

ÖÄZ-Supplementum | Entgeltliche Sonderpublikation | Dezember 2023

S

Supplementum

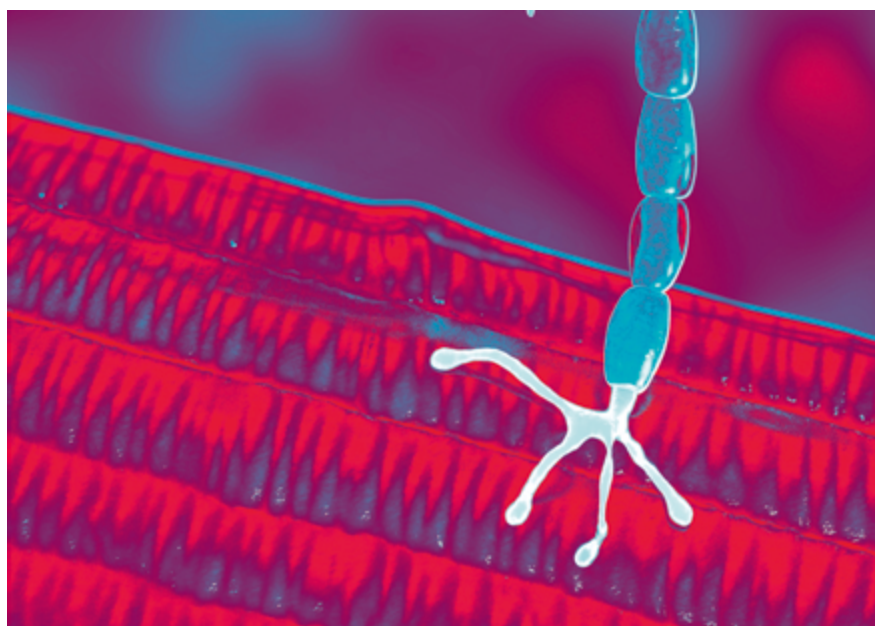
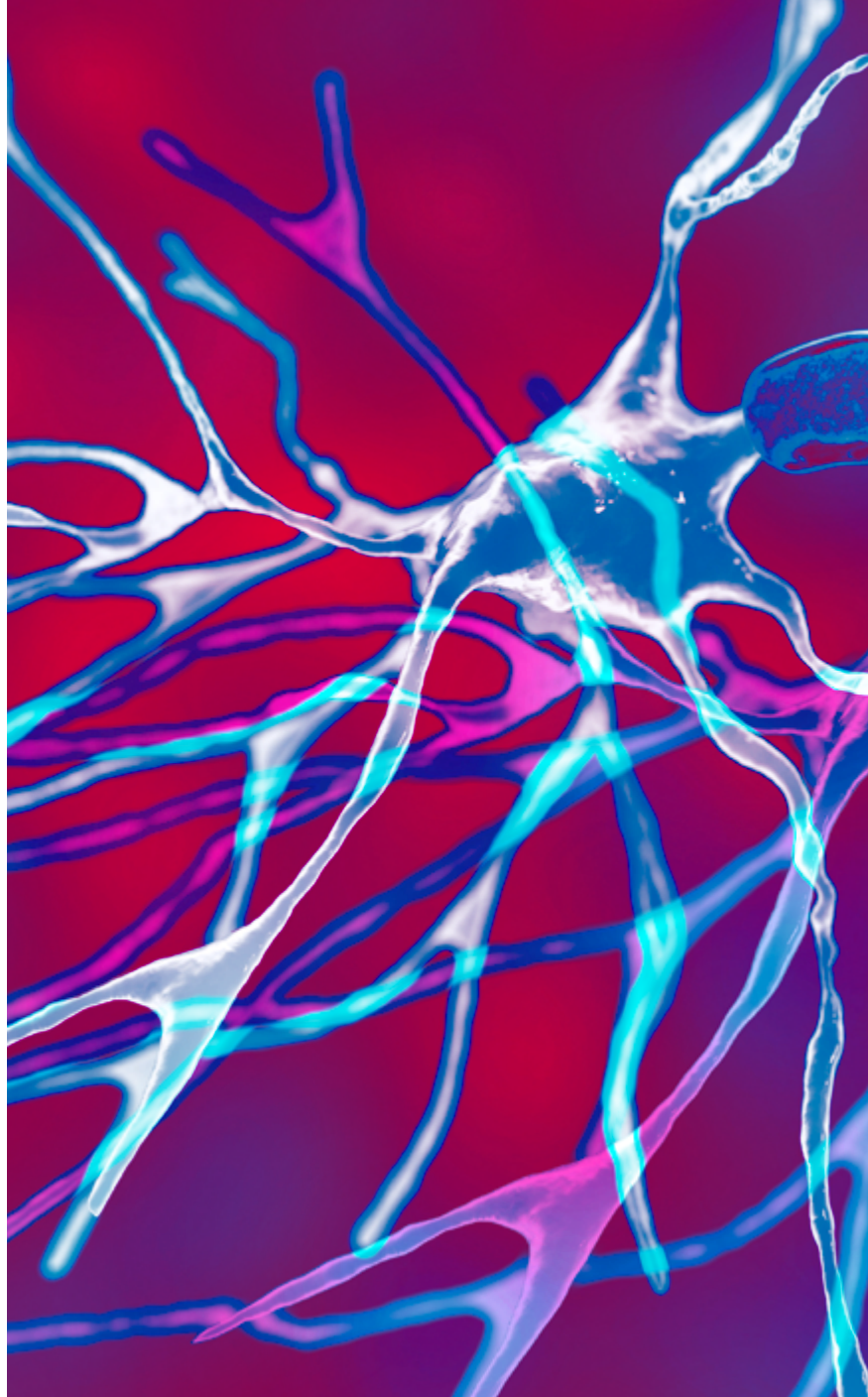
Österreichische
Ärztezeitung

