

Bild zur Verfügung gestellt von Eugen Boltshauser



**Neuromuskulär im Vogelflug**  
**Andrea Klein**  
**Bern**

JAMA Pediatrics | [Original Investigation](#)

# Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy A Nonrandomized Controlled Trial

Oliver Schwartz, MD; Katharina Vill, MD; Michelle Pfaffenlehner, MS; Max Behrens, MS; Claudia Weiß, MD; Jessika Johannsen, MD; Johannes Friese, MD; Andreas Hahn, MD; Andreas Ziegler, MD; Sabine Illsinger, MD; Martin Smitka, MD; Arpad von Moers, MD; Heike Kölbel, MD; Gudrun Schreiber, MD; Nadja Kaiser, MD; Ekkehard Wilichowski, MD; Marina Flotats-Bastardas, MD; Ralf A. Husain, MD; Matthias Baumann, MD; Cornelia Köhler, MD; Regina Trollmann, MD; Annette Schwerin-Nagel, MD; Astrid Eisenkölbl, MD; Mareike Schimmel, MD; Martin Fleger, MD; Birgit Kauffmann, MD; Gert Wiegand, MD; Manuela Baumgartner, MD; Christian Rauscher, MD; Sebahattin Cirak, MD; Dieter Gläser, MD; Günther Bernert, MD; Tim Hagenacker, MD; Susanne Goldbach, BA; Kristina Probst-Schendzielorz, PharmD; Hanns Lochmüller, MD; Wolfgang Müller-Felber, MD; Ulrike Schara-Schmidt, MD; Maggie C. Walter, MD; Janbernd Kirschner, MD; Astrid Pechmann, MD; for the SMARTCARE study group

*JAMA Pediatr.* 2024;178(6):540-547. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.0492  
Published online April 8, 2024.

**234 Kinder, bis 3 Kopien von SMN2, Verlauf über >18 Monate**

	<b>Neugeborenen- screening- Kohorte (N=44)</b>	<b>Kohorte mit klinischem Symptombeginn (N=190)</b>
<b>Behandlungsbeginn</b>	1.3 Mt (SD 2.2)	10.7 Mt (SD 9.1)
<b>Motorische Fähigkeit</b>		
<b>Sitzen</b>	40 von 44 (90,9%)	141 von 190 (74,2%)
<b>Gehen</b>	28 von 44 (63,6%)	28 von 190 (14,7%)

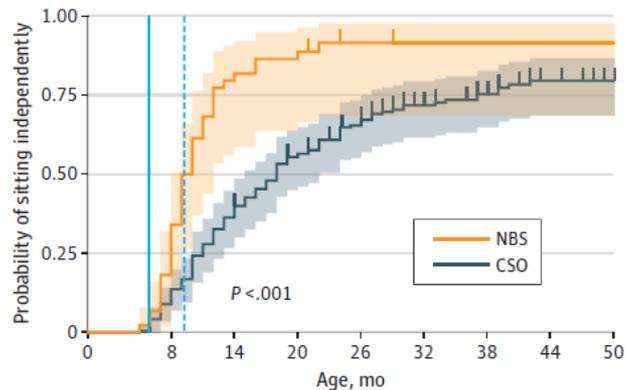
**Überleben:** In der Neugeborenen-  
screening-Kohorte keine Todesfälle <18 Monaten

In der Kohorte mit klinischem Symptombeginn 6 Todesfälle

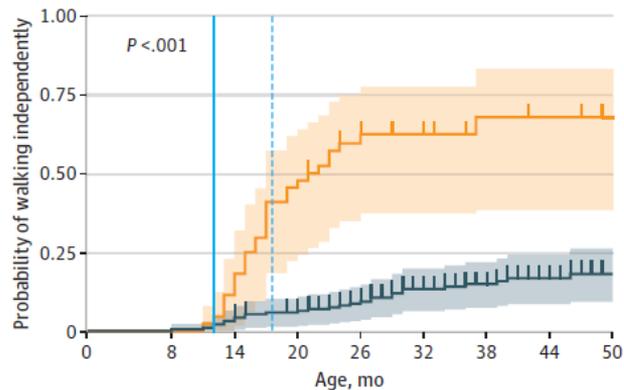
11 Patienten mit 2 Kopien von SMN2 aus der NBS Kohorte bei Behandlungsbeginn bereits symptomatisch

**Figure 2. Probability of Gaining the Ability to Sit or Walk Independently**

**A** Patients diagnosed by NBS or after CSO

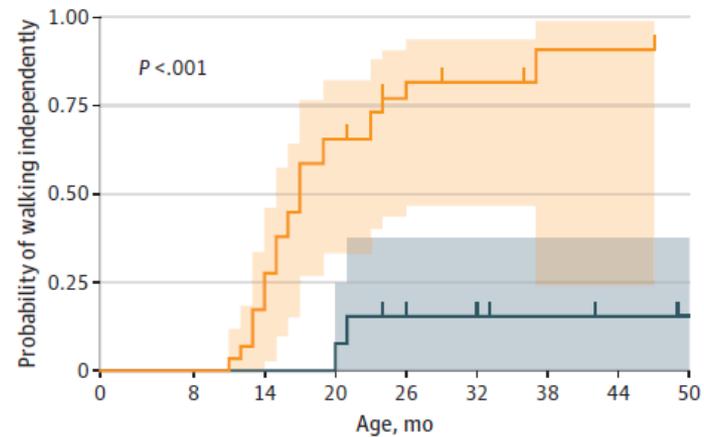
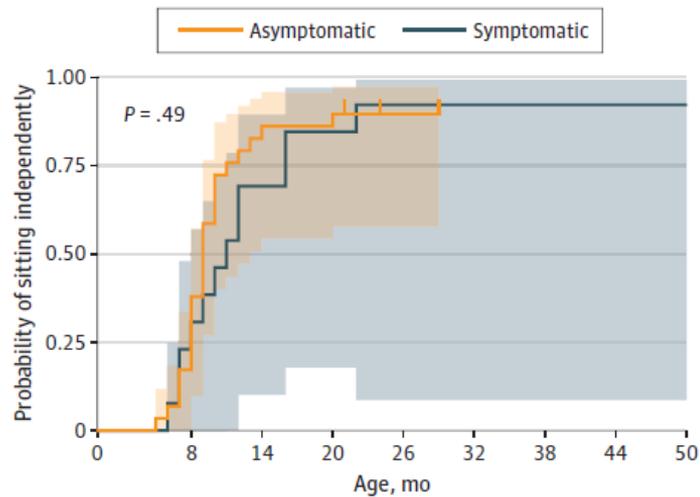


No. at risk	0	8	14	20	26	32	38	44	50
NBS	44	36	9	6	2	1	1	1	1
CSO	190	173	121	83	59	36	26	15	7



No. at risk	0	8	14	20	26	32	38	44	50
NBS	44	44	39	24	14	11	6	5	3
CSO	189	189	183	174	148	118	96	67	43

