

## Nusinersen bei spinaler Muskelatrophie

Klinische Anwendbarkeit bei erwachsenen Patienten mit SMA Typ II



Alma Osmanovic<sup>1</sup>, Omar Abu-Fares<sup>2</sup>, Friederich Götz<sup>2</sup>,  
Susanne Petri<sup>1</sup>, Olivia Schreiber-Katz<sup>1</sup>

- 1 Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 2 Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover

### ZUSAMMENFASSUNG

Für die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen seit Juni 2017 in Europa die erste kausale Therapie verfügbar. Die Zulassung beruht auf Phase-III-Studien bei Kindern und umfasst altersunabhängig alle genetisch gesicherten Subtypen der SMA. Erfahrungen in der Anwendung von Nusinersen bei Erwachsenen werden dringend benötigt. Erwachsene SMA-Typ-II-Patienten stellen durch die fortgeschrittene Erkrankung mit Kontrakturen, Skoliosen

und Metallimplantaten eine besondere Herausforderung für die regelmäßigen intrathekalen Gaben dar. Ein Drittel der in unserem Zentrum mit Nusinersen behandelten erwachsenen Patienten leiden an einer SMA Typ II. Die Behandlung erfolgt ausschließlich stationär in Begleitung einer pflegenden Person. Die CT-gestützte Lumbalpunktion hat sich als geeignete Methode zur sicheren Applikation erwiesen. Punktionsassoziierte Nebenwirkungen wurden berichtet, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Mögliche Therapieeffekte bei diesen schwer betroffenen Patienten sind über motorische Funktionen hinaus durch geeignete Parameter wie patient-reported outcomes (PRO) langfristig zu bewerten. Unsere Erfahrung mit SMA-Typ II-Patienten zeigt die Machbarkeit und gute Verträglichkeit der Nusinersen-Anwendung, jedoch den Bedarf eines erfahrenen, interdisziplinären Behandlungssettings.

## Klinische Klassifikation und symptomatische Therapie

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:10 000 Neugeborenen und stellt die häufigste genetisch bedingte Todesursache im Kindesalter dar [1]. Die klinisch heterogene Erkrankung wird nach der Erstmanifestation und dem Erreichen motorischer Meilensteine in 5 Typen eingeteilt. SMA 0 fällt bereits durch intrauterin reduzierte Kindsbewegungen auf und geht mit einer hohen perinatalen Mortalität einher. Bei Typ I (Werdnig-Hoffmann) erkranken Säuglinge innerhalb der ersten 6 Lebensmonate (LM) und haben ohne Beatmung eine Lebenserwartung von < 2 Jahren. Mit ca. 60% ist Typ I der häufigste Subtyp mit der niedrigsten mortalitätsbedingten Prävalenz. Patienten mit einer SMA Typ II erreichen das selbständige Sitzen und entwickeln Erstsymptome innerhalb der ersten 18 LM. Beim Typ III (Kugelberg-Welander) ist der Zeitpunkt der Erstmanifestation > 18 LM (Typ IIIA < 3 Jahre, Typ IIIB > 3 Jahre). Patienten erlernen das selbstständige Gehen, verlieren diese Fähigkeit jedoch häufig im Laufe der Erkrankung wieder. Typ IV stellt eine adulte Form mit Manifestation im Erwachsenenalter ohne Einschränkung der Lebenserwartung dar [2, 3]. Die Subtypen sind als ein klinisches Kontinuum zu betrachten. Allen Typen gemeinsam ist ein Untergang von Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm. Daraus resultieren eine progrediente Muskelschwäche und -atrophie sowie bulbäre Symptome und eine respiratorische In-

suffizienz. Die Ateminsuffizienz ist die Hauptursache eines vorzeitigen Todes bei Typ I und II. Die Muskelschwäche verursacht im Erkrankungsverlauf, insbesondere bei SMA Typ II, schwere Gelenkkontrakturen und Skoliosen, welche oft im Kindesalter chirurgisch behandelt werden, um eine ausreichende Wirbelsäulenaufriechung zu erzielen [2, 4, 5].

Die SMA ist nicht heilbar. Im Fokus der lebenslangen symptomatischen Therapie stehen Physio-, Ergotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen, (parenterale) Ernährung, Beatmung und Sekretmanagement, orthopädische Therapie von Skoliose und Gelenkkontrakturen und die Hilfsmittelversorgung, um Patienten eine möglichst große Selbstständigkeit zu ermöglichen. Hierzu ist ein interdisziplinäres Setting aus (Neuro-)Pädiatern, später Neurologen, Beatmungsmedizinern, Orthopäden, Gastroenterologen und weiteren Therapeuten nötig [6]. Daraus entstehen hohe Therapiekosten. Die jährlichen prävalenzbezogenen Gesamtkosten betragen 2013 in Deutschland 106,2 Millionen Euro mit signifikant höheren Kosten für SMA I und II im Vergleich zu Typ III. Die SMA stellt eine hohe Belastung nicht nur für Patienten, sondern auch deren soziales Umfeld und die Gesellschaft dar, sodass neue, den Erkrankungsverlauf verlangsamende Therapien von größter Bedeutung sind [7].

