, **8**(9):881-890.
160. Bayston R, Ashraf W, Barker-Davies R, Tucker E, Clement R, Clayton J, Freeman BJ, Nuradeen B: **Biofilm formation by Propionibacterium acnes on biomaterials in vitro and in vivo: impact on diagnosis and treatment.** *J Biomed Mater Res A* 2007, **81**(3):705-709.
161. Takaso M, Moriya H, Kitahara H, Minami S, Takahashi K, Isobe K, Yamagata M, Otsuka Y, Nakata Y, Inoue M: **New remote-controlled growing-rod spinal instrumentation possibly applicable for scoliosis in young children.** *J Orthop Sci* 1998, **3**(6):336-340.
162. Cheung KM, Cheung JP, Samartzis D, Mak KC, Wong YW, Cheung WY, Akbarnia BA, Luk KD: **Magnetically controlled growing rods for severe spinal curvature in young children: a prospective case series.** *Lancet* 2012, **379**(9830):1967-1974.
163. Akbarnia BA, Cheung K, Noordeen H, Elsebaie H, Yazici M, Dannawi Z, Kabirian N: **Next generation of growth-sparing techniques: preliminary clinical results of a magnetically controlled growing rod in 14 patients with early-onset scoliosis.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2013, **38**(8):665-670.
164. Chandran S, McCarthy J, Noonan K, Mann D, Nemeth B, Giuliani T: **Early treatment of scoliosis with growing rods in children with severe spinal muscular atrophy: a preliminary report.** *J Pediatr Orthop* 2011, **31**(4):450-454.
165. Lorenz HM, Hecker MM, Braunschweig L, Badwan B, Tsaknakis K, Hell AK: **Continuous lengthening potential after four years of magnetically controlled spinal deformity correction in children with spinal muscular atrophy.** *Scientific reports* 2020, **10**(1):22420.
166. Lebon J, Batailler C, Wargny M, Choufani E, Violas P, Fron D, Kieffer J, Accadbled F, Cunin V, De Gauzy JS: **Magnetically controlled growing rod in early onset scoliosis: a 30-case multicenter study.** *Eur Spine J* 2017, **26**(6):1567-1576.
167. Gantner AS, Braunschweig L, Tsaknakis K, Lorenz HM, Hell AK: **Spinal deformity changes in children with long-term vertical expandable prosthetic titanium rib treatment.** *Spine J* 2018, **18**(4):567-574.
168. Hell AK, Braunschweig L, Tsaknakis K, von Deimling U, Lüders KA, Hecker M, Lorenz HM: **Children With Spinal Muscular Atrophy With Prior Growth-Friendly Spinal Implants Have Better Results After Definite Spinal Fusion in Comparison to Untreated Patients.** *Neurosurgery* 2020, **87**(5):910-917.
169. Sankar WN, Skaggs DL, Yazici M, Johnston CE, 2nd, Shah SA, Javidan P, Kadakia RV, Day TF, Akbarnia BA: **Lengthening of dual growing rods and the law of diminishing returns.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2011, **36**(10):806-809.
170. Sponseller PD, Yang JS, Thompson GH, McCarthy RE, Emans JB, Skaggs DL, Asher MA, Yazici M, Poe-Kochert C, Kostial P et al: **Pelvic fixation of growing rods: comparison of constructs.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2009, **34**(16):1706-1710.
171. Fujak A, Raab W, Schuh A, Kreß A, Forst R, Forst J: **Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: results of 41 patients.** *Arch Orthop Trauma Surg* 2012, **132**(12):1697-1706.
172. Flynn JM, Tomlinson LA, Pawelek J, Thompson GH, McCarthy R, Akbarnia BA: **Growing-rod graduates: lessons learned from ninety-nine patients who completed lengthening.** *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2013, **95**(19):1745-1750.
173. Modi HN, Suh SW, Srinivasulu S, Mehta S, Yang JH: **Comparison of Apical Axial Derotation between Adolescent Idiopathic and Neuromuscular Scoliosis with Pedicle Screw Instrumentation.** *Asian Spine J* 2008, **2**(2):74-80.
174. Suh SW, Modi HN, Yang J, Song HR, Jang KM: **Posterior multilevel vertebral osteotomy for correction of severe and rigid neuromuscular scoliosis: a preliminary study.** *Spine (Phila Pa 1976)* 2009, **34**(12):1315-1320.
175. Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, Kalkman C, Pruijs J, Timmer R, Titarsolej P et al: **A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders.** *Scoliosis* 2008, **3**:14.

