

Medikamentöse Therapie der spinalen Muskelatrophie im Kindesalter – Chancen und Herausforderungen im klinischen Alltag

Heinen A¹, Smitka M², Tüngler V², Schallner J², v der Hagen M²

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.

²Abteilung Neuropädiatrie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.

Die spinale Muskelatrophie (SMA, 5q13.2) ist eine seltene, autosomal-rezessive Erkrankung in Folge von Mutationen des *SMN1*-Gens und mit einer Inzidenz von 1:7.500 – 10.000 Lebendgeburten historisch die häufigste genetische Ursache für Säuglingssterblichkeit (2). Der Mangel an SMN- (Survival Motor Neuron) Protein führt durch die Degeneration der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark zu einer progredienten Muskelschwäche und -atrophie. Es werden vier Schweregrade der SMA in Abhängigkeit des Manifestationsalters und erreichten motorischen Meilensteine beschrieben. Die SMA Typ 0 beschreibt die schwerste, kongenitale Manifestation mit Kontrakturen und Ateminsuffizienz. Die häufigste Verlaufsform, die SMA Typ I (MIM#253300) wird im Säuglingsalter manifest. Die Kinder kommen nicht zum Sitzen und versterben mehrheitlich in den ersten beiden Lebensjahren. Kinder mit einer SMA Typ II (MIM #253550) erreichen den Meilenstein des freien Sitzes und mit einer SMA Typ III (MIM #253400) die Gehfähigkeit. Der klinische Schweregrad der SMA wird durch die Anzahl der Kopien des *SMN2* Gens mitbestimmt. Das *SMN2*-Gen ist eine fast identische Kopie des *SMN1*-Gens. Aufgrund eines Nukleotid-Austausches bildet das *SMN2*-Gen nur zu 10% funktionales SMN-Protein. Patienten mit einer hohen Zahl an *SMN2* Kopien weisen i.d.R. einen milderen Krankheitsverlauf auf (2). Durch symptomatische Therapien konnte das Überleben und die Lebensqualität der Kinder mit SMA in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert werden (2). Seit 2017 stehen mit dem Splicing-Modifier Nusinersen (3), seit 2019 mit der Gensatztherapie (GRT) Onasemnogene abeparvovec (4) und seit 2021 mit dem oralen Splicing-Modifier Risdiplam (1) in Deutschland erstmals kausale Therapien zur Verfügung. Der Einsatz der Therapien hat zu einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten, Veränderung der historischen Phänotypen und des Überlebens geführt. Noch liegen keine Langzeit-Daten über die Nachhaltigkeit der Wirkung und unerwünschte Nebenwirkungen vor. Alle Studien haben die höchste Wirksamkeit bei prä-symptomatischen Beginn der Therapien ergeben (5). Das Neugeborenen-Screening eröffnet somit die größte Chance für Betroffene. Aufgrund der noch geringen Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit erfordern die neuen Therapien eine jahrzehntelange Nachsorge und intensives Monitoring durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam. Wir berichten über die Erfahrung in der Anwendung der Therapien in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKD Dresden und geben einen Überblick über die Literatur zur medikamentösen Therapie der SMA.

Referenzen

1. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2021;11;384:915-923.
2. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83:810–817.
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1723–1732
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1713–1722.
5. Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al. One year of newborn screening for SMA – results of a german pilot project. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:503-15

Drug therapy for spinal muscular atrophy in childhood - Opportunities and challenges in daily clinical practice

Heinen A¹, Smitka M², Tüngler V², Schallner J², v der Hagen M²

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.

²Abteilung Neuropädiatrie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.

Spinal muscular atrophy (SMA, 5q13.2) is a rare autosomal recessive disorder resulting from mutations of the *SMN1* gene and, with an incidence of 1:7,500 - 10,000 live births, has historically been the most common genetic cause of infant mortality (2). The deficit of SMN (survival motor neuron) protein leads to progressive muscle weakness and atrophy due to the degeneration of the motoric anterior horn cells in the spinal cord. Four phenotypes of SMA are described, depending on the age of manifestation and maximal motor function achieved. SMA type 0 is the most severe congenital manifestation with contractures and respiratory insufficiency. The most common form, SMA type I (MIM#253300), becomes symptomatic in infancy. The children do not get to sit and the majority die in the first two years of life. Children with a Type II SMA (MIM #253550) reach the motor function of sitting freely and with a Type III SMA (MIM #253400) reach the milestone of walking. The clinical severity of SMA is partly determined by the number of copies of the *SMN2* gene. The *SMN2* gene is an almost identical copy of the *SMN1* gene. Due to a nucleotide exchange, only 10% of the *SMN2* gene forms functional SMN protein. Patients with a high number of *SMN2* copies usually have a milder course of the disease (2). Symptomatic therapies have significantly improved the survival and quality of life of children with SMA over the past 10 years (2). For the first time, causal therapies have been available in Germany since 2017 with the splicing modifier Nusinersen (3), since 2019 with the gene replacement therapy (GRT) Onasemnogene abeparvovec (4) and since 2021 with the oral splicing modifier Risdiplam (1). The implementation of the therapies has led to an improvement in motor skills, change in historical phenotypes and survival. Long-term data on the sustainability of the drug effects and adverse side events are not yet available. All studies have shown the highest efficacy at pre-symptomatic onset of therapies (5). Newborn screening thus opens up the greatest opportunity for those affected by SMA. Based on the still limited data on efficacy and safety, the new therapies require decades of follow-up and monitoring by an interdisciplinary healthcare team. We share our experience in the use of the therapies at the Clinic for Pediatrics and Adolescent Medicine, UKD Dresden and provide an overview of the literature on drug therapy for SMA.

References

1. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2021;11;384:915-923.
2. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83:810–817.
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1723–1732
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1713–1722.
5. Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al. One year of newborn screening for SMA – results of a german pilot project. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:503-15