## Ätiologie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

Der für SMA ursächliche Gendefekt liegt auf Chromosom 5q im Survival of Motor Neuron (SMN)-Gen. Dieses liegt in 2 nahezu identischen Kopien, SMN1 und SMN2, vor [8]. Etwa 95 % der SMA-Patienten tragen eine homozygote Exon 7 Deletion im SMN1-Gen. Seltener lassen sich compound heterozygote Mutationen identifizieren [9]. Das SMN1-Gen kodiert für das 294 Aminosäuren umfassende SMN-Protein. Der Verlust dieses Proteins durch biallelische SMN1-Mutationen bewirkt einen frühzeitigen Untergang der spinalen und bulbären Motorneurone [10]. Eine C zu T Transition an Position 280 im Exon 7 des SMN2-Gens begünstigt das Herausschneiden (Spleißen) des Exon 7 auf Ebene der prä-messenger Ribonukleinsäure (prä-mRNA). Hieraus resultiert das funktionslose und instabile SMN-Protein SMN $\Delta$ 7 [11] (► **Abb. 1a**). Lediglich ein kleiner Anteil (etwa 10%) der SMN2-Transkripte unterliegen keinem fehlerhaften Spleißing und werden zum intakten SMN-Protein umgeschrieben. Während beim Gesunden eine ausreichende Produktion des SMN-Proteins über die Expression des SMN1-Gens erfolgt, kommt es durch Mutationen im SMN1-Gen bei SMA-Patienten zu einem Defizit in der SMN-Proteinproduktion, welches nicht durch das SMN2-Gen ausgeglichen werden kann [12] (► **Abb. 1b**).

Das SMN2-Gen kann im menschlichen Genom in mehreren Kopien vorliegen, im Durchschnitt finden sich in der Normalbevölkerung zwischen 0 und 2 Kopien [13]. Lebensfähige SMA-Patienten tragen mindestens eine SMN2-Kopie [14]. Zahlreiche Studien belegen eine Korrelation der SMN2-Kopienzahl mit dem Schweregrad der Erkrankung [15]. Eine eindeutige Vorhersage des individuellen Krankheitsverlaufs lässt sich aufgrund fließender Übergänge zwischen den Subtypen jedoch nicht treffen [16].

## Zulassung der ersten kausalen Therapie

Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (Spinraza®) erhielt als erste Genexpressions-modifizierende Therapie im Dezember 2016 in den USA und im Juni 2017 in Europa die Zulassung für die Therapie der SMA. Es handelt sich um eine krankheitsmodifizierende Therapie mit einem kausalen Ansatz. Zur Zulassung führten die Studien ENDEAR und CHERISH, welche die Wirksamkeit von Nusinersen bei Säuglingen und Kindern belegten. In die ENDEAR-Studie wurden SMA-Typ-I-Patienten eingeschlossen, welche unter Therapie erstmals motorische Meilensteine erreichten, sodass aufgrund des positiven Zwischenergebnisses die Studie abgebrochen und vorzeitig in eine offene Extensionsstudie überführt wurde [17]. Gleiches bestätigte sich in der CHERISH-Studie, in die Patienten mit SMA II/III in einem Alter von 2–12 Jahren bei Therapiebeginn eingeschlossen wurden [18]. Mittlerweile liegen Daten aus den Extensi-

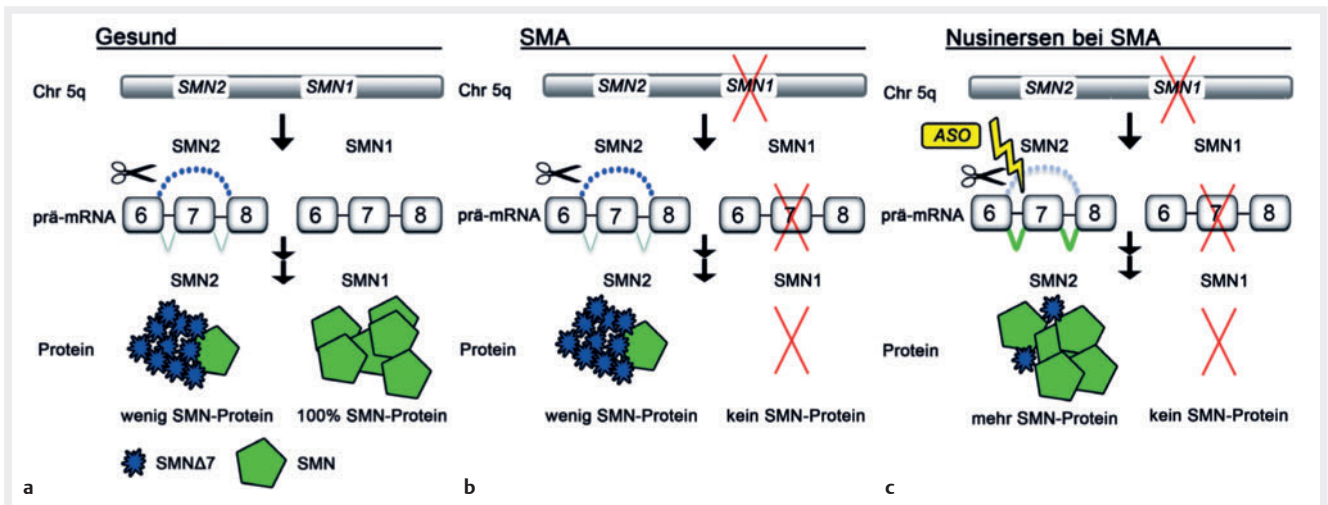
onsstudien CS2/CS12 über wenige Patienten mit einem Alter bei Einschluss von 14–15 Jahren und Krankheitsverläufen von 9–15 Jahren vor (n = 5) [19]. Diese zeigen eine Verbesserung (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, HFMSE) bzw. Stabilisierung (Upper Limb Module, ULM) in motorischen Scores und eine Zunahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT). Aufgrund der kleinen Patientenzahl in diesen offenen Studien ist keine sichere Aussage zur Wirksamkeit bei Erwachsenen möglich. Kontrollierte longitudinale Daten zur Anwendung in adulten Patienten fehlen bisher.

