

Diplomarbeit

**Monozentrische Erfahrung bei PatientInnen mit
Spinaler Muskelatrophie unter Behandlung mit
Antisense-Oligonukleotiden**

eingereicht von

Michael Gräßl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Barbara Plecko

und

OA Dr.ⁱⁿ med.univ. Ursula Gruber-Sedlmayr

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.08.2022

Michael Gräßl eh.

Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei meiner Betreuerin Univ.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Barbara Plecko für die großartige Unterstützung, Ihre Zeit, Ihre Geduld und Ihr Verständnis bedanken. Sie war immer bereit, meine Fragen zu beantworten und mir konstruktive Verbesserungsvorschläge zu geben, wenn ich Hilfe brauchte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin OÄ Dr.ⁱⁿ Gruber-Sedlmayr bedanken, mit der die Zusammenarbeit schon während meiner Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Grazer Neuropädiatrie hervorragend funktionierte. Obwohl sie mittlerweile in Pension ist, konnte ich mir immer Feedback zu meiner Arbeit von ihr holen.

Mein Dank gilt auch dem gesamten Team der Grazer Neuropädiatrie, insbesondere an OÄ Dr.ⁱⁿ Anette Schwerin-Nagel, die aktuell alle Grazer SMA-PatientInnen betreut und stets bereit war, mir bei Problemen weiterzuhelfen. Ein großes Danke geht auch an die Physiotherapeutinnen, Frau Arvay und Frau Lindenmann, ohne deren Erhebung der physiotherapeutischen Scores die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich möchte ich mich noch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mir nicht nur während des Schreibprozesses, sondern auch während des gesamten Studiums immer unterstützend zur Seite standen. Besonders meiner Mutter Monika gilt hier meine Dankbarkeit, die mir vor allem beim Korrekturlesen sehr weiterhalf.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Die Spinale Muskelatrophie.....	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Molekulare Genetik	2
1.3.1 Das SMN-Protein	3
1.4 Die Erstbeschreibung von Guido Werdnig.....	3
1.5 SMA-Klassifikation	5
1.6 Beschreibung des natürlichen Verlaufs	6
1.6.1 SMA-Typ 0.....	6
1.6.2 SMA-Typ I – Werdnig-Hoffmann.....	7
1.6.3 SMA-Typ II – Intermediäre SMA	8
1.6.4 SMA-Typ III – Kugelberg-Welander	8
1.6.5 SMA-Typ IV – Adulte SMA	9
1.6.6 Genotyp-Phänotyp Korrelation	9
1.7 Therapie	12
1.7.1 Nusinersen – Wirkungsweise	12
1.7.2 Gentherapie – Onasemnogen-Abeparvovec	15
1.7.3 Small Molecules – Risdiplam.....	15

1.7.4	Finanzierung der medikamentösen Therapieoptionen in Österreich.....	16
1.7.5	Supportive Therapie	16
1.8	Neugeborenen-Screening auf SMA in Österreich	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Zielsetzung.....	19
2.2	Studiendesign.....	19
2.3	PatientInnen	19
2.4	Datenerhebung mit Scores	20
2.4.1	Basisinformationen.....	20
2.4.2	Verlaufsbogen.....	20
2.4.3	Chop Intend (Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders).....	21
2.4.4	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE).....	22
2.4.5	RULM (Revised Upper Limb Module).....	23
2.4.6	6-MWT (6-Minute Walk Test, 6-Minuten-Gehtest).....	23
3	Resultate	25
3.1	Aufstellung der PatientInnendaten.....	25
3.2	PatientInnendaten im Detail.....	26
3.2.1	PatientIn A.....	26
3.2.2	PatientIn B	27
3.2.3	PatientIn C	28
3.2.4	PatientIn D.....	30
3.2.5	PatientIn E	31
3.2.6	PatientIn F	32
3.2.7	PatientIn G.....	33
3.2.8	PatientIn H.....	35
3.3	Interindividuelle Vergleiche	37
3.3.1	Veränderungen im Chop Intend	37

3.3.2	Veränderungen im HFMSE.....	38
3.3.3	Veränderungen im RULM.....	39
4	Diskussion	41
4.1	Limitationen.....	44
4.2	Ausblick.....	44
5	Literaturverzeichnis.....	46
	Anhang A: Erstvotum.....	56
	Anhang B: Erstes Folgevotum.....	58
	Anhang C: Zweites Folgevotum.....	60
	Anhang D: Chop Intend.....	62
	Anhang E: HFMSE.....	65
	Anhang F: RULM.....	68

Abkürzungen und deren Erklärung

6-MWT	6-Minute Walk Test
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ASO	Antisense-Oligonukleotid
Chop Intend	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
GMFM	Gross Motor Function measure
HFMS	Hammersmith Functional Motor Scale
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
ICC	Interclass Correlation Coefficient
ITC	Indirect Treatment Comparison
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparisons
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
RNA	Ribonukleinsäure
RNAse	Ribonuklease
RSV	Respiratorisches-Synzytial-Virus
RULM	Revised Upper Limb Module
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival Motor Neuron
ULM	Upper Limb Module

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Produktion des SMN Proteins, übernommen von M. Farrer et al, 2016 (8) ...	2
Abbildung 2: Guido Werdnig (11)	3
Abbildung 3: SMA-Typ I: übernommen von Oskoui et al., 2017 (18).....	7
Abbildung 4: Verteilung der verschiedenen SMA-Typen nach SMN2-Kopienzahl, übernommen von Calucho et al., 2018 (17)	11
Abbildung 5: Veränderungen im Chop Intend	37
Abbildung 6: Veränderungen im HFMSE.....	38
Abbildung 7: Veränderungen im RULM Score	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Spinalen Muskelatrophie, übernommen und adaptiert von Darras BT, 2015, Nelsons Textbook of pediatrics volume 2, S. 3311 (6)	6
Tabelle 2: SMA-Typ und SMN2-Kopienzahl, übernommen und adaptiert von Calucho et al., 2018 (17).....	10
Tabelle 3: Das PatientInnenkollektiv	25
Tabelle 4: PatientIn A: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores.....	26
Tabelle 5: PatientIn B: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores.....	27
Tabelle 6: PatientIn C: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores.....	29
Tabelle 7 PatientIn D: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores.....	30
Tabelle 8: PatientIn E: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores	31
Tabelle 9: PatientIn F: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores	32
Tabelle 10: PatientIn G: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores.....	34
Tabelle 11: PatientIn H: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores.....	36

Zusammenfassung

Einleitung: Die SMA ist eine neurogenerative, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die zur progressiven Degeneration der Vorderhornzellen des Rückenmarks führt. Der Grund für die Entstehung der Krankheit ist eine biallelische Mutation des Exon 7 des SMN1-Gens, das für die Produktion des lebensnotwendigen SMN-Proteins zuständig ist. Der Mensch besitzt auch ein SMN2-Gen, welches allerdings nur 10% intaktes SMN-Protein produziert, was den Bedarf nicht abdeckt. Die unterschiedliche Kopienzahl dieses Gens prägt den klinischen Phänotyp.

Mittlerweile sind drei medikamentöse Therapien für die Behandlung der SMA zugelassen. Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit den Erfahrungen des Grazer Zentrums mit dem ersten zugelassenen Wirkstoff, dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen.

Material und Methoden: Es gilt herauszufinden, welche Unterschiede im Verlauf bei einzelnen SMA-PatientInnen mit bzw. ohne Therapie mit Nusinersen auftreten. Bestätigt sich die Annahme, dass Nusinersen besser wirksam ist, je mehr SMN2-Kopien vorhanden sind? Des Weiteren soll unter anderem mittels Literaturrecherche herausgefunden werden, wie sich die unterschiedlichen Genotypen auf den Phänotyp auswirken.

Im Rahmen einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie werden routinemäßig erfasste Daten strukturiert ausgewertet und verglichen. Dazu gehören Basisdaten, Verlaufsdaten und physiotherapeutische Scores. Es werden intra- und interindividuelle Vergleiche durchgeführt, um herauszufinden, wie sich die Therapie mit Nusinersen auf das heterogene PatientInnenkollektiv auswirkt.

Resultate: Für die Kohorte der nicht-therapierten SMA-PatientInnen konnten keine PatientInnen akquiriert werden. Acht Personen konnten in die Kohorte der therapierten PatientInnen eingeschlossen werden. Alle PatientInnen zeigten während der Therapie mit Nusinersen positive Veränderungen in mindestens einem physiotherapeutischen Score. Diese variieren sehr stark und hängen vor allem von der Zeitspanne zwischen Symptomstart und Therapiebeginn ab.

Die durchschnittliche Veränderung im Chop Intend beträgt 13,9 Punkte. Der HFMSE verbesserte sich im Schnitt um 13,2 Punkte. Im RULM konnten sich die PatientInnen im Schnitt um 8 Punkte steigern.

Die Frage, ob Nusinersen umso besser wirkt, je mehr SMN2-Kopien vorhanden sind, konnte aufgrund der kleinen Kohorte sowie unterschiedlichem Alter bei Symptombeginn nicht geklärt werden.

Conclusio: Die Daten sind aufgrund der geringen PatientInnenanzahl wie zu erwarten nicht statistisch auswertbar. Dennoch zeigen die präsentierten Daten, dass alle eingeschlossen PatientInnen von der Therapie mit Nusinersen profitieren. Die erhobenen Daten zeigen ähnliche Trends wie vorhandene Real-World-Daten und können für größer angelegte Folgestudien herangezogen werden.

Abstract

Introduction: SMA is a neurodegenerative, autosomal recessive disorder leading to a progressive degeneration of the anterior horn cells of the spinal cord. The underlying cause is a mutation of Exon 7 of the SMN1 gene, which is responsible for the production of the vital SMN protein.

Humans possess an SMN2 gene, which produces only 10% of intact SMN protein, which does not cover the demand. This SMN2 gene may be present in different copy numbers, which defines the clinical form of SMA.

This thesis deals with the Graz centre's experience with the first approved active substance, the antisense oligonucleotide Nusinersen.

Methods: It is essential to assess the differences in the course of individual SMA patients treated with Nusinersen compared to patients without treatment. Does the effect of Nusinersen correlate with the number of SMN2 copies? Furthermore the effects of different genotypes on the phenotype should be determined.

In this non-interventional observational study, routinely collected data are evaluated and compared systematically including baseline data, follow-up data and physiotherapy scores. Intra- and interindividual comparisons are made to determine how the therapy with Nusinersen affects the heterogeneous patient population.

Results: No patients could be recruited for the cohort of non-treated SMA patients. Within the cohort of treated patients eight are included in this study. All these treated patients showed positive changes in at least one standardized physiotherapy score. The changes vary greatly and depend mainly on the time span between the onset of symptoms and initiation of therapy.

On average the Chop Intend score improved by 13,9 points, the HFMSE score by 13,2 points and the RULM score by 8 points.

The impact of the SMN2 copies on the therapy with Nusinersen could not be clarified due to the small study cohort, heterogeneity in patient age and duration of disease.

Conclusion: As expected, the data cannot be statistically analyzed due to the small number of patients. Nevertheless, the presented data show that all included patients benefit from the therapy with Nusinersen, even those with longstanding symptoms. The collected data show similar trends as existing real-world-data and can be used for larger follow-up studies.