**B** Patients diagnosed by NBS who were asymptomatic vs symptomatic at start of treatment



No. at risk

Asymptomatic	29	24	5	4	1	0	0	0	0
Symptomatic	13	10	4	2	1	1	1	1	1

No. at risk

Asymptomatic	29	29	24	10	5	3	1	1	0
Symptomatic	13	13	13	13	9	8	5	4	3

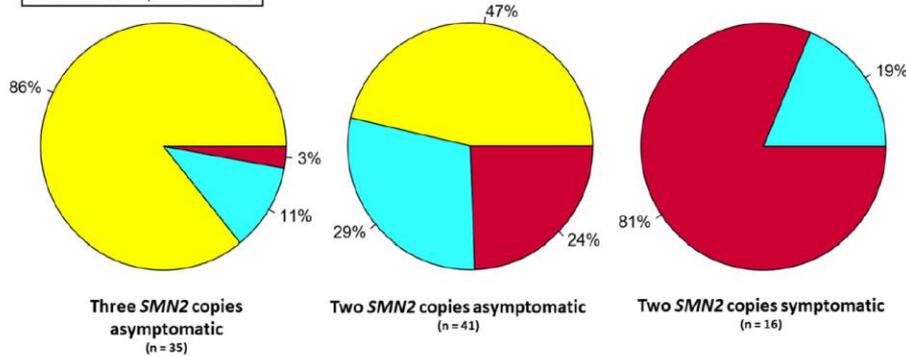
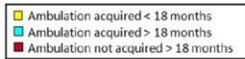
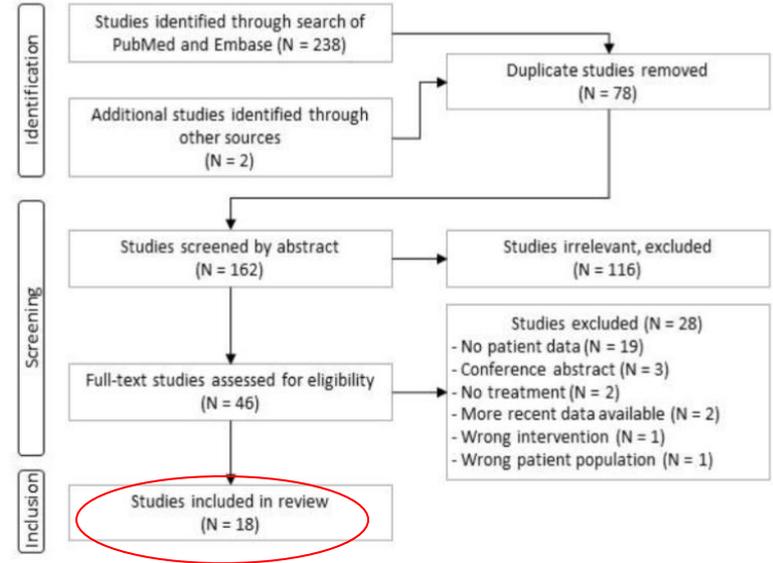
Shaded areas indicate 99% CIs. Solid vertical lines show the 50th percentile and dashed vertical lines the 99th percentile. CSO indicates those diagnosed after clinical symptom onset; NBS, those diagnosed via newborn screening.

Systematic Review

# Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening—A Systematic Review

Karolina Aragon-Gawinska <sup>1</sup>, Charlotte Mouraux <sup>2</sup> , Tamara Dangouloff <sup>2</sup> and Laurent Servais <sup>2,3,\*</sup> 

*Genes* **2023**, *14*, 1377. <https://doi.org/10.3390/genes14071377>



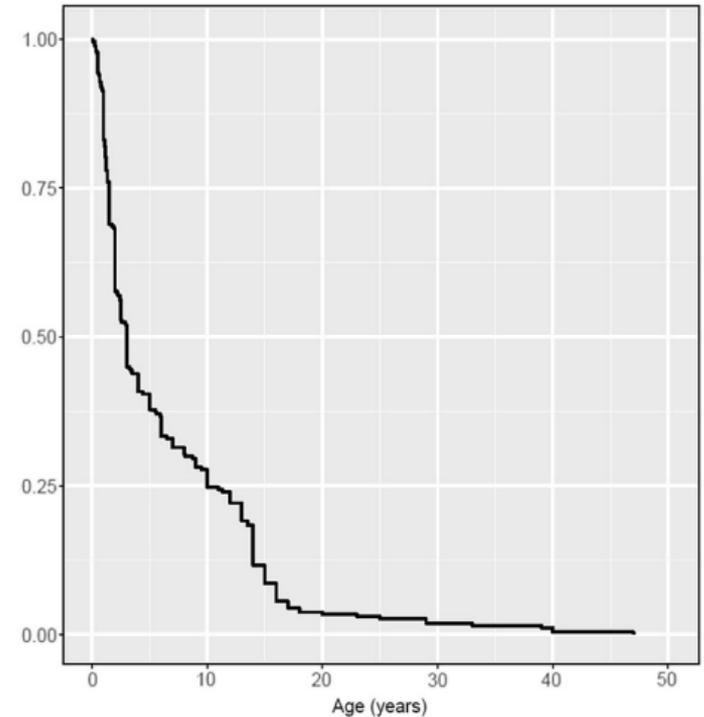


## 5qSMA: standardised retrospective natural history assessment in 268 patients with **four copies of SMN2**

Katharina Vill<sup>1,2</sup>  · Moritz Tacke<sup>1</sup> · Anna König<sup>1</sup> · Matthias Baumann<sup>3</sup> · Manuela Baumgartner<sup>4</sup> · Meike Steinbach<sup>5</sup> · Guenther Bernert<sup>6</sup> · Astrid Blaschek<sup>1</sup> · Marcus Deschauer<sup>7</sup> · Marina Flotats-Bastardas<sup>8</sup> · Johannes Friese<sup>9</sup> · Susanne Goldbach<sup>37</sup> · Martin Gross<sup>11</sup> · René Günther<sup>12</sup> · Andreas Hahn<sup>13</sup> · Tim Hagenacker<sup>14</sup> · Erwin Hauser<sup>15</sup> · Veronka Horber<sup>16</sup> · Sabine Illsinger<sup>17</sup> · Jessika Johannsen<sup>18</sup> · Christoph Kamm<sup>19</sup> · Jan C. Koch<sup>20</sup> · Heike Koelbel<sup>21</sup> · Cornelia Koehler<sup>22</sup> · Kirsten Kolzter<sup>23</sup> · Hanns Lochmüller<sup>24,25</sup> · Albert Ludolph<sup>26,53</sup> · Alexander Mensch<sup>27</sup> · Gerd Meyer zu Hoerste<sup>28</sup> · Monika Mueller<sup>29</sup> · Wolfgang Mueller-Felber<sup>1</sup> · Christoph Neuwirth<sup>30</sup> · Susanne Petri<sup>31</sup> · Kristina Probst-Schendzielorz<sup>32</sup> · Manuel Pühringer<sup>33</sup> · Robert Steinbach<sup>34</sup> · Ulrike Schara-Schmidt<sup>21</sup> · Mareike Schimmel<sup>35</sup> · Bertold Schrank<sup>36</sup> · Oliver Schwartz<sup>10</sup> · Kurt Schlachter<sup>38</sup> · Annette Schwerin-Nagel<sup>39</sup> · Gudrun Schreiber<sup>40</sup> · Martin Smitka<sup>41</sup> · Raffi Topakian<sup>42</sup> · Regina Trollmann<sup>43</sup> · Matthias Tuerk<sup>44,45</sup> · Manuela Theophil<sup>46</sup> · Christian Rauscher<sup>47</sup> · Mathias Vorgerd<sup>48</sup> · Maggie C. Walter<sup>49</sup> · Markus Weiler<sup>50</sup> · Claudia Weiss<sup>51</sup> · Ekkehard Wilichowski<sup>52</sup> · Claudia D. Wurster<sup>53</sup> · Gilbert Wunderlich<sup>54,55</sup> · Daniel Zeller<sup>56</sup> · Andreas Ziegler<sup>57</sup> · Janbernd Kirschner<sup>22</sup> · Astrid Pechmann<sup>22</sup> · SMARTCARE study group

Received: 30 October 2023 / Revised: 29 December 2023 / Accepted: 5 January 2024 / Published online: 27 February 2024  
© The Author(s) 2024

