

Monatsschr Kinderheilkd  
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01165-1>  
Eingegangen: 1. Januar 2021  
Angenommen: 12. Februar 2021

© Der/die Autor(en) 2021

#### Redaktion

Berthold Koletzko, München  
Thomas Lücke, Bochum  
Ertan Mayatepek, Düsseldorf  
Norbert Wagner, Aachen  
Stefan Wirth, Wuppertal  
Fred Zepp, Mainz



W. Müller-Felber<sup>1</sup> · K. Vill<sup>1</sup> · O. Schwartz<sup>2</sup> · A. Blaschek<sup>1</sup> · U. Nennstiel<sup>3</sup> · U. Schara<sup>4</sup> · G. F. Hoffmann<sup>5</sup> · D. Gläser<sup>6</sup> · M. Becker<sup>7</sup> · W. Röschinger<sup>7</sup> · G. Bernert<sup>8</sup> · A. Klein<sup>9,10</sup> · H. Kölbl<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dr. v. Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKM, Münster, Deutschland

<sup>3</sup> Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Kinderheilkunde, Universitätsmedizin Essen (UME), Essen, Deutschland

<sup>5</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, UKHD, Heidelberg, Deutschland

<sup>6</sup> Genetikum, Neu-Ulm, Deutschland

<sup>7</sup> Labor Becker und Kollegen, München, Deutschland

<sup>8</sup> Gottfried von Preyer'sches Kinderspital, Wien, Österreich

<sup>9</sup> Universitäts-Kinderspital beider Basel, UKBB, Basel, Schweiz

<sup>10</sup> Universitäts-Kinderklinik Bern, Inselspital, Bern, Schweiz

# Neugeborenenenscreening auf spinale Muskelatrophie

## Was muss der Pädiater wissen?

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist in mehr als 95 % der Fälle durch eine homozygote Deletion von Exon 7 des *SMN1*-Gens bedingt. Dieses Gen kodiert für das „Survival-motor-neuron“ (SMN)-Protein, das eine zentrale Rolle u. a. in der Entwicklung des peripheren Nervensystems in den letzten Schwangerschafts- und den ersten Lebensmonaten spielt. Das Fehlen des SMN-Proteins führt zu vorzeitiger Apoptose der Motoneurone. Weniger als 5 % der Patienten weisen eine Compound-Heterozygotie auf, mit der Kombination einer Deletion in Exon 7 und einer zusätzlichen Punktmutation des anderen Allels.

Menschen besitzen als spezifische Besonderheit eine zweite, fast identische Kopie des Gens, genannt *SMN2*, die sich von *SMN1* lediglich durch den Austausch von 5 Basen unterscheidet. Diese Basenänderung führt zum geänderten Splicing des Gens. Das *SMN2*-Gen kann, wenn auch in deutlich reduzierten Maß, ebenfalls das notwendige SMN-Protein produzieren. Durch das aberrante Splicing reicht die Menge nicht aus, um die Krankheit zu verhindern. Das *SMN2*-Gen stellt aktuell den wesentlichen Faktor dar, der den Krankheitsverlauf modifizieren kann (▣ Abb. 1). Der Schweregrad der Erkrankung verhält sich umgekehrt

proportional zur Anzahl der *SMN2*-Kopien: SMA-Typ-I-Patienten (Typ Werdnig-Hoffmann, akute infantile SMA) besitzen meist nur eine bis 2 *SMN2*-Kopien, SMA-Typ-II-Patienten (intermediäre Form) 2 oder 3 *SMN2*-Kopien und SMA-Typ-III-Patienten (Typ Kugelberg-Welander, juvenile SMA) meist 3 oder 4 *SMN2*-Kopien [2, 7]. Fehlt *SMN2* hingegen vollständig, ist dies bei gleichzeitigem Defekt im *SMN1*-Gen nicht mit dem Leben vereinbar.

Neben *SMN2* sind zahlreiche andere molekulare Mechanismen bekannt, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Diese spielen allerdings nur in einzelnen ausgewählten Familien eine Rolle und eignen sich aktuell nicht dazu, den Verlauf der Erkrankung in der Screeningpopulation vorherzusagen [24].

» Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns entscheidet über die klinische Wirksamkeit

Während bis vor einigen Jahren ausschließlich eine supportive Therapie der SMA möglich war, stehen inzwischen zugelassene kausale Therapieansätze zur

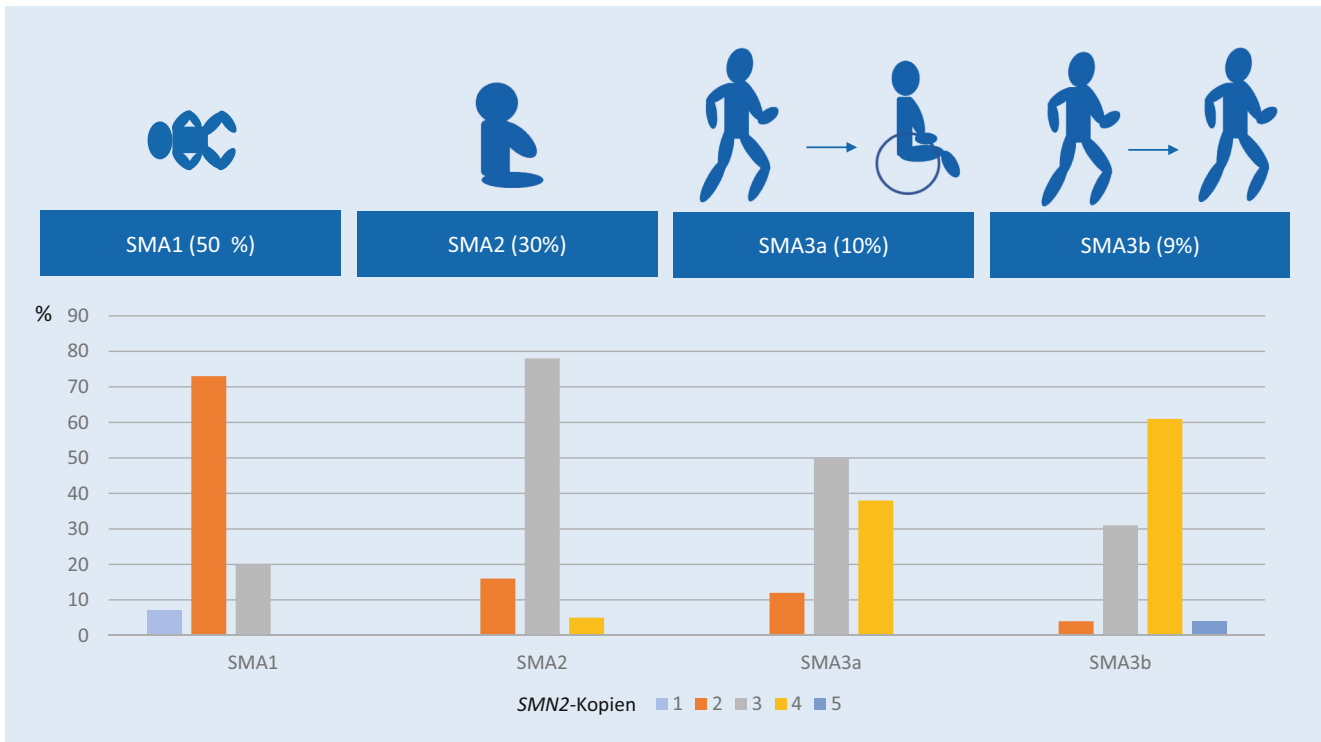
Verfügung. Diese basieren entweder auf einer Steigerung der Synthese von SMN-Protein durch alternatives Splicing und Translation der *SMN2*-mRNA (Nusinersen [Spinraza<sup>®</sup>]) oder auf einem Gensatz von *SMN1* durch einen viralen Vektor (Onasemnogen abeparvovec [Zolgensma<sup>®</sup>], [17]).