176. Modi HN, Suh SW, Hong JY, Cho JW, Park JH, Yang JH: **Treatment and complications in flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy) with posterior-only pedicle screw instrumentation.** *Eur Spine J* 2010, **19**(3):384-393.
177. Brooks JT, Sponseller PD: **What's New in the Management of Neuromuscular Scoliosis.** *J Pediatr Orthop* 2016, **36**(6):627-633.
178. Modi HN, Suh SW, Song HR, Fernandez HM, Yang JH: **Treatment of neuromuscular scoliosis with posterior-only pedicle screw fixation.** *J Orthop Surg Res* 2008, **3**:23.
179. Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI: **Spinal muscular atrophy: manifestations and management.** *J Am Acad Orthop Surg* 2012, **20**(6):393-401.
180. Brown JC, Zeller JL, Swank SM, Furumasu J, Warath SL: **Surgical and functional results of spine fusion in spinal muscular atrophy.** *Spine (Phila Pa 1976)* 1989, **14**(7):763-770.
181. Bridwell KH, Baldus C, Iffrig TM, Lenke LG, Blanke K: **Process measures and patient/parent evaluation of surgical management of spinal deformities in patients with progressive flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy).** *Spine (Phila Pa 1976)* 1999, **24**(13):1300-1309.
182. Phillips DP, Roye DP, Jr., Farcy JP, Leet A, Shelton YA: **Surgical treatment of scoliosis in a spinal muscular atrophy population.** *Spine (Phila Pa 1976)* 1990, **15**(9):942-945.
183. Kim HJ, Iyer S: **Proximal Junctional Kyphosis.** *J Am Acad Orthop Surg* 2016, **24**(5):318-326.
184. Piantoni L, Remondino RG, Tello CA, Wilson IAF, Galareto E, Noel MA: **Proximal junction kyphosis after posterior spinal fusion for early-onset scoliosis.** *Spine Deform* 2020, **8**(2):311-316.
185. Long JT, Laron D, Garcia MC, McCarthy JJ: **Screw Anterior Distal Femoral Hemiepiphysiodesis in Children With Cerebral Palsy and Knee Flexion Contractures: A Retrospective Case-control Study.** *J Pediatr Orthop* 2020, **40**(9):e873-e879.
186. McDonald CM: **Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery.** *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998, **9**(1):187-211.
187. Sporer SM, Smith BG: **Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy.** *J Pediatr Orthop* 2003, **23**(1):10-14.
188. Canavese F, Sussman MD: **Strategies of hip management in neuromuscular disorders: Duchenne Muscular Dystrophy, Spinal Muscular Atrophy, Charcot-Marie-Tooth Disease and Arthrogryposis Multiplex Congenita.** *Hip Int* 2009, **19 Suppl 6**:S46-52.
189. Hanna RB, Nahm N, Bent MA, Sund S, Patterson K, Schroth MK, Halanski MA: **Hip Pain in Nonambulatory Children with Type-I or II Spinal Muscular Atrophy.** *JBJS Open Access* 2022, **7**(3).
190. Zenios M, Sampath J, Cole C, Khan T, Galasko CS: **Operative treatment for hip subluxation in spinal muscular atrophy.** *J Bone Joint Surg Br* 2005, **87**(11):1541-1544.
191. Ulusaloglu AC, Asma A, Rogers KJ, Shrader MW, Graham HK, Howard JJ: **The influence of tone on proximal femoral and acetabular geometry in neuromuscular hip displacement: A comparison of cerebral palsy and spinal muscular atrophy.** *J Child Orthop* 2022, **16**(2):121-127.
192. Zakrzewski AM, Carl JR, McCarthy JJ: **Proximal Femoral Screw Hemiepiphysiodesis in Children With Cerebral Palsy Improves the Radiographic Measures of Hip Subluxation.** *J Pediatr Orthop* 2022, **42**(6):e583-e589.
193. Fujak A, Kopschina C, Forst R, Gras F, Mueller LA, Forst J: **Fractures in proximal spinal muscular atrophy.** *Arch Orthop Trauma Surg* 2010, **130**(6):775-780.
194. Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, Arnoldi MT, Bussolino C, Baranello G: **Bone and Spinal Muscular Atrophy.** *Bone* 2015, **79**:116-120.
195. Hsieh HC, Wang TM, Kuo KN, Huang SC, Wu KW: **Guided Growth Improves Coxa Valga and Hip Subluxation in Children with Cerebral Palsy.** *Clin Orthop Relat Res* 2019, **477**(11):2568-2576.