DFP-SUPPLEMENTUM

SPINALE MUSKEL- ATROPHIE

eine therapierbare
Motoneuronerkrankung





Spinale Muskelatrophie – eine therapierbare Motoneuronenerkrankung

Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. Hakan Cetin, PhD

Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Die spinale Muskelatrophie hat sich dank innovativer Therapieentwicklungen der vergangenen Jahre einem Wandel unterzogen und entspricht nicht mehr der gefürchteten und oft tödlich verlaufenden Erkrankung aus älteren Lehrbüchern. Es stehen aktuell gleich drei verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die mit einer deutlich verlängerten Überlebenszeit einhergehen und mit einer Stabilisierung bzw. Verbesserung der Muskelkraft assoziiert sind. Gleichmaßen sind dieselben Therapieansätze nun auch bei anderen hereditären Erkrankungen in Entwicklung und haben das Potential für eine medizinische Revolution in der Therapierbarkeit seltener hereditärer Erkrankungen.

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Motoneuronenerkrankung auf Basis von Mutationen im survival motor neuron 1 (SMN1) Gen. Der Erkrankungsbeginn und der klinische Verlauf sind heterogen und hängen von einer Reihe komplexer genetischer Faktoren ab. Vor der Ära der Gensersatztherapien bzw. Splicing-Modifikatoren war die Überlebenszeit schwer betroffener Säuglinge auf das erste Lebensjahr limitiert, und die Erkrankung bei adoleszenten bzw. erwachsenen Patient*innen war durch eine Progression mit Zunahme funktioneller Einbußen charakterisiert. Die aktuell verfügbaren kausalen Therapieoptionen sind äußerst wirksam und führen dazu, dass immer mehr betroffene Kinder das Erwachsenenalter erreichen, und führen auch im Erwachsenenalter noch zu einer Stabilisierung bzw. Verbesserung der Symptome. Dabei scheint der Erfolg insbesondere von einem frühen Therapiebeginn abzuhängen, weshalb die SMA seit 2021 ins Neugeborenencreening in Österreich aufgenommen wurde. Es ist dadurch von einer weiteren Verbesserung des Outcomes in den folgenden Jahren auszugehen.

In diesem Artikel werden die genetischen und klinischen Grundlagen zur SMA erläutert, wobei ein Fokus auf erwachsene SMA-Patient*innen gelegt wird.