Der Zeitpunkt, zu dem die Behandlung begonnen wird, ist entscheidend für die klinische Wirksamkeit. Aus diesem Grund bestehen weltweit Bemühungen, die SMA in das allgemeine Neugeborenenenscreening aufzunehmen. In mehreren Ländern wurden entsprechende Pilotprojekte gestartet (Deutschland, Belgien, USA, Taiwan, Australien, [1, 3, 22]), in den USA wurde das Neugeborenenenscreening auf SMA bereits in die allgemeinen Screeningrichtlinien aufgenommen.

## Spinale Muskelatrophie

### Schweregradeinteilungen

Traditionell wird die SMA klinisch entsprechend den motorischen Fähigkeiten, die maximal im Verlauf erreicht wurden, in verschiedene Schweregrade unterteilt. SMA-Typ I (SMA1) ist die häufigste Untergruppe und bezeichnet Kinder, die zu



**Abb. 1** ▲ Inzidenz der Untertypen der spinalen Muskelatrophie (SMA) und Verteilung der SMN2-Kopien-Zahlen (in Prozent) in Abhängigkeit vom Schweregrad. (Modifiziert nach Wirth [23])

keinem Zeitpunkt das freie Sitzen erlernen. Die Erkrankung beginnt in den ersten Lebenswochen. Bedingt durch eine zunehmende Schwäche der Atemmuskulatur versterben ca. 90 % der Kinder innerhalb der ersten beiden Lebensjahre oder überleben mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung.

Patienten mit dem SMA-Typ II (SMA2) erreichen die Fähigkeit zu sitzen, erlernen allerdings nie frei zu stehen oder zu gehen ( $\geq 10$  m ohne Hilfsmittel). Der Krankheitsbeginn liegt innerhalb der ersten 18 Lebensmonate. Die Prognose quoad vitam hängt im Wesentlichen von der Mitbeteiligung der Atemmuskulatur ab. Fast immer kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Ausbildung einer ausgeprägten Skoliose.

Zum SMA-Typ III (SMA3 a,b) gehören Patienten, die die freie Gehfähigkeit zu mindestens zeitweilig erlangen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es allerdings bei ca. der Hälfte der Patienten zum Verlust der Gehfähigkeit (SMA3a). Diese Patienten können eine normale Lebenserwartung aufweisen.

In seltenen Fällen (<1 %) liegt bereits zum Zeitpunkt der Geburt eine massi-

ve Schwäche, einschließlich der Atemmuskulatur mit Notwendigkeit der Beatmung, vor. Diese Kinder werden dem SMA-Typ 0 zugeordnet. Umgekehrt gibt es sehr selten (>1 %) den Fall eines sehr späten Beginns im Erwachsenenalter, der als SMA-Typ IV bezeichnet wird.

Zwischen den einzelnen Unterformen, die für den klinischen Alltag eine sinnvolle Unterteilung darstellen, gibt es deutliche Überlappungen, sodass eher von einem Kontinuum als von klar abgetrennten Formen auszugehen ist.

### » Zur Einteilung in „non-sitter“, „sitter“ und „walker“ gibt aktueller Funktionsstatus den Ausschlag

Mit der Möglichkeit einer kausalen Therapie wird sich auch das klinische Spektrum der SMA verändern. Möglicherweise werden neue Phänotypen sichtbar werden, bei denen sich unter der Therapie einzelne Aspekte deutlich bessern, während andere Symptome nicht oder nur ungenügend auf die Therapie ansprechen

[20]. Um diesen Veränderungen gerecht zu werden, wird inzwischen eine pragmatische Einteilung in „non-sitter“, „sitter“ und „walker“ vorgeschlagen, wobei der aktuelle Funktionsstatus ausschlaggebend ist, und nicht das zu irgendeinem Zeitpunkt beste erreichte motorische Funktionsniveau [16].

### Therapeutische Möglichkeiten

Wesentlicher Bestandteil der Betreuung von Patienten mit SMA ist eine fachgerechte symptomatische Therapie bestehender Symptome entsprechend den internationalen Empfehlungen [9, 16].

Die aktuell verfügbaren kausal orientierten Therapien basieren darauf, die Menge an SMN-Protein, das für den Aufbau und Erhalt des neuromuskulären Systems notwendig ist, zu erhöhen. Hierfür stehen zwei verschiedene Ansätze zur Verfügung: SMN2-basierte Ansätze und die SMN1-Gen-Ersatztherapie durch einen AAV9-Genvektor.