196. Weststrate H, Stimpson G, Thomas L, Scoto M, Johnson E, Stewart A, Muntoni F, Baranello G, Conway E: **Evolution of bulbar function in spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen**. *Dev Med Child Neurol* 2022, **64**(7):907-914.
197. Choi YA, Suh DI, Chae JH, Shin HI: **Trajectory of change in the swallowing status in spinal muscular atrophy type I**. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020, **130**:109818.
198. Joyce NC, Hache LP, Clemens PR: **Bone health and associated metabolic complications in neuromuscular diseases**. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012, **23**(4):773-799.
199. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS: **2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections**. *J Clin Densitom* 2014, **17**(2):219-224.
200. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Höglér W, Kecskemethy HH, Misra M, Swolin-Eide D, Tebben P, Ward LM, Wasserman H et al: **The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position**. *J Clin Densitom* 2019, **22**(4):567-589.
201. Nasomyont N, Hornung LN, Wasserman H: **Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy**. *Osteoporos Int* 2020, **31**(5):995-1000.
202. Trenkle J, Brugman J, Peterson A, Roback K, Krosschell KJ: **Filling the gaps in knowledge translation: Physical therapy recommendations for individuals with spinal muscular atrophy compared to standard of care guidelines**. *Neuromuscul Disord* 2021, **31**(5):397-408.
203. Krosschell KJ, Dunaway Young S, Peterson I, Curry M, Mazzella A, Jarecki J, Cruz R: **Clinical and Research Readiness for Spinal Muscular Atrophy: The Time Is Now for Knowledge Translation**. *Phys Ther* 2022, **102**(10).
204. Timmerberg JF, Krosschell KJ, Dunaway Young S, Uher D, Yun C, Montes J: **Essential competencies for physical therapist managing individuals with spinal muscular atrophy: A delphi study**. *PLoS one* 2021, **16**(4):e0249279.
205. Kant-Smits K, Bartels B, Asselman FL, Veldhoen ES, van Eijk RPA, van der Pol WL, Hulzebos EHJ: **The RESISTANT study (Respiratory Muscle Training in Patients with Spinal Muscular Atrophy): study protocol for a randomized controlled trial**. *BMC Neurol* 2023, **23**(1):118.
206. Weniger CD, Fujak A, Hofner B, Fuchs M, Forst R, Richter RH: **Long-term Results of Conservative Therapy of Adolescent Idiopathic Scoliosis Using the Cheneau Brace**. *Klin Padiatr* 2019, **231**(5):248-254.
207. Boentert M, Wenninger S, Sansone VA: **Respiratory involvement in neuromuscular disorders**. *Current opinion in neurology* 2017, **30**(5):529-537.
208. Annane D, Orlikowski D, Chevret S: **Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders**. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, **2014**(12):Cd001941.
209. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, Quigley J, Dunaway S, O'Hagen J, Deng L et al: **Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)**. *Pediatr Phys Ther* 2011, **23**(4):322-326.
210. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, Quigley J, Montes J, Dunaway S, Deng L et al: **Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III**. *J Child Neurol* 2011, **26**(12):1499-1507.
211. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, Salazar R, De Sanctis R, Pasternak A, Glanzman A et al: **Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module**. *Muscle Nerve* 2017, **55**(6):869-874.
212. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C: **Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy**. *Arch Phys Med Rehabil* 2013, **94**(8):1555-1561.
213. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, Chiriboga CA, Garber CE, De Vivo DC: **Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy**. *Muscle Nerve* 2016, **54**(5):836-842.