Genetik und Pathophysiologie

Ca. 94 % der SMA-Patient*innen weisen eine homozygote Deletion des Exons 7 oder der Exons 7 und 8 im SMN1-Gen im Chromosom 5q auf, und bei ca. 5 % der Fälle liegt eine Compound-Heterozygotie mit einer Punktmutation auf dem einen sowie einer Deletion im anderen SMN1-Allel vor. Es gibt auf Chromosom 5q allerdings eine Genkopie von SMN1, das SMN2-Gen, das im Laufe der Evolution durch Genduplikation entstanden ist, nur beim Menschen vorkommt und sich durch den Austausch eines einzigen Nukleotids auf Exon 7 von SMN1 unterscheidet. Das Resultat dieses Basenaustausches im SMN2-Gen ist ein um das Exon 7 verkürztes, instabiles Genprodukt (SMN Δ 7), das einem beschleunigten Abbau zugeführt wird und der Zelle nicht mehr zur Verfügung steht (trifft auf ca. 90 % des SMN2-mRNA zu). Es bleibt somit lediglich ca. 10 % der SMN2-mRNA über, in der Exon 7 nicht verloren geht und deren Translation ein Genprodukt von normaler Länge und Funktion zur Folge hat, das identisch zu dem von SMN1 kodierten Protein ist. Diese Menge reicht aber in der Regel nicht aus, um den SMN1-Verlust zu kompensieren. Das SMN2-Gen kommt beim Menschen nun aber in unterschiedlicher Kopienzahl vor, wovon auch der klinische Phänotyp abhängt. Bei ein bis zwei SMN2-Kopien manifestiert sich die Erkrankung meist kurz nach der Geburt und führt unbehandelt innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod, bei vier bis sechs SMN2-Kopien hingegen treten die Symptome erst im Jugend- und Erwachsenenalter auf und die Progression erfolgt langsam. Oft erreichen die Patient*innen ein normales Lebensalter. Neben der SMN2-Kopienzahl gibt es weitere genetische Modifikatoren, die einen Einfluss auf die Prognose haben. Zu erwähnen ist dabei insbesondere die SMN2-Variante c.859G>C in Exon 7, die mit einem höheren Anteil an SMN-Protein von normaler Länge und Funktion einhergeht und (unabhängig von der SMN2-Kopienzahl) mit einem milderem Phänotyp assoziiert ist.

Das SMN-Protein wird ubiquitär exprimiert und ist an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt. Diese umfassen die Regulation von Spleißprozessen bzw. der Transkription und Translation sowie die Apoptose bzw. Endozytose. Durch das Fehlen von SMN-Protein bei SMA kommt es primär zu einem Untergang der Motoneurone im Rückenmark bzw. im Hirnstamm. Bei schweren Erkrankungsformen kann es aber sehr wohl auch zu einer multisystemischen Beteiligung anderer Organsysteme kommen, die durch den Einsatz der neuen Therapien einhergehend mit der Überlebensverlängerung eine größere Rolle im klinischen Alltag spielen dürfte.

Epidemiologie der SMA

Die SMA gehört mit einer Häufigkeit von ca. 1:7000 unter Neugeborenen zu den häufigsten rezessiv vererbten hereditären Erkrankungen. In Österreich wurden seit Aufnahme der SMA ins Neugeborenencreening insgesamt 30 Kinder identifiziert, von denen 20 nur 2-3 SMN2-Kopien hatten und ohne Therapie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit frühzei-

tig verstorben wären. Zu erwachsenen SMA-Patient*innen gibt es aufgrund fehlender Register keine genauen Angaben, die Gesamtprävalenz wird aber mit 1-2/100.000 Personen geschätzt, wobei die tatsächlichen Fallzahlen höher liegen dürften. In Österreich wird von einer Gesamtzahl von ca. 250 SMA-Patient*innen ausgegangen.

Klassifikation der SMA

Die historische SMA-Klassifikation (Tabelle 1) richtet sich nach dem Erkrankungsbeginn, die mit der Prognose korreliert. Es werden vier SMA-Typen unterschieden. Bei der SMA Typ I beginnen die Symptome meist vor dem 6. Lebensmonat, oft aber auch schon intrauterin, was sich gegen Ende der Schwangerschaft in Form von abnehmenden Kindsbewegungen bemerkbar machen kann (was dann aber als SMA Typ 0 klassifiziert wird; hierbei ist die Prognose ungünstiger). Die Kopf- und Rumpfkontrolle kann nicht erlernt werden, sodass die Kinder ohne Unterstützung nicht sitzen können („non sitter“). Oft kommt es innerhalb des ersten