Die SMN2-basierten Ansätze nutzen die Tatsache, dass dieses Gen grundsätzlich die Fähigkeit besitzt, das korrekte SMN-Protein zu synthetisieren, im Un-

terschied zu *SMN1* allerdings durch einen Basenaustausch, der das Splicing von Exon 7 verändert, nur in deutlich reduziertem Ausmaß. Das Splicing kann durch Substanzen so modifiziert werden, dass es zur ausreichenden Synthese des notwendigen SMN-Proteins kommt. Angewendet wird aktuell entweder die intrathekale Gabe von Antisense-Oligonukleotiden (Nusinersen) oder die orale Gabe von „small molecules“ (z. B. Risdiplam®). Im Jahr 2016 wurde Nusinersen (Spinraza®) zuerst in den USA, später in Europa zugelassen und steht seitdem für sämtliche Formen der 5q-assoziierten SMA zur Verfügung. Nusinersen muss nach einer Aufdosierungsphase alle 4 Monate intrathekal verabreicht werden.

Risdiplam ist inzwischen ebenfalls für die orale Behandlung der spinalen Muskelatrophie ab einem Alter von 2 Monaten für alle Patienten mit 5q-assoziiertes SMA zugelassen.

Bei der Genersatztherapie wird ein vollständiges *SMN1*-Gen mithilfe eines AAV9-Vektors in die Zellen gebracht. Diese Therapie ist als Onasemnogen aberparovec (Zolgensma®) seit Mai 2019 in den USA und seit Juni 2020 in der EU für alle Patienten mit SMA-Typ I sowie für Patienten, unabhängig vom klinischen Schweregrad, mit  $\leq 3$  Kopien des *SMN2*-Gens zugelassen. Die Behandlung erfolgt durch eine einmalige i.v.-Gabe; eine Wiederholung der Behandlung ist zumindest zum jetzigen Zeitpunkt wegen der nach der Therapie obligat gebildeten Antikörper gegen den Vektor nicht möglich. Richtlinien zur Verabreichung der Gentherapie und zur Nachsorge der Patienten wurden national und international erstellt [13, 25].

## Neugeborenencreening

### Warum ist das Screening sinnvoll?

Bedingt durch den Mangel an SMN-Protein kommt zu einem anfangs noch kompensierten Untergang von Motoneuronen und im Verlauf zur klinisch fassbaren Dekompensation. Insbesondere bei SMA-Typ I entwickeln sich innerhalb kürzester Zeit schwerste Lähmungen. Tierexperimentelle Daten be-

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01165-1>  
© Der/die Autor(en) 2021

W. Müller-Felber · K. Vill · O. Schwartz · A. Blaschek · U. Nennstiel · U. Schara · G. F. Hoffmann · D. Gläser · M. Becker · W. Röschinger · G. Bernert · A. Klein · H. Kölbl

## Neugeborenencreening auf spinale Muskelatrophie. Was muss der Pädiater wissen?

### Zusammenfassung

Im Dezember 2020 hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, dass das Screening auf spinale Muskelatrophie (SMA) in das allgemeine Neugeborenencreening aufgenommen werden soll. Grundlage dieser Entscheidung war die Tatsache, dass inzwischen gezielte Behandlungsmöglichkeiten für die Patienten mit SMA zur Verfügung stehen und der Zeitpunkt, zu dem die Behandlung begonnen wird, entscheidend für den Erfolg der Therapie ist.

Das Neugeborenencreening auf eine SMA basiert auf dem Nachweis einer homozygoten Deletion von Exon 7 im *SMN1*-Gen durch eine molekulargenetische

Analyse aus der Trockenblutkarte. In allen Fällen muss eine Bestätigungsdiagnostik aus einer zweiten Blutprobe im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik mit Bestimmung der *SMN2*-Kopien-Zahl durchgeführt werden. Die weitere Beratung und Therapie sollten in einer neuropädiatrischen Ambulanz mit Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit SMA erfolgen.