214. Dunaway S, Montes J, Garber CE, Carr B, Kramer SS, Kamil-Rosenberg S, Strauss N, Sproule D, De Vivo DC: **Performance of the timed "up & go" test in spinal muscular atrophy.** *Muscle Nerve* 2014, **50**(2):273-277.
215. Dunaway Young S, McGrattan K, Johnson E, van der Heul M, Duong T, Bakke M, Werlauff U, Pasternak A, Cattaneo C, Hoffman K et al: **Development of an International SMA Bulbar Assessment for Inter-professional Administration.** *J Neuromuscul Dis* 2023, **10**(4):639-652.
216. Nguyen T, Stewart D, Rosenbaum P, Baptiste S, Kraus de Camargo O, Gorter JW: **Using the ICF in transition research and practice? Lessons from a scoping review.** *Res Dev Disabil* 2018, **72**:225-239.
217. Brandt M, Johannsen L, Inhestern L, Bergelt C: **Parents as informal caregivers of children and adolescents with spinal muscular atrophy: a systematic review of quantitative and qualitative data on the psychosocial situation, caregiver burden, and family needs.** *Orphanet J Rare Dis* 2022, **17**(1):274.
218. Zamani G, Ashrafi MR, Ghabeli H, Akbari MG, Mohammadi M, Badv RS, Hosseinpour S, Haghghi R, Pourbakhtyaran E, Khosroshahi N et al: **The quality of life in children with spinal muscular atrophy: a case-control study.** *BMC Pediatr* 2022, **22**(1):708.
219. Yao M, Ma Y, Qian R, Xia Y, Yuan C, Bai G, Mao S: **Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study.** *Orphanet J Rare Dis* 2021, **16**(1):7.
220. Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, Schultz M, Schroth M, Halanski MA: **A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions.** *J Child Neurol* 2020, **35**(5):322-330.
221. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J: **Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review.** *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2019, **23**(3):347-356.
222. Landfeldt E, Abner S, Pechmann A, Sejersen T, McMillan HJ, Lochmüller H, Kirschner J: **Caregiver Burden of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review.** *Pharmacoconomics* 2022.
223. Fischer MJ, Asselman FL, Kruitwagen-van Reenen ET, Verhoef M, Wadman RI, Visser-Meily JMA, van der Pol WL, Schröder CD: **Psychological well-being in adults with spinal muscular atrophy: the contribution of participation and psychological needs.** *Disabil Rehabil* 2020, **42**(16):2262-2270.
224. Kruitwagen-van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Post MWM: **Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates.** *Muscle Nerve* 2018, **58**(6):805-811.
225. Cremers CH, Fischer MJ, Kruitwagen-van Reenen ET, Wadman RI, Vervoordeldonk JJ, Verhoef M, Visser-Meily JM, van der Pol WL, Schröder CD: **Participation and mental well-being of mothers of home-living patients with spinal muscular atrophy.** *Neuromuscul Disord* 2019, **29**(4):321-329.
226. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, Blanchard C, Bruera E, Buitrago R, Burla C et al: **Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition.** *J Pain Symptom Manage* 2020, **60**(4):754-764.
227. Rolke R, Ploner C: **AWMF S2k-Leitlinie Palliativmedizinische Behandlung neurologischer Erkrankungen.**
228. **§ 37b SGB 5 - Einzelnorm.**
229. Craig F, Abu-Saad Huijer H, Benini F, Kuttner L, Wood C, Feraris PC, Zernikow B: **[IMPaCCT: standards of paediatric palliative care].** *Schmerz* 2008, **22**(4):401-408.
230. Benini F, Papadatou D, Bernadá M, Craig F, De Zen L, Downing J, Drake R, Friedrichsdorf S, Garros D, Giacomelli L et al: **International Standards for Pediatric Palliative Care: From IMPaCCT to GO-PPaCS.** *Journal of Pain and Symptom Management* 2022, **63**(5):e529-e543.