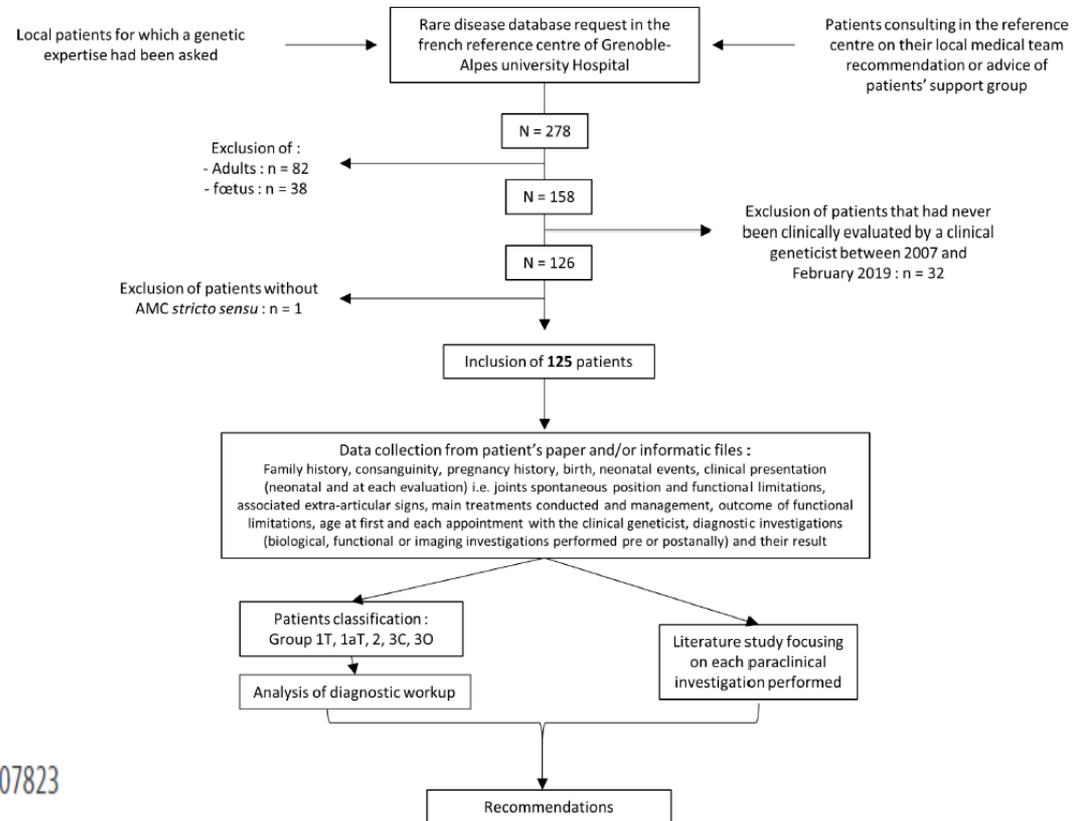
- **Alter des Symptombeginns:** Der mediane Beginn der Symptome liegt bei 3 Jahren. Bis zum 18. Lebensjahr sind fast 95% symptomatisch.
  - **Motorische Meilensteine:** 3% der Patienten erlernten nie das selbstständige Sitzen, 13% waren nie gehfähig und 33% der ambulanten Patienten verloren im Verlauf der Erkrankung die Gehfähigkeit.
- ⇒ **Überwachung asymptomatischer Träger:**  
engmaschiges Monitoring notwendig, falls nicht behandelt
- **Proaktive Behandlungsstrategie**, um motorische Neuronenschäden zu verhindern, da die SMN-Proteinproduktion in der frühen Lebensphase möglicherweise unzureichend ist.



**Fig. 1** Kaplan–Meier curve for age at disease onset: by the age of 18 years, approximately 95% of patients with four copies of *SMN2* was affected by the disease

# Diagnostic workup in children with arthrogyrosis: description of practices from a single reference centre, comparison with literature and suggestion of recommendations

Pauline Le Tanno <sup>1</sup>, Xenia Latypova,<sup>2</sup> John Rendu <sup>2</sup>, Julien Fauré,<sup>2</sup>  
Véronique Bourg,<sup>3</sup> Marjolaine Gauthier,<sup>4</sup> Gipsy Billy-Lopez,<sup>4</sup> Pierre-Simon Jouk,<sup>4</sup>  
Klaus Dieterich <sup>1</sup>



Le Tanno P, et al. *J Med Genet* 2023;**60**:13–24. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107823

## Group 1 - Amyoplasia congenita

### Typical (T)<sup>1</sup>

#### Major criteria :

- sporadic
- symmetric/bilateral
- contractures distribution and joint position :
- \* *upper limbs* : internal rotation of shoulders, extended elbows, pronation of the forearm, flexed wrist, adducted thumbs, camptodactyly
- \* *lower limbs* : severe equinovarus feet, no rocker bottom feet
- Muscular atrophy (shoulder girdle muscles when limbs involved)
- Normal cognitive function, no sign of CNS involvement

#### Minor criteria :

- Shortness of affected limbs
- Mild intra uterine growth retardation
- Spares the trunk
- Dimples overlying involved joint
- Lack of flexion creases on limbs, fingers, hands
- Nevus flammeus over craniofacial midline
- Gracile osteoporotic long bones

Diagnosis suggestive of Amyoplasia based on previous pattern of contractures, response to treatment, muscle

## Group 2 - Distal arthrogyrosis<sup>2</sup>

#### Strongly suggestive findings :

- AMC involving mainly extremities with varying involvement of upper limbs :
- \* *hands*: overriding fingers, camptodactyly, pseudocamptodactyly with hypoplasia of interphalangeal creases, ulnar deviation and/or wrist extension
- \* *feet*: talipes equinovarus, calcaneovalgus deformities, vertical talus and/or metatarsus varus
- conserved muscle mass
- normal cognitive function, no sign of CNS involvement
- key distinguishing features specific to each subgroup (see [Figure 4](#))

#### Other suggestive findings :

- familial cases with intrafamilial variability or incomplete penetrance and autosomal dominant transmission
- abnormal muscle tone