### Schlüsselwörter

Präsymptomatische Behandlung · *SMN2*-Kopienzahl-Variation · Screening-Programm · Gentherapie · Survival motor neuron gene

## Newborn screening for spinal muscular atrophy. What must the pediatrician know?

### Abstract

In December 2020 the Federal Joint Committee in Germany decided that screening for spinal muscular atrophy (SMA) should be included in the general newborn screening. This decision was based on the fact that targeted treatment options had become available for patients with SMA and that the time at which treatment is started is crucial for the success of the therapy.

Newborn screening for SMA is based on the detection of a homozygous deletion of exon 7 in the *SMN1* gene by molecular genetic analysis from the dried blood card. In all

cases confirmatory diagnostics from a second blood sample must be performed as part of confirmation diagnostics with determination of the *SMN2* copy number.

Further consultation and treatment should be carried out in a neuropediatric outpatient center with experience in the treatment of children with SMA.

### Keywords

Presymptomatic treatment · *SMN2*-copy number · Screening-program · Gene therapy · Survival motor neuron gene

legen ebenso wie Befunde menschlicher Autopsien, dass das SMN-Protein besonders in den ersten Lebensmonaten eine Rolle für den Aufbau der neuromuskulären Einheit spielt. Es besteht Einigkeit darüber, dass zugrunde gegangene Motoneurone wie andere Nervenzellen auch nur in einem geringen Maß regenerieren können.

In der Zulassungsstudie für Nusinersen (Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen [ISIS 396443] in Infants With Spinal Muscular Atrophy, ENDEAR, [8]) wurden symptomatische Patienten mit SMA-Typ I behandelt.

In der Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE, [6]) wurden Kinder präsymptomatisch der Therapie zugeführt. Ein Vergleich zwischen beiden belegt eindrücklich die Notwendigkeit des möglichst frühen Behandlungsbeginns. In der Beurteilung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Grundlage für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses

war, wird dieser Effekt als „dramatisch verbessernd“ beurteilt [12].

### » Zwischen dem Auftreten erster Symptome und korrekter Diagnose vergehen bislang bis zu 17 Monate

Daten von Patienten, die im Rahmen der Zulassungsstudien mit einer Gentherapie behandelt wurden, zeigen ebenfalls, dass der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung entscheidend für das motorische Outcome sind [15]. Daten, die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen von Nusinersen bei verschiedenen Unterformen der SMA erhoben werden, weisen durchgehend darauf hin, dass ein früher Behandlungsbeginn mit eindeutigeren Verbesserungen assoziiert ist als ein späterer Behandlungsbeginn. Ohne Neugeborenencreening vergehen zwischen Auftreten erster Symptome und korrekter Diagnose bei SMA-Typ I im Mittel 2 Monate und bei SMA-Typ III sogar 17 Monate, mit entsprechendem Fortschreiten der Erkrankung und einer Verzögerung der lebensentscheidenden Therapie [19].

### Ablauf

Die SMA wird 2021 ebenso wie die Sichelzellerkrankung als weitere Zielkrankheit in das etablierte Neugeborenencreening aufgenommen. Voraussetzung für die Durchführung des Screenings ist eine ärztliche Aufklärung der Eltern. Die Eltern erhalten in der Aufklärungsbroschüre über das Neugeborenencreening Informationen über das Krankheitsbild der SMA sowie über die grundsätzlichen Behandlungsmöglichkeiten. Bei einem positiven Screeningbefund muss keine zweite Screeningkarte abgenommen werden. Die Kinder sollen in einer neuropädiatrischen Ambulanz mit Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit SMA zur Konfirmationsdiagnostik vorgestellt werden.

Die Auswahl der Ambulanzen, die als primäre Ansprechpartner für die Screeninglabore zur Verfügung stehen,

erfolgte durch ein Expertengremium der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin in Kooperation mit der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten.

In Österreich ist für Anfang 2021 ein Pilotprojekt geplant, um auch dort nach Schaffung der rechtlichen Voraussetzungen das Neugeborenencreening auf SMA zu etablieren. Auch in der Schweiz ist ein Antrag zur Aufnahme der SMA in das Neugeborenencreening in Vorbereitung.