231. Association for Children with Life-Threatening or Terminal Conditions and their Families (ACT) and the Royal College of Paediatricians and Child Health (RCPCH) A guide to the development of children's palliative care services. Updaate of a report by the Association of Children with Life-Threatening or Terminal Conditions and their Families and the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), Bristol, UK. 2003(2nd edn.).
232. Zernikow B: **Palliativversorgung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen**, 2 edn. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
233. Spezialisierte Ambulante Palliativversorgungs-Richtlinie - Gemeinsamer Bundesausschuss.
234. Spitzenverband GKV: **Hospiz- und Palliativversorgung**.
235. OPS-2023: 8-982 Palliativmedizinische Komplexbehandlung - icd-code.de.
236. Chung BHY, Wong VCN, Ip P: **Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status**. *Pediatrics* 2004, **114**(5):e548-553.
237. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S: **Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications**. *Archives of neurology* 1995, **52**(5):518-523.
238. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I: **A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients**. *Journal of the neurological sciences* 1997, **146**(1):67-72.
239. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, van Eijk RPA, Cuppen I, Veldhoen ES, van den Berg LH, Wadman RI, van der Pol WL: **Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy**. *Neurology* 2020, **94**(15):e1634-e1644.
240. Chan SHS, Wong CKH, Wu T, Wong W, Yu MKL, Au ICH, Chan GCF: **Significant healthcare burden and life cost of spinal muscular atrophy: real-world data**. *Eur J Health Econ* 2023, **24**(8):1373-1382.
241. Weiß C, Ziegler A, Becker L-L, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, Flotats-Bastardas M, Stoltenburg C, Hartmann H, Illsinger S 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):17-27.
242. Grotto S, Cuisset J-M, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, Desguerre I, Flurin V, Grebille A-G, Guerrot A-M et al: **Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients**. *Journal of neuromuscular diseases* 2016, **3**(4):487-495.
243. Nadeau A, D'Anjou G, Debray G, Robitaille Y, Simard LR, Vanasse M: **A newborn with spinal muscular atrophy type 0 presenting with a clinicopathological picture suggestive of myotubular myopathy**. *Journal of Child Neurology* 2007, **22**(11):1301-1304.
244. Chan SHS, Wong CKH, Wu T, Wong W, Yu MKL, Au ICH, Chan GCF: **Significant healthcare burden and life cost of spinal muscular atrophy: real-world data**. *Eur J Health Econ* 2022.
245. Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Ravà L, Bignamini E, Veljkovic A, Cutrera R: **Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1**. *Pediatrics* 2013, **131**(5):e1509-1514.
246. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, Coratti G, de Sanctis R, Pera MC, Pane M, Montes J, de Vivo DC, Darras BT et al: **Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review**. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020, **15**(1):84.
247. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, Kaufmann P: **The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1**. *Neurology* 2007, **69**(20):1931-1936.
248. Chung BH, Wong VC, Ip P: **Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status**. *Pediatrics* 2004, **114**(5):e548-553.
249. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, Flotats-Bastardas M, Stoltenburg C, Hartmann H, Illsinger S et al: **Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and**

- bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study.** *Lancet Child Adolesc Health* 2022, **6**(1):17-27.
250. Cheeran D, Khan S, Khera R, Bhatt A, Garg S, Grodin JL, Morlend R, Araj FG, Amin AA, Thibodeau JT *et al*: **Predictors of Death in Adults With Duchenne Muscular Dystrophy-Associated Cardiomyopathy.** *J Am Heart Assoc* 2017, **6**(10).
251. Chung Y, Garden FL, Marks GB, Vedam H: **Causes of hypercapnic respiratory failure and associated in-hospital mortality.** *Respirology* 2023, **28**(2):176-182.
252. Wei QQ, Ou R, Cao B, Chen Y, Hou Y, Zhang L, Wu F, Shang H: **Early weight instability is associated with cognitive decline and poor survival in amyotrophic lateral sclerosis.** *Brain Res Bull* 2021, **171**:10-15.
253. Wei Q, Chen X, Zheng Z, Guo X, Huang R, Cao B, Zeng Y, Shang H: **The predictors of survival in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients.** *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015, **16**(3-4):237-244.
254. Van Ruiten HJA, Marini Bettolo C, Cheetham T, Eagle M, Lochmuller H, Straub V, Bushby K, Guglieri M: **Why are some patients with Duchenne muscular dystrophy dying young: An analysis of causes of death in North East England.** *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2016, **20**(6):904-909.
255. **EAPC Taskforce.IMPACT: standards for pediatric palliative care in Europe.** 2007.
256. Rushton C, Erby LH, Cohn RD, Geller G: **Integrating Palliative Care in Life-Limiting Pediatric Neuromuscular Conditions: The Case of SMA-Type 1 and Duchene Muscular Dystrophy.** *J Palliative Care Med* 2012;2::103.
257. Ebke M, Koch A, Dillen K, Becker I, Voltz R, Golla H: **The "Surprise Question" in Neurorehabilitation-Prognosis Estimation by Neurologist and Palliative Care Physician; a Longitudinal, Prospective, Observational Study.** *Frontiers in Neurology* 2018, **9**:792.
258. Rellensmann G, Hasan C, Beissenhirtz A, Hauch H, Hülsheger Y, Nolte-Buchholtz S, Brenner S, Hoffmann F, Zernikow B, Gutmann T: **Vorausverfügungen in der Pädiatrie.** *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2023, **171**(8):726-732.
259. Bausewein C, Rémi C: **Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin**, 4. Auflage edn: Urban & Fischer.
260. **AWMF S2k-Leitlinie Muskuloskelettale Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen.**
261. **AWMF S1-Leitlinie Chronischer Schmerz.**
262. **AWMF S2k Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen.**
263. **AWMF S2k-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz.**
264. **AWMF S1-Leitlinie Behandlung unterer Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen.**
265. **AWMF S3-Leitlinie Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin.**

## Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. Bei geringen Interessenkonflikten (Kriterien zur Einstufung siehe Leitlinien-Text) liegt keine Auswirkung auf die Abstimmung vor, vorbehaltlich der Leitlinien-Koordinatoren. Die LL-Gruppe hat der Entscheidung zur Einstufung der Interessenskonflikte (IK) der LL-Koordinatoren zugestimmt (Enthaltung bei Abstimmungen zu medikamentösen Therapien). Als moderate IK wurden Tätigkeiten an Ausbildungsinstituten, Mitgliedschaft in AD Board, Beratertätigkeit eingestuft, die einen Zusammenhang zur Leitlinie haben. Als Konsequenz erfolgt die Stimmenthaltung bei den entsprechenden Themen (z.B. medikamentöse Therapie, Neugeborenen-Screening) bzw. die Durchführung einer Doppelabstimmung. Wenn Beratertätigkeiten nicht in Verbindung mit dem Thema SMA standen, wurden diese nicht als IK gewertet. Ein hoher Interessenkonflikt führt zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema geführt. Hohe Interessenkonflikte wurden nicht festgestellt.

**Leitlinienkoordination:** Kölbel, Heike; Müller-Felber, Wolfgang

**Leitlinie:** Spinale Muskelatrophie (SMA) im Kindes- und Erwachsenenalter

**Registernummer:** 022-030

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Abicht, Angela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GfH, BVDH, Deutscher Ärztinnenbund e.V., Mitglied, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MD-Net, Netzwerk für hereditäre neuromuskuläre Erkrankungen, <a href="http://www.md-net.org/">http://www.md-net.org/</a> , Mitglied, Praxisinhaberin	Keine
Andres, Barbara	Nein	Nein	Pfizer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGM Arbeitsgruppe "Therapie"	Moderater IK Enthaltung bei Abstimmungen zum Thema

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								physiotherapeutischen Testungen
Prof. Dr. Boentert, Matthias	Nein	Biogen GmbH	Biogen GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DIGAB,	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmungen zur medikamentösen Therapie
Dr. Eggermann, Katja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Leitlinienkommission	keine
Rothenfusser, Elisabeth	Nein	Nein	Avaxis, Novartis	Nein	Nein	Nein	Klinische Tätigkeit: Neuromuskuläre Ambulanz	geringe IK keine Konsequenzen für die Abstimmung
Dr. Forth, Andreas	Nein	Nein	2. Vereinigung Kinderorthopädie	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vereinigung Kinderorthopädie, DEGUM, BVOU, DGOUC, GFFC, MB, Klinische Tätigkeit: Kinder- Jugendlichen und Neuroorthopädie	Geringe IK Keine Konsequenzen für die Abstimmung
Dr. Glaeser, Dieter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen	keine
Prof. Dr. Hagenacker, Tim	Roche, Biogen	Roche, Biogen, Novartis	Nein	Roche	Biogen, Roche, Novartis	Nein	Mitglied: DGN, DGM, DMG	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmungen zu medikamentösen Therapien

