

Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessive Muskelerkrankung, die mit einer Häufigkeit von etwa 1:7.000 auftritt. Bei schwer betroffenen Patienten treten erste Symptome bereits innerhalb der ersten sechs Lebensmonate auf und ohne Behandlung versterben die Kinder innerhalb der ersten Lebensjahre aufgrund einer Ateminsuffizienz. In den letzten Jahren wurden drei neue Medikamente zur Behandlung der SMA zugelassen. Da ein Therapiebeginn vor Auftreten erster Symptome besonders vielversprechend ist, wird seit kurzem im Rahmen des Screenings bei allen Neugeborenen ein genetischer Test auf SMA durchgeführt.

Ursache der SMA sind biallelische Mutationen des *SMN1*-Gens auf Chromosom 5q. Die Erkrankung kann unterschiedlich schwer verlaufen. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen kommt es bereits innerhalb der ersten sechs Lebensmonaten zu Symptomen (SMA Typ 1), die dann rasch fortschreiten und durch Beteiligung der Atemmuskulatur zum Versterben der Kinder innerhalb der ersten Lebensjahre führen. Mildere Verläufe sind durch einen Symptombeginn nach Erreichen der Sitzfähigkeit (SMA Typ 2) oder der Gehfähigkeit (SMA Typ 3) gekennzeichnet. Hauptursache für den unterschiedlich schweren Verlauf der Erkrankung ist das *SMN2*-Gen in unmittelbarer Nachbarschaft des *SMN1*-Gens. Es liegt bei Menschen in unterschiedlicher Kopienzahl vor und kann zu einem teilweisen Rescue des Phänotyps führen. Je mehr *SMN2* Kopien ein Patient hat, desto milder ist in der Regel der Krankheitsverlauf.

Inzwischen wurden zwei Medikamente zugelassen, die durch Modifikation des Spleißens des *SMN2*-Gens zu einer vermehrten SMN Proteinproduktion führen und damit den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Zusätzlich steht für Säuglinge und Kleinkinder eine Gentherapie der SMA zur Verfügung. Dabei wird über einen AAV-Vektor eine normale Kopie des *SMN1*-Gens in den Körper eingeschleust. Hierbei handelt es sich um eine einmalige Infusion, deren Wirkung über viele Jahre anhält. Ob die drei zugelassenen Therapien sich in Bezug auf die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit unterscheiden ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Um hier langfristige Daten zu sammeln, hat die Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen das SMARtCARE Register (www.smartcare.de) aufgebaut. Hier wurden bisher bereits über 14.000 Visiten von fast 1.500 Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz erfasst (Stand 9/2022). Auch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) und der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) nutzen SMARtCARE Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der SMA Medikamente.

Allen drei zugelassenen Medikamenten ist gemein, dass die Effekte besonders gut sind, wenn die Therapie bereits vor Symptombeginn gestartet wird. Deshalb ist das genetische Screening auf SMA seit Oktober 2021 Bestandteil der Früherkennungsuntersuchungen bei allen Neugeborenen. In einem vorausgehenden Pilotprojekt zeigte der Test eine hohe Sensitivität und Spezifität und die vor Symptombeginn behandelten Patienten zeigten oft eine fast altersentsprechende Entwicklung. Das Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen im Kindesalter in Freiburg gehört zu den ausgewählten Beratungszentren in Deutschland, an die Familien nach einem positiven Befund im Neugeborenen-Screening zur weiteren Beratung und Therapie verwiesen werden. Eine komplette Liste der Beratungszentren befindet sich im Internet (<https://dgm-behandlungszentren.org/>). Da die Krankheit rasch fortschreiten kann, sollte die Vorstellung umgehend, d.h. innerhalb weniger Tage erfolgen. In Freiburg wurden bereits erste Patienten nach einem positiven Neugeborenen-Screening auf SMA behandelt.