### Wie wird gescreent?

Das SMA-Screening erfolgt aus derselben Trockenblutkarte, die ohnehin für das Neugeborenencreening verschickt wird. Aus der daraus extrahierten DNA wird mithilfe der quantitativen Polymerasekettenreaktion (PCR) nach einer homozygoten Deletion von Exon 7 des *SMN1*-Gens gesucht [4]. Bei mehr als 95 % der Patienten wird die SMA durch eine solche homozygote Deletion verursacht. Überträger der SMA werden bei diesem Vorgehen nicht erfasst.

Fehlt Exon 7 auf beiden Allelen, stellt sich im Gegensatz zu Kindern mit einem oder zwei intakten Allelen kein Signal dar. Pathologische Befunde werden aus derselben Trockenblutkarte kontrolliert, bevor sie dem Einsender mitgeteilt werden.

### Wie ist das weitere Vorgehen bei auffälligem Screeningbefund?

Bei einem auffälligen Screeningbefund sollte sichergestellt werden, dass das Kind innerhalb weniger Tage in einer neuropädiatrischen Ambulanz mit Erfahrung in der Betreuung von Kindern mit SMA vorgestellt wird. Eine Liste von Zentren, die für die Betreuung dieser Kinder in Betracht kommen, liegt den Screeninglaboren, die das Neugeborenencreening durchführen, vor. Der Einsender der Testkarte wird vom Screeninglabor benachrichtigt, informiert die Familie und stellt den Kontakt zum nächstgelegenen Muskelzentrum her.

Um die psychische Belastung der Familie möglichst gering zu halten, sollte

innerhalb von einem bis zwei Werktagen nach dem Telefonat, in dem die Familie über den Verdacht einer möglichen Erkrankung informiert wurde, ein Beratungstermin in einem qualifizierten Muskelzentrum erfolgen.

### » Nach Mitteilung des SMA-Verdachts soll kurzfristig die Beratung im Muskelzentrum erfolgen

Bei diesem Termin werden allgemeine Informationen über die Erkrankung mitgeteilt und die Bestätigungsdiagnostik mit nochmaligem Nachweis der homozygoten Deletion im Exon 7 aus einer neuen Blutprobe sowie die Bestimmung der *SMN2*-Kopien-Zahl, die für das weitere therapeutische Vorgehen wichtig ist, veranlasst. In Einzelfällen, in denen der Familie kurz nach der Geburt die Reise ins nächste Muskelzentrum nicht zugemutet werden kann, kann die Blutentnahme durch niedergelassene Ärzte oder die Geburtsklinik erfolgen. Wichtig ist eine enge Zusammenarbeit zwischen diesen Einrichtungen und dem Muskelzentrum, das die weitere Betreuung übernehmen wird.

Wenn nötig, müssen eine psychologische Unterstützung der Familie sowie die Möglichkeit, sich mit Fragen auch kurzfristig nochmals an das Muskelzentrum zu wenden, gewährleistet sein. Der Familie wird auf jeden Fall ein möglichst zeitnaher Folgetermin, bei dem das Ergebnis der Bestätigungsdiagnostik besprochen und das weitere Vorgehen festgelegt wird, angeboten.

Die Diagnose einer SMA gilt erst dann als bestätigt, wenn aus einer zweiten Blutprobe in einem humangenetischen Labor der Befund bestätigt wird. Die Bestätigungsdiagnostik, einschließlich der Bestimmung der *SMN2*-Kopien-Zahl, erfolgt mithilfe der „multiplex ligation-dependent probe amplification“ (MLPA). Diese Bestätigungsdiagnostik sollte in spätestens 10 Werktagen abgeschlossen und der Befund mitgeteilt sein, um einen frühen Therapiebeginn zu gewährleisten.



## Wie werden Kinder mit bestätigtem Befund weiterbetreut?

Die weitere Betreuung hängt ganz wesentlich von der Zahl der SMN2-Kopien sowie vom klinischen Zustand des Kindes ab. Je mehr SMN2-Kopien vorhanden sind, desto eher ist es möglich, dass die Kinder einen späteren Beginn der Erkrankung und einen milderen Verlauf haben können. Allerdings gibt es erhebliche Überlappungen zwischen den einzelnen Gruppen, sodass rein aufgrund der SMN2-Kopien-Zahl keine sichere Abschätzung der Prognose möglich ist. In zahlreichen Arbeitsgruppen weltweit wurde versucht, Vorgehensweisen zu definieren [5, 10, 11].

