

## 244 – Neugeborenenscreening bei spinaler Muskelatrophie

**Ort:** Hoofddorp, The Netherlands

**Titel:** Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy

**Datum:** 10-12 May 2019

**Organisatoren:** Dr E. Tizzano (Spain) and Dr L. Servais (Belgium)

### **Übersetzung von:**

German by: Dr Mueller-Felber

Finnish by: Mikael Hjort

French by: Tamara Dangouloff

Italian by: Dr Enrico Bertini and Dr Danilo Tiziano

Polish by: Kasper Rucinski

Russian by: Olga Germanenko

Spanish by: Mencia de Lemus

Dutch:

**Teilnehmer:** Arthur Burghes (USA), Enrico Bertini (Italien), François Boemer (Belgien), Tamara Dangouloff (Frankreich/Belgien), Mencia de Lemus (Spanien), Wildon Farwell (USA), Mikael Hjort (Finnland), Olga Germanenko (Rußland), Ksenija Gorni (Schweiz), Mickaël Hiligsmann (Niederlande), Imran Kausar (Großbritannien), Wolfgang Mueller-Felber (Deutschland), Laetitia Ouillade (Frankreich), Kasper Rucinski (Polen), Laurent Servais (Frankreich/Belgien), Danilo Tiziano (Italien), Eduardo Tizzano (Spanien), Philip Young (Großbritannien).

Der 244. ENMC-Workshop fand vom 10. bis 12. Mai 2019 statt. Beteiligt waren neben Patientenvertretern neuromuskuläre Experten aus Europa und den Vereinigten Staaten, um die Rolle des Neugeborenen-Screenings (NGS) in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) zu diskutieren. Ziel dieses Workshops war es, die derzeit verfügbaren Informationen über technische, ethische, wirtschaftliche und praktische Aspekte des NGS zusammenzubringen und die Herausforderungen bei der Identifizierung von Patienten und bei der Vermittlung von Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten im Falle eines auffälligen NGS zu diskutieren.

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung mit autosomal rezessivem Erbgang, welche durch einen Untergang von Alpha-Motoneuronen im Rückenmark bedingt ist. Die SMA ist die häufigste genetische Todesursache im Säuglingsalter und gilt seit langem als unheilbare Krankheit. Die SMA wird nach Erkrankungsbeginn und den erreichten motorischen Meilensteinen in drei Haupttypen eingeteilt: Typ I (schwerste Form, nie sitzen) Typ II (nie gehen) und Typ III (primär Gehen möglich, eventuell später Verlust der Gehfähigkeit). SMN1 ist das für alle SMA-Typen verantwortliche Gen. In mehr als 90% der SMA-Fälle fehlen beide Kopien des SMN1-Gens. Das in weiten Teilen baugleiche SMN2 gilt als wesentlicher Faktor der den Schweregrad prägt. Die Anzahl der Kopien (von 1 bis 5) korreliert gut (aber nicht absolut) mit den Krankheitstypen<sup>1</sup>.

Vor kurzem wurden zwei Artikel, die zwei erfolgreiche Behandlungsstrategien beschreiben, im New England Journal of Medicine <sup>2,3</sup> veröffentlicht. Im Einklang hierzu stehen mehrere

vielversprechende andere Studien, die darauf hindeuten, dass sich das Gesicht der Krankheit definitiv verändert hat.

Die einzige derzeit für die SMA zugelassene Behandlung ist Nusinersen (Spiranza®, Biogen), welches am 01. Juni 2017 von der EMA zugelassen wurde. Weitere Medikamente befinden sich in der klinischen Entwicklung: Zolengsma von Avexis-Novartis (FDA-zugelassen, in Revue in Europa) und RG7916 von Roche.

Alle bisherigen Daten zeigen übereinstimmend, dass je früher die Behandlung umso wirksamer ist je früher sie erfolgt. Dementsprechend ist die präsymptomatische Behandlung viel wirksamer als die Behandlung nach Auftreten von Symptomen, wie dies die Daten aus der klinischen Studie an präsymptomatischen Säuglingen (Nurture study) und erste Erfahrungen aus der Praxis zeigen.

Darüber hinaus sind die Konsenskriterien<sup>4</sup> zur Aufnahme von SMA in die NGS-Programme praktisch erfüllt<sup>8</sup>. Mehrere NGS-Programme laufen bereits<sup>5-7</sup>.

Während des Workshops wurden die verschiedenen laufenden oder in Vorbereitung befindlichen Programme zum Neugeborenen-Screening auf SMA und deren praktische Umsetzung (Methode, Unterstützung, elterliche Zustimmung) vorgestellt.

Vertreter von Pharmaunternehmen präsentierten ihre Daten über aktuelle Behandlungsmöglichkeiten und Studien bei präsymptomatischen Patienten. Der medizinisch-ökonomische Aspekt des Neugeborenen-Screenings und der präsymptomatischen Behandlung wurde ebenso diskutiert wie eine ethische Betrachtung des NGS mit der Präsentation von Studien zur NGS-Sichtweise in der Allgemeinbevölkerung.

Die Elternverbände stellten die Zugangsmöglichkeiten zu Behandlungen und Studien in ihren jeweiligen Heimatländern, die Fortschritte beim NGS und ihre Erwartungen an das NGS dar. Sie äußerten auch ihre Erwartungen an die Kommunikation mit den Behandlern sowohl bei präsymptomatischen Patienten als auch bei solchen die bereits erkrankt sind. Sie brachten die Idee vor, Empfehlungen und Leitlinien für Länder auszugeben, die Screeningprogramme entwickeln möchten.

Die Frage der Behandlung und insbesondere des Zeitpunkts des Behandlungsbeginns in Abhängigkeit von der Anzahl der SMN2-Kopien ist wichtig und noch nicht endgültig geklärt. Es wurden Arbeitsgruppen eingerichtet, die die notwendigen Daten für diese Entscheidungen bereitstellen sollen. Dazu gehören Arbeiten zur Quantifizierung der Anzahl der Kopien, die Auswertung der vorhandenen Literatur über Patienten mit 4 und mehr SMN2-Kopien, aber auch Empfehlungen wie SMA-Neugeborenen-Screening am besten umgesetzt werden kann sowie die Einrichtung eines europäischen Patientenregisters von Kindern, die im Neugeborenen-Screening identifiziert wurden.

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(3):208-215.
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-1732.

3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-1722.
4. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*. 1968.
5. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:124-129.e121.
6. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(6):608-613.
7. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019.
8. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019.