



**Multidisziplinäre Versorgung bei der
Spinalen Muskelatrophie:
*Fokus auf der ambulanten Versorgung
in der Praxis und im neuromuskulären
Zentrum***

PD Dr. med. Jan-Christoph Koch

Neurozentrum Lindenhof

arzt  CME

Interessenkonflikte



- Honorare für Vorträge und Beratung für Ipsen
- 



Einleitung

5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (5q-SMA) ist eine progressive neuromuskuläre Erkrankung



Ursache

- 5q-SMA ist eine seltene, autosomal-rezessive Erkrankung¹
- Ein Mangel an Survival Motor Neuron (SMN)-Protein führt zur Degeneration von Motorneuronen im Rückenmark^{2,3}



Folge

- Muskelatrophie mit fortschreitendem Muskelschwund, Schwäche und Lähmung⁴
- Verlust motorischer, respiratorischer und bulbärer Funktionen^{3,5}
- Geringere Überlebensrate und teilweise enorme Einschränkungen⁶



Prävalenz

- 1 von 7.000 Personen (~1.500 Menschen) sind in Deutschland betroffen⁷
- 1 von 40 Personen in Deutschland trägt die Erbanlage⁶

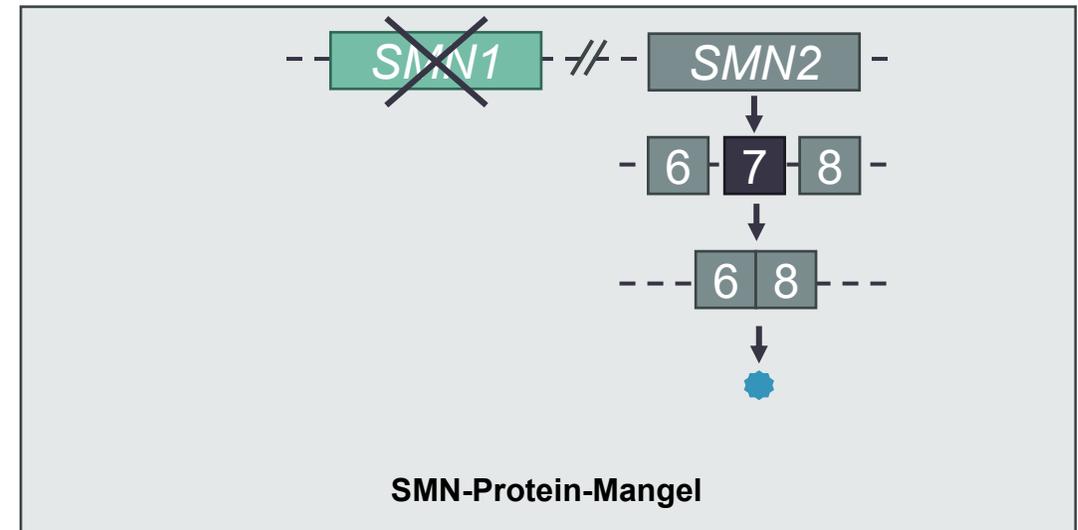
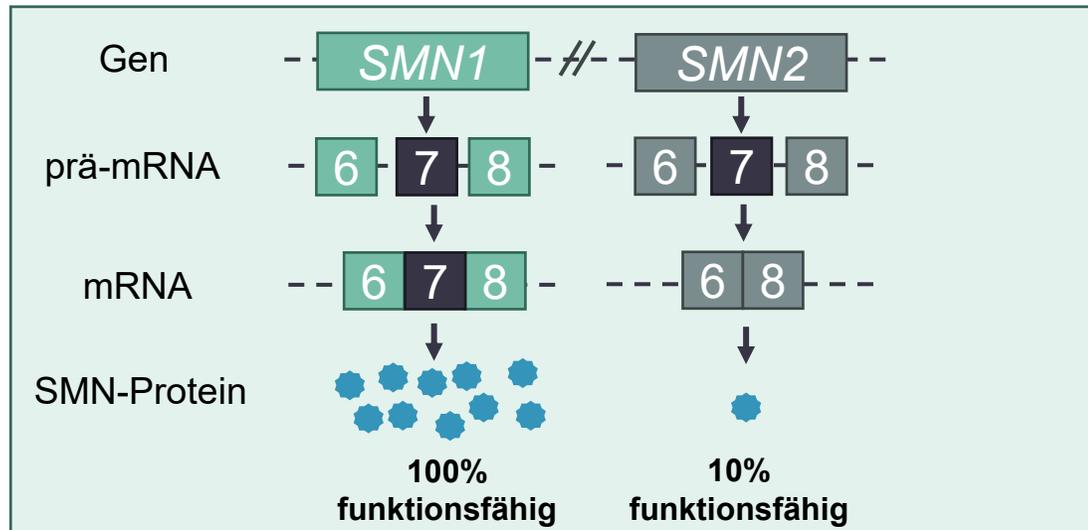
Genetische Ursache der 5q-SMA ist eine Mutation des *SMN1*-Gens

SMN-Proteinproduktion bei gesunden Personen¹

- Das *SMN1*-Gen ist hauptsächlich verantwortlich für die SMN-Proteinproduktion.
- ***SMN1*-Gen:** Kodiert eine vollständige mRNA
 - Produktion eines **funktionsfähigen** SMN-Proteins