Bei Kindern mit keinen oder wenigen Symptomen und 2 oder 3 SMN2-Kopien wird den Eltern dringend geraten, schnellstmöglich eine Behandlung mit einer der zugelassenen Substanzen zu beginnen. Die Familien werden über die Vorteile, aber auch über die Nachteile der einzelnen Substanzen informiert. Aufgrund der bisher vorliegenden Datenlage gibt es momentan keine klaren Kriterien, ob eher eine SMN2-basierte Therapie (z. B. Nusinersen) oder eine Gensersatztherapie (Onasemnogen abeparvovec) zum Einsatz kommen soll.

» Die weitere Betreuung richtet sich nach der SMN2-Kopien-Zahl und dem klinischen Zustand des Kindes

In den seltenen Fällen mit einer SMN2-Kopie muss aufgrund des klinischen Befunds überlegt werden, ob überhaupt eine medikamentöse Therapie begonnen werden soll, oder ob ein rein palliativer Ansatz angezeigt ist. Dies gilt besonders für Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Geburt beatmet werden müssen. In diesen Fällen ist die Prognose auch unter einer Therapie so schlecht, dass ernste Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer medikamentösen Therapie bestehen.

Bei Patienten mit 4 Kopien von SMN2 ist mit höherer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass ein milderer Verlauf möglich ist. Vor diesem Hintergrund

kann vertreten werden, in den ersten Lebensmonaten unter engmaschiger Kontrolle zuzuwarten. Spätestens bei Auftreten erster Symptome oder neurophysiologischer Auffälligkeiten sollte allerdings mit einer Behandlung begonnen werden. Eine Expertengruppe in USA schlägt sogar immer die sofortige Behandlung vor [10]. Entscheidet man sich zu einer Beobachtungsstrategie, sollten auf jeden Fall in 3-monatigen Abständen neuropädiatrische und neurophysiologische Untersuchungen in einem Zentrum mit Erfahrung auf dem Gebiet der SMA durchgeführt werden.

Bei den wenigen Kindern mit 5 und mehr SMN2-Kopien wird zur Beobachtungsstrategie geraten, da hier, wenn auch nur in seltenen Fällen, über die gesamte Lebensspanne symptomfreie Patienten beschrieben wurden und somit eine Übertherapie vermieden werden muss.

## Wie oft ist das Screening auffällig?

Bisherige Daten aus dem deutschen Pilotprojekt zeigen, dass bei ca. 1:7000 neugeborenen Kindern eine homozygote Deletion gefunden wird [18, 22]. Diese Häufigkeit entspricht weitgehend der Frequenz, mit der die SMA schon jetzt in Deutschland diagnostiziert wird [14, 21]. Dies ist ein wesentlicher Hinweis, dass über kurz oder lang fast alle Kinder, die im Screening erfasst werden, auch klinisch erkranken und somit nicht in relevantem Umfang zeitlebens symptomfreie Individuen diagnostiziert werden.

## Welche Grenzen hat das Screening?

Nicht erfasst werden gesunde, heterozygote Anlageträger sowie Patienten mit der Kombination aus einer heterozygoten Deletion und einer zusätzlichen Punktmutation. Aus diesem Grund wird bei einem kleinen Anteil der tatsächlichen SMA-Patienten (<5%) die Diagnose im Neugeborenen-Screening nicht gestellt werden. Deshalb muss bei klinischem Verdacht auf eine SMA beim älteren Kind die Molekulargenetik ggf. mit Einbindung der Suche nach einer Punktmutation wiederholt werden. Dies unterscheidet sich nicht von anderen

Erkrankungen, die ins Neugeborenen-Screening eingeschlossen sind. Auch hier werden vereinzelt Patienten erst verspätet diagnostiziert, sodass bei klinischem Verdacht die Diagnostik wiederholt werden muss.