## Wirkung und Anwendung

Nusinersen ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antisense-Oligonukleotide (ASO). Hierunter werden synthetisch hergestellte kurzkettige Nukleinsäuren zusammengefasst, die durch spezifische Bindung an Nukleinsäuresequenzen die Genexpression gezielt modifizieren [20, 21]. Nusinersen erhöht durch Bindung an die prä-mRNA des SMN2-Gens den Anteil von korrekt in die mRNA eingeschlossenem Exon 7, sodass intaktes SMN-Protein gebildet wird [22]. Bei SMA-Patienten führt diese Modifikation der Genexpression des SMN2-Gens zur Synthese eines höheren Anteils funktionsfähigen SMN-Proteins [23] (► **Abb. 1c**). ASOs können die Blut-Hirnschranke nicht überwinden [21]. Daher wird Nusinersen als intrathekale Bolusinjektion über eine Lumbalpunktion appliziert. Nach vier initialen Aufsättigungsdosen von 12 mg (5 ml) an den Tagen 0, 14, 28 und 63 wird im Anschluss die Erhaltungstherapie alle 4 Monate mit der gleichen Dosis fortgesetzt [24]. Im ersten Behandlungsjahr werden somit insgesamt 6, in den Folgejahren 3 Injektionen notwendig. Zur Langzeitwirksamkeit und Behandlungsdauer liegen noch keine Daten vor. Schwere Skoliosen und Metallimplantate nach wirbelsäulenaufreichtenden Operationen, Kontrakturen und eine respiratorische Insuffizienz stellen eine Herausforderung für die regelmäßigen Injektionen dar und erfordern ein interdisziplinäres Behandlungssetting [25–27].

## Nusinersen in der klinischen Praxis

Derzeit behandeln wir in unserem Zentrum 25 erwachsene SMA-Patienten (Typ II–IV) im Alter von 19–65 Jahren. Davon haben 9 Patienten (36%) eine SMA II, 15 (60%) eine SMA III und ein Patient (4%) eine SMA IV. Im Zeitraum von 11/17 bis 03/19 haben wir 117 Lumbalpunktionen mit Nusinersengabe durchgeführt. Davon fanden 48 (41%) bei Typ II-Patienten statt (min. 3 und max. 8 Gaben/Patient). Unsere SMA-Typ II-Patientenkohorte umfasst überwiegend Männer (67%), das Alter liegt im Median bei 33 Jahren (min. 19 und max. 52 Jahre) und die Erkrankungsdauer entsprechend bei 32 Jahren (min. 18 und max. 51 Jahre). Die Zahl der SMN2-Genkopien liegt in 78% der Fälle bei 3 (bei einem Patienten zwei Kopien und bei einem Patienten 4 ± 1 Kopien).