1 Einleitung

Bis vor kurzem zählte die progressive neurodegenerative Erkrankung Spinale Muskelatrophie (SMA) noch zu den unheilbaren Erkrankungen. Die Therapie beinhaltete ausschließlich supportive Maßnahmen, die Krankheit endete im klassischen Verlauf bereits im Kindesalter tödlich.

Diese triste Prognose änderte sich 2017 mit der Zulassung von Nusinersen, der ersten medikamentösen Therapie zur Behandlung der SMA durch die Europäische Arzneimittelbehörde (1). Mittlerweile wurden zwei weitere Therapieoptionen zugelassen (2,3). Dadurch wurde die SMA zu einer behandelbaren Krankheit mit erstaunlichen Therapieerfolgen. Die SMA erhielt in den letzten Jahren große mediale Aufmerksamkeit, auch aufgrund der immensen Kosten, die mit der Therapie einhergehen.

Am Univ. Klinikum Graz profitieren bereits einige betroffene Kinder und Jugendliche von den neuen zugelassenen Medikamenten. Die vorliegende Diplomarbeit beschreibt die ersten Erfahrungen und Therapieerfolge mit Nusinersen innerhalb einer Kohorte von PatientInnen an der Grazer Uniklinik, die an Spinaler Muskelatrophie leiden. Des Weiteren wird erörtert, welche Faktoren den klinischen Phänotyp bestimmen, bzw. wie sich die unterschiedlichen genetischen Variationen auf den Phänotyp auswirken.

Die Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der 5q-assozierten Spinalen Muskelatrophie.

1.1 Die Spinale Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) beschreibt eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, die mit dem Verlust der motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks assoziiert sind. Die mit über 95% der Fälle häufigste Form ist die 5q-assozierte Spinale Muskelatrophie. Diese neurodegenerative, autosomal-rezessive Erkrankung geht mit biallelischen Mutationen oder dem Fehlen des 5q13-SMN1-Gens (Survival Motor Neuron) einher (4). Diese chronisch progrediente Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende, generalisierte Muskelschwäche und Muskelatrophie und betrifft anfangs überwiegend die proximalen Muskelgruppen (5). Die aktuell vorhandenen Therapien sind nur für die 5q-assozierte Spinale Muskelatrophie zugelassen.

1.2 Epidemiologie

Die SMA ist mit einer Geburtsprävalenz von 1:6000 bis 1:10.000 die zweithäufigste autosomal rezessive Erkrankung im Kindesalter. Jeder 40. bis 60. ist Träger einer Mutation und damit potenzieller Überträger der Erkrankung (4).

1.3 Molekulare Genetik

Menschen besitzen zwei SMN-Gene, die am Chromosom 5q13 lokalisiert sind, das SMN1- und das SMN2-Gen. Beide Gene sind für die Produktion des lebensnotwendigen SMN-Proteins verantwortlich (7). Die Ursache der Spinalen Muskelatrophie ist ein Defekt des SMN1-Gens, meist eine auf beiden Allelen vorliegende Deletion des Exon 7 oder eine Deletion des Exon 7 und 8. Die nahezu idente Genkopie des SMN1-Gens, das SMN2-Gen, unterscheidet sich nur durch eine Zystin- zu Thiamin- Basentransition am Exon 7. Dadurch wird durch das SMN2-Gen ein gekürztes und instabileres SMN-Protein produziert. Durch alternative Splicingvorgänge im SMN2-Gen wird das Exon 7 jedoch zu einem gewissen Anteil inkludiert, was zu einer Produktion von ~10% stabilem SMN-Protein in voller Länge führt. Der kombinierte Effekt von biallelischen Mutationen des SMN1-Gens und die unterschiedliche Kopienanzahl des SMN2-Gens verursachen somit einen niedrigen Spiegel an funktionsfähigem SMN-Protein. Ein völliges Fehlen des SMN-Proteins ist nicht mit dem Leben vereinbar (6,7).

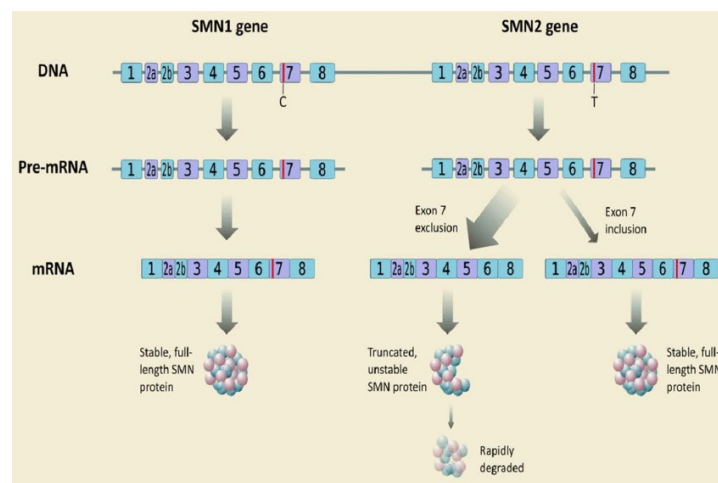


Abbildung 1: Produktion des SMN-Proteins, übernommen von M. Farrer et al, 2016 (8)

1.3.1 Das SMN-Protein

Das SMN-Protein wird seit Bekanntwerden des Zusammenhangs zwischen der Spinalen Muskelatrophie und einem Defekt des kodierenden SMN1-Gens intensiv beforscht. Dies führte zu einem besseren Verständnis der molekularen Funktionen und Mechanismen des SMN-Proteins.

Man fand heraus, dass das SMN-Protein eine große Rolle in verschiedenen grundlegenden zellulären homöostatischen Signalwegen spielt. Es ist grundlegend an der Fertigung des Spliceosoms und der Biogenese der Ribonukleinsäure beteiligt.

Neuere Studien belegen das Mitwirken des SMN-Proteins in weiteren Prozessen des Zellhaushalts. So ist es auch am mRNA (messenger Ribonucleic Acid) trafficking, an der Translation, der Dynamik des Zytoskeletts und der Autophagie beteiligt (9). Eine Studie aus 2009 belegte den Zusammenhang zwischen SMN-Proteinmangel und Störungen der mitochondrialen Homöostase. Eine Reduktion des SMN-Proteinspiegels von 66% führte im Mausmodell zu Veränderungen des oxidativen Stresses, zur Funktionsreduktion der Mitochondrien und zur Beeinträchtigung der bioenergetischen Signalwege (10).

Auch zum aktuellen Zeitpunkt sind noch nicht alle Funktionsweisen und Mechanismen des SMN-Proteins vollständig geklärt, weshalb sich immer noch viele Forschungsgruppen damit beschäftigen. Die Schlüsselrolle des SMN-Proteins in der Erhaltung der Zellhomöostase gilt aber als belegt (9).

1.4 Die Erstbeschreibung von Guido Werdnig



Abbildung 2: Guido Werdnig (11)

Der österreichische Neurologe Guido Werdnig beschrieb 1891 mit seiner Arbeit „Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie“ erstmals die Erkrankung Spinale Muskelatrophie und führte die Unterschiede zu den bereits bekannten Krankheiten an. Er stellte den Fall eines kürzlich zuvor verstorbenen 3-jährigen Jungen dar, der diverse Besonderheiten mit sich brachte.

Der Junge kam kräftig und gesund auf die Welt und zeigte rege Spontanmotorik. Die Entwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres schien bis zum 10. Lebensmonat auch normal. Das Kind erlernte das freie Sitzen. Doch dann entwickelte sich eine deutliche Schwäche der unteren Extremitäten, die sich im 2. Lebensjahr noch ausgeprägter zeigte. Nach einer Pertussisinfection stellte sich bis auf geringe Bewegungen im Bereich der Füße jegliche Willkürmotorik der unteren Extremitäten ein.

Am Ende des 3. Lebensjahres erfolgte die Aufnahme ins Grazer St. Anna Kinderhospital wegen des reduzierten Allgemeinzustandes des Jungen. Aktive Bewegungen der unteren und oberen Extremitäten waren kaum mehr wahrnehmbar. Es wurden Kontrakturen an den Flexoren des Ober- und Unterschenkels festgestellt; der Patellarsehnenreflex, der Bizepssehnenreflex und Trizepssehnenreflex waren erloschen.

Im Laufe des Aufenthalts entwickelte sich ein fieberhafter respiratorischer Infekt. Rasseln in allen Lungenbereichen und intercostale Einziehungen konnten wahrgenommen werden. Nach einigen Tagen und zunehmender Dyspnoe und Zyanose des Gesichtes verstarb der Patient.

Die Beschreibung dieses erstaunlich gut dokumentierten Falles aus dem Jahr 1888 fiel bewusst sehr ausführlich aus, da ein Großteil der Symptome auch heutzutage noch eine klassische Befundkonstellation der Spinalen Muskelatrophie darstellt.

Werdnig führte im Rahmen seiner Tätigkeit am damaligen pathologisch-anatomischen Institut in Graz eine Sektion durch, die einen chronischen Hydrocephalus, eine Lobärpneumonie und eine generalisierte Atrophie der Muskulatur ergab.

Das Rückenmark wurde entnommen und für eine mikroskopische Untersuchung aufbereitet. Dabei bemerkte Werdnig eine Degeneration des Vorderhorns mit mäßiger Beteiligung der Seitenstränge, die sich mit abwechselnder Intensität durch das gesamte Rückenmark zog. Er ging nun von einer Systemerkrankung des Rückenmarks aus, die zur Degeneration der Vorderhornzellen führt.

Der jüngere Bruder des Jungen zeigte bei einer klinischen Untersuchung im Alter von vier Jahren ein ähnliches Bild, nachdem er auch als gesunder Säugling auf die Welt gekommen

war. Das Kind zeigte eine Atrophie der Skelettmuskulatur, besonders ausgeprägt an den unteren Extremitäten, die sich in einer Geh- und Stehunsfähigkeit auswirkten. Des Weiteren wurden ebenso multiple Kontrakturen und fehlende Patellarsehnenreflexe festgestellt. Werdnig hielt aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik der beiden Brüder eine hereditäre Erkrankung für wahrscheinlich. Nach ausführlicher Darlegung, was diese Erkrankung nun von bisher Beschriebenen unterscheidet, sprach er nun von einer unbeschriebenen hereditären progressiven Muskelatrophie, die auf eine primäre Degeneration der motorischen Bahnen des Rückenmarks zurückzuführen ist (12).

Ein Jahr später beschrieb Hoffmann zwei Familien mit multiplen Fällen von spinaler Muskelatrophie. Er verwies auf die Ähnlichkeit der Symptomatik und der pathologischen Autopsiebefunde mit Werdnigs Beschreibungen und sah durch die Vielzahl der Fälle einen weiteren Hinweis auf die Heredität dieser Erkrankung (13).

Aufgrund der Erkenntnisse dieser beiden Ärzte wird die SMA-Typ I auch heute noch Morbus Werdnig-Hoffmann genannt.