#### Type and Name

DA1 : Classic DA/digitotalar dysmorphism

DA2A: Freeman-Sheldon syndrome

DA2B: Sheldon-Hall syndrome

DA3 : Gordon syndrome

DA4 : DA with severe scoliosis

DA5 : DA with ophthalmoplegia, ptosis and retinal involvement

DA6 : DA with sensorineural hearing loss and microcephaly

DA7 : Trismus-pseudocamptodactyly/Hecht syndrome

DA8 : Autosomal dominant multiple pterygium syndrome

DA9 : CCA/Beals syndrome

DA10 : with congenital plantar flexion contractures

#### Genes

*TNNI2, TNNT3, TPM2, MYH3, MYBPC1, MYLPP*

*MYH3*

*TNNI2, TNNT3, TPM2, MYH3*

*PIEZO2*

Uk

*PIEZO2, ECEL1*

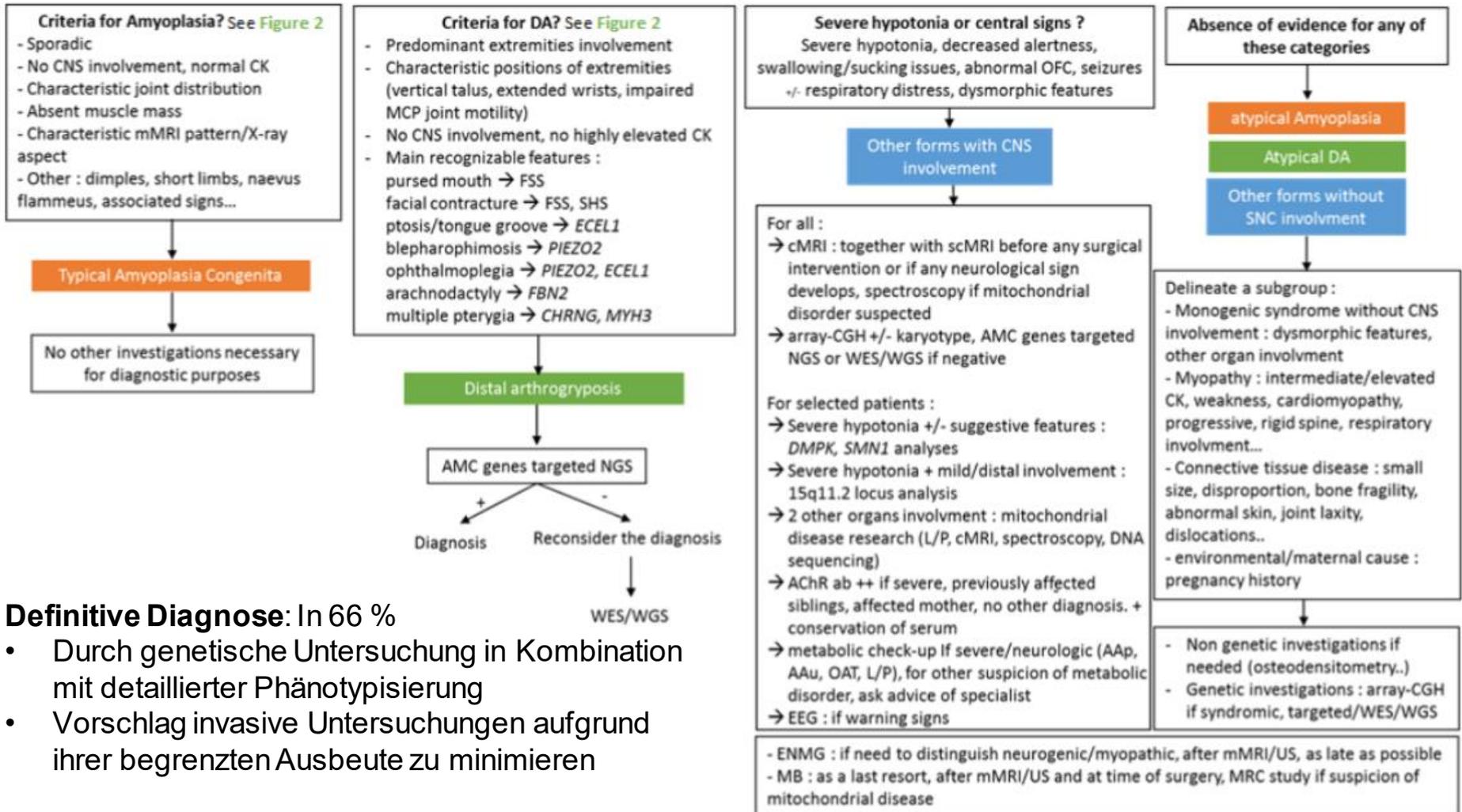
Uk

*MYH8*

*MYH3*

*FBN2*

*MYH2*



**Definitive Diagnose:** In 66 %

- Durch genetische Untersuchung in Kombination mit detaillierter Phänotypisierung
- Vorschlag invasive Untersuchungen aufgrund ihrer begrenzten Ausbeute zu minimieren



# AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial

Received: 22 March 2024

Accepted: 17 September 2024

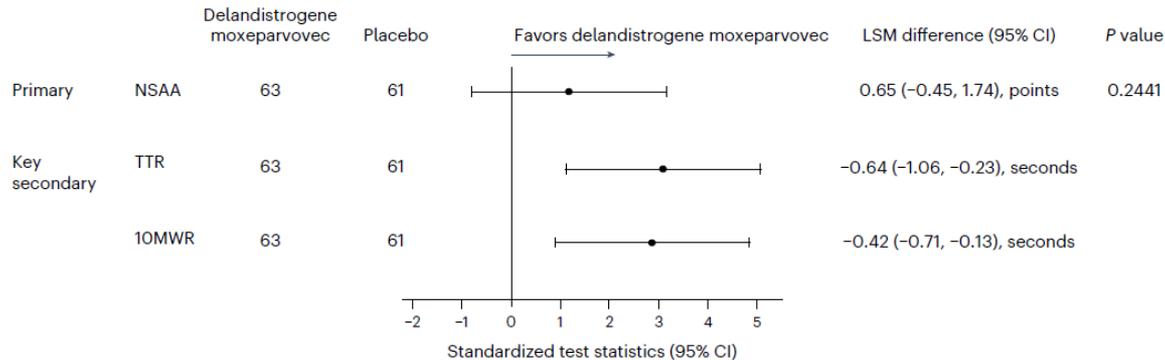
Published online: 09 October 2024

Jerry R. Mendell<sup>1,2,17,18</sup>✉, Francesco Muntoni<sup>3,18</sup>, Craig M. McDonald<sup>4</sup>, Eugenio M. Mercuri<sup>5</sup>, Emma Ciafaloni<sup>6</sup>, Hirofumi Komaki<sup>7</sup>, Carmen Leon-Astudillo<sup>8</sup>, Andrés Nascimento<sup>9</sup>, Crystal Proud<sup>10</sup>, Ulrike Schara-Schmidt<sup>11</sup>, Aravindhan Veerapandiyam<sup>12</sup>, Craig M. Zaidman<sup>13</sup>, Maitea Guridi<sup>14</sup>, Alexander P. Murphy<sup>15</sup>, Carol Reid<sup>15</sup>, Christoph Wandel<sup>14</sup>, Damon R. Asher<sup>16</sup>, Eddie Darton<sup>16</sup>, Stefanie Mason<sup>16</sup>, Rachael A. Potter<sup>16</sup>, Teji Singh<sup>16</sup>, Wenfei Zhang<sup>16</sup>, Paulo Fontoura<sup>14</sup>, Jacob S. Elkins<sup>16</sup> & Louise R. Rodino-Klapac<sup>16</sup>

## Phase 3 Studie, Delandistrogene moxeparovec placebokontrolliert

125 DMD Patienten  $\geq 4$  bis  $< 8$  Jahren

Primärer Endpunkt: Veränderung des NSAA-Scores (North Star Ambulatory Assessment) nach 52 Wochen: Statistisch nicht signifikant ( $p = 0.2441$ )



Keine neuen Sicherheitsbedenken; keine lebensbedrohlichen Ereignisse oder Todesfälle gemeldet