SMN-Proteinproduktion bei 5q-SMA²

- Defektmutation oder Deletion des *SMN1*-Gens¹
- ***SMN2*-Gen:** Kodiert gespleißte mRNA-Isoform¹
 - Liegt meist mit mehreren Kopien vor und kompensiert teilweise den Verlust des *SMN1*-Gens¹
 - Fehlerhaftes Spleißen der prä-mRNA führt zum Verlust des Exon 7 bei etwa 90% der mRNA^{1,2}
 - Nur **10%** der Transkripte sind **korrekt gespleißt** und generieren **funktionsfähige** SMN-Proteine²



5q-SMA-Klassifizierung

Nach SMA-Typ

Richtet sich nach Erkrankungsbeginn & erreichbaren motorischen Meilensteinen¹

| | Symptombeginn ¹ | Lebenserwartung ¹ | Motorische Meilensteine ² |
|--------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Typ 0 | Intrauterin | Meist <6 Monate | Kein Erreichen |
| Typ 1 | <6 Monate | Meist <2 Jahre | Kein Erreichen |
| Typ 2 | 7-18 Monate | Reduziert | Freies Sitzen wird erlernt |
| Typ 3 | <3 Jahre (3a) >3 Jahre (3b) | Nicht deutlich reduziert | Freies Gehen wird erlernt, ~50% verlieren Gehfähigkeit |
| Typ 4 | >30 Jahre | Ohne Einschränkungen | Freies Gehen wird erlernt |

Nach motorischer Entwicklung

Richtet sich nach aktuellem Funktionsstatus¹



Kein freies Sitzen
→ SMA-Typ 1 & 2



Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden
→ SMA-Typ 2 & 3
→ Behandelte SMA-Typ 1



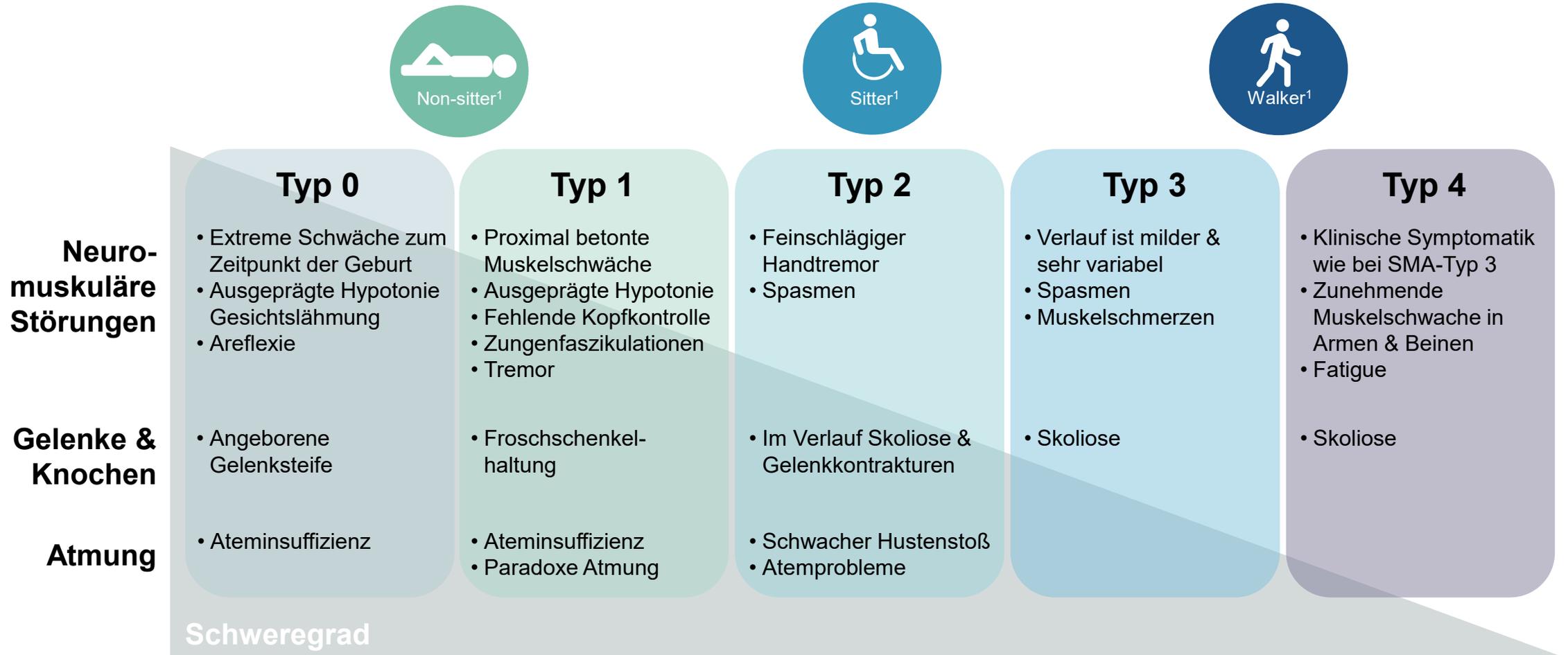
Freies Gehen ≥ 10 m ohne Hilfsmittel
→ SMA-Typ 3 & 4
→ Bei rechtzeitigem Therapiebeginn auch behandelte präsymptomatische Patient*innen