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Kolodzig, Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Philipp Freunde – SMA Deutschland e.V., 1.Vorsitzender, Mitglied: Deutsche Muskelstiftung, 1.Vorsitzender	keine
PD Dr. Kölbel, Heike	Keine	Pfizer, Novartis	Biogen, Sanofi, RG_Fortbildung, Agentur Süss	Keine	Biogen Sarepta Santhera PTC, Roche, Sarepta, Santhera, PTC	Keine	Mitglied: GNP, EPNS, World Muscle Society (WMS), DGKJ, DGM,	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmungen zu medikamentösen Therapien
Prof. Dr. Langer, Thorsten	Nein	Nein	Nein	Nein	Volkswagen-Stiftung, BMBF, DGM, European Joint Program – Rare Diseases (BMBF)	Nein	Mitglied: DGKJ, DGSPJ, Vorsitz Fachausschuss Transkulturelle Pädiatrie	keine
PD Dr. Lorenz, Heiko M.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied der Vereinigung für Kinderorthopädie, Klin. Tätigkeit: orthopädische Kinderwirbelsäulenchirurgie und-fußchirurgie	keine
Maron, Elke	Nein	Nein	DGM e.V.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berufsverband Physio Deutschland, Landesverband Nordost, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen und Vorträge für die DGM und die Diagnosegruppen der DGM als Mitglied des Arbeitskreises für Physio, Ergo und Logo der DGM	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Müller-Felber, Wolfgang	entfällt	Avaxis/Novartis (5 Veranstaltungen), Roche 4 Veranstaltungen, Sarepta (4 Veranstaltungen), PTC (2 Veranstaltungen), Sanofi (2 Veranstaltungen)	Biogen Webinar/Vortrag (2 Veranstaltungen), Avaxis/Novartis Webinare/Prec eptoship (7 Veranstaltungen), Roche Webinare/Vorträge/Ganztage sveranstaltung en, Sarepta (2 Veranstaltungen), Sanofi	Nein	PTC	entfällt	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Muskelkrank, EPNS, MITO-Net, DGKN, Wissenschaftliche Tätigkeit: NGS SMA , Therapie kongenitale Myopathien, hereditäre Neuropathien, Duchenne	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmungen zu medikamentösen Therapien
Dr. med. Nennstiel, Uta	GKV-Spitzenverband	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening Vorstand bis Mai 2022 Screening-Kommission der DGKJ bis März 2024, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neugeborenen-Screening, Klinische Tätigkeit: Leitung des bayerischen Screeningzentrums des ÖGD bis Juni 2023.	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmung zum Neugeborenen-Screening (Durchführung und Laboruntersuchung)
Dr. Probst-Schendzielorz,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Kontaktperson bei der DGM für SMA; Mitglied der	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Kristina							Diagnosegruppe SMA der DGM; Patientenvertreter im SMArtCare	
Prof. Dr. Schara-Schmidt, Ulrike	Santhera, PTC Therapeutics, Novartis, Sarepta, Biogen, Dynacure, Avexis, Roche, Sanofi, Pfizer Astellas Gene Therapies	Santhera, PTC Therapeutics, Novartis, Sarepta, Biogen, Dynacure, Avexis, Roche, Sanofi, Pfizer, Astellas Gene Therapies	Santhera, PTC Therapeutics, Sarepta, Biogen, Pfizer, Roche	Nein	PTC Therapeutics, Santhera, Roche, Sarepta, Biogen, Italfarmaco, Ultragenyx, Dynacure, Pfizer	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)/Präsidentin bis 10/2021, DGM e.V. Mitglied im Bundesvorstand; DMG Fachberater Neuropädiatrie, Deutsche Duchenne Stiftung (aktion benni) /wiss. Beirat; Myositis Netz/Mitglied; German Brain Council(GBC)/Präsidentin; aktuell Beisitzerin, Europäisches Netzwerk TREAT-NMD/Mitglied; Europäisches Referenznetzwerk für neuromuskuläre Krankheiten (ERN EURO_NMD)/Co-Sprecherin Neuromuscular Junction Group.	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmung zu medikamentösen Therapien