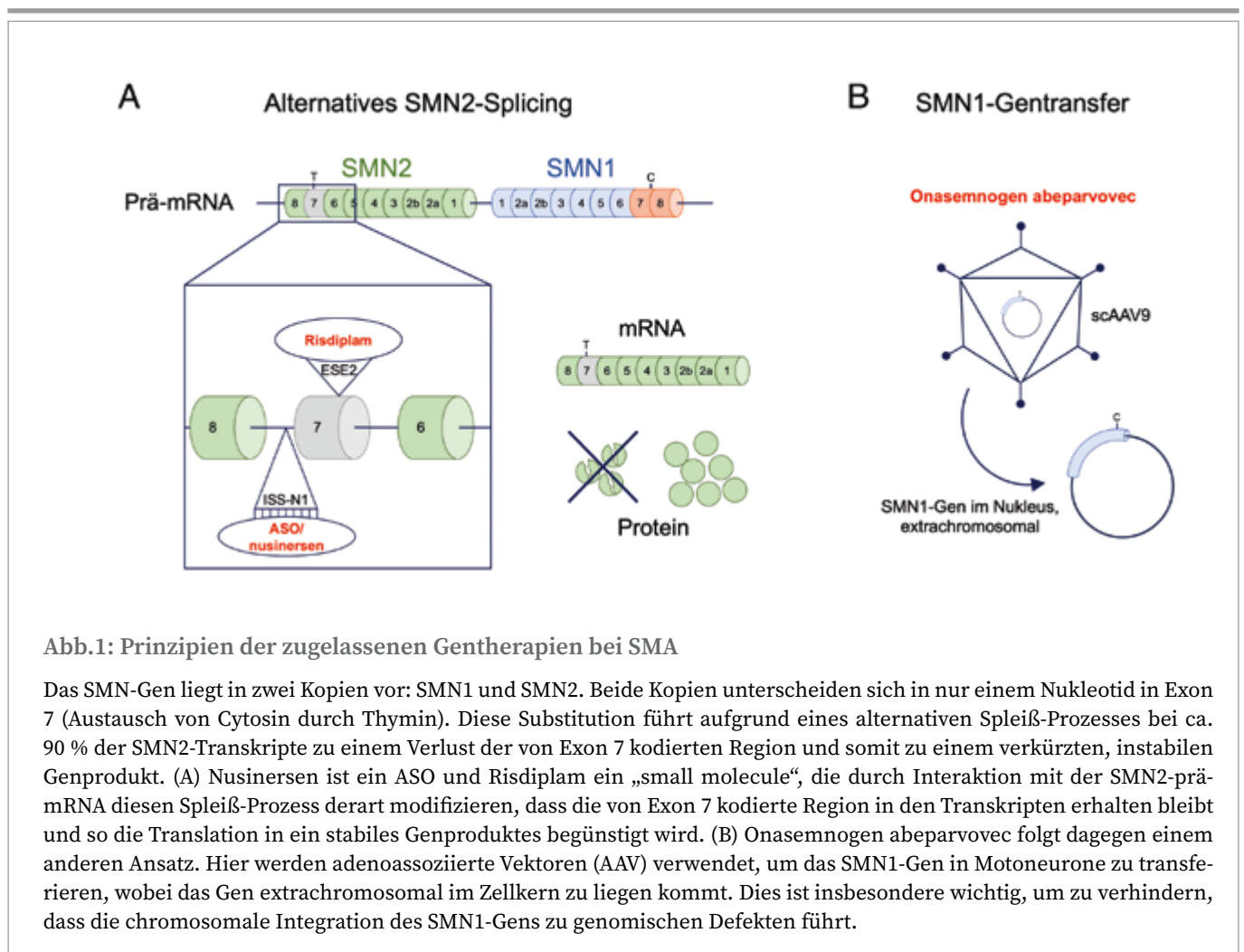


Abb.1: Prinzipien der zugelassenen Gentherapien bei SMA

Das SMN-Gen liegt in zwei Kopien vor: SMN1 und SMN2. Beide Kopien unterscheiden sich in nur einem Nukleotid in Exon 7 (Austausch von Cytosin durch Thymin). Diese Substitution führt aufgrund eines alternativen Spleiß-Prozesses bei ca. 90 % der SMN2-Transkripte zu einem Verlust der von Exon 7 kodierten Region und somit zu einem verkürzten, instabilen Genprodukt. (A) Nusinersen ist ein ASO und Risdiplam ein „small molecule“, die durch Interaktion mit der SMN2-prä-mRNA diesen Spleiß-Prozess derart modifizieren, dass die von Exon 7 kodierte Region in den Transkripten erhalten bleibt und so die Translation in ein stabiles Genprodukt begünstigt wird. (B) Onasemnogen abeparvovec folgt dagegen einem anderen Ansatz. Hier werden adenoassoziierte Vektoren (AAV) verwendet, um das SMN1-Gen in Motoneurone zu transferieren, wobei das Gen extrachromosomal im Zellkern zu liegen kommt. Dies ist insbesondere wichtig, um zu verhindern, dass die chromosomale Integration des SMN1-Gens zu genomischen Defekten führt.