Mehrdimensionale Klassifizierung (neu eingeführt)¹

Berücksichtigt den SMA-Typ, die Anzahl der *SMN2*-Kopien und den aktuellen motorischen Funktionszustand

5q-SMA-Symptomatik unterscheidet sich nach SMA-Typ¹⁻³



Komorbiditäten bei 5q-SMA



Respiratorische Komorbiditäten sind einer der häufigsten Gründe für Krankenhausaufenthalte, Morbidität und Mortalität in SMA-Patient*innen.^{1,2}



Diagnosestellung

Klinische Symptome, auf die der Arzt/die Ärztin achten sollte¹⁻⁴



Säuglinge¹⁻⁴

- Floppy Baby (Muskuläre Hypotonie)
- Fehlende Kopfkontrolle
- Zungenfaszikulationen
- Paradoxe Atmung
- Froschschenkelhaltung



Kinder^{3,4}

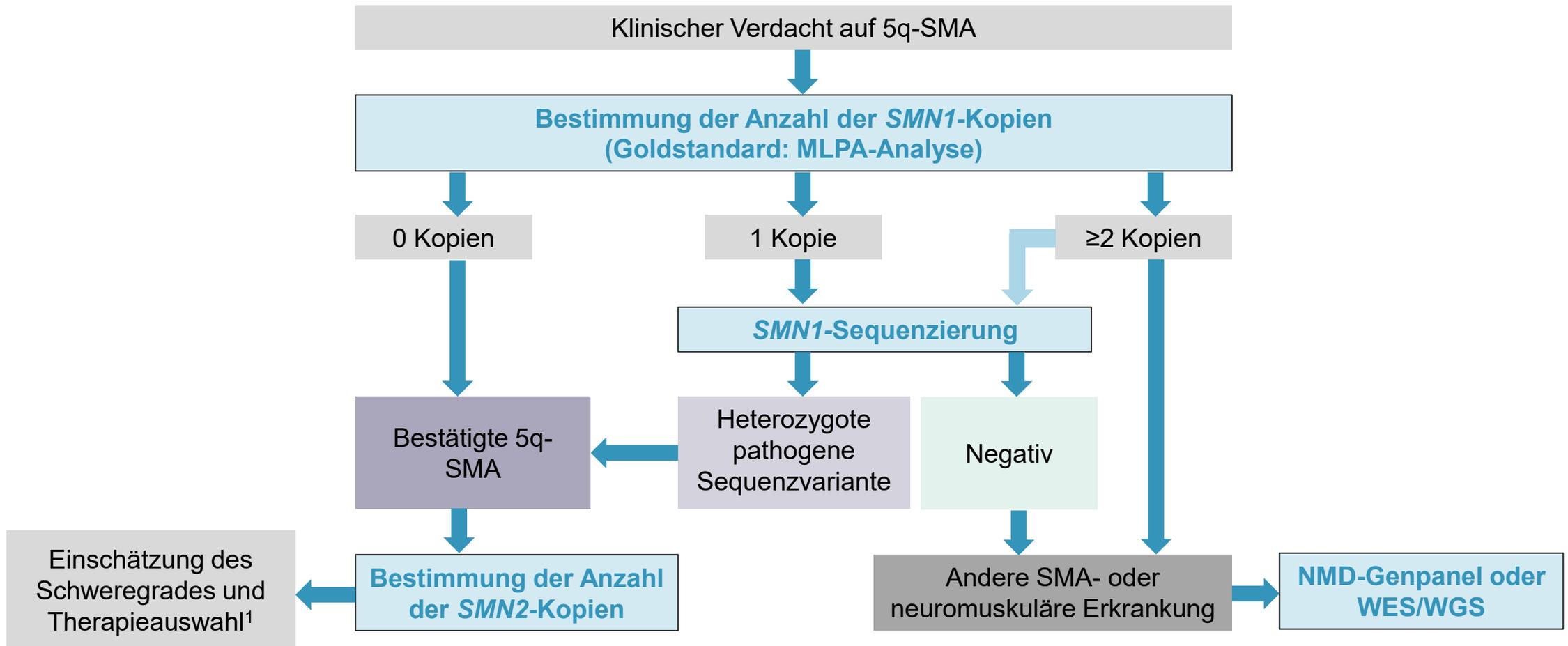
- Schluck- und Kaubeschwerden
- Fehlen tiefer Sehnenreflexe
- Nicht-Erlernen oder Verlernen der motorischen Meilensteine
- Spasmen in Oberarmen/Oberschenkeln
- Skoliose



Jugendliche/Erwachsene⁴

- Zunehmende Muskelschwäche in Armen und Beinen
- Fatigue
- Kurzatmigkeit

Molekulargenetische Testung zur Bestätigung der 5q-SMA-Diagnose¹



1. S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter. AWMF online. Stand 31.12.2024

MLPA-Analyse: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-Analyse; NMD-Genpanel: Genpanel für neuromuskuläre Erkrankungen; WES: Vollständige Exomsequenzierung; WGS: Vollständige Genomsequenzierung