## Was müssen werdende Eltern über das Screening wissen?

Die Eltern erhalten in der Aufklärungsbroschüre über das Neugeborenen-Screening grundsätzliche Informationen über die SMA sowie die Möglichkeit, diese Krankheit durch eine gezielte Behandlung günstig zu beeinflussen. Allerdings stehen momentan im Internet noch keine ausreichenden Informationen über den geänderten Ablauf der Krankheit bei rechtzeitiger Diagnosestellung zur Verfügung. Aufgrund der komplexen Situation sind die Eltern oft überfordert, und es ist schwierig, im Internet passende Informationen zu finden. Umso wichtiger ist, dass bei einem positiven Screeningergebnis sofort Kontakt zu einem Zentrum mit Erfahrung auf dem Gebiet der SMA hergestellt wird, um eine kompetente und sachliche Information zu ermöglichen und unnötige Ängste zu vermeiden.

## Fazit für die Praxis

- Die im Laufe des Jahres 2021 kommende Einbeziehung des Screenings auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) in das allgemeine Neugeborenen-Screening wird die Prognose dieser Erkrankung deutlich verbessern.
- Um dieses Ziel erreichen zu können, sollten die Verdachtsfälle rasch spezialisierten Zentren mit Erfahrung auf dem Gebiet der SMA und einer adäquaten Infrastruktur, um die Verdachtsdiagnose zeitnah zu bestätigen, vorgestellt werden.
- Wenn nötig, sollte die Therapie zeitnah eingeleitet werden, idealerweise noch bevor es zum Untergang von Motoneuronen kommt.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. W. Müller-Felber

Dr. v. Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU)  
Lindwurmstr. 4, 80337 München, Deutschland  
Wolfgang.mueller-felber@med.lmu.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** W. Müller-Felber: Vorträge in Industriesymposien (Avexis, Roche, Biogen), Advisory board (Roche, Biogen und Avexis). A. Klein: Vorträge in Industriesymposien (Roche, Biogen), Advisory board (Roche, Biogen und Avexis). K. Vill, O. Schwartz, A. Blaschek, U. Nennstiel, U. Schara, G.F. Hoffmann, D. Gläser, M. Becker, W. Röschinger, G. Bernert und H. Kölbl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V et al (2019) Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 29:343–349
- Calucho M, Bernal S, Alias L et al (2018) Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 28:208–215
- Chien YH, Chiang SC, Weng WC et al (2017) Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr* 190:124–9:e1
- Czibere L, Burggraf S, Fleige T et al (2020) High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet* 28:23–30
- Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L (2020) 244th ENMC international workshop: newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12, 2019, Hoofddorp, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 30:93–103
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ et al (2019) Nusinersen initiated in infants during the pre-symptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 29:842–856
- Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B (2002) 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* 70:358–368
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al (2017) Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 377:1723–1732
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 28:197–207
- Glascock J, Sampson J, Connolly AM et al (2020) Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis* 7:97–100
- Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A et al (2018) Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 5:145–158
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) (2020) Newborn screening for 5q-linked spinal muscular atrophy: IQWiG Reports—Commission No S18-02. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) © IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care), Cologne
- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N et al (2020) European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 28:38–43
- König K, Pechmann A, Thiele S et al (2019) Duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 14:152
- Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD et al (2019) Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol* 98:39–45
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 28:103–115
- Messina S, Sframeli M (2020) New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *JCM* 9:251
- Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O et al (2020) Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 SMN2 copies through newborn screening—opportunity or burden? *J Neuromuscul Dis* 7:109–117
- Pera MC, Coratti G, Berti B et al (2020) Diagnostic journey in spinal muscular atrophy: is it still an odyssey? *PLoS ONE* 15:e230677
- Tizzano EF, Finkel RS (2017) Spinal muscular atrophy: a changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord* 27:883–889
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ et al (2017) Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 12:124
- Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al (2019) One year of newborn screening for SMA—results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis* 6:503–515
- Wirth B (2021) Spinal muscular atrophy: in the challenge lies a solution. *Trends Neurosci* 44(4):306–322
- Wirth B, Garbes L, Riessland M (2013) How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Curr Opin Genet Dev* 23:330–338
- Ziegler A, Wilichowski E, Schara U et al (2020) 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* 91:518–529