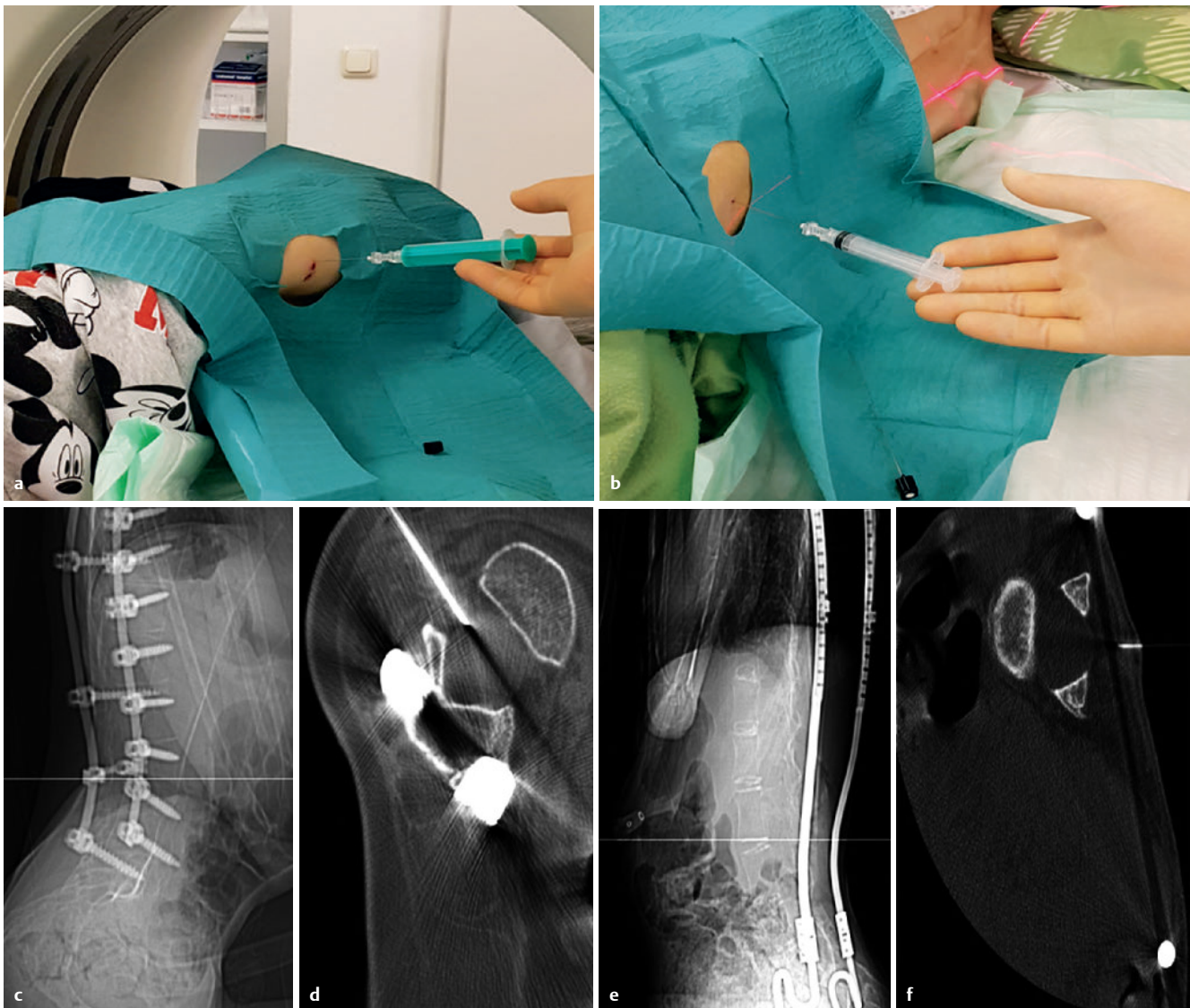
► **Abb. 1** Schematische Illustration der SMN-Produktion bei Gesunden und bei Patienten mit SMA ohne und unter Therapie mit Nusinersen: **a** Bei Gesunden wird durch die Abspaltung des SMN1-Gens ausreichend funktionsfähiges SMN-Protein gebildet (in grün). Das SMN2-Gen, eine nahezu identische Kopie des SMN1-Gens, bildet hingegen aufgrund des Herausschneidens (Spleißens) von Exon 7 aus der prä-mRNA zu etwa 90 % das funktionslose SMNΔ7-Protein (in blau). **b** SMA-Patienten tragen ein biallelisch defektes SMN1-Gen, sodass kein funktionsfähiges SMN-Protein gebildet wird. Das SMN2-Gen kann keine ausreichende Menge an SMN-Protein produzieren. **c** Das Antisense-Oligonukleotid (ASO, in gelb) Nusinersen bindet an die SMN2 prä-mRNA und vermindert das Spleißen des Exon 7. Die Menge an korrekt eingeschlossenen Exon 7 steigt und mehr intaktes SMN-Protein wird gebildet. Chr (Chromosom), prä-mRNA (prä-messenger Ribonukleinsäure), ASO (Antisense-Oligonukleotid), SMN (Survival of Motor Neuron). (Quelle: Abbildung modifiziert nach Butchbach ME, 2016 [15])