Neugeborenen-Screening und Bestätigungsdiagnostik

SMA ist seit 2021 Teil des allgemeinen Neugeborenen-Screenings¹

- Gleiche Filterkarte wie für andere Screeninguntersuchungen
- Gescreent wird auf eine homozygote Deletion des Exons 7 im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5q13.2
 - **Unauffälliges Ergebnis:** Schließt eine 5q-SMA nicht aus
 - **Homozygote Deletion im *SMN1*-Gen:** Empfehlung einer Bestätigungsdiagnostik + Bestimmung der Anzahl der *SMN2*-Kopien

Bestätigungsdiagnostik und Bestimmung der Anzahl der *SMN2*-Kopien^{1,2}

Kostenfreies Testkit anfordern
(für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte)
0800 4430420 oder www.archimedlife.com/sma/

Trockenblutkarte einsenden

Innerhalb von 1 Woche Ergebnis erhalten
+ Genaue Charakterisierung der *SMN1*-Genveränderung
+ Exakter Zahl der *SMN2*-Genkopien

**Bei positivem Ergebnis:
Überweisung in ein
neuromuskuläres Zentrum**





Überweisung in die Klinik

Multidisziplinäre Versorgung in neuromuskulären Zentren

Gründe für die Überweisung von Patient*innen in neuromuskuläre Zentren



Spezialisierte Ärztinnen und Ärzte:

- Große Erfahrung mit der komplexen SMA-Erkrankung³



Interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche:

- Multidisziplinäre und ganzheitliche Betreuung¹⁻³



Optimierung der diagnostischen Odysee und Zugang zu den neuesten Therapien und klinischen Studien³



Gezieltes Monitoring:^{2,3}

- Regelmäßige motorische Funktionstestung, sowie orthopädische und pneumologische Untersuchungen¹



Förderung der Gesundheit und der Unabhängigkeit im Alltag:

- Verbesserung der Lebensqualität und motorischen Funktion durch einen multidisziplinären Ansatz^{3,4}

Neuromuskuläre Zentren in Deutschland⁵



Optimale Unterstützung für das alltägliche Leben in neuromuskulären Zentren¹⁻³



Ernährung

- Umgang mit Kau- und Schluckstörungen, Dysphagie, Adipositas durch Bewegungsmangel



Physiotherapie

- Dehnung, Kräftigung, Atemtherapie und Mobilisierung



Adäquate Versorgung mit Hilfsmitteln

- Größtmögliche Teilhabe im Alltag



Entwicklung, Sprache, Kommunikation

- Logopädie, Ergotherapie oder Einsatz elektronischer Kommunikationsmethoden



Allgemeine Unterstützung

- Psychosoziale Begleitung, sozialrechtliche Beratung, Information betreuender Einrichtungen

Neuromuskuläre Zentren ermöglichen eine kontinuierliche Therapieevaluation

- Regelmäßige Therapieevaluation bei SMA ist entscheidend für eine optimale Behandlung¹



Klinische/motorische Funktionstestung¹

- Zielgerichteter Einsatz unterschiedlicher **Funktionstests**
- **Regelmäßige Untersuchung** mind. 1x im Jahr/alle 4-6 Monate unter medikamentöser Therapie
- Durchführung durch **geschultes Personal**
 - Hohe Rater-Patient*innen-Bindung
 - Regelmäßiges Training der Rater



Orthopädische Untersuchungen¹

- Individuelle Kontrolle bei implantierter **Spondylodese**
- Bei Walkern Untersuchung der **Wirbelsäule** und des **Gelenkstatus** bei jeder Vorstellung



Pneumologische Untersuchungen¹

- Regelmäßige Bestimmung von
 - **Pulmonalen Infekten** und des Antibiotika-Einsatzes
 - **Lungenfunktion** und der Beatmungsparameter

Bestmögliche Therapieoptionen für SMA-Patient*innen



Therapieziele^{1,2}



Mobilität und
Selbstständigkeit erhalten



Lebensqualität sichern
und verbessern



Gesellschaftliche
Teilhabe, Berufstätigkeit
und Familiengründung
ermöglichen

Vorteile der Therapie in neuromuskulären Zentren

- Umfassende klinische Bewertung ermöglicht individuelle Therapieauswahl.³
- Enge Zusammenarbeit mit Forschungsinstituten eröffnet den Zugang zu neuesten Therapien und klinischen Studien.³
- Studien haben gezeigt, dass eine spezialisierte multidisziplinäre Betreuung die Motorfunktion und Lebensqualität von SMA-Patient*innen verbessern kann.³

Datendokumentation in Registern ermöglicht Erkenntnisgewinn über seltene Erkrankungen & Therapien^{1,2}

- **Anwendungsbegleitende Datenerhebung** medikamentöser Therapien^{1,2}
 - Hilft bei der **langfristigen Bewertung neuer Therapieoptionen**
 - Bündelt **Real-World-Daten** in der klinischen Routine und ergänzt die **Erfahrungen aus klinischen Studien**

SMartCare³

Zentren-Register für 5q-SMA
in Deutschland, Österreich und der
Schweiz

Information unter:
www.uniklinik-freiburg.de/smartcare.html

TREAT-NMD⁴

Patient*innen-Register für 5q-SMA und
Muskeldystrophien aus Deutschland und
Österreich