1.5 SMA-Klassifikation

In den Jahrzehnten nach der Erstbeschreibung ging man von einer rein infantilen Manifestation der Spinalen Muskelatrophie hereditärer Genese aus. Erst in den 50er und 60er Jahren erkannte man, dass die spinale Muskelatrophie bezüglich der klinischen Manifestation und des Schweregrades ein viel breiteres Spektrum zeigt, als zuvor angenommen wurde (4). Die bis dahin beschriebenen unterschiedlichen Phänotypen wurden beim internationalen SMA-Konsortium 1991 zu einer einheitlichen Klassifikation zusammengefasst, bei der die SMA in drei Schweregrade eingeteilt wurde (14).

Mittlerweile wurde diese Klassifikation erweitert, eine Einteilung in fünf Schweregrade ist nun gängiger (15) (siehe Tabelle 1).

Aufgrund des Leitsymptoms der muskulären Hypotonie präsentiert sich die SMA häufig unter dem Bild eines Floppy-Infant-Syndroms (4). Entscheidend für die Klassifizierung der einzelnen Typen ist vor allem das Alter bei Symptombeginn und das Erreichen motorischer Meilensteine, die mit unterschiedlichen Genotypen, unterschiedlicher Symptomatik und Lebenserwartung assoziiert sind. Bei der nachfolgenden Klassifizierung der SMA sind die möglichen medikamentösen Therapieerfolge nicht berücksichtigt.

Aktuelle SMA-Klassifikation						
SMA type	Other names	Age at onset	Life expectancy with a natural course of disease	Highest motor milestone achieved	Other features	SMN2 copy number
Type 0	Very severe	Neonatal with prenatal signs	No survival beyond the first months after birth	Never sits	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced intrauterine movements • Arthrogyriposis • Respiratory distress • Feeding problems • Cranial nerve involvement • Facial diplegia • Autonomic dysfunction • Cardiac abnormalities, thin ribs, fractures 	1
Type IA	Prenatal, congenital SMA, Werdnig-Hoffmann disease	Prenatal	<6 months	Mostly unable to achieve motor milestones	<ul style="list-style-type: none"> • Severe weakness at birth • Profound hypotonia • Areflexia • Early respiratory failure • Joint contractures 	1-2 copies in 80% of the patients
Type IB type IC	Werdnig-Hoffman disease, severe SMA (nonsitters)	Type IB (0-3 mo) type IC (3-6 mo)	<2 yr without respiratory support	Nevers sits unsupported	<ul style="list-style-type: none"> • Weakness • Frog-leg posture, hypotonia • Tongue fasciculations • Hyporeflexia, areflexia • Sucking and swallowing difficulties • Respiratory failure 	1-2 copies in 80% of the patients
Type II	Intermediate SMA (sitters)	6-18 mo	>2 yr~70% alive at 25 yr of age	Sits independently, never stands or walks	<ul style="list-style-type: none"> • Proximal weakness, hypotonic • Postural hand tremor • Hyporeflexia • Average or above-average intellectual skills by adolescence • Scoliosis 	3 copies in >80% of patients
Type III	Kugelberg-Welander disease, mild SMA (walkers)	>18 mo type IIIA (prior to 3 yr) type IIIB (after 3yr)	Almost normal	Stands and walks	<ul style="list-style-type: none"> • may have hand tremor • resembles muscular dystrophy 	3-4 copies in 96% of patients
Type IV	Adult SMA	>21 yr	Normal	Normal	•	≥4 copies

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Spinalen Muskelatrophie, übernommen und adaptiert von Darras BT, 2015, Nelsons Textbook of pediatrics volume 2, S. 3311 (6)

1.6 Beschreibung des natürlichen Verlaufs

1.6.1 SMA-Typ 0

Die SMA-Typ 0 gilt als die schwerste Form der SMA. Die PatientInnen werden schon pränatal durch verringerte fetale Bewegungen auffällig. Bei der Geburt zeigt ein Großteil

eine ausgeprägte Muskelatrophie, schweren respiratorischen Distress und craniale Nervenbeteiligung. Auch fetale Akinesie-Deformations-Sequenzen und kongenitale Herzfehler sind mit diesem Typen assoziiert. Eine Studie mit 16 eingeschlossenen PatientInnen mit SMA-Typ 0 legt deswegen nahe, dass das SMN-Protein eine wichtige Rolle in der Organogenese spielen könnte. Die Lebenserwartung bei diesem Typ wird mit nur wenigen Wochen bis Monaten angegeben (4,6,16).

Der Genotyp bei SMA-Typ 0 ist durch das Vorliegen lediglich einer SMN2-Kopie charakterisiert (15).

1.6.2 SMA-Typ I – Werdnig-Hoffmann

Bei der SMA-Typ I handelt es sich um die häufigste Form der SMA, die ungefähr 50% der diagnostizierten Fälle ausmacht (5). Die Betroffenen zeigen innerhalb der ersten sechs Lebensmonate Symptome. Je nach Symptombeginn innerhalb dieser Zeit lässt sich der Typ noch in drei Unterklassifizierungen einteilen. (siehe Tabelle 1)

Die Säuglinge präsentieren sich mit ausgeprägter Muskelhypotonie, symmetrischer, generalisierter Muskelschwäche und fehlenden Muskeleigenreflexen. Die Schwäche der Intercostalmuskulatur führt zu einem glockenförmigen Thorax und zu einer typischen paradoxen Zwerchfellatmung. Diese Säuglinge erreichen ohne Therapie meist keine Kopfkontrolle, freies Sitzen ist nie möglich. Betroffene entwickeln Schluckstörungen und Zungenfaszikulationen, wohingegen die kognitiven Fähigkeiten unbeeinträchtigt bleiben. Typischerweise (ca. 73%) ist die SMA-Typ I mit 2 SMN2-Kopien vergesellschaftet (6,17).

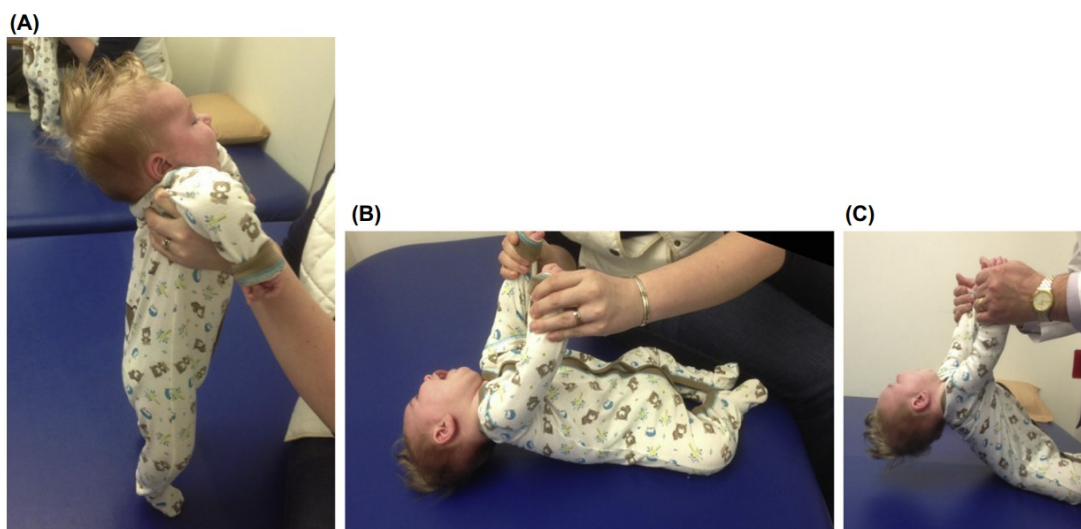


Abbildung 3: SMA-Typ I: übernommen von Oskoui et al., 2017 (18)

Abbildung 3 zeigt verschiedene Aufnahmen eines vier Monate alten Säuglings mit ausgeprägter Muskelschwäche und Hypotonie. In aufrechter Position (A) erkennt man baumelnde untere Extremitäten mit fehlender Hüftflexion. Der mangelnde Tonus lässt die oberen Extremitäten schlaff wirken (Durchschlupfphänomen). In Rückenlage (B) erkennt man deutlich eine „frog-leg“-Position, die typisch für Erkrankungen mit reduziertem Muskeltonus bei Säuglingen ist (19). Beim Versuch den Säugling in sitzende Position zu bringen (C), wird die fehlende Kopfkontrolle und fehlende Traktionsreaktion der Arme verdeutlicht.

1.6.3 SMA-Typ II – Intermediäre SMA

Bei SMA-Typ II treten die ersten Symptome zwischen dem 6. und dem 18. Lebensmonat auf. Verzögertes Erreichen der motorischen Meilensteine oder eine Stagnation der motorischen Entwicklung sind typisch für den SMA-Typ II. Die Betroffenen können Saugen und Schlucken, die Atmung ist anfänglich unauffällig. Freies Sitzen wird als motorischer Meilenstein erreicht. Die proximale Muskelschwäche ist an den unteren Extremitäten ausgeprägter, was das freie Stehen und Gehen unmöglich macht. Betroffene, unbehandelte PatientInnen zeigen eine progressive Muskelschwäche und sind auf einen Rollstuhl angewiesen. Im Laufe der Zeit entwickeln sich Sprach-, Schluck- und Atemprobleme. Viele entwickeln einen Haltungstremor in den Händen, der auch als Polyminimyoclonus bezeichnet wird (18). Auch die Skoliose wird bei Langzeitüberleben zu einer häufigen Komplikation der Erkrankung, die oft chirurgisch saniert werden muss. Ein sich entwickelnder gastroösophagealer Reflux und Schluckprobleme führen zu Malnutrition oder Aspirationen mit akuter Atemwegsobstruktion oder Pneumonien. Diese Komplikationen machen häufig eine non-invasive Atemunterstützung notwendig. Ein Großteil der PatientInnen erreicht das frühe Erwachsenenalter, in welchem die PatientInnen dann an diversen Komplikationen versterben.

Die SMA-Typ II weist zu 80% einen Genotyp mit drei SMN2-Kopien auf (4,6).

1.6.4 SMA-Typ III – Kugelberg-Welander

PatientInnen mit SMA-Typ III lassen sich aufgrund des breiten Spektrums in zwei Kategorien unterklassifizieren. Der Typ IIIA beschreibt einen Symptombeginn zwischen

dem 19. Lebensmonat und dem vollendeten 3. Lebensjahr. Der Typ IIIB zeigt einen Symptombeginn zwischen dem 4. und dem 21. Lebensjahr. Die PatientInnen erlernen das freie Gehen und Stehen, verlieren diese motorische Fähigkeiten aber oft im Verlauf der Krankheit. Ein früherer Onset der Erkrankung korreliert mit der Wahrscheinlichkeit, die Gehfähigkeit zu verlieren (20). Auch bei diesem Typ sind die unteren Extremitäten meist stärker betroffen. Erhaltene Sehnenreflexe bei Symptombeginn erschweren oft die Diagnosestellung (18). Im Laufe der langsamen Progredienz der Erkrankung gehen diese Reflexe verloren und die Betroffenen entwickeln Faszikulationen und den Tremor, der auch bei SMA-Typ II beobachtet werden kann. Ein „watschelndes“ Gangbild und ein positives Gowerzeichen sind typisch. Die durchschnittliche Lebenserwartung bei diesem Typ entspricht fast der Normalbevölkerung (20).