Langzeitdaten erwartet

REVIEW

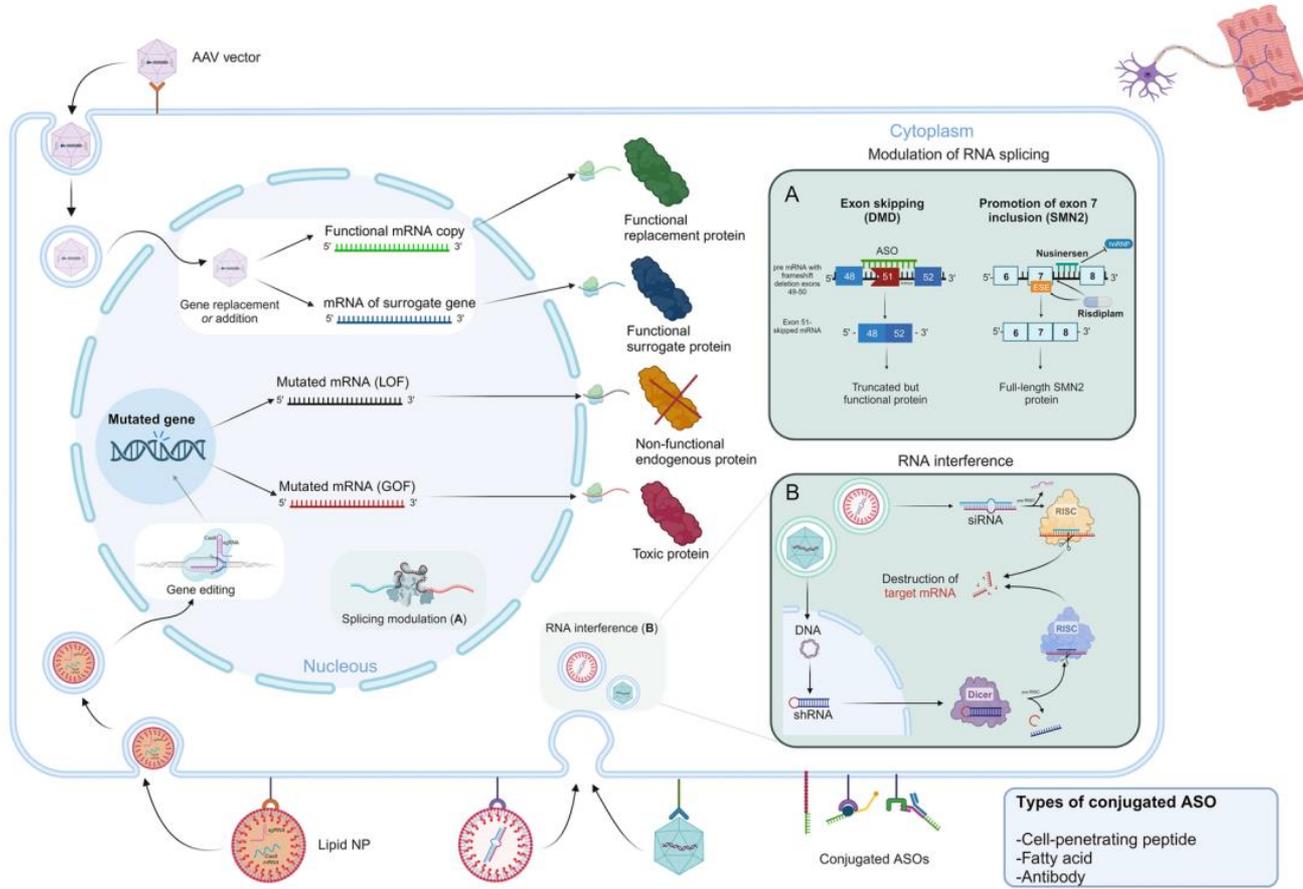
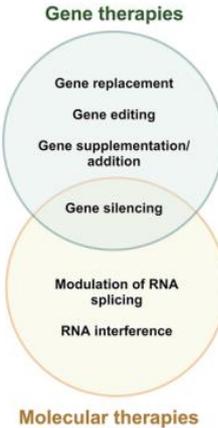
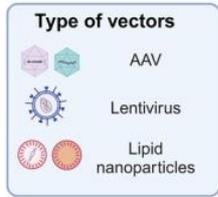


# Molecular mechanisms and therapeutic strategies for neuromuscular diseases

Alberto Andrea Zambon<sup>1,2,3</sup> · Yuri Matteo Falzone<sup>1,2</sup> · Alessandra Bolino<sup>1,3</sup> · Stefano Carlo Previtali<sup>1,2</sup> 

Received: 2 January 2024 / Revised: 14 March 2024 / Accepted: 7 April 2024 / Published online: 28 April 2024

© The Author(s) 2024, corrected publication 2024



# LAMA2 assoziierte Muskeldystrophie

Merosin deficient congenital muscular dystrophy type 1A:  
An international workshop on the road to therapy 15-17 November 2019,  
Maastricht, the Netherlands

Hubert J.M. Smeets<sup>a,\*</sup>, Bram Verbrugge<sup>b</sup>, Pierre Springuel<sup>c</sup>, Nicol C. Voermans<sup>d</sup>,  
MDC1A Workshop Group<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Toxicogenomics, Research Schools GROW and MHeNS, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

<sup>b</sup>MDC1A Foundation "Voor Sara", Dordrecht, The Netherlands

<sup>c</sup>Maastricht University, The Netherlands

<sup>d</sup>Department of Neurology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Received 29 March 2021; accepted 16 April 2021

Neuromuscular Disorders 36 (2024) 16–22

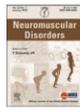


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Neuromuscular Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/nmd](http://www.elsevier.com/locate/nmd)



European Joint Programme on Rare Diseases workshop:  
LAMA2-muscular dystrophy: paving the road to therapy  
March 17–19, 2023, Barcelona, Spain

Hubert Smeets<sup>a,\*</sup>, Bram Verbrugge<sup>b</sup>, Xavier Bulbena<sup>c</sup>, Liliya Hristova<sup>d</sup>, Julia Vogt<sup>d</sup>,  
Isabelle van Beckhoven<sup>d</sup>, on behalf of all participants<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Toxicogenomics, Research Institutes MHeNS and GROW, Maastricht University, UNS-40 Maastricht 6229ER, the Netherlands

<sup>b</sup>LAMA2-MD Foundation "Voor Sara", Dordrecht, the Netherlands

<sup>c</sup>LAMA2-MD Foundation, ImpulsIT, Barcelona, Spain

<sup>d</sup>Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

Datei Bearbeiten Format Ansicht Hilfe

1: Foley AR, Yun P, Leach ME, Neuhaus SB, Averion GV, Hu Y, Hayes LH, Donkervoort S, Jain MS, Waite M, Parks R, Bharucha-Goebel DX, Mayer OH, Zou Y, Fink M, DeCoster J, Mendoza C, Arévalo C, Hausmann R, Petraki D, Cheung K, Bönnemann CG. Phase 1 Open-Label Study of Omigapil in Patients with LAMA2- or COL6-Related Dystrophy. *Neurol Genet.* 2024 May 29;10(3):e200148. doi: 10.1212/NXG.000000000200148. PMID: 38915423; PMCID: PMC11139016.

2: Nmer S, Ameli A, Trhanint S, Chaouki S, Bouguenouch L, Ouldim K. Exploring Splice-Site Mutations in LAMA2-Related Muscular Dystrophies: A Comprehensive Analysis of Genotypic and Phenotypic Patterns. *Cureus.* 2024 Jun 3;16(6):e61599. doi: 10.7759/cureus.61599. PMID: 38962616; PMCID: PMC11221619.

3: Chawla T, Nashi S, Baskar D, Polavarapu K, Vengalil S, Bardhan M, Preethish-Kumar V, Sukrutha R, Unnikrishnan G, Huddar A, Padmanabha H, Anjanappa RM, Bevinahalli N, Nittur V, Rajanna M, Arunachal Udipi G, Malini A. Phenotype-genotype spectrum of a cohort of congenital muscular dystrophies: a single-centre experience from India. *Neurogenetics.* 2024 Aug 5. doi: 10.1007/s10048-024-00776-6. Epub ahead of print. PMID: 39103709.

4: Camelo CG, Artlheiro MC, Fernandes TR, Moreno CAM, Fonseca ATQSM, Reed UC, Zanoteli E. Cross-sectional survey study of the natural history of LAMA2-related dystrophy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024 Oct;245:108467. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108467. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39126899.