Tab. 1: Historische SMA-Klassifikation

SMA-Form	Alter bei Onset	Erlernte Körperfunktion	Überlebenszeit	SMN2 Kopienzahl
I	0-6 Monate	Sitzen nicht möglich	<2 Jahre	(1-)2 in 80 %
II	6-18 Monate	Sitzen möglich, Gehen nicht möglich	Verkürzt	(2-)3 in > 70 %
III	18 Monate – 18 Jahre	Gehen möglich	In den meisten Fällen normal	3-4 in 95 %
IV	>18 Jahre	Keine wesentliche Beeinträchtigung	Normal	4-6 in > 90 %

Lebensjahres zu einer Schluckstörung mit erschwelter Nahrungsaufnahme und Aspirationsgefahr und im weiteren Verlauf auch zu einer respiratorischen Insuffizienz. Unbehandelt sterben betroffene Kinder meist innerhalb von 1-2 Jahren. Die SMA Typ II manifestiert sich zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat. Die Kinder können ohne Hilfsmittel sitzen, das Gehen wird aber in der Regel nicht erlernt („sitter“). Im Verlauf kann sich eine Schluckstörung entwickeln, eine Skoliose tritt nahezu immer auf. Die Prognose ist deutlich günstiger als bei der SMA Typ I, sodass betroffene Kinder oft das Erwachsenenalter erreichen. Unbehandelt ist der Verlauf aber progredient und es kommt aufgrund von Komplikationen oft zum vorzeitigen Tod. Bei der SMA Typ III ist der Erkrankungsbeginn variabler, sodass eine Unterteilung in IIIa (Erkrankungsbeginn vor dem 3. Lebensjahr) und IIIb (Erkrankungsbeginn nach dem 3. Lebensjahr) vorgenommen wird. Die Patient*innen können frei stehen und gehen („walker“), wobei die Erkrankung auch hier progredient verläuft und es mit der Zeit zu Schwierigkeiten beim Laufen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit kommen kann. Das Schlucken und die Atmung sind in der Regel nicht betroffen, die Überlebenszeit ist meist normal. Die SMA Typ IV ist sehr selten und manifestiert sich nach dem 18. Lebensjahr, in den meisten Fällen erst in der 3./4. Dekade. Dabei kommt es zu einer symmetrischen proximalen Schwäche, die aber insgesamt sehr mild ausgeprägt bleibt. Die bulbäre Muskulatur ist nicht betroffen und betroffene Patient*innen bleiben in der Regel selbstständig. Die Überlebenszeit ist normal.

Ein wesentlicher Nachteil der historischen Klassifikation besteht darin, dass mit der Erkrankungsprogression einhergehende klinische Veränderungen nicht berücksichtigt werden (z.B. SMA Typ II Patient*innen, die nicht mehr sitzen können bzw. SMA Typ III Patient*innen, die nicht mehr gehen können). Außerdem kommt es durch die neuen Therapien zu einer wesentlichen Verbesserung der maximal erreichten motorischen Funktionen sowie zu einer Überlebenszeitverlängerung bei den sehr schweren Formen, sodass die historische Klassifikation einer Revision bedurfte. Eine aktuelle Einteilung richtet sich dabei nach den motorischen Funktionen und unterscheidet „Non-Sitter“ von „Sitter“ und „Walker“ (Tabelle 2).

Diagnose der SMA bei erwachsenen Patient*innen

Klinische Symptomatik

Typischerweise geht die SMA bei erwachsenen Patient*innen mit symmetrisch verteilten proximalen Paresen der Extremitätenmuskulatur einher, was sich insbesondere in Form von Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder bei Überkopfarbeit mit den Armen äußert. Bei schweren Manifestationsformen kommt es in der Regel auch zu einer axialen Schwäche mit Ausbildung einer Skoliose. Die Reflexe sind abgeschwächt bzw. fehlen und häufig kommt es zu Faszikulationen in der betroffenen Muskulatur, die sowohl mit freiem Auge gesehen als auch im EMG nachgewiesen werden können. Bei Erkrankungsbeginn in der Kindheit besteht häufig auch eine Schluckstörung sowie eine respiratorische Insuffizienz, die mit primär nächtlicher Hypoventilation und Hyperkapnie einhergeht.