Alle unsere SMA-Typ-II-Patienten haben einen Grad der Behinderung von 100% und sind vollständig auf den Rollstuhl angewiesen. 56% werden nicht invasiv beatmet ( $n = 1 > 16$  Std./Tag), 22% über eine Sonde ernährt. In den objektivierbaren motorischen Verlaufsparmetern wird insbesondere eine erhaltene Teilfunktion der oberen Extremitäten abgebildet (RULM [28]: Median 11 von 43 Punkten). Alle Patienten haben eine Skoliose. Ein Drittel wurde operiert, dabei wurden in 22% wirbelsäulenaufrichtende Metallimplantate eingesetzt. Aufgrund der schweren Skoliosen werden alle Patienten CT-gestützt durch einen erfahrenen Neuroradiologen lumbalpunktiert. Die Punktionen erfolgen üblicherweise in Seitenlage und Lokalanästhesie unter sterilen Bedingungen (► **Abb. 2a**, ► **Abb. 2b**). Eine Sedierung war bei keinem Patienten notwendig, und es traten keine respiratorischen Komplikationen während der Prozedur auf. Bei besonders schweren Skoliosen oder Wirbelkörperfusionen erfolgte bei einigen Patienten die Injektion über einen transforaminalen Zugang [29, 30] (► **Abb. 2c**, ► **Abb. 2d**), sonst zwischen den Processi spinosi (► **Abb. 2e**, ► **Abb. 2f**). Die Strahlenbelastung bei einem direkten Zugang liegt bei uns unter optimalen Bedingungen beispielhaft bei 1,04 mSv pro Gabe und kann bei Fehlpunktionen höhere Werte erreichen. Insgesamt zeigt sich die Tendenz einer abnehmenden Strahlendosis mit jeder Nusinersengabe. Im Vergleich beträgt die natürliche Jahresexposition 2,1 mSv. Die Gabe von Nusinersen findet im stationären Setting statt, aufgrund der hohen körperlichen Behinderung wird in allen Fällen eine Begleitperson zusätzlich aufgenommen (in 56% Angehörige, im Übrigen angestellte Assistenten). Die Liegedauer beträgt durchschnittlich 2,4 Tage bei der Erstgabe und 1,4 Tage bei der Viertgabe.

Die Verträglichkeit von Nusinersen bei den beschriebenen Patienten ist gut. Die am häufigsten bei SMA I beschriebene Komplikation eines kommunizierenden Hydrozephalus trat in keinem Fall auf [24]. 4 von 9 Patienten beschrieben leichte, insbesondere punktionsassoziierte Nebenwirkungen wie Kopf- oder Rückenschmerzen in den ersten 3 Tagen nach der Punktion (davon bei 2 Patienten nur einmalig). Ein Patient leidet unter einer hämorrhagischen Diathese (von Willebrandt-Syndrom), auch bei ihm ist die Therapie unter entsprechender Komedikation (Wilate) sicher möglich. Weitere beschriebene Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen, QTc-Intervall-Unregelmäßigkeiten und eine mögliche Nephrotoxizität haben wir nicht beobachtet, diese sollten jedoch regelmäßig im Langzeitverlauf überprüft werden [24].

## Evaluation des Behandlungserfolgs

Einen nicht unwesentlichen Anteil an SMA-Erkrankten bilden Patienten jenseits des 18. Lebensjahres, unterteilt in SMA Typ II bis IV. Prospektive Daten und Machbarkeitsanalysen in adulten Patienten fehlen. Wirksamkeit und Nutzen von Nusinersen bei erwachsenen SMA-Patienten werden u. a. im Rahmen von SMArtCARE, einer prospektiven, multizentrischen nicht randomisierten Registrierungs- und Outcomestudie erfasst [31]. Um die auf internationalen Empfehlungen beruhende Harmonisierung von Verlaufs- und Outcomedaten bei Patienten mit SMA unabhängig von einer bzw. der Art der angewendeten Therapie zu erfassen, werden u. a. standardisierte physiotherapeutische Evaluationen durchgeführt. Hierfür sind für adulte Patienten der RULM, HFMSE und 6MWT vorgesehen.



► **Abb. 2** CT-gestützte Punktion bei zwei SMA Typ II-Patienten mit komplexer Anatomie: **a** Patientin S3 mit rechtskonvexer Thorakolumbalskoliose in Linksseitenlage. Injektion von Nusinersen auf Höhe LWK3/4 über eine Spinalnadel der Größe 20 G. **b** Patient S17 mit Skoliose in Rechtsseitenlage. Injektion von Nusinersen über eine 20G-Nadel auf Höhe LWK3/4. **c** CT BWS/LWS sagittal von Patientin S3. Langsstreckige dorsale Spondylodese BWK4-LWK5. **d** CT LWS coronar von Patientin S3. Aufgrund ausgeprägter Wirbelkörperperfusionsen und fehlendem Knochenfenster für einen direkten Zugang, erfolgt die Nusinersen-Injektion transforaminal. **e** CT BWS/LWS sagittal von Patient S17. Implantation eines vertical expandable prosthetic titanium rib (VEPTR®) Systems, die gesamte Wirbelsäule umfassend. **f** CT LWS coronar von Patient S17. Direkte Injektion von Nusinersen zwischen den Processi spinosi. G (Gauge), CT (Computertomographie), LWK (Lendenwirbelkörper), LWS (Lendenwirbelsäule), BWK (Brustwirbelkörper), BWS (Brustwirbelsäule). (Quelle: A. Osmanovic)