5: Bouman K, van den Heuvel FMA, Evertz R, Boesaard E, Groothuis JT, van Engelen BGM, Nijveldt R, Erasmus CE, Udink Ten Cate FEA, Voermans NC. Cardiac Involvement in LAMA2-Related Muscular Dystrophy and SELENON-Related Congenital Myopathy: A Case Series. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(5):919-934. doi: 10.3233/JND-230190. PMID: 39177608; PMCID: PMC11380286.

6: Hinkley L, Orbach R, Park J, Alvarez R, Dziejczapolski G, Bönnemann CG, Foley AR. An International Retrospective Early Natural History Study of LAMA2-Related Dystrophies. *J Neuromuscul Dis.* 2024 Aug 22. doi: 10.3233/JND-240048. Epub ahead of print. PMID: 39177609.

7: Enzmann C, Steiner L, Pospieszny K, Zweier C, Plattner K, Baumann D, Henzi B, Galiart E, Fink M, Jacquier D, Stettner GM, Ripellino P, Fluss J, Klein A; Swiss-Reg-NMD Group. A Multicenter Cross-Sectional Study of the Swiss Cohort of LAMA2-Related Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(5):1021-1033. doi: 10.3233/JND-240023. PMID: 39213089; PMCID: PMC11380305.

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



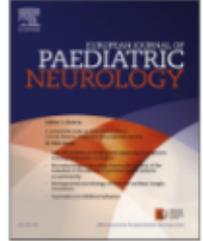


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## European Journal of Paediatric Neurology

journal homepage: [www.journals.elsevier.com/european-journal-of-paediatric-neurology](http://www.journals.elsevier.com/european-journal-of-paediatric-neurology)



Original article

### 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy

Janbernd Kirschner<sup>a,\*</sup>, Günther Bernert<sup>b</sup>, Nina Butoianu<sup>c</sup>, Liesbeth De Waele<sup>d</sup>,  
Aviva Fattal-Valevski<sup>e</sup>, Jana Haberlova<sup>f</sup>, Teresa Moreno<sup>g</sup>, Andrea Klein<sup>h</sup>,  
Anna Kostera-Pruszczyk<sup>i</sup>, Eugenio Mercuri<sup>j</sup>, Susana Quijano-Roy<sup>k</sup>, Thomas Sejersen<sup>l,m</sup>,  
Eduardo F. Tizzano<sup>n</sup>, W Ludo van der Pol<sup>o</sup>, Sean Wallace<sup>p</sup>, Dimitrios Zafeiriou<sup>q</sup>,  
Andreas Ziegler<sup>r</sup>, Francesco Muntoni<sup>s,1</sup>, Laurent Servais<sup>t,u,1</sup>



- Im Vergleich zum Konsensus von 2020:
- **Betonung des Neugeborenen Screenings:** Die neue Konsens-Erklärung fordert ausdrücklich die Aufnahme von SMA in Neugeborenen Screening-Programme in Ländern, in denen mindestens eine krankheitsmodifizierende Behandlung verfügbar ist.
- **Dringlichkeit bei der Behandlungsinitiierung:** Die Empfehlung für den Zeitraum zwischen Diagnose und Behandlungsbeginn wurde von 14 Tage auf «any delay in initiating treatment should be avoided» geändert.
- **Datensammlung und Überwachung:** Der neue Konsens betont die Wichtigkeit der systematischen Erfassung von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit. Es wird gefordert, dass Behandlungszentren über ausreichende Ressourcen für die langfristige Überwachung verfügen.
- **Alters/Gewichtseinschränkung wurde weggelassen:** Hinweis auf höheres Risiko für Nebenwirkungen und die Notwendigkeit einer langdauernden Steroid Therapie bei höherem Alter und Gewicht.
- **Kombinationstherapien werden aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen.**

ORIGINAL ARTICLE

## Determining minimal clinically important differences in the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for untreated spinal muscular atrophy patients: An international study

Giorgia Coratti<sup>1,2</sup>  | Francesca Bovis<sup>3</sup> | Maria Carmela Pera<sup>1,2</sup> | Mariacristina Scoto<sup>4</sup> |  
Jacqueline Montes<sup>5</sup> | Amy Pasternak<sup>6</sup> | Anna Mayhew<sup>7</sup> | Robert Muni-Lofra<sup>7</sup> |  
Tina Duong<sup>8</sup> | Annemarie Rohwer<sup>4</sup> | Sally Dunaway Young<sup>8</sup> | Matthew Civitello<sup>9</sup> |  
Francesca Salmin<sup>10</sup> | Irene Mizzoni<sup>11</sup> | Simone Morando<sup>12</sup> | Marika Pane<sup>1,2</sup> |  
Emilio Albamonte<sup>10</sup> | Adele D'Amico<sup>11</sup> | Noemi Brolatti<sup>12</sup> | Maria Sframeli<sup>13</sup> |  
Chiara Marini-Bettolo<sup>7</sup> | Valeria Ada Sansone<sup>10,14</sup> | Claudio Bruno<sup>12</sup> | Sonia Messina<sup>13</sup> |  
Enrico Bertini<sup>11</sup> | Giovanni Baranello<sup>4,15</sup> | John Day<sup>8</sup> | Basil T. Darras<sup>6</sup> |  
Darryl C. De Vivo<sup>5</sup> | Michio Hirano<sup>5</sup> | Francesco Muntoni<sup>4,15</sup> | Richard Finkel<sup>9</sup> |  
Eugenio Mercuri<sup>1,2</sup> | on behalf of the ISMAC group

- **MCID-Werte** (minimal klinisch wichtiger Unterschied):
- Ziel: Referenzdaten für MCID und minimal nachweisbare Veränderung (MDC) für HFMSE mit verschiedenen Methoden in einer grossen Kohorte von SMA Patienten zu finden
  - **Für SMA Typ II:** Der MCID wurde durch die ROC-Analyse auf einen optimalen Cutoff von -2 Punkten festgelegt.
  - **Für SMA Typ III:** Der MCID wurde auf -4 Punkte festgelegt.
- **Heterogenität:** Die Ergebnisse betonen, dass die Interpretation eines einzelnen MCID-Wertes in heterogenen Kohorten wie Typ II und III SMA mit Vorsicht erfolgen sollte.
- **Einfluss neuer Therapien:** Angesichts der veränderten Krankheitsprogression durch neue Behandlungen wird die Notwendigkeit neuer MCID- und MDC-Werte zur Reflexion der aktuellen Krankheitsverläufe hervorgehoben.

---

# Efficacy and safety of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy in the D-A-CH-region: a population-based observational study



Claudia Weiß,<sup>a,b,ab,ad</sup> Lena-Luise Becker,<sup>a,b,c,ab,ac,ad</sup> Johannes Friese,<sup>b,ab</sup> Astrid Blaschek,<sup>c,ac</sup> Andreas Hahn,<sup>d</sup> Sabine Illsinger,<sup>e</sup> Oliver Schwartz,<sup>f</sup> Günther Bernert,<sup>g</sup> Maja von der Hagen,<sup>h</sup> Ralf A. Husain,<sup>i</sup> Klaus Goldhahn,<sup>j</sup> Janbernd Kirschner,<sup>k</sup> Astrid Pechmann,<sup>k</sup> Marina Flotats-Bastardas,<sup>l</sup> Gudrun Schreiber,<sup>m</sup> Ulrike Schara,<sup>n</sup> Barbara Plecko,<sup>o</sup> Regina Trollmann,<sup>p</sup> Veronka Horber,<sup>q</sup> Ekkehard Wilichowski,<sup>r</sup> Matthias Baumann,<sup>s</sup> Andrea Klein,<sup>t</sup> Astrid Eisenkölbl,<sup>u</sup> Cornelia Köhler,<sup>v</sup> Georg M. Stettner,<sup>w</sup> Sebahattin Cirak,<sup>x</sup> Oswald Hasselmann,<sup>y</sup> Angela M. Kaindl,<sup>a,b,c,ab,ac</sup> Sven F. Garbade,<sup>z</sup> Jessika Johannsen,<sup>aa,ad</sup> and Andreas Ziegler,<sup>z,ad,\*</sup> SMartCARE and Swiss-Reg-NMD study group