Elektromyographie

In der Elektromyographie wird auf Veränderungen einer andauernden Denervierung (Spontanaktivität wie positive scharfe Wellen, Fibrillationspotentiale und Faszikulationen) sowie auf chronisch neurogene Veränderungen (hohe und verbreiterte Potentiale motorischer Einheiten) geachtet, wobei sich bei der SMA insbesondere Riesenpotentiale mit Amplituden über 10mV finden lassen.

Tab. 2: Revidierte SMA-Klassifikation aus dem Jahr 2020

Non-Sitter <i>Freies Sitzen wurde nicht erlernt oder wieder verloren</i>
Sitter Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden möglich <i>(aufrecht ohne Verwendung der Arme zur Unterstützung oder Balance, Patient*in kann in Sitzposition gebracht werden)</i>
Walker Freies Gehen für ≥ 10 Meter möglich <i>(aufrecht mit gerader Wirbelsäule ohne Kontakt mit einem Objekt oder einer Person)</i>

Genetische Testung

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer 5q-assoziierten SMA erfolgt die Diagnosesicherung mittels molekulardiagnostischer Testung. Dabei kommt die Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) zur Anwendung, womit sich die SMN1 und SMN2 Kopienzahl bestimmen lässt. Bei Vorliegen einer einzigen SMN1 Kopie sollte zur weiteren Abklärung eine Punktmutationsanalyse (z.B. mittels Sanger-Sequenzierung) durchgeführt werden.

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Es stehen SMA-Patient*innen erstmals wirksame Therapieoptionen zur Verfügung, die den Erkrankungsverlauf maßgeblich beeinflussen (Tabelle 3 und Abbildung 1). Die Therapien unterscheiden sich in der Applikation, sind für unterschiedliche Altersgruppen zugelassen und haben teilweise auch verschiedene Nebenwirkungsprofile, die bei der Wahl des Präparates berücksichtigt werden müssen.

Nusinersen

Bei Nusinersen handelt es sich um ein Antisense-Oligonucleotid (ASO), das durch Interaktion mit der SMN2-prä-mRNA den Spleiß-Prozess derart modifiziert, dass die vom Exon 7 kodierte Region in den SMN2-Transkripten erhalten bleibt und die Translation in das stabile Genprodukt begünstigt wird. Die Zulassung im Jahr 2017 für alle Altersgruppen durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) erfolgte, obwohl in den Zulassungsstudien ENDEAR und CHERISH nur Säuglinge bzw. Kinder bis zum 12. Lebensjahr eingeschlossen waren. Es liegen inzwischen allerdings Daten aus drei großen Beobachtungsstudien aus Deutschland, Italien und Polen vor, aus denen hervorgeht, dass die Therapie mit Nusinersen auch bei erwachsenen SMA-Patient*innen zu einer klinischen Stabilisierung bzw. Verbesserung führt.

Nusinersen steht für alle Altersgruppen zur Verfügung. Nach einer Aufsättigungsphase erfolgt die Verabreichung alle vier Monate intrathekal, allfällige Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen sowie Erbrechen stehen dabei mehrheitlich mit der für die Therapie erforderlichen Lumbalpunktion in Zusammenhang. Bei Patient*innen mit ausgeprägter Skoliose wird die Verabreichung durch eine

CT-gezielte Lumbalpunktion empfohlen.

Risdiplam

Risdiplam ist eine Therapie zur täglichen oralen Einnahme und ist in Europa seit 2021 für SMA-Patient*innen mit Nachweis von ein bis vier SMN2-Genkopien zugelassen. Mit der Therapie kann ab der Geburt begonnen werden. Als „small molecule“ kommt es auch hier durch Interaktion mit der SMN2-prä-mRNA zur Translation eines stabilen Genproduktes. Belastbare Daten zur Wirksamkeit bei Erwachsenen liegen aktuell keine vor.

In der SUNFISH-Studie wurden zwar auch erwachsene SMA-Patient*innen eingeschlossen, jedoch machte ihre Zahl mit 22 die Minderheit aus. Wie bei Nusinersen wird es auch bei Risdiplam auf groß angelegte Beobachtungsstudien hinauslaufen, um Genaueres über die Wirksamkeit bei erwachsenen SMA-Patient*innen zu erfahren. Aktuell ist auch in Österreich eine Beobachtungsstudie zur Erfassung der Wirksamkeit von Risdiplam bei Erwachsenen geplant.