Angesichts der Erkrankungsschwere ist die Erhebung des 6MWT bei SMA Typ II nicht möglich. Auch der HFMSE ist für eine dezidierte Verlaufsbeurteilung von SMA-Typ II-Patienten nur eingeschränkt nutzbar. Die motorischen Verlaufsparemeter rücken damit in den Hintergrund bei dieser Patientengruppe. Ziel der aktuellen Bestrebungen ist es daher, geeignete Outcome-Parameter für diese Patienten zu definieren, die Änderungen unter einer Therapie ausreichend sensitiv darstellen. Eine Möglichkeit stellen patient-reported outcomes (PRO) wie subjektive, individuelle Symptome und deren Verlauf, Lebensqualität, Depression, Schmerzen und Fatigue dar. Gerade bei neuromuskulären Erkrankungen rücken diese immer mehr in den Fokus und

die Anwendbarkeit dieser Messinstrumente in der Praxis ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [32–34].

## Ausblick

Auch nach Zulassung von Nusinersen bleiben viele Fragen zum Langzeitverlauf bei erwachsenen Patienten offen. Wen z. B. sollte man ab welchem Zeitpunkt und wie lange behandeln (ab wann liegen irreversible Schäden vor, so dass eine Behandlung nicht mehr sinnvoll möglich ist?), welches sind die richtigen Parameter zur sensitiven Erfassung möglicher Therapieeffekte, welche Langzeiteffekte und -nebenwirkungen sind zu erwarten und auf welche

Weise ist ein langfristiges Therapieansprechen zu erzielen? Aus diesem Grund ist eine prospektive, harmonisierte Anwendungsbeobachtung bei erwachsenen Patienten dringend notwendig. Ebenso wichtig ist eine frühe Diagnosestellung bei Säuglingen und Kindern mittels Neugeborenen Screenings [35–38], um Betroffenen so früh wie möglich die bestmögliche verfügbare Therapie zukommen zu lassen. In der Therapie der SMA sollten individuelle klinische Ziele definiert werden, deren wiederholte Evaluation die Grundlage zur Entscheidung über den weiteren Verlauf der Therapie bilden.

Wir erleben derzeit einen Anstieg der SMA-Patientenzahlen in unserem neuromuskulären Zentrum und erwarten künftig durch die erfolgreiche Behandlung von Kindern eine vermehrte Transition in die Erwachsenenneurologie. Das phänotypische Spektrum und die Klassifikation der 5q-SMA werden sich durch ein Neugeborenen Screening und bestehende Empfehlungen eines präsymptomatischen Behandlungsbeginns aller Patienten mit 2–3 SMN2-Kopien wandeln [39, 40]. Der hier beschriebene schwere adulte SMA-II-Phänotyp wird durch den frühzeitigen Behandlungsbeginn im Säuglingsalter möglicherweise in Zukunft seltener anzutreffen sein.

#### FAZIT

Durch die Therapie mit Nusinersen besteht erstmals die Möglichkeit einer kausalen Behandlung der SMA. Nusinersen erhielt vor nahezu 2 Jahren die europäische Marktzulassung für das gesamte phänotypische Spektrum der 5q-SMA [24]. Die Anwendbarkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde in den zulassungsrelevanten multizentrischen placebokontrollierten Studien ENDEAR und CHERISH an Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 12 Jahren belegt [17, 18]. Die Erfassung standardisierter, kontrollierter Behandlungsdaten von Erwachsenen erfolgt derzeit innerhalb nationaler und internationaler Konsortien [31].

Die Gruppe der erwachsenen SMA-Typ-II-Patienten nimmt aufgrund ihres über mehrere Dekaden progredienten Erkrankungsverlaufes mit starken Deformitäten der Wirbelsäule einen besonderen Stellenwert in der Therapie mit Nusinersen ein. Zusammengefasst ist die klinische Anwendung bei diesen Patienten nur unter besonderen technischen, strukturellen und logistischen Voraussetzungen durchführbar. Unsere Erfahrungen beruhen auf 48 stationären Punktionen bei adulten SMA-Typ-II-Patienten mit > 18 Jahren Erkrankungsdauer. Die CT-gestützte Injektion hat sich als geeignete apparative Methode zur sicheren Punktion des lumbalen Wirbelkanals erwiesen. Die engmaschigen stationären Aufnahmen in der Aufsättigungsphase erfordern

ein effektives interdisziplinäres Zeitmanagement, um Therapieverzögerungen zu vermeiden. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich in der klinischen Praxis kein wesentlicher Unterschied zu den Zulassungsstudien.

Nusinersen bei SMA-Typ-II-Patienten ist folglich klinisch anwendbar, sollte jedoch aufgrund der nötigen Erfahrung und organisatorischen Komplexität an Zentren durchgeführt werden, die die notwendige Infrastruktur und ein interdisziplinäres Setting gewährleisten können. Zur Wirksamkeit der Therapie bei Erwachsenen können derzeit keine Aussagen getroffen werden, dazu sind eine große Patientenzahl und die Untersuchung über einen ausreichend langen Therapiezeitraum notwendig.

#### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie innerhalb der vergangenen 3 Jahre folgende wirtschaftliche oder persönliche Verbindungen hatten: OSK erhielt eine Forschungsförderung von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (2019). Sie erhielt Fahrtkostenentschädigungen von der Fa. Biogen GmbH (11/2016, 06/18) und von Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH (03/19). SP war in einem Beratungsgremium von Cytokinetics Inc. tätig. Sie erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten von Desitin Arzneimittel GmbH, TEVA, Novartis und Biogen. Sie erhielt Kompensationen für die Durchführung von klinischen Studien von Biogen, Cytokinetics Inc. GlaxoSmithKline GmbH, Orion Pharma, Orphazyme. Die Autoren AO, OAF und FG erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

#### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Alma Osmanovic**  
Klinik für Neurologie,  
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
Tel. 0511/5323578  
osmanovic.alma@mh-hannover.de

#### Literatur

- [1] Verhaart IEC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 124.
- [2] D'Amico A et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 71.
- [3] Walter MC et al. [Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy: Real-world experience]. *Nervenarzt* 2019. doi:10.1007/s00115-018-0653-7. doi:10.1007/s00115-018-0653-7

- [4] Hell AK, Campbell RM, Hefti F. The vertical expandable prosthetic titanium rib implant for the treatment of thoracic insufficiency syndrome associated with congenital and neuromuscular scoliosis in young children. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14: 287–293.
- [5] Parente V, Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285618754501.
- [6] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22: 1027–1049.
- [7] Klug C et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 58.
- [8] Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995; 80: 155–165.
- [9] Feldkotter M et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 358–368.
- [10] Singh RN et al. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2017; 1860: 299–315.
- [11] Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6307–6311.
- [12] Lefebvre S et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 1997; 16: 265–269.
- [13] Mailman MD et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002; 4: 20–26.
- [14] Monani UR et al. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn(-/-)* mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 333–339.
- [15] Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci* 2016; 3: 7.
- [16] Vitali T et al. Detection of the survival motor neuron (SMN) genes by FISH: further evidence for a role for SMN2 in the modulation of disease severity in SMA patients. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2525–2532.
- [17] Finkel RS et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1723–1732.
- [18] Mercuri E et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378: 625–635.
- [19] Day JW et al. Nusinersen experience in teenagers and young adults with spinal muscular atrophy. *Muscular Dystrophy Association Clinical Conference 2018*, Arlington, Virginia
- [20] Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 214–224.
- [21] Rigo F et al. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Cell Biol* 2012; 199: 21–25.
- [22] Chiriboga CA et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86: 890–897.
- [23] Finkel RS et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388: 3017–3026.
- [24] Biogen. Fachinformation Spinraza® (Nusinersen), Stand: November 2018.
- [25] Wurster CD et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurool* 2019; 266: 183–194.
- [26] Sansone VA et al. Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care. *Neurol Sci* 2019; 40: 327–332.
- [27] Stolte B et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418803246.
- [28] Mazzone ES et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017; 55: 869–874.
- [29] Geraci AP et al. Transforaminal lumbar puncture for intrathecal nusinersen administration. *Muscle Nerve* 2018. doi:10.1002/mus.26082.
- [30] Nascene DR, Ozutemiz C, Estby H et al. Transforaminal Lumbar Puncture: An Alternative Technique in Patients with Challenging Access. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 986–991.
- [31] Pechmann A et al. SMARtCARE – A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 18.
- [32] Rastelli E et al. Towards clinical outcome measures in myotonic dystrophy type 2: a systematic review. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 599–609.
- [33] Dunaway Young S et al. Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6: 109–117.
- [34] Meyer R et al. Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. *JMIR Rehabil Assist Technol* 2018; 5: e10099.
- [35] Ross LF, Clarke AJ. A Historical and Current Review of Newborn Screening for Neuromuscular Disorders From Around the World: Lessons for the United States. *Pediatr Neurol* 2017; 77: 12–22.
- [36] Vidal-Folch N et al. Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy. *Clin Chem* 2018; 64: 1753–1761.
- [37] Vill K et al. [Spinal muscular atrophy: Time for newborn screening?]. *Nervenarzt* 2017; 88: 1358–1366.
- [38] Govoni A et al. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 6307–6318.
- [39] Glascock J et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5: 145–158.
- [40] Kraszewski JN et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 2018; 20: 608–613.

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0884-9276>  
 Nervenheilkunde 2019; 38: 409–414  
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0722-1541

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/CXCW74X>.

Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXCW74X> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512019156645358



### Frage 1

Welche Symptome gehören *nicht* zum klinischen Bild der spinalen Muskelatrophie (SMA)?