Beweis der lebendigen D-A-CH Zusammenarbeit

The Lancet Regional  
Health - Europe  
2024;47: 101092

Published Online xxx  
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101092>

343 Patienten mit SMA , mittleres Alter bei GT 14 Monate (0-90)

79 (23 %) Patienten waren zum Zeitpunkt der Behandlung klinisch präsymptomatisch

172 (50 %) Patienten erhielten vor der GT SMN2-Spleiss-modifizierende Medikamente (Risdiplam: n = 16, Nusinersen: n = 154, beide: n = 2)

Die funktionelle motorische Verbesserung korrelierte mit dem Alter bei der GT, die besten motorischen Ergebnisse bei Patienten, die jünger als 6 Wochen waren, 3 SMN2-Kopien tragen und zum Zeitpunkt der Behandlung klinisch asymptomatisch waren

Die Wahrscheinlichkeit, beatmet oder ernährt werden zu müssen, stieg signifikant mit dem Alter zum Zeitpunkt des GT und blieb danach stabil

Eine Vorbehandlung hatte keinen Einfluss auf die Krankheitsverläufe

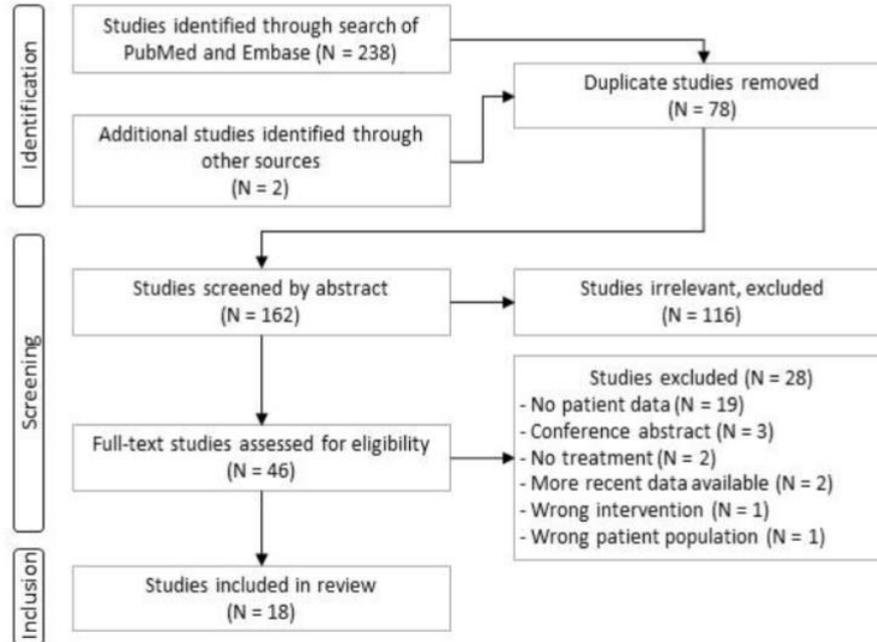
Leberbedingte unerwünschte Ereignisse traten bis zum Alter von 8 Monaten signifikant seltener auf

Systematic Review

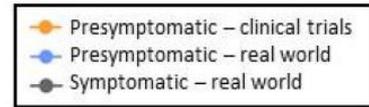
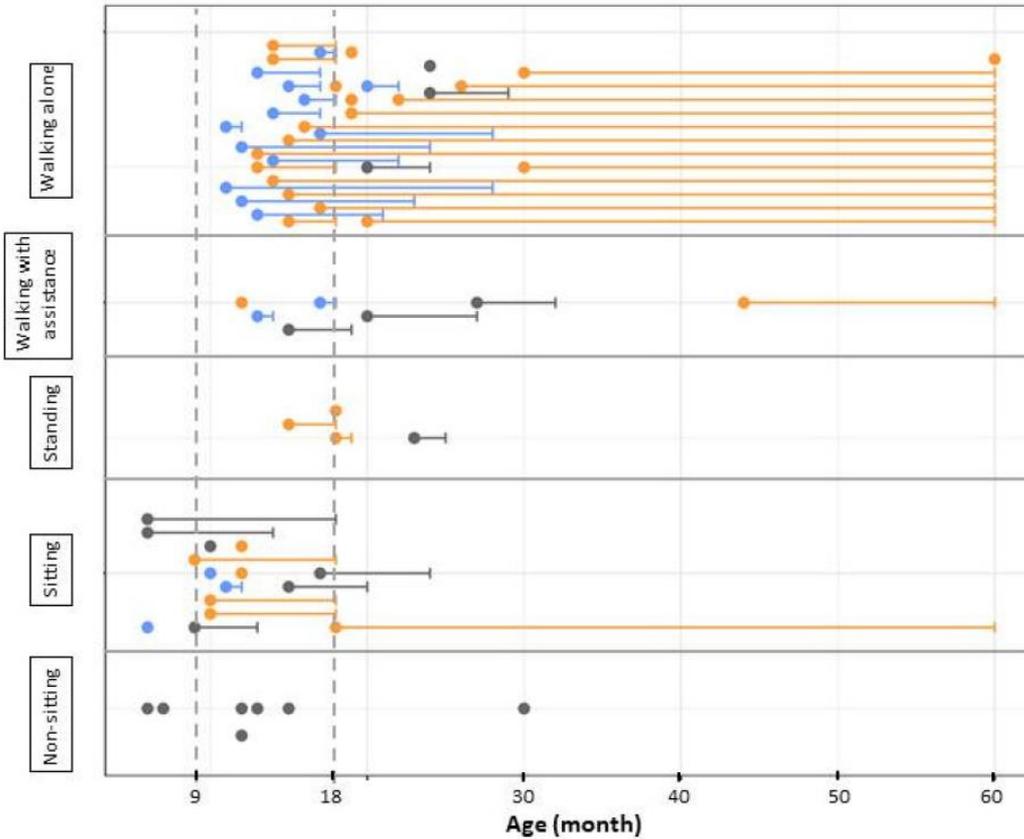
# Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening—A Systematic Review

Karolina Aragon-Gawinska <sup>1</sup>, Charlotte Mouraux <sup>2</sup>, Tamara Dangouloff <sup>2</sup> and Laurent Servais <sup>2,3,\*</sup>