Prof. Dr. Schoser, Benedikt	Astellas, Amicus	Argenx, Taysha	Kedron	Nein	Amicus, Greenovation, Merck	keine	Mitglied: DGN, European Academy of Neurology, World muscle society, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuromuskuläre Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: European Neurology board exam,	Keine
Prof. Dr. Schönau, Eckhard	Nein	Nein	Kyowa Kirin, Alexion, Novo Nordisk, Merck Serono	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGKED, Wiss. Tätigkeit: Muskel-Knochen-Forschung, Klin. Tätigkeit: Endokrinologie-Knochenstoffwechsel, Kinder-Rehabilitation, Persönliche	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innen-tenschaft	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter der UniReha, Tochterunternehmen der Uniklinik Köln, Zentrum für Prävention und Rehabilitation	
Dr. Schönecker, Anne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
Dr. Stehling, Florian	Nein	Nein	Novartis, Biogen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecher AG chron respiratorische Insuffizienz in der GPP	Geringe IK Keine Konsequenz für Abstimmungen
Prof. Dr. Trollmann, Regina	keine	Eisai, PTC, Novartis	Eisai, PTC, Desitin, Novartis, Biogen	nicht zutreffend	Novartis; Innovationsfond INTEGRATE –ATMP	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft in Fachgesellschaften GNP, DGfE, DGKJ, DGKN, EPNS, SfN, DGM e.V. Persönliche Beziehung: nein	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmungen zu medikamentösen Therapien
Prof. Dr. Walter, Maggie	Affinia, Audentes Therapeutics, Avaxis, Biogen Pharma GmbH, BridgeBio, Edgewise, Fulcrum ML Bio, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Inc., PharNEXT,	AveXis Pharma, Biogen Pharma GmbH, Edgewise, Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Inc., PharNEXT, PTC Therapeutics, Roche Pharma AG, RTI HS, Santhera Pharmaceuticals, Sarepta Therapeutics	Biogen Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, PTC Therap., Avaxis, Thieme, Biogen, Roche	Syngility® (PXT3003) bei Patienten mit CMT1A	nein	Mitglied: DGM, Persönliche Beziehung: nein	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmungen zu medikamentösen Therapien	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innen-tätigkeit	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	PTC therapeutics, Roche Pharma AG.	Inc						
Prof. Dr. Wirth, Brunhilde	Nein	Nein	Biogen	Nein	DFG European Union HORIZON 2020	Nein	Mitglied: SMA Europe, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Mitglied: American Society of Human Genetics (ASHG), Mitglied: Berufsverband Deutscher Humangenetiker (BVDH)	Geringe IK Keine Auswirkung auf Abstimmungsverfahren
Prof. Dr. von der Hagen, Maja	Nein	Sarepta Therapeutics Germany GmbH, Avexis Switzerland GmbH, Roche Pharma AG, Novartis Gene Therapies EU limited, Pfizer Pharma GmbH,	Biogen GmbH, AveXis EU Limited, Pfizer Pharma GmbH, PTC Therapeutics Germany GmbH, Pfizer Pharma GmbH	Biogen GmbH	Forschungsförderung durch die Deutsche Gesellschaft für Muskelkrankheiten, DGM; ev., Innovationsfond INTEGRATE –ATMP, Innovationsfond KoCON	Nein	Mitglied: GNP (Schriftührerin im Vorstand), DGKN, DGKJ , DGM, ev., Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, DGP.	Moderate IK Enthaltung bei Abstimmungen zu medikamentösen Therapien

**Versionsnummer:**

**2.1**

**Erstveröffentlichung:**

**12/2020**

**Überarbeitung von:**

**12/2024**

**Nächste Überprüfung geplant:** **12/2029**

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