Information unter:
www.treat-nmd.de/register/index.de.html



Therapieoptionen

Leitliniengerechte medikamentöse kausal-orientierte Therapien¹

Diese Therapien ermöglichen eine kontinuierliche SMN-Proteinproduktion in den Motoneuronen im Rückenmark, die ohne Therapie degenerieren würden.²

Reversibler Eingriff¹

Veränderung der Genexpression auf mRNA-Ebene



Irreversibler Eingriff¹

SMN1-cDNA als Episom
im Zellkern



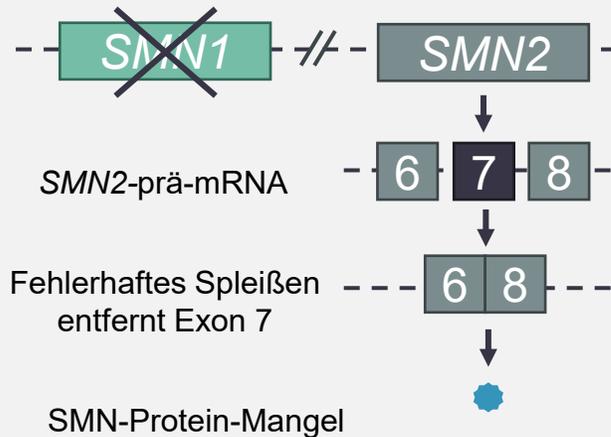
Zugang zu allen Therapieoptionen und klinischen Studien erhalten SMA-Patient*innen nur in neuromuskulären Zentren.¹

Wirkmechanismen medikamentöser Therapien

5q-SMA-Pathologie

SMN-Proteinproduktion bei 5q-SMA

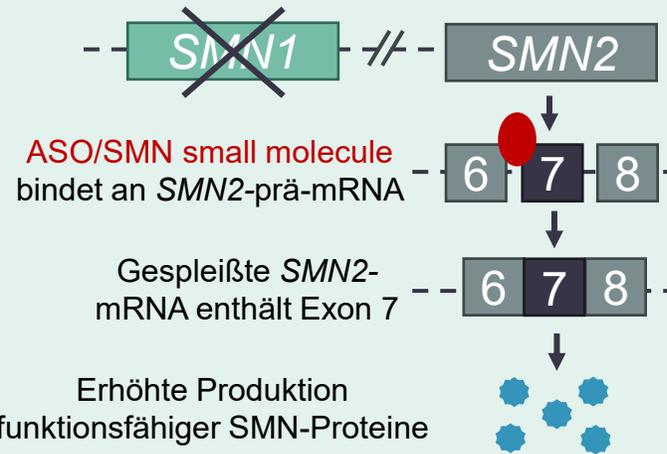
- Instabiles SMN-Protein durch Spleißen der prä-mRNA führt zur Entfernung von Exon 7.¹⁻³
- Durch die Deletion des SMN1 Gens kann kein **funktionsfähiges** SMN-Protein hergestellt werden.
- Das **SMN-2-Gen** sorgt dafür, dass **10 %** der Transkripte korrekt gespleißt werden und **funktionsfähige SMN-Proteine** bilden.²



Therapien

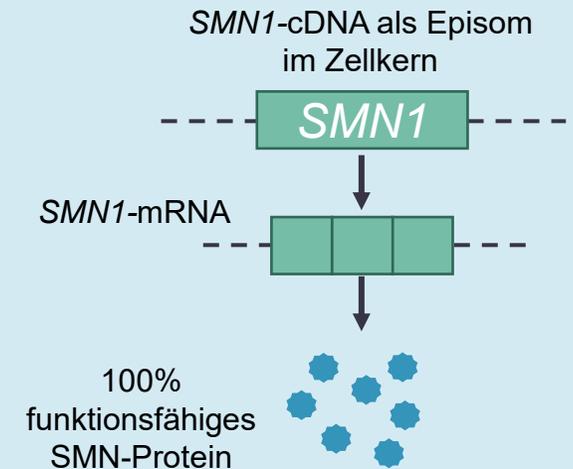
Reversibler Eingriff: Veränderung der SMN2-mRNA

Modulierung des Spleißens der SMN2-prä-mRNA führt zur Bildung der SMN2-mRNA mit Exon 7.²⁻⁵



Irreversibler Eingriff: Einschleusung von SMN1-cDNA

Adeno-assoziiierter Virus-(AAV) Vektor mit funktionstüchtiger Kopie des SMN1-Gens (scAAV9-SMN)^{2,3,6}



Antisense Oligonukleotid (ASO) - Nusinersen



Zulassung:¹

- FDA- und EMA-Zulassung seit 2016 bzw. 2017 zur Therapie bei 5q-SMA
- Keine Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorischer Funktion



Wirkmechanismus:

Die Blockierung des Spleißens von Intron 7 in der *SMN2*-prä-mRNA sorgt dafür, dass Exon 7 erhalten bleibt und eine vollständige *SMN2*-mRNA gebildet wird.^{2,3}

→ Vermehrte Produktion des SMN-Proteins¹



Klinische Studien und Real-World-Evidence:

Verbesserungen der motorischen Funktionen bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen^{4,5,6}

Der Erfolg hängt vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und vom Krankheitsstadium bei Behandlungsbeginn ab.¹



Verabreichung:

Wiederholte intrathekale Injektion
(4 Aufsättigungsdosen innerhalb der ersten zwei Monate, danach in 4-monatigen Intervallen)³

→ **Durchführung in neuromuskulären Zentren mit Expertise in der SMA-Behandlung¹**



SMN Small Molecule – Risdiplam



Zulassung:¹

- FDA- und EMA-Zulassung seit 2020 bzw. 2021: Für Patient*innen im Alter ab 2 Monaten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1-3 oder mit 1-4 *SMN2*-Genkopien.
- Seit 2023 wurde die Anwendung ab Geburt zugelassen



Wirkmechanismus:

Splicing Enhancer, der das Spleißen der *SMN2*-mRNA moduliert und zur Bildung der vollständigen *SMN2*-mRNA führt^{2,3}

→ Vermehrte Produktion des SMN-Proteins³



Klinische Studien:

Bedeutsamer klinischer Nutzen bei infantiler 5q-SMA⁴, geringer ausgeprägte Verbesserung bei later-onset SMA⁵



Verabreichung:

Tägliche orale Verabreichung mit systemischer Wirkung²

→ **Durchführung in neuromuskulären Zentren mit Expertise in der SMA-Behandlung¹**



SMN1 Genersatztherapie - Onasemnogen Aseparvovec



Zulassung:¹

- Zulassung in Europa seit 2020 bei nachgewiesener biallelischer *SMN1*-Genmutation & klinischer Diagnose von SMA-Typ 1 (unabhängig von der *SMN2*-Kopienzahl) oder ≤ 3 *SMN2*-Kopien (unabhängig vom SMA-Typ)



Wirkmechanismus:^{1,2}

AAV9-basierter Vektor mit Kopie des humanen *SMN1*-Gens

→ Aktivierung einer kontinuierlichen SMN-Proteinproduktion in den Motoneuronen



Klinische Studien:

Verbesserungen der motorischen Funktionen bei Säuglingen und Kindern³

Der Erfolg hängt vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und vom Krankheitsstadium bei Behandlungsbeginn ab.¹



Verabreichung:

Intravenöse Gabe (Überwindung der Blut-Hirnschranke in den ersten 6 Monaten)²

→ **Durchführung in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen mit Verlaufsdokumentation¹**



Relevanz der Familienplanung bei der Behandlungsentscheidung



Dank neuer Therapieoptionen erreichen immer mehr Menschen mit SMA ein fortpflanzungsfähiges Alter. Familienplanung gewinnt zunehmend an Bedeutung.¹

Behandlungsoptionen bei Familienplanung¹

Risdiplam

- Potentielles Fertilitätsrisiko bei Männern und mögliche embryofetale Toxizität bei Frauen
- **Eine sichere Verhütung ist unerlässlich**
- **Bei Kinderwunsch:** Behandlungs-Pause vor der Zeugung (mind. 4 Monaten bei Männern bzw. mind. 1 Monat bei Frauen)

Nusinersen

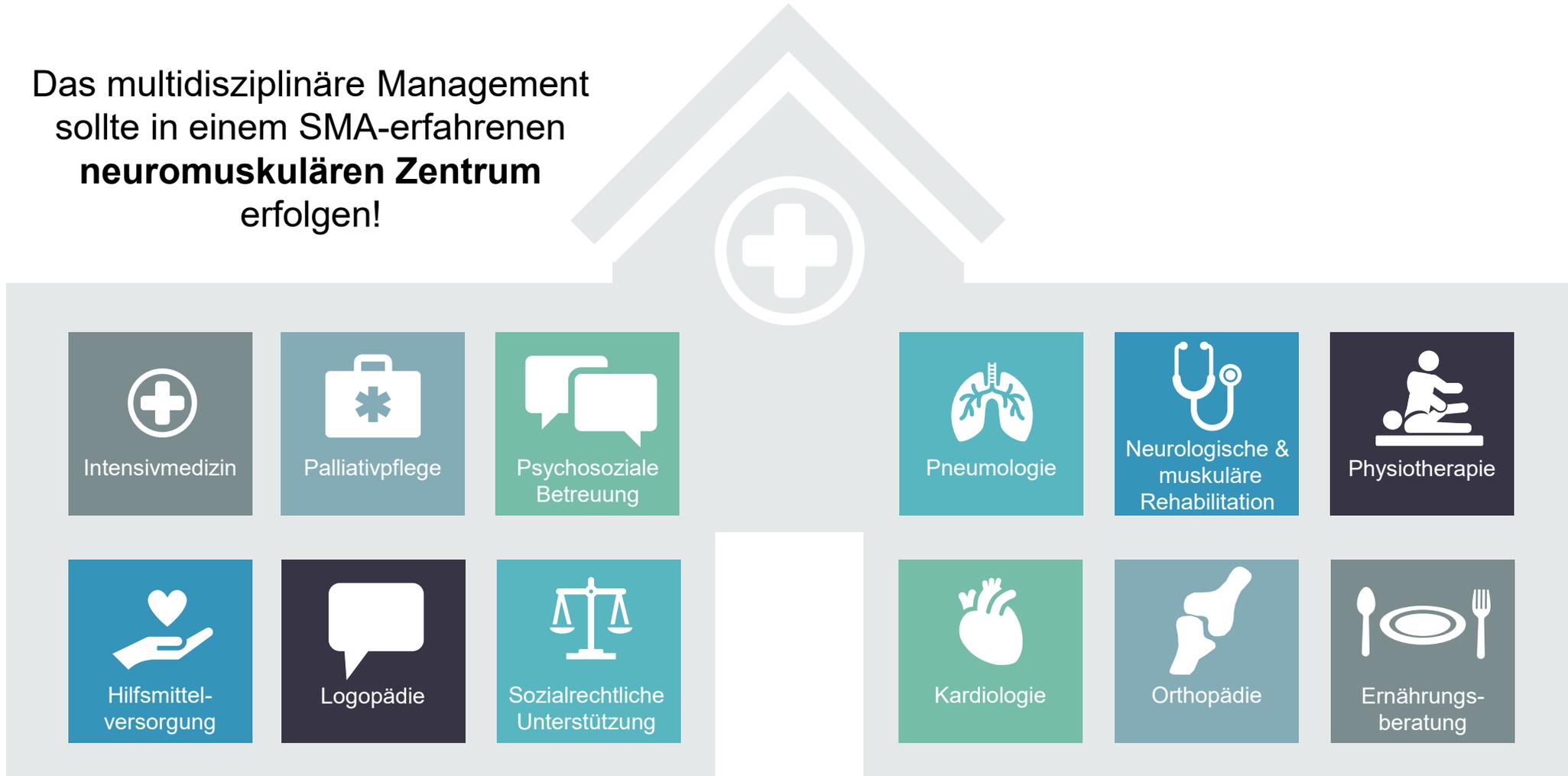
- Nur begrenzte Erfahrungen bei Schwangeren
- Tierexperimentelle Studien: **Keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität**
- Aus Vorsichtsgründen **keine Anwendung** während der **Schwangerschaft und Stillzeit**

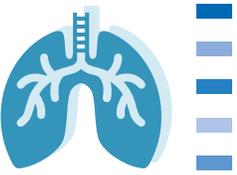


Multidisziplinäre Versorgung

5q-SMA ist eine komplexe Erkrankung und erfordert eine multidisziplinäre Versorgung^{1,2}

Das multidisziplinäre Management sollte in einem SMA-erfahrenen **neuromuskulären Zentrum** erfolgen!





Pulmonale Beteiligung bei 5q-SMA¹

- Hängt vom SMA-Typ und Schweregrad der muskulären Beeinträchtigung ab
- Das **chronische Atemmuskelversagen** manifestiert sich zuerst im **Schlaf**
- Häufig liegt eine Schwäche oder **Insuffizienz des Hustenstoßes** vor



Empfehlung

Klinische Untersuchung¹

Bei Patient*innen mit einer 5q-SMA **sollen** die respiratorischen Funktionen regelmäßig überwacht werden

SMA-Typ 1/
Non-Sitter



Alle 3 Monate

SMA-Typ 2 & 3/
Sitter



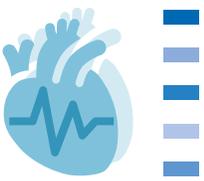
Alle 6 Monate

Überweisung ins neuromuskuläre Zentrum

mit spezieller Expertise in Diagnostik und Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz

- Überweisung bei Bedarf





Die kardiale Beteiligung hängt vom SMA-Typ ab.

SMA-Typ 1

- Häufig strukturelle Herzdefekte
 - Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte
 - Pulmonalstenosen
 - Persistierender Ductus arteriosus Botalli
 - Linksherzhypertrophien
- Kardiale Reizleitungsstörungen

SMA-Typ 2

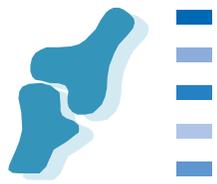
- Häufig EKG-Veränderungen
 - Herzkammerhypertrophien und -dilatationen
 - Schenkelblöcke
 - Atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen mit PQ-Zeitverlängerungen

SMA-Typ 3

- Rhythmusstörungen sind häufiger als strukturelle Herzdefekte
 - Impulsinitiierungs- und Impulsweiterleitungsstörungen



Empfehlung: Durchführung einer kinder-kardiologischen Untersuchung mit EKG und Echo bei Diagnosestellung



Skoliose bei 5q-SMA¹

- Fast alle Patient*innen entwickeln eine Skoliose
- **Beeinträchtigung:** Verlust der Sitzfähigkeit, Entwicklung von schmerzhaften Ulzerationen und einer Thorax-Insuffizienz
- **Behandlung:**
 - Konservative und operative Therapie
 - **Ziel:** Verbesserung der Positionierung und damit Funktion und Teilhabe



Empfehlung

Der Skoliose-Behandlung sollte eine große Bedeutung beigemessen werden!¹

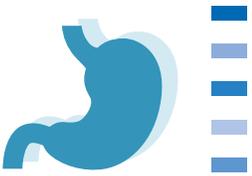
Klinische Untersuchung¹

Die Skoliose-Untersuchung sollte **alle 6 Monate** klinisch und bei Bedarf radiologisch vor einer Wirbelsäulenoperation erfolgen.

Überweisung ins neuromuskuläre Zentrum

mit Spezialisierung auf Skoliose-Behandlung
➤ Vorstellung schon bei gering ausgeprägten Wirbelsäulenkrümmungen





Ernährung bei 5q-SMA¹

Non-Sitter:

- Die Ernährung stellt eine besondere Herausforderung für Non-Sitter dar
- Dysphagie, Saugschwäche & vermehrte Atemarbeit
 - **Dystrophie & Minderwuchs**
- Kau- & Schluckstörungen
 - **Aspiration, Verlegung der Atemwege & pulmonale Infektionen**

Sitter/Walker:

- Bei Sittern können Kau- und Schluckstörungen auftreten
- **Adipositas** kommt häufig vor



Empfehlungen¹

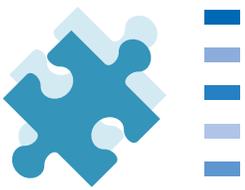
Alle SMA-Patient*innen:

- Strenge Gewichtsüberwachung bei Säuglingen & Kindern
- **Einbezug von Ernährungsexpert*innen**
 - Gewährleistung einer ausreichenden Zufuhr an Makro- & Mikronährstoffen und Flüssigkeiten

Erwägungen

Non-Sitter:

- Flexible endoskopische Evaluation des Schluckens zur Beurteilung der Dysphagie
- Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie



Ziel:

- Erhalt der Selbstständigkeit und Ermöglichung einer größtmöglichen Teilhabe am Alltag
- Vermeidung von Sekundärschäden

Hilfsmittelversorgung

- Lagerungshilfen
- **Orthopädische Unterstützung**
 - Orthesen und Korsettversorgung
- **Bewegungsunterstützung**
 - Trainingsgeräte
 - Geh- und Stehhilfen
 - Rollstuhl

Logopädie & Ergotherapie

Logopädie:

- Erhalt/Verbesserung der **Saug-, Kau-, Schluck- & Sprechfähigkeit**

Ergotherapie:

- Erhalt/Wiederherstellung der **Mobilität, Geschicklichkeit & Selbstversorgung**
- Erlernen von Kompensationsstrategien & sichere Handhabung von Hilfsmitteln

Physiotherapie

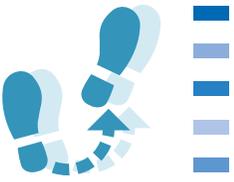
Erhalt der **Ausdauer & Leistungsfähigkeit** der **Muskulatur**/Kompensation der Muskelschwäche

- Dehnung, Kräftigung, Atemtherapie & Mobilisierung
- **Tolerierung von Kompensationsstrategien**

Untersuchung motorischer Funktionen

- 1x im Jahr/unter medikamentöser Therapie alle 6 Monate

Beurteilung und Überwachung motorischer Funktionen



Körperliche Untersuchung des Bewegungsapparats¹



Überprüfung der Muskelkraft & Gelenkbeweglichkeit



Erfassung funktioneller Aspekte & Alltagsaktivitäten



Routinemäßig alle 6 Monate von geschultem Personal

Gründe für die regelmäßige Untersuchung

- Identifizierung von Kindern, die die motorischen Meilensteine nicht erreichen²
- Aufschluss über SMA-Typ und Schweregrad³
- Überwachung der Progression und Behandlungserfolge⁴
- Erfassung des richtigen Zeitpunkts für notwendige Interventionen³

Skalen zur Beurteilung der motorischen Funktionen¹



CHOP INTEND (Säuglinge)^{1,5}
CHOP ATEND (Erwachsene)¹



RULM^{1,6} und HFMSE^{1,7}



RULM^{1,6} und HFMSE^{1,7}
6-Minuten-Gehtest (6MWT)^{1,8}
oder 10m Gehtest¹
„Timed-up and-Go“ (TuG)¹



Palliativversorgung

Ziel

Linderung leidvoller Symptome und Beschwerden
Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen
und ihrer Angehörigen

Regelmäßige Bewertung des Bedarfs

an allgemeiner oder spezialisierter Palliativversorgung,
einschließlich prospektiver Versorgungsplanung

Beratungsangebote

Pro-aktive psychosoziale Begleitung und Betreuung

Frühzeitiges Eingreifen in Belastungssituationen

Sozialrechtliche Beratung

Regelmäßige Evaluierung/Optimierung von
Unterstützungsangeboten

Gewährleistung und Unterstützung der Teilhabe

Aufklärung von betreuenden Einrichtungen über
Krankheitsbild und für den Alltag bedeutsame Aspekte

Zusammenfassung

- 5q-SMA ist eine **progressive neuromuskuläre Erkrankung**.¹
- Genetische Ursache der 5q-SMA ist eine biallelische **Deletion des SMN1-Gens**, die zu einem Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein führt.^{2,3}
 - Neurodegeneration im Rückenmark & Hirnstamm und damit **Muskelatrophie** sind die Folge⁴
- 5q-SMA ist seit 2021 **Teil des allgemeinen Neugeborenen-Screenings**.⁵
 - Bei positivem Ergebnis sollte eine Überweisung in ein neuromuskuläres Zentrum erfolgen.

Neuromuskuläre Zentren ermöglichen:

- Eine multidisziplinäre Versorgung⁵⁻⁷
- Gezieltes Monitoring und umfassende klinische Bewertungen für eine optimale Therapieauswahl⁵
- Zugang zu neuesten Therapien und klinischen Studien⁷
- Optimale Unterstützung für das alltägliche Leben^{6,7}