3-4 SMN2-Genkopien treten bei 96% dieses Typs auf (6,18).

1.6.5 SMA-Typ IV – Adulte SMA

Die SMA-Typ IV markiert die mildeste Form der Erkrankung. Sie beginnt nach dem vollendeten 21. Lebensjahr. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Mitte 30. Die ersten Symptome sind oft Probleme beim Treppensteigen oder verminderte Leistungsfähigkeit beim Sport bzw. bei einem körperlich anspruchsvollen Beruf (4). Der Verlust der Gehfähigkeit tritt eher selten ein, wohingegen Faszikulationen und Muskelkrämpfe zu den häufigen Symptomen zählen (18). Die Lebenserwartung ist normal. Die SMN2-Kopienzahl beträgt 4 oder mehr (6).

1.6.6 Genotyp-Phänotyp Korrelation

Wie schon aus den Beschreibungen der einzelnen Typen hervorgegangen ist, spielt die SMN2-Kopienzahl eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des Schweregrades der SMA. Umso mehr SMN2-Kopien der Patient/die Patientin aufweist, umso milder zeigt sich in der Regel der assoziierte Phänotyp. Diese inverse Korrelation ist zwar statistisch signifikant, allerdings ist die Ausprägung des Phänotyps bei identem Genotyp nicht immer die gleiche. Calucho et al. führten zu diesem Thema eine Metastudie durch, bei der die Daten von insgesamt 3459 SMA-PatientInnen miteinander verglichen wurden. Alle diese PatientInnen wurden mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

(21) genetisch getestet und anhand ihrer Geh- bzw. Sitzfähigkeit in die SMA-Typen I, II und III eingeteilt.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 bzw. der Abbildung 4 zu sehen (17).

SMN2-Kopien	Typ I (n = 1256)	Typ II (n=1160)	Typ III (n=1043)
1	88 (7%)	4 (<1%)	0 (0%)
2	919 (73%)	192 (16%)	54 (5%)
3	245 (20%)	902 (78%)	515 (49%)
4	3 (<1%)	59 (5%)	455 (44%)
5	1 (<1%)	3 (<1%)	16 (2%)
6	0 (0%)	0 (0%)	3 (<1%)

Tabelle 2: SMA-Typ und SMN2-Kopienzahl, übernommen und adaptiert von Calucho et al., 2018 (17)

Die Tabelle beschreibt numerisch und prozentuell, welche SMN2-Kopienzahl bei den einzelnen SMA-Typen wie oft vorkommt. Ein deutlicher Trend ist auch hier zu sehen, die Verteilung ist aber durchaus diverser als vorher angenommen.

Beim Typ I sind mit 73% der Fälle zwei SMN-Genkopien vorherrschend, gefolgt von drei Genkopien mit 20%. Interessanterweise sind vereinzelt Fälle aufgetreten, bei denen vier oder fünf Genkopien vorhanden waren und die PatientInnen trotzdem einen schweren Verlauf aufwiesen.

Beim Typ II ist der am häufigsten auftretende Genotyp durch drei Genkopien charakterisiert (78%). Zwei Genkopien treten zu 16% auf. Auch bei diesem Phänotyp sind unübliche Genkonstellationen festgestellt worden. Einige PatientInnen zeigten mit vier oder fünf Genkopien keine Gehfähigkeit. Andererseits gibt es Einzelfälle, die mit einer Genkopie nicht an der schwersten Form erkrankten.

In der Kohorte der SMA-Typ III PatientInnen sind vor allem drei oder vier Genkopien vorherrschend. 5% der Erkrankten in dieser Gruppe zeigen mit zwei Genkopien einen besser als erwartbaren Phänotyp. Heutzutage wird empfohlen in fraglichen Fällen die molekulargenetische Bestimmung der SMN2-Kopienzahl zu wiederholen, da Fehlbestimmungen möglich sind (persönliche Kommunikation mit Dr. Sarah Verheyen, Humangenetik Graz). Mittlerweile steht eine modernisierte Version des MLPA-Kits zur Verfügung (22).

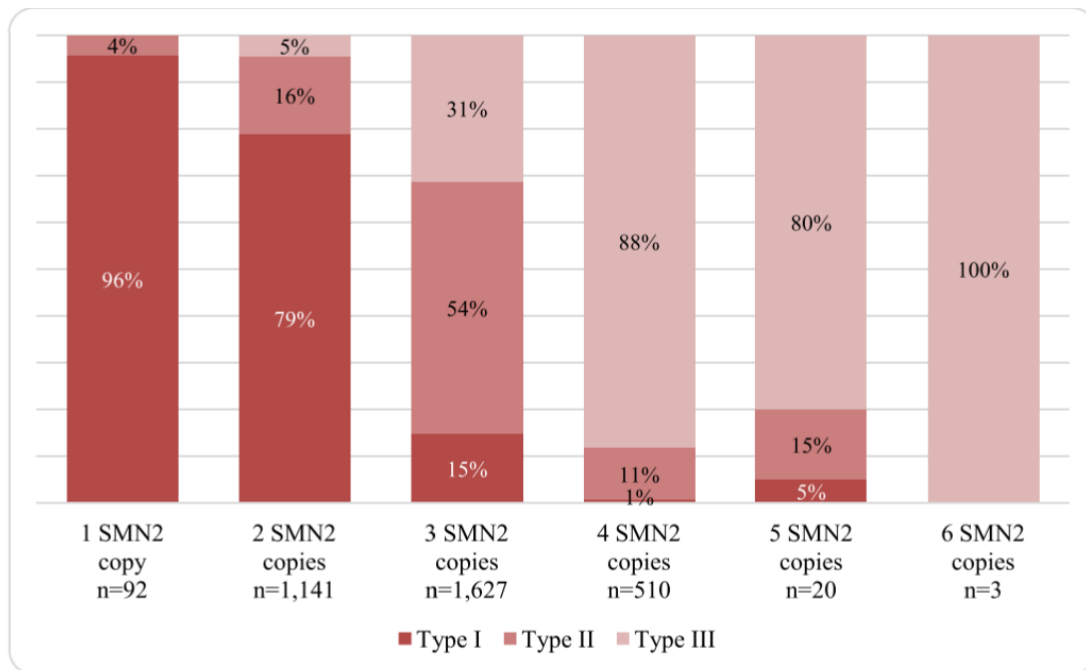


Abbildung 4: Verteilung der verschiedenen SMA-Typen nach SMN2-Kopienzahl, übernommen von Calucho et al., 2018 (17)

Bei Betrachtung der Verteilung der verschiedenen SMA-Typen nach Anzahl der SMN2-Kopien wird die inverse Korrelation zwischen dem Schweregrad der SMA und der SMN2-Kopienanzahl noch einmal verdeutlicht. Auffällig ist die weitgehende Konkordanz zwischen einer Genkopie und der SMA-Typ I. Interessant ist auch die Konstellation bei drei Genkopien, bei der die Ausprägung des Phänotyps am diversesten ist. Der assoziierte Phänotyp ist bei dieser SMN2-Kopienzahl am schwierigsten vorherzusehen.

Doch warum treten solche unterschiedlichen Phänotypen bei gleichen Genotypen auf?

Ein Grund für einen „better-than-expected“-Phänotyp könnte ein modifiziertes SMN2-Gen sein. Die c.859G<C Variante des SMN2 wurde als positiver Modifikator nachgewiesen.

Diese Basensubstitution führt zu einem neuen Exonischen-Splicing-Enhancer-Element und dadurch zu einer höheren Produktion von stabilem SMN-Protein (23,24).

Ein Grund für schlechter als erwartbare Verläufe könnten DNA-Methylierungsvorgänge sein, die zur Inaktivierung einer oder mehrerer SMN2-Kopien führen (25). Diese These wurde in dieser PatientInnensubgruppe nicht untersucht, stellt aber einen wahrscheinlichen Erklärungsversuch für diese Diskordanz dar (17).

Da Untersuchungen der Dann-Methylierung oder SMN2-Genvariante nicht zur gängigen Praxis gehören, lässt sich der Phänotyp im Einzelfall nur schwer vorhersehen, besonders bei drei Genkopien.

1.7 Therapie

Die Zeiten, in denen die SMA zu den unheilbaren tödlich verlaufenden Erkrankungen zählte, sind seit der Zulassung von Nusinersen im Jahr 2017 vorbei (1). Mittlerweile sind drei unterschiedliche Therapieoptionen in Österreich zugelassen. Neben Nusinersen sind mittlerweile auch noch die Wirkstoffe Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam zugelassen, welche allesamt unterschiedliche Wirkungsweisen, Applikationsarten und Vor- und Nachteile mit sich bringen (2,3).

1.7.1 Nusinersen – Wirkungsweise

Nusinersen hat seit der Zulassung die Behandlung der spinalen Muskelatrophie revolutioniert. Es gehört zur Gruppe der Antisense-Oligonukleotide (ASO). Das sind kurzkettige einzelsträngige Nukleinsäuren, die am komplementären mRNA-Strang binden. Dort kann ein ASO gezielt die Hemmung der Synthese eines bestimmten Proteins bewirken oder das Splicing beeinflussen, also die posttranskriptionelle Modifikation, bei der die reife mRNA aus der prä-mRNA entsteht. Dabei kann das ASO durch Bindung in der Nähe der Splicestelle ein Exon entweder ein- oder ausschließen. Eine weitere Wirkungsweise der ASO ist die Bildung von DNA:RNA-Heteroduplexen (Desoxyribonukleinsäure, Ribonukleinsäure), die vom Enzym RNase (Ribonuklease) H erkannt werden und zur Zerstörung der RNA führen. Welche Wirkung ein ASO schließlich erzielt, hängt von der chemischen Modifikation ab (26–29). Neben der Spinalen Muskelatrophie werden Antisense-Oligonukleotide zum Beispiel auch zur Behandlung des Zytomegalievirus, bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder bei Muskeldystrophie Duchenne eingesetzt (29,30).

Nusinersen wird, wie andere ASO genetisch modifiziert, um die Toxizität zu verringern und die Aufnahme in die Zellen zu verbessern. So enthält Nusinersen eine Phosphorothioat-Modifikation, bei der das Endnukleotid der ASO-Hauptkette durch zwei Methoxyethyl-Gruppen modifiziert wird. Das 18 Nukleotide lange Nusinersen paart sich mit der Splice-Silence-Site-1 im Intron 7 der prä-mRNA, was zum Einschluss des Exons 7 in die mRNA führt. Dadurch kommt es zur Herstellung eines funktionsfähigem SMN-Proteins (29,31).

1.7.1.1 Nusinersen - Entwicklung und Wirksamkeit

1.7.1.1.1 Phase-I-Studie

Die Ergebnisse der ersten Studienphase wurden im Jänner 2016 veröffentlicht. Dabei wurde Nusinersen bei 28 PatientInnen mit SMA-Typ II und III in unterschiedlichen Dosen von 1 bis 9mg intrathekal verabreicht. Es konnten keine Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme festgestellt werden. Innerhalb der Kohorte, die 9mg bekam, konnten signifikante Verbesserungen im HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) festgestellt werden (32).