Während der Therapie muss auf eine sichere Verhütung geachtet werden, da tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben (Frauen müssen für mindestens ein Monat nach der letzten Risdiplam-Einnahme verhüten, Männer für mindestens vier Monate). Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen Durchfall, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag.

Onasemnogen abeparvovec

Bei Onasemnogen abeparvovec handelt es sich um eine Gensatztherapie, die in Europa seit 2020 zur Behandlung von Kindern mit maximal drei SMN2-Kopien und einem Körpergewicht bis 21 kg zugelassen ist. Das Wirkprinzip beruht auf Virusvektoren (adenoassoziiertes Virus 9), mit deren Hilfe das SMN1-Gen in die Zellen eingeschleust wird, sodass das ein SMN-Protein von normaler Länge und Funktion hergestellt werden kann. Die Verabreichung erfolgt durch eine einmalige intravenöse Infusion. Die Therapie wird gut vertragen, als häufigere Nebenwirkung kann es zu einem Anstieg der Transaminasen kommen, die auf eine Reaktion der Leber auf das Adenovirus zurückgeführt wird und sich gut durch Kortison therapieren lässt.

Tab. 3: Von der EMA für die 5q-assoziierte SMA zugelassene Therapien

Nusinersen	Gegen SMN2-mRNA gerichtetes ASO, begünstigt die Translation von stabilem SMN-Protein	Intrathekale Gabe von 12 mg; initial an den Tagen 0, 14 (Lösung), 26, 63; danach Gabe alle 4 Monate
Risdiplam	Gegen SMN2-mRNA gerichtetes „small molecule“; begünstigt die Translation von stabilem SMN-Protein	Orale Einnahme von 5mg/Tag (bei Erwachsenen)
Onasemnogen abeparvovec	SMN1-Gentransfer mittels viraler Vektoren (AAV9)	Einmalige IV-Gabe von 1,1x10 ¹⁴ vg/kg KG; zugelassen bis 21 kg, daher nicht für Erwachsene indiziert

Tab. 4: Die „standards of care“ erfordern ein multidisziplinäres Management der SMA

Neuromuskuläre Rehabilitation	Physiotherapie, Ergotherapie, Hilfsmittelversorgung
Orthopädie	Orthesenversorgung, Skoliose-Operation
Pulmologie	Atemtherapie, cough-assist, Beatmungstherapie (NIV, IV)
Ernährung, Knochen, Metabolismus	Abklärung der Dysphagie mittels flexibler endoskopischer Evaluation des Schluckens (FEES); Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG); Adipositasneigung bei eingeschränkter Gehfähigkeit; Vitamin-D-Supplementierung
Schmerztherapie	Analgetika/Opioide, Physiotherapie, Ergotherapie/Heilmittel
Impfungen	Aufklärung über die Bedeutung der Schutzimpfungen
Psychosoziale Betreuung	
Genetische Beratung	
Sozialrechtliche Beratung	Heimhilfe, Pflegeeinstufung

Standards in der Behandlung der SMA (Standards of Care)

Die SMA ist eine komplexe Erkrankung und erfordert eine multidisziplinäre Herangehensweise (Tabelle 4). Das klinische Management der Patient*innen sollte in spezialisierten Zentren erfolgen und bedarf der medizinischen Begleitung mit 6-monatlichen Verlaufskontrollen. Dabei ist ein auf die Patient*innen individuell abgestimmtes Management der Beschwerden von großer Bedeutung, die die Zusammenarbeit mit anderen Fachrichtungen wie der Pulmologie, Orthopädie, Gastroenterologie, Physiotherapie, Ergotherapie, Psychotherapie und Sozialarbeit erfordert.

Klinische Funktionstestung

Für die Beurteilung des Erkrankungsverlaufes und insbesondere der Therapieeffekte werden 6-monatliche klinische Funktionstestungen empfohlen. Dafür stehen verschiedene Scores zur Verfügung, wobei die Wahl der geeigneten Scores individuell erfolgt und vom aktuellen motorischen Funktionszustand abhängt. Es ist aber zu beachten, dass viele Scores an pädiatrischen SMA-Patient*innen validiert wurden und ihre Anwendung bei erwachsenen Patient*innen nur eingeschränkt möglich ist. Weiters sind sogenannte „Ceiling-Effekte“ und „Floor-Effekte“ zu berücksichtigen, die dazu führen, dass klinische Veränderungen bei Patient*innen mit sehr leicht oder sehr schwer ausgeprägter Symptomatik nur unzureichend erfasst werden. In diesen Fällen spielen eine gründliche Anamnese und die Beschreibung der Beschwerden bzw. funktioneller Einbußen eine wichtige Rolle.