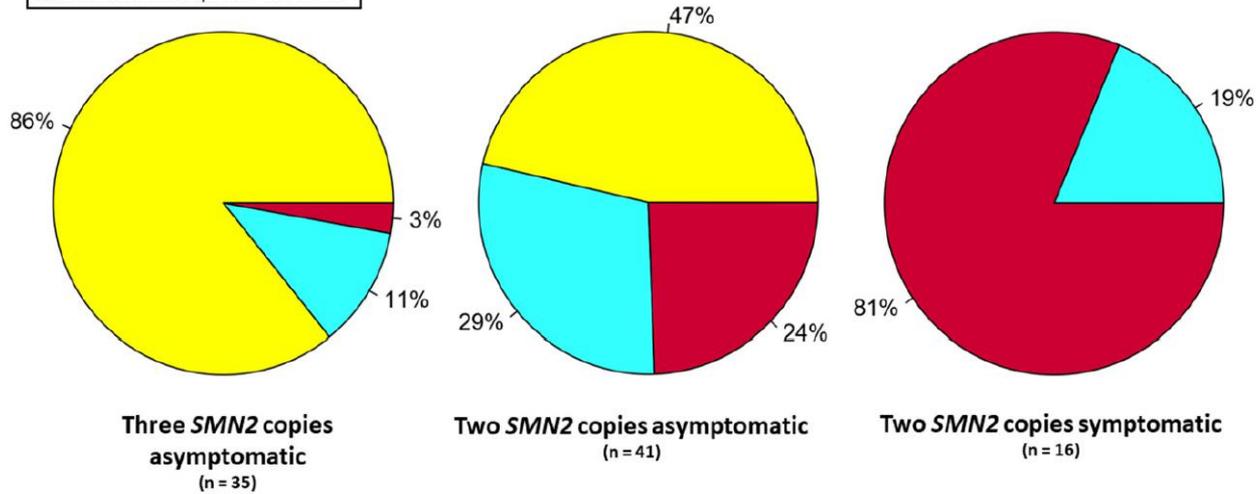
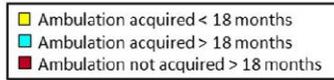
*Genes* **2023**, *14*, 1377. <https://doi.org/10.3390/genes14071377>



Motor Milestones



>1 Jahr follow up  
Pat in den Studien  
tendentiell besser



### 2 Kopien von SMN2

Symptomatische Behandlung: <20% erreichen Gehfähigkeit  
 Prä-symptomatische Behandlung: >70% erreichen Gehfähigkeit  
 12% NNIV, 8% Ernährungsunterstützung

(Natürlicher Verlauf: 50% starben im Alter von 10 M)

### 3 oder mehr Kopien von SMN2

Symptomatische Behandlung: Verbesserung der motorischen Funktion  
 Prä-symptomatische Behandlung: >90% normale motorische Entwicklung,  
 keine Unterstützung bei der Atmung oder Ernährung

(Natürlicher Verlauf: 34% walker)



# Congenital myasthenic syndromes: increasingly complex

---

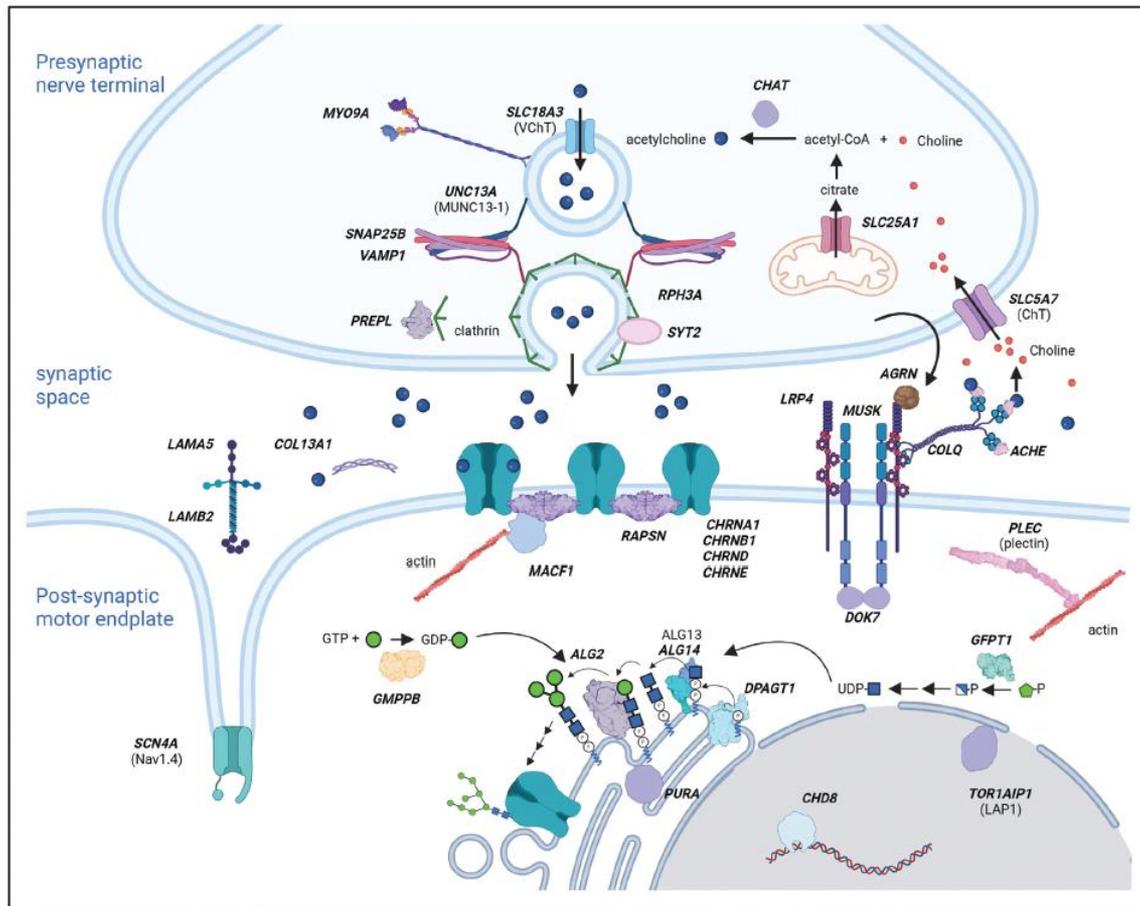
*Sithara Ramdas<sup>a,b</sup>, David Beeson<sup>c</sup> and Yin Yao Dong<sup>c</sup>*

---

**Curr Opin Neurol** 2024, 37:493–501

DOI:10.1097/WCO.0000000000001300

- v.a. neue präsynaptische Formen
- Multisystem Erkrankungen mit neuromuskulärem Uebertragungsdefekt nur als Teilproblem



**FIGURE 1.** Schematic diagram of how the different congenital myasthenia syndromes-associated gene products are involved in neuromuscular junction biology, based on our current understanding. Gene names are in bold italicised capitals. Where the protein names are different to the gene names, they are in brackets beneath the gene name.

**Table 1.** Summary of congenital myasthenia syndrome genes

Presynaptic	
Defects in acetylcholine synthesis and recycling	<i>CHAT, SLC5A7, SLC18A3, PREPL</i>
Vesicular exocytosis	<i>SYT2, SNAP25B, VAMP1, MUNC13-1, RPH3A</i>
Axonal transport	<i>MYO9</i>
Synaptic	
Endplate AChR deficiency	<i>COLQ</i>
Defects in collagen	<i>COL13A1</i>
Defect in laminin	<i>LAMA5, LAMB2</i>
Postsynaptic	
Primary AChR deficiency	<i>CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE</i>
AChR kinetics defects (with or without deficiency): Fast channel syndrome and Slow channel syndrome	<i>CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE</i> <i>CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE</i>
Escobar	<i>CHRNA</i>
Sodium channel dysfunction	<i>SCN4A</i>
AChR-clustering defects	<i>AGRN</i>
Agrin	<i>RAPSN</i>
Agrin	<i>DOK7</i>
Agrin	<i>LRP4</i>
Agrin	<i>MUSK</i>
Agrin	<i>CHRND</i>
Defects in glycosylation	<i>ALG2, ALG14, DPAGT1, GFPT1, GMPPB</i>
Defects in cytoskeleton	<i>PLEC</i>
Defects in mitochondrial function	<i>SLC25A1</i>
Defects in translational regulation	<i>PURA</i>
Defects in nuclear structure	<i>TOR1AIP1</i>
Transcription regulation	<i>CHD8</i>
Defects in nAChR anchoring to cytoskeleton	<i>MACF1</i>

AChR, acetylcholine receptor.