1.7.1.1.2 Phase-II-Studie

Die Phase-II-Studie wurde als open-label Studie bei PatientInnen mit SMA I durchgeführt. Die PatientInnen waren bei Einschluss zwischen drei Wochen und sieben Monaten alt. Der Symptombeginn trat zwischen drei Wochen und sechs Monaten auf. Die eine Gruppe, bestehend aus vier PatientInnen, erhielt insgesamt drei Aufsättigungsdosen von 4mg Nusinersen und dann alle vier Monate 12mg. Die 2. Kohorte mit 16 PatientInnen erhielt von Beginn an 12mg Nusinersen. In beiden Gruppen konnten deutliche Verbesserungen im Chop Intend (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) und im HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination) festgestellt werden. In der 12mg-Kohorte konnte eine deutlich bessere Steigerung festgestellt werden (durchschnittliche Verbesserung von 15,2 Punkten bei 12mg im Vergleich zu 11,5 Punkten bei allen 20 PatientInnen). Es traten keine unerwünschten Ereignisse ein, die auf die Studiensubstanz zurückzuführen waren. Somit zeigte sich eine akzeptable Sicherheit und Verträglichkeit bei gewünschtem klinischen Effekt (33).

1.7.1.1.3 Phase-III-Studie Endear (CS3B)

Die placebokontrollierte, randomisierte, doppel-blind durchgeführte Phase-III-Studie testete die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Nusinersen bei Säuglingen unter sieben Monaten. Als primäre Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde das Erreichen von motorischen Meilensteinen (Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen, Gehen) und das eventfreie Überleben gewählt. Als sekundäre Endpunkte fungierten das Überleben und Subgruppenanalysen über das eventfreie Überleben im

Verhältnis zur Krankheitsdauer beim Screening. Die Studienpopulation wurde in einem Verhältnis von 2:1 in zwei Kohorten eingeteilt. Die größere Gruppe erhielt Nusinersen, während die andere ein Placebo erhielt. Nusinersen wurde mittels Lumbalpunktion appliziert, beim Scheinverfahren (sham procedure) erfolgte im Bereich der Lumbalregion ein kleiner Nadelstich unter die Haut.

Bereits in der Zwischenanalyse zeigten die mit der Studiensubstanz therapierten PatientInnen einen deutlich höheren Anteil beim Erreichen der motorischen Meilensteine (41% vs. 0%), weswegen die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. In der finalen Analyse verdeutlichte sich diese Diskrepanz nochmals. 51% (37 von 73) konnten einen Motor-Milestone Response erzielen, wohingegen 0% (0 von 37) in der Placebogruppe Meilensteine erreichten. Auch das eventfreie Überleben war in der Nusinersen-Kohorte signifikant höher. Der Eintritt unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar. Der Eintritt schwerer unerwünschter Ereignisse zeigte sich in der Nusinersen-Gruppe deutlich niedriger (56% im Vergleich zu 80%) (34).

1.7.1.1.4 Phase-III-Studie Cherish (C4)

Die placebokontrollierte, randomisierte, doppel-blind durchgeführte Phase-III-Studie testete die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Nusinersen bei Kindern zwischen zwei und zwölf Jahren. 126 Kinder wurden in die Studie eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde bei dieser Studie die Veränderung im HFMSE 15 Monate nach Behandlungsstart gewählt. Bereits in der vorab festgelegten Zwischenanalyse zeigte sich innerhalb der Nusinersen-Gruppe eine signifikante Wirksamkeit der Therapie, die der Kontrollgruppe deutlich überlegen war. Die Studie wurde daraufhin abgebrochen und die für 15 Monate nach Behandlungsstart terminierten Untersuchungen vorgezogen. Innerhalb der Nusinersen-Gruppe steigerte sich der Score im HFMSE durchschnittlich um vier Punkte, während die Kontrollgruppe im Schnitt 1.9 Punkte verlor. Die Rate an unerwünschten Ereignissen zeigte sich in beiden Kohorten ähnlich. Nusinersen zeigte auch in dieser Studie die Fähigkeit, eine signifikante und klinisch bedeutende Verbesserung bewirken zu können (35).

1.7.1.1.5 Zulassung

Die oben genannten Studien wurden von der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) bewertet und belegten eindeutig die Wirksamkeit und die Sicherheit des Arzneimittels. Dies führte schließlich am 23.12.2016 sowie 30.05.2017 zu der Zulassung von Spinraza® mit dem Wirkstoff Nusinersen in den USA bzw. in der Europäischen Union (1,36).

1.7.2 Gentherapie – Onasemnogen-Abeparvovec

Onasemnogen-Abeparvovec ist das erste Gentherapeutikum, das für die Behandlung der SMA eingesetzt wird. Es wirkt über einen AAV9-Vektor (Adeno-assoziierte Viren vom Serotyp 9), der ein funktionsfähiges SMN-Gen trägt. Im Kapsid des unbehüllten, nicht mehr replikationsfähigen Virus ist das Gen in Form von doppelsträngiger DNA enthalten. Nachdem es in den Zellkern eingeschleust wird, verbleibt das SMN-Gen als eigenständiges Episom im Zellkern und wird nicht in die Wirts-DNA integriert. Onasemnogen-Abeparvovec ist aufgrund des AAV9-Vektors in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, weswegen es intravenös appliziert werden kann (37–39).

Onasemnogen-Abeparvovec wurde unter dem Handelsnamen Zolgensma® für die Behandlung von PatientInnen mit 5q-assoziiierter Spinaler Muskelatrophie zugelassen, die entweder an SMA-Typ I erkrankt sind oder bis zu drei SMN2-Kopien aufweisen. Die Zulassung in der Europäischen Union erfolgte im Mai 2020 durch die EMA (2).

1.7.3 Small Molecules – Risdiplam

Als Small Molecules bezeichnet man organische Strukturen mit einem Molekulargewicht von unter 1000 Daltons (40). Die geringe Größe erlaubt den Small Molecules eine rasche Diffusion durch die Zellmembran, wodurch sie ihren intrazellulären bzw. intranucleolären Wirkort erreichen können (41).

Risdiplam wirkt ähnlich wie Nusinersen, jedoch als oral verabreichbarer Splicing Modifier der prä-mRNA. Es bewirkt den Einschluss des Exon 7 des SMN2-Gens und somit eine höhere Produktion von funktionsfähigem SMN-Protein (42). Die Zulassung in der Europäischen Union erfolgte im März 2021 durch die EMA (3).

1.7.4 Finanzierung der medikamentösen Therapieoptionen in Österreich

Alle drei bisher verfügbaren Therapieoptionen für die Behandlung der SMA zählen zu den „Orphan Drugs“. Die Finanzierung der einzelnen, sehr kostspieligen Behandlungen ist jedoch unterschiedlich geregelt.

Nusinersen kann nur im Rahmen eines Aufenthalts im Krankenhaus verabreicht werden, weswegen die einzelnen österreichischen Krankenanstalten die hohen Therapiekosten selbst tragen müssen. Onasemnogen-Abepravovec wird aktuell über einen Bundestopf finanziert. Die Kosten für die Behandlung mit Risdiplam hingegen werden als rezeptpflichtiges oral einnehmbares Arzneimittel von den Krankenkassen getragen.

1.7.5 Supportive Therapie

Vor der Zulassung der krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe war die Therapie der SMA ausschließlich supportiv. Auch heutzutage sind die supportiven Therapien ein wichtiger Bestandteil der Behandlung zur Verhinderung und im Management der Komplikationen. Die schwersten und mit der höchsten Mortalität einhergehenden Komplikationen unter den SMA-PatientInnen betreffen die Lunge. Dementsprechend haben die Erhaltung und Verbesserung der Lungenfunktion einen hohen Stellenwert bei der supportiven Therapie (43).

1.7.5.1 Lungenpflege

Zu den häufigsten respiratorischen Problemen gehören Hustenschwäche und schwache Clearance der unteren Atemwege, die je nach Schweregrad der SMA unterschiedlich früh und wechselnd ausgeprägt auftreten (7). Diese Disposition führt oft zu antibiotikapflichtigen und teils stationär zu behandelnden respiratorischen Infekten. Die richtige Vorbeugung und rechtzeitige Therapieplanung stellen einen effektiveren Ansatz dar als die Akutbehandlung während eines Lungenversagens. Nicht-invasive Beatmung, vor allem nachts, ist eine sehr häufig durchgeführte und wichtige Maßnahme zur Steigerung der Chemorezeptorsensitivität und zur Verbesserung des hyperkapnischen Atemtriebs (44). Als weitere wichtige Präventionsmaßnahme werden Impfungen gegen Influenza, RSV (Respiratorisches-Synzytial-Virus) und Pneumokokken empfohlen. Zur

Verbesserung der Sekretmobilisation wird oft ein Cough Assistant oder eine Lungenphysiotherapie verwendet.

Bei akutem respiratorischem Infekt und nicht ausreichender non-invasiver Therapie kann eine Intubation notwendig sein. Bei PatientInnen mit häufigen respiratorischen Infekten und Versagen der non-invasiven Therapie kann ein Tracheostoma in Erwägung gezogen werden. Diese Entscheidung sollte aber genauestens mit den Erziehungsberechtigten besprochen und individuell entschieden werden (7,45,46).

1.7.5.2 Ernährung

Beschwerden im Sinne einer bulbären Dysfunktion, die zu Problemen beim Schlucken und beim Füttern führt, treten häufig bei PatientInnen mit genereller Muskelschwäche und schwacher Zungenmuskulatur auf. Um Aspirationen vorzubeugen kann die verabreichte Flüssigkeit eingedickt werden. Bei ausgeprägter Schluckschwäche und insuffizienter oraler Ernährung muss eine Magensonde oder eine PEG-Sonde (Perkutane Endoskopische Gastrostomie) in Erwägung gezogen werden.

Malnutrition aufgrund der problematischen Nahrungsaufnahme treten häufig bei SMA-Typ I und SMA-Typ II-PatientInnen auf. Die Gewichts- und Größenzunahme sollte deswegen bei jeder Visite kontrolliert und die Ernährung mit einer/einem Diätologin/Diätologen abgestimmt werden. Außerdem sollte aufgrund der Tendenz zu niedriger Knochendichte auf eine adäquate Vitamin D und Calciumsubstitution geachtet werden (7,47).

1.7.5.3 Muskuloskelettale Therapieoptionen

Das Hauptmerkmal der SMA, die generalisierte Muskelatrophie, verursacht selbstverständlich eine Vielzahl an muskuloskelettalen Problemen. Eine frühe und korrekte Therapie trägt zur Funktionserhaltung und einer besseren Lebensqualität bei. Eine interdisziplinäre Herangehensweise mit Einbindung von Ärzten, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Logopäden bringt hier den besten Benefit. Streckübungen und Abspannungsübungen beugen der Entstehung von sehr häufig vorkommenden Kontrakturen vor. Bei nicht geh- und stehfähigen PatientInnen kann ein manueller oder elektrischer Rollstuhl eingesetzt werden. Bei Kindern und Jugendlichen, bei denen eine Gewichtsübernahme im Stand möglich ist, werden Stehständer oder Knöchel-Fuß Orthesen verwendet. Die Physiotherapie spielt dabei eine wichtige Rolle, um

die nötige Sicherheit im Umgang mit diesen Geräten zu gewährleisten und den bestmöglichen Outcome zu erzielen.