Zusammenfassung und Ausblick

Die SMA hat sich in den vergangenen Jahren von einer unheilbaren zu einer gut therapierbaren Erkrankung entwickelt, für die gleich drei verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Um einen möglichst frühzeitigen Therapiebeginn zu ermöglichen, wurde die SMA ins Neugeborenencreening aufgenommen. Für erwachsene Patient*innen stehen therapeutisch Nusinersen und Risdiplam zur Verfügung, wobei es aktuell keine Vergleichsdaten gibt, sodass die Wahl des Präparates individuell abgestimmt werden muss. Bei der Therapie spielen auch die sogenannten „standards of care“ eine bedeutende Rolle, die ein multidisziplinäres Management voraussetzen. Zur Beurteilung des Erkrankungsverlaufes stehen verschiedene klinische Funktionstestungen zur Verfügung, deren Auswahl sich nach dem individuellen motorischen Funktionszustand richten sollte. Die gründliche Anamneseerhebung ist dabei unumgänglich, um auch Veränderungen zu erfassen, die anhand der Scores nicht detektiert werden können.

Literatur beim Verfasser

Autor

Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. Hakan Cetin,
Universitätsklinik für Neurologie, Med Uni Wien
E-Mail: hakan.cetin@meduniwien.ac.at, Tel.: +43 1 40400 31200

Lecture Board

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Med Uni Innsbruck
Ao.Univ.-Prof. Dr. Fritz Zimprich, Med Uni Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Universitätsklinik für Neurologie, Med Uni Wien

Spinale Muskelatrophie – eine therapierbare Motoneuronerkrankung



1. Welche Aussage zur Genetik der 5q-assoziierten SMA trifft NICHT zu? <i>(eine richtige Antwort)</i>	
a)	Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt.
b)	Der Erkrankung liegen immer Deletionen des Exon 7 und 8 zugrunde?
c)	Die Prognose der SMA hängt maßgeblich von der Anzahl der SMN2-Kopien ab.
d)	e Diagnose erfolgt primär durch die MLPA.
2. Welche ergänzende Untersuchung ist für die SMA-Diagnose von besonderer Bedeutung? <i>(eine richtige Antwort)</i>	
a)	Die Bestimmung der Creatinkinase.
b)	EMG
c)	Echokardiographie
d)	NLG
3. Welche der folgenden klinischen Parameter werden bei der revidierten SMA-Klassifikation berücksichtigt? <i>(zwei richtige Antworten)</i>	
a)	Die Fähigkeit zu Sitzen
b)	Die Fähigkeit zu Stehen.
c)	Die Fähigkeit zu Schlucken
d)	Die Fähigkeit, aus liegender Position den Kopf zu heben.
4. Welche klinischen Symptome treten typischerweise bei erwachsenen SMA-Patient*innen auf? <i>(zwei richtige Antworten)</i>	
a)	Proximale symmetrische Schwäche der Extremitätenmuskulatur.
b)	Distale asymmetrische Schwäche der Extremitätenmuskulatur.
c)	Faszikulationen.
d)	Spastik.

5. Welches der folgenden Medikamente ist NICHT für die Therapie der 5q-assoziierten SMA zugelassen? <i>(eine richtige Antwort)</i>	
a)	Risdiplam
b)	Tofersen
c)	Nusinersen
d)	Onasemnogen abeparvovec xioi
6. Welche Aussage zur medikamentösen SMA-Therapie trifft NICHT zu? <i>(eine richtige Antwort)</i>	
a)	Eine Skoliose und ein Kinderwunsch sind bei der medikamentösen Therapiewahl zu berücksichtigen.
b)	Die „standards of care“ finden nur bei Patient*innen ohne medikamentöse Therapie Berücksichtigung.
c)	Nicht alle zugelassenen Therapien eignen sich auch für Erwachsene.
d)	Es müssen regelmäßige klinische Funktions-testungen zur Beurteilung des Therapieeffektes durchgeführt werden.

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie mithilfe dieses QR-Codes oder auch unter www.meindfp.at

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium
E-Mail: m.thenius@aerzteverlagshaus.at

Name: _____

ÖÄK-Arztnummer: _____

Adresse: _____

E-Mail-Adresse: _____

Telefon: _____