- A Respiratorische Insuffizienz.
- B Skoliose.
- C Spastisches Gangbild.
- D Bulbäre Symptome.
- E proximal betonte Paresen und Muskelatrophie.

### Frage 2

Welche der folgenden Aussagen trifft *nicht* zu?

- A SMA-Subtypen werden nach dem Alter bei Erstmanifestation und dem Erreichen motorischer Meilensteine differenziert.
- B Werdnig-Hoffmann-Patienten erkranken innerhalb der ersten 6 Lebensmonate und haben eine reduzierte Lebenserwartung.
- C SMA-Typ-II-Patienten erkranken innerhalb von 18 Lebensmonaten.
- D SMA-Typ-IIIB-Patienten sind bei Erkrankungsbeginn üblicherweise unter 3 Jahre alt.
- E SMA-Typ-IV-Patienten manifestiert sich im Erwachsenenalter nach normaler motorischer Entwicklung im Kindesalter.

### Frage 3

Welcher genetische Defekt führt in etwa 95 % der Fälle zum klinischen Bild der SMA?

- A Eine heterozygote Missense-Variante im SMN1-Gen.
- B Eine Duplikation des SMN1-Gens.
- C Eine homozygote Deletion im SMN1-Gen.
- D Eine Splice-site-Variante des SMN2-Gens.
- E Eine homozygote Exon-7-Deletion im SMN2-Gen.

### Frage 4

Welche Aussage trifft auf die SMN2-Kopien im menschlichen Genom zu?

- A Jeder SMA-Patient hat mindestens 3 SMN2-Kopien.
- B Je weniger SMN2-Kopien desto milder der SMA-Phänotyp.
- C In lebensfähigen 5q-assoziierten SMA-Patienten kann das SMN2-Gen fehlen (0 Kopien).
- D Je mehr SMN2-Kopien desto mehr SMN-Protein.
- E SMN2-Kopien produzieren kein intaktes SMN-Protein.

### Frage 5

Nusinersen ist ein ...

- A monoklonaler Antikörper.
- B viraler Vektor, der das SMN1-Gen verändert.
- C Checkpoint-Inhibitor.
- D Antibiotikum.
- E Antisense-Oligonukleotid.

### Frage 6

Wie wirkt Nusinersen?

- A Nusinersen interkaliert in die DNA.
- B Nusinersen erhöht den Anteil korrekt durch das SMN2-Gen gebildeten SMN-Proteins.
- C Nusinersen ist ein synthetisch hergestelltes SMN-Protein und ersetzt das fehlende menschliche SMN-Protein.
- D Nusinersen bindet an die SMN1-prä-mRNA.
- E Nusinersen verändert das SMN1-Gen.

### Frage 7

Wie wird Nusinersen appliziert?

- A Intrathekal in regelmäßigen Intervallen.
- B Intraventrikulär in regelmäßigen Intervallen.
- C Intraperitoneal in regelmäßigen Intervallen.
- D Intravenös in regelmäßigen Intervallen.
- E Intraarteriell in regelmäßigen Intervallen.

### Frage 8

Welche Aussage trifft auf erwachsene SMA-Typ-II-Patienten *nicht* zu?

- A Erwachsene SMA-Typ-II-Patienten haben üblicherweise eine bereits jahrzehntelange Erkrankungsdauer.
- B Erwachsene SMA-Typ-II-Patienten sind nicht gehfähig.
- C Erwachsene SMA-Typ-II-Patienten haben häufig eine Skoliose.
- D Erwachsene SMA-Typ-II-Patienten sind selbstständig in der alltäglichen Versorgung.
- E Erwachsene SMA-Typ-II-Patienten können erhebliche Kontrakturen aufweisen.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

### Frage 9

Nusinersen bei erwachsenen SMA-Typ-II-Patienten: Welche Aussage trifft zu?

- A Die Nusinersen-Applikation bei dieser Patientengruppe erfolgt 2-mal jährlich.
- B Für die Nusinersen-Applikation ist immer eine Vollnarkose notwendig.
- C Die CT-gestützte Punktion hat sich für viele SMA-Typ-II-Patienten als geeignete Methode herausgestellt.
- D Neuroradiologen werden für die Nusinersen-Applikation nicht gebraucht.
- E Der übliche Applikationsort ist auf Höhe der HWS.

### Frage 10

Welches ist keine beschriebene Nebenwirkung von Nusinersen oder steht *nicht* im Zusammenhang mit der Applikationsart?

- A Kommunizierender Hydrozephalus.
- B Eine mögliche Nephrotoxizität, die bei SMA-bedingten niedrigen Kreatininwerten über die Bestimmung von Cystatin C erfasst werden kann.
- C Thrombozytopenien und Blutgerinnungsstörungen.
- D Punktionsassoziierte Kopf- und Rückenschmerzen.
- E Eine immunogene Reaktion auf Nusinersen mit Bildung von Antikörpern gegen das Arzneimittel (ADA), die früh im Therapieverlauf bei allen Patienten beobachtet wird.