Ein weiteres häufiges Problem ist die Entstehung einer Skoliose. Diese tritt vor allem bei gehunfähigen oder nicht mehr gehfähigen PatientInnen auf und führt zu Thoraxdeformitäten und Atemproblemen. Ein operativer Eingriff stellt hier die Therapie der ersten Wahl dar (7,48).

1.8 Neugeborenen-Screening auf SMA in Österreich

Mit der Perspektive einer Therapie erkannte man schnell den Nutzen eines Neugeborenen-Screenings und damit dem Erreichen eines möglichst frühen Therapiestarts. Die ersten Pilotstudien wurden in Taiwan und im Bundesstaat New York durchgeführt. Dabei wurden in beiden Studien Deletionsscreenings des 7. Exons des SMN1-Gens mittels PCR-Tests (Polymerase Chain Reaction) verwendet. Diese Methode erkennt rund 95% der SMA-Erkrankungen, da ebenso viele mit einer homozygoten Deletion des Exon 7 oder Deletion des Exon 7 und 8 einhergehen. Fälle, die durch Compound-Heterozygotie mit Punktmutationen an einem Chromosom und Deletion bzw. Genkonversion am anderen Chromosom hervorgerufen werden, werden durch das Screening nicht erkannt (49,50). In der taiwanesischen Studie wurde zusätzlich die Anzahl der SMN2-Kopien bestimmt. Beide Studien belegten die Machbarkeit und die hohe Akzeptanz des Screenings unter der Bevölkerung (51,52).

Auch in Bayern wurde zwischen Jänner 2018 und Feber 2019 ein Pilotprojekt bezüglich des SMA-Neugeborenen-Screenings durchgeführt, bei dem 165.525 Kinder gescreent und 22 SMA-Fälle detektiert wurden (53).

Diese Studie war maßgeblich am Start des Projekts zur Implementierung des Deletions-Screenings zur Früherkennung der SMA in das österreichische Neugeborenen-Screening beteiligt. Dieses wurde im Juni 2021 gestartet und vorerst auf 12 Monate befristet. In dieser Zeit wurden 13 präsymptomatische SMA-Fälle erkannt, die schnellstmöglich therapiert werden konnten (54). Diese Projektphase wurde verlängert und läuft auch aktuell im August 2022 noch. Eine zukünftige fixe Implementierung in das österreichische Neugeborenen-Screening gilt als wahrscheinlich (Information aus dem Webinar „12 Monate Pilotprojekt Spinale Muskelatrophie im Neugeborenen-Screening in Österreich – Was haben wir gelernt?“ (ID 740038), vom 22.06.2022).

2 Material und Methoden

2.1 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es einerseits herauszufinden, welche Unterschiede im Verlauf der SMA-PatientInnen mit bzw. ohne Therapie mit Nusinersen auftreten und welchen Einfluss die unterschiedlichen PatientInneneigenschaften auf das Ergebnis haben. Zu erwarten ist eine deutliche Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter Therapie.

Da das Patientenkollektiv unter anderem aufgrund der unterschiedlichen Genotypen, des Alters oder wegen des unterschiedlichen Alters bei Therapiebeginn heterogen ist, wird ein intraindividueller und interindividueller Vergleich unter Berücksichtigung bestimmter Parameter stattfinden. Aus den Ergebnissen lässt sich dann die Wirkung von Nusinersen auf unterschiedliche Genotypen und Startzeitpunkte der Therapie interpretieren.

2.2 Studiendesign

Beim Studiendesign handelt es sich um eine nicht-interventionelle retrospektive Beobachtungsstudie. Das heißt, es werden keinerlei zusätzliche Untersuchungen aufgrund dieser Studie durchgeführt und für die PatientInnen bzw. deren Erziehungsberechtigten entstehen keine zusätzlichen Aufwendungen. Die Daten werden routinemäßig erfasst und im Rahmen dieser Diplomarbeit strukturiert ausgewertet.

Insgesamt werden bis zu zehn Patienten bzw. Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die in 2 Kohorten unterteilt sind. Jeweils eine erhält die Therapie mit Nusinersen, die andere bekommt keine medikamentöse Therapie. Bei den Erkrankten, welche eine Therapie mit Nusinersen erhalten, werden die ersten PatientInnen mit spinaler Muskelatrophie beschrieben, die am Grazer Klinikum medikamentös behandelt werden.

2.3 PatientInnen

Bei den PatientInnen handelt es sich um Kinder und Jugendliche zwischen null bis 17 Jahren. Das einzige Einschlusskriterium ist eine genetisch gesicherte homozygote Deletion oder andere biallelische Mutation des SMN1-Gens. Ausschlusskriterien gibt es keine. Während der Ausarbeitung des Ethikantrages war Nusinersen der einzige zugelassene Wirkstoff in Österreich. Aufgrund des Studienprotokolls wurden keine Personen

eingeschlossen, die unter einer anderen SMA-Therapie als Nusinersen stehen. Die Ausnahme davon sind PatientInnen, die Nusinersen erhielten und zu einer anderen Therapieoption gewechselt sind. Die Studienteilnehmer werden ausschließlich an der Grazer Uniklinik therapiert.

2.4 Datenerhebung mit Scores

Die Datenerhebung erfolgt durch retrospektive Aktenanalyse. Dabei werden physiotherapeutische Tests und vorliegende Untersuchungsergebnisse anhand von Scores ausgewertet.

Allgemeine Informationen zum Patienten bzw. zur Patientin werden zu Beginn einmalig dokumentiert. Hier nun ein Überblick über die verschiedenen Daten, die gesammelt werden:

2.4.1 Basisinformationen

Die Basisinformationen enthalten grundlegende Informationen über den Patienten/die Patientin bzw. dessen/deren Krankheit. Dabei werden folgende Daten erhoben:

- der genetische Befund und Familienanamnese
- das Alter bei Symptombeginn
- die Begleiterkrankungen
- die motorischen Fähigkeiten zum Zeitpunkt der Diagnose
- der Ernährungszustand

2.4.2 Verlaufsbogen

Der Verlaufsbogen wird für jede PatientInnenvisite angewandt. Zu den erhobenen Daten zählen eine gründliche Anamnese und folgende Kontrolluntersuchungen:

- Anamnese
 - Ernährungszustand und Ernährung des Patienten/der Patientin
 - Aktuelle Medikation und Therapie
 - Befragung über geplante Operationen
 - notwendige invasive oder non-invasive Beatmung

- Ernährungs- und Schluckprobleme bzw. Notwendigkeit einer Sonde
- Verwendung verschiedener Orthesen oder Geräte
- Orthopädischer Status
- Klinische Untersuchung
- Motorische Meilensteine: Diese werden mittels eines Teils des HINE Scores (55) erfasst. Die Meilensteine Kopfkontrolle, Sitzfähigkeit, aktives Greifen, Fähigkeit in Rückenlage zu treten, Rollen, Kriechen, Stehen und Gehen können dabei in unterschiedlichen Qualitäten bewertet werden.

2.4.3 Chop Intend (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)

Der Chop Intend ist ein Test zur Überprüfung von motorischen Fähigkeiten. Er wird bei allen PatientInnen unter zwei Jahren sowie bei PatientInnen über zwei Jahren mit fehlender Sitzfähigkeit durchgeführt. Hierbei wird mit Hilfe von 16 Funktionstests der gesamte Bewegungsapparat überprüft, wobei jeder Subtest mit null bis vier Punkten bewertet wird. Insgesamt sind somit 64 Punkte erreichbar (56).

2.4.3.1 Entwicklung und Etablierung des Chop Intends

Der Chop Intend wurde 2010 am Kinderkrankenhaus Philadelphia entwickelt (56). Davor gab es kaum angemessene Tests, um die motorischen Funktionen von SMA erkrankten Säuglingen einzuschätzen. Scores wie der „Test of Infant Motor Performance“ wurden trotz der guten Zuverlässigkeit, nicht gut toleriert (57). Deswegen versuchte man einen Test spezifisch für SMA-PatientInnen zu entwickeln. Der Chop Intend konnte aufgrund der folgenden Qualitätskriterien überzeugen.

In Bezug auf die Interrater-Reabilität weist der Chop Intend, abhängig von der Anzahl der Begutachter, einen Interclass Correlation Coefficient (ICC) von 0,93 bis 0,98 auf (56).

PatientInnen mit Atemhilfe schneiden signifikant schlechter ab. Das Alter und die Abnahme im Chop Intend Score korrelieren signifikant. Der Chop Intend und die Altersregression bei PatientInnen mit sowohl zwei als auch drei Genkopien näherten sich der Signifikanz an. Teilnehmer, die Atemunterstützung benötigten, scorten signifikant niedriger als die Vergleichsgruppe (57).

Aufgrund dieser Faktoren setzte sich der Chop Intend zur Beurteilung der motorischen Funktion bei SMA-PatientInnen durch.

2.4.4 Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)

Die HFMSE ist ein Funktionstest für komplexe Bewegungsmuster, wie zum Beispiel „Krabbeln“, „freies Stehen“ oder „Gehen“. Sie wird bei Kindern über zwei Jahren mit Sitzfähigkeit durchgeführt. Außerdem wird sie zusätzlich verwendet, wenn Kinder bei dem Chop Intend einen Score von über 50 erreichen. Ab einem Score von 60 beim Chop Intend sollte auf den HFMSE gewechselt werden. Die HFMSE beinhaltet insgesamt 33 Tests, die von null bis 2 Punkten bewertet werden. Es können somit max. 66 Punkte erzielt werden (58).

2.4.4.1 Entwicklung und Etablierung des HFMSE

Der HFMS wurde 2003 (59) ursprünglich nur für SMA-Typ II und III entwickelt, da PatientInnen mit SMA-Typ I vor der Therapie mit Nusinersen nicht die notwendigen motorischen Fähigkeiten für diesen Test erreichten. Er enthielt ursprünglich 20 Untersuchungskriterien, aus denen sich der Score zusammensetzte.

Die HFMS wurde bei der Entwicklung an 51 PatientInnen getestet (59) und erzielte deutlich präzisere und detailliertere Ergebnisse als der damals gängige „Test nach Scott und Hyde“, der eigentlich für PatientInnen mit Morbus Duchenne entwickelt wurde (60). Auch die Interrater-Reabilität zeigte eine Übereinstimmung von 0,99 ICC. Diese wurde bei 35 PatientInnen verglichen, allerdings wurde der Test nur von zwei Therapeuten ausgewertet.

Im Jahr 2007 kombinierte man den HFMS und den GMFM (Gross Motor Function Measure), der ursprünglich für die Beurteilung von PatientInnen mit Zerebralparese entwickelt wurde (58). Dieser Test besteht aus einer Gruppe von Aufgaben, die auch bei der Beurteilung von SMA-PatientInnen relevant sind. Deshalb konnte bei funktionsfähigeren SMA-Erkrankten ein Ceiling-Effect auftreten, da die Range der zu beurteilbaren Fähigkeiten bei einigen Parametern limitiert war (58). Aus diesem Grund fügte man 13 Untersuchungspunkte zum HFMS hinzu, um einerseits mit dem Test die Grobmotorik besser beurteilen zu können, andererseits um mit einem Score eine größere

Bandbreite von verschiedenen Ausprägungen der SMA-Erkrankungen beurteilen und vergleichen zu können.

Die Entwickler belegten mit ihrer Studie eine exzellente Interrater-Reabilität mit einem ICC von 0,99. Außerdem war der Test sehr sensitiv auf Änderungen und zeigte auch Differenzen bei PatientInnen auf, die beim isoliert durchgeführten HFMS einen Maximalscore von 40 erreicht hatten (58).

In den folgenden Jahren setzte sich die HFMSE zur Beurteilung von SMA-Typ II und III durch. Auch Studien aus 2011(61) und 2017 (62) bestätigen die Validität der Skala und machen sie bei SMA-PatientInnen zur Beurteilung der motorischen Funktion unverzichtbar.

2.4.5 RULM (Revised Upper Limb Module)

Der RULM ist ein physiotherapeutischer Test zur Evaluierung der motorischen Fähigkeiten der oberen Extremitäten. Er wird bei PatientInnen über zwei Jahren mit Sitzfähigkeit im Rollstuhl angewandt. Er umfasst 20 Test, die von null bis zwei Punkte bewertet werden. Es können maximal 40 Punkte erzielt werden (63).

2.4.5.1 Entwicklung und Etablierung des RULMs

Das Revised Upper Limb Module wurde 2016 aufgrund des Fehlens angemessener Skalen entwickelt (63). Das davor eingesetzte ULM (Upper Limb Module) konnte die Extreme des klinischen Spektrums der spinalen Muskelatrophie, bezogen auf die oberen Extremitäten, nicht gut abdecken (63), da er für nichtambulante junge Kinder und schwächere PatientInnen entwickelt wurde (63,64). Die vorgenommenen Änderungen ermöglichen nun eine genauere Einschätzung des motorischen Zustands der oberen Extremitäten und verhindern einen Ceiling-Effekt bei PatientInnen mit verhältnismäßig milderer Symptomen (63).

2.4.6 6-MWT (6-Minute Walk Test, 6-Minuten-Gehtest)

Der 6-Minuten-Gehtest wird bei PatientInnen über drei Jahren mit Gehfähigkeit durchgeführt. Es ist ein einfacher Test, bei dem die PatientInnen einen mindestens 15 Meter langen Rundkurs innerhalb von sechs Minuten so oft wie möglich absolvieren

müssen. Der Test gibt Rückschlüsse über alle beim Test involvierten Körpersysteme und wird schon längere Zeit zur Beurteilung der kardiovaskulären und pulmonalen Leistungsfähigkeit eingesetzt. Dafür wird der Test oft durch parallel durchgeführte Blutdruck-, Sauerstoff- und Herzfrequenzmessungen sowie Blutgasanalysen ergänzt (65). Der 6-MWT gilt auch als zuverlässiger Verlaufsparemeter zur Beurteilung von neurologischen oder muskulären Erkrankungen (66,67). Im Gegensatz zu internistischen PatientInnen wird bei SMA-Erkrankten in der Regel keine parallel durchgeführte Diagnostik angewandt.

2.4.6.1 Entwicklung und Etablierung

Der 6-Minuten-Gehtest wurde erstmals 2010 bei der Beurteilung des Verlaufs von SMA-PatientInnen eingesetzt. Davor wurde er schon länger bei Untersuchungen von einer Vielzahl von Krankheiten verwendet.

Bei den Untersuchungen zeigte sich, dass der 6-MWT signifikant mit dem HFMSE korreliert (67). Durch die vom Patienten bzw. von der Patientin selbstbestimmte Durchführungsgeschwindigkeit liefert der Test eine objektive Beurteilung über die aktuellen motorischen Kapazitäten des Patienten bzw. der Patientin. Außerdem ist der 6-MWT der einzige Test, der Muskeler schöpfung erkennt und beurteilbar macht.

Die Validität und Retest-Reliabilität wurden 2016 bestätigt (68) und machen den Test zu einer sehr guten Option bei Verlaufskontrollen von SMA-PatientInnen.

3 Resultate

3.1 Aufstellung der PatientInnendaten

Es wurden insgesamt acht PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Davon gehören alle acht PatientInnen zur Nusinersen Gruppe, für die Gruppe der unbehandelten PatientInnen konnten keine PatientInnen akquiriert werden. Das PatientInnenkollektiv setzt sich aus sechs jüngeren Kindern zwischen 3 und 7 Jahren und zwei Jugendlichen mit 15 und 16 Jahren zusammen. Die Daten wurden von der ersten Nusinersen-Gabe in Graz im Juni 2017 bis zum Juni 2022 gesammelt. Für die Einteilung in die verschiedenen SMA-Typen wurde der höchste erreichte motorische Meilenstein ohne Therapie herangezogen. Tabelle 3 gibt einen Überblick zu Genkonstellationen, Alter bei Symptombeginn und Therapiestartzeitpunkten.

	Aktuelles Alter des Patienten/der Patientin	Alter bei Symptombeginn	Alter bei Therapiebeginn	SMA-Typ	SMN2-Genkopien	Geschlecht
PatientIn A	7 Jahre	16 Monate	3 Jahre	Typ II	3	m
PatientIn B	4 Jahre	8 Monate	11 Monate	Typ II	3	w
PatientIn C	6 Jahre	4 Monate/ 2 Monate (korrigiertes Alter)	11 Monate/ 9 Monate (korrigiertes Alter)	Typ Ib	3	m
PatientIn D	4 Jahre	präsymptomatisch	4 Wochen	präsymptomatisch	3	w
PatientIn E	6 Jahre	18 Monate	22 Monate	Typ II	3	w
PatientIn F	15 Jahre	10 Monate	14 Jahre	Typ II	3	w
PatientIn G	16 Jahre	10 Monate	13 Jahre	Typ II	3	m
PatientIn H	3 Jahre	3 Monate	5 Monate	Typ Ib	2	m

Tabelle 3: Das PatientInnenkollektiv

3.2 PatientInnen Daten im Detail

3.2.1 PatientIn A

Patient A ist ein SMA-Patient mit Typ II. Er erhielt die Ersttherapie mit Nusinersen mit einer Verspätung von einem Jahr in einem Alter von damals genau 3 Jahren, da die Eltern einer medikamentösen Therapie davor nicht zustimmten. Er ist innerhalb der Gruppe der Kleinkinder bzw. Kindergartenkinder der Patient mit dem spätesten Therapiebeginn.

Veränderung in den physiotherapeutischen Scores

PatientIn A												
Monate (nach Therapiestart)	0	2	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42
Alter	3J	3J	3J	3J	4J	4J	4J	5J	5J	5J	6J	6J
		2M	6M	10M	2M	6M	10M	2M	6M	10M	2M	6M
Chop Intend (max. 64)	26	34	35	39	38							
HFMSE (max. 66)						12	11	12	12	14	14	14
RULM (max. 37)			16	14	14	17		15	20	20	19	22

Tabelle 4: PatientIn A: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

Wie man der Tabelle entnehmen kann, zeigen sich trotz des relativ späten Therapiebeginns einige deutliche Verbesserungen in den Scores. Die Werte im Chop Intend und im RULM steigerten sich kontinuierlich um 12 bzw. 6 Punkte. Einzig der HFMSE verbesserte sich nur leicht und hat zurzeit ein gewisses Plateau bei 14 Punkten erreicht.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Der Patient A hatte die erste klinische Untersuchung ein Jahr vor Therapiestart. Der Patient war damals 2 Jahre alt und in der Lage frei zu sitzen und mit Unterstützung zu stehen. Diese Fähigkeiten verlor der Patient im Laufe des 3. Lebensjahres bis zum Therapiestart.

Nach 2 ½ Jahren Therapie im Alter von 5 Jahren und 6 Monaten konnte der Patient die Fähigkeit frei zu sitzen wiedererlangen, was auch zurzeit seinen höchsten erreichten motorischen Meilenstein darstellt.

Klinik und SMA-assoziierte Komplikationen

Trotz der guten Verbesserungen im Chop Intend entwickelte der Patient im Alter von 4 Jahren und 2 Monaten Schluck- und Ernährungsprobleme. Diese verschlimmerten sich durch eine Pneumonie im Alter von 4 Jahren und 7 Monaten, sodass der Patient 4 Monate lang über eine nasogastrale Sonde ernährt werden musste. Zurzeit hat der Patient Probleme beim Abhusten und benötigt deswegen ein Cough Assistant Device, um respiratorischen Komplikationen vorzubeugen.

Bezüglich der muskuloskelettalen Komplikationen weist der Patient leichte Kontrakturen an den Händen und Füßen und eine Skoliose auf. Feinmotorisch beeinträchtigen diese Kontrakturen den Patienten nicht, sodass er kürzlich das Schreiben erlernen konnte.

3.2.2 PatientIn B

Patientin B ist eine SMA-Patientin vom Typ II, die 3 Monate nach ihrem Symptombeginn mit 8 Monaten erstmals Nusinersen erhielt.

Veränderung in den physiotherapeutischen Scores

PatientIn B											
Monate (nach Therapiestart)	0	2	6	10	14	18	22	26	30	34	38
Alter	11M	1J 1M	1J 5M	1J 9M	2J 1M	2J 5M	2J 9M	3J 1M	3J 5M	3J 9M	4J 1M
Chop Intend (max. 64)	33	40	42	39							
HFMSE (max. 66)					18	23	26	31	32	35	
RULM (max. 37)					15	21	23	25	26	27	29

Tabelle 5: PatientIn B: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

In den Scores zeigen sich bei Patientin B durchwegs gute Verbesserungen. Der Chop Intend steigerte sich um 6 Punkte, der HFMSE und der RULM verbesserten sich kontinuierlich um 17 bzw. 14 Punkte.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Zu Beginn der Therapie im Alter von 11 Monaten verfügte die Patientin über eine stabile Kopfkontrolle, war aber nicht in der Lage frei zu sitzen. Diese Fähigkeit erlernte sie mit einem Jahr und 5 Monaten. Sie konnte sich nun auch von Rückenlage in Bauchlage drehen. Bei der nächsten Visite mit 2 Jahren und 1 Monat konnte sie einen Teil ihres Körpergewichts im Stehen tragen. Mit 2 Jahren und 5 Monaten konnte sie einige Minuten mit Unterstützung stehen. Mit 3 Jahren und 9 Monaten konnte sie frei Stehen und mit Unterstützung einige Schritte seitlich gehen.

Klinik und SMA-assoziierte Komplikationen

Die Patientin erlitt im Laufe der Therapie einige respiratorische und gastrointestinale Infekte, die insgesamt dreimal zu stationären Krankenhausaufhalten führten. Eine ausgeprägte Skoliose mit einem Cobb-Winkel von 50° machten im Alter von 3 Jahren und 11 Monaten eine Operation notwendig.

3.2.3 PatientIn C

Patient C ist ein SMA-Patient mit 3 SMN2-Kopien. Der Symptombeginn dieses Patienten trat in einem Alter von 4 Monaten ein. Aufgrund von seiner Frühgeburtlichkeit beträgt das korrigierte Alter beim Onset nur 2 Monate, weswegen er als Typ Ib-Patient eingestuft wurde.

Veränderung in den Physiotherapie-Scores

PatientIn C																
Monate (nach Therapiestart)	0	2	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	54	58
Alter	11Mo	1J	1J	1J	2J	2J	2J	3J	3J	3J	4J	4J	4J	5J	5J	5J
		1M	4M	9M	1M	5M	9M	1M	6M	9M	1M	6M	10M	1M	6M	10M
Chop Intend (max. 64)	35	42	42	39	42											
HFMSE (max. 66)						12	10	12	11	9	13	13	14	15		15
RULM (max. 37)							10	10	13	15	17	16	16	22	21	19

Tabelle 6: PatientIn C: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

In den Scores des Patienten C sieht man vor allem zu Beginn der Therapie eine deutliche Verbesserung im Chop Intend. Der HFMSE stieg in 40 Monaten nur um 3 Punkte. Die motorischen Fähigkeiten der oberen Extremitäten verbesserten sich deutlicher mit einem Punktezuwachs von 9 im RULM.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Zu Beginn der Therapie mit 11 Monaten verfügte der Patient über keine Kopfkontrolle, konnte sich aber zur Seite rollen. Im Alter von 2 Jahren und einem Monat erwarb er die Fähigkeit zur Kopfkontrolle. Seinen aktuell höchsten erreichten Meilenstein, das freie Sitzen ohne Unterstützung, erlangte er mit 2 Jahren und 9 Monaten.

Klinik und SMA-assoziierte Komplikationen

Der Patient benötigte schon früh im Alter von einem Jahr und einem Monat Hilfe bei der Sekretmobilisation. Insgesamt fünf respiratorische Infekte bis zum Alter von 2 Jahren und 9 Monaten machten ab diesem Zeitpunkt eine nichtinvasive Beatmung notwendig. Nach anfänglicher durchgehender Beatmung konnte diese auf eine 8-stündige Beatmung nachts reduziert werden, die der Patient immer noch erhält.

Der Patient weist seit dem Alter von 4 Jahren eine Skoliose auf. Eine moderate bis starke Hüftkontraktur beidseits musste im Alter von 5 Jahren und 6 Monaten chirurgisch versorgt werden. Außerdem sind Kontrakturen in den Knien aufgetreten.

3.2.4 PatientIn D

Die Patientin D besitzt die gleiche Genkonstellation wie Patient C. Allerdings wurde sowohl die SMA-Diagnose präsymptomatisch gestellt als auch die Therapie präsymptomatisch begonnen.

Veränderung in den Physiotherapie-Scores

PatientIn D															
Monate (nach Therapiestart)	0	2	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	54
Alter	0Mo	2M	6M	10M	1J 2M	1J 6M	1J 10M	2J 2M	2J 6M	2J 10M	3J 2M	3J 6M	3J 10M	4J 2M	4J 6M
Chop Intend (max. 64)	50	51	60	60	64										
HFMSE (max. 66)					37	54	45	50	48	54	60	64	60	64	65
RULM (max. 37)								29		27	29	33	29	34	35
6-MWT														417	375

Tabelle 7 PatientIn D: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

Diese Patientin zeigt einen hohen Ausgangswert in allen Scores und erreicht im Chop Intend den Höchstwert. Auch im HFMSE und im RULM erreicht sie beinahe den Höchstwert. Sie ist die einzige gehfähige Patientin unter allen Teilnehmern und deswegen auch die Einzige, die einen 6-MWT absolvieren kann.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Die Patientin erreichte alle motorischen Meilensteine altersentsprechend, inklusive dem Treppensteigen mit 18 Monaten.

Klinik und SMA-assozierten Komplikationen

Die Patientin zeigte eine altersentsprechende Entwicklung und komplikationslosen Verlauf.

3.2.5 PatientIn E

Diese, an SMA-Typ II erkrankte Patientin wies einen Symptombeginn im Alter von 18 Monaten auf. Der Therapiestart fand mit 22 Monaten statt.

Veränderung in den Physiotherapie-Scores

PatientIn E														
Monate (nach Therapiestart)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Alter	1J	2J	2J	2J	3J	3J	3J	4J	4J	4J	5J	5J	5J	6J
	10M	2M	6M	10M	2M	6M	10M	2M	6M	10M	2M	6M	10M	2M
Chop Intend (max. 64)														
HFMSE (max. 66)	28	30	41	40	42	43	44	41	42	41	41	44	44	44
RULM (max. 37)	14	27	31	29	32	35	34	37	36	37	37	34	35	37

Tabelle 8: PatientIn E: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

Da diese Patientin bei Therapiestart frei sitzen konnte und fast 2 Jahre alt war, wurde auf den Chop Intend verzichtet und gleich mit dem HFMSE begonnen. Vor allem zu Beginn der Therapie stellte man eine deutliche Steigerung in diesem Score fest. Nach 24 Monaten erreichte sie ein gewisses Plateau bei 44 Punkten. Im Bereich der oberen Extremitäten hat diese Patientin sehr gute Fähigkeiten erlernt. Im RULM erreicht sie mittlerweile den Höchstwert von 37 Punkten.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Die ersten Symptome machten sich als verzögertes Erlernen wichtiger motorischer Meilensteine bemerkbar. Sie könnte im Alter von 18 Monaten weder frei stehen noch gehen. Sie verfügte über eine stabile Kopfkontrolle, konnte frei sitzen und krabbeln. Seit dem Alter von 5 Jahren und 3 Monaten besitzt die Patientin einen Rollator, mit dem sie einige Schritte gehen kann. Seit dem Alter von 6 Jahren und 3 Monaten kann die Patientin einige Sekunden ohne Unterstützung stehen.

Klinik und SMA-assoziierte Komplikationen

Die Patientin zeigt bislang einen unproblematischen Verlauf mit komplikationsfreier Therapie. Sie weist keine erhöhte Infektanfälligkeit auf, benötigte nie eine Beatmung und keine zusätzlichen Krankenhausaufenthalte. Sie wies weder Kontrakturen noch eine Skoliose auf.

Neben dem Rollator wird seit dem Alter von 3 Jahren und 7 Monaten ein mobiler Rollstuhl eingesetzt.

3.2.6 PatientIn F

Schon im Alter von 10 Monaten wurden bei dieser mittlerweile 15-jährigen SMA-Typ II Patientin die ersten SMA-spezifischen Symptome bemerkt. Der Therapiestart erfolgte im Alter von 14 Jahren.

Veränderung in den Physiotherapie-Scores

PatientIn F					
Monate (nach Therapiestart)	0	2	6	10	14
Alter	14J	14J 2Mo	14J 6Mo	14J 10Mo	15J 2Mo
Chop Intend (max. 64)	31	38	39	41	42
HFMSE (max. 66)					
RULM (max. 37)	12	15	14	15	16

Tabelle 9: PatientIn F: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

Trotz des späten Therapiestarts sieht man auch bei dieser Patientin deutliche Verbesserungen. Der Chop Intend stieg innerhalb von nur 14 Monaten um 11 Punkte. Auch der RULM verbesserte sich um 4 Punkte.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Die Patientin verfügte zu Beginn der Therapie über keine stabile Kopfkontrolle mehr. Der Kopf konnte zwar für kurze Zeit gehalten werden, kippte dann aber und musste von einer anderen Person wieder in die Ausgangsposition versetzt werden. Freies Sitzen wurde mit 6 Monaten erlernt. Diese Fähigkeit ging nach den vielen therapielosen Jahren jedoch ebenfalls verloren.

Initial nach Therapiestart verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten stark. Die Kopfkontrolle verbesserte sich zusehends. Mittlerweile hält sie ihren Kopf wieder stabil und benötigt keine Hilfe mehr beim Repositionieren, was den Alltag der Patientin stark erleichtert und ihre Selbstständigkeit fördert. Auch das Freie Sitzen für unlimitierte Zeit konnte im Alter von 14 Jahren und 6 Monaten wieder erlernt werden.

Klinik und SMA-assoziierten Komplikationen

Aufgrund des jahrelangen SMN-Proteinmangels bestanden bei Patientin F bei Therapiestart schon mehrere SMA-assoziierte Komorbiditäten. Sie muss aufgrund der Atemschwäche seit dem Alter von 11 Jahren täglich 12 Stunden non-invasiv beatmet werden. Der Einsatz eines Cough Assistants konnte bereits von einer täglichen Nutzung auf einen gelegentlichen Gebrauch reduziert werden.

Eine bestehende Skoliose wurde im Alter von 12 Jahren operativ versorgt.

Interventionsbedürftige moderate Kontrakturen bestehen an Knien, Knöchel und Ellbogen.

Des Weiteren leidet die Patientin an einer Osteopenie.

Ein elektrischer Rollstuhl wird seit dem 4. Lebensjahr eingesetzt.

3.2.7 PatientIn G

Patient G ist der zweite jugendliche Patient aus unserem PatientInnenkollektiv. Die ersten Symptome traten mit 10 Monaten auf. Der Therapiestart erfolgte mit 13 Jahren und 6 Monaten.

Veränderung in den Physiotherapie-Scores

PatientIn G										
Monate (nach Therapiestart)	0	2	6	13	14	18	22	26	30	34
Alter	13J 6M	13J 8M	14J	14J 7M	14J 8M	15J 1M	15J 4M	15J 8M	16J 1M	16J 4M
Chop Intend (max. 64)							25	11	29	30
HFMSE (max. 66)	2	1	2	0	1	3				
RULM (max. 37)	7	7	8	5	7	8	8		5	7

Tabelle 10: PatientIn G: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

Bei diesem Patienten wurde extern fälschlicherweise in den ersten Therapiemonaten der HFMSE verwendet, der aufgrund fehlender Sitzfähigkeit keine gute Bewertung der Therapieerfolge innerhalb der ersten 18 Monate zulässt. Im Chop Intend erkennt man eine leichte Verbesserung von 5 Punkten zwischen dem 22. und 34. Therapiemonat. Die Ergebnisse im RULM schwanken bei diesem Patienten ein wenig, zeigen jedoch keinen Fortschritt der motorischen Fähigkeiten der oberen Extremitäten.

Anzumerken sind in dieser Tabelle die Abstände der extern durchgeführten Visiten, die nicht der Leitlinie entsprechen.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Dieser Patient verfügte zu Therapiebeginn über keine motorischen Meilensteine. Im Alter von einem Jahr erlernte er damals das freie Sitzen. Diese Fähigkeit verlor der Patient zu einem unbekanntem Zeitpunkt. Bis zum Ende der Aufzeichnungen konnte der Patient keine motorischen Meilensteine wiedererlangen.

Klinik und SMA-assoziierten Komplikationen

Zu Beginn der Therapie mit 13 Jahren und 6 Monaten wurde der Patient nachts non-invasiv beatmet. Der Cough Assistant wurde täglich benötigt. Der Patient hatte Schluck- und Kauprobleme, klagte über Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule und über ausgeprägte Tagesmüdigkeit. Der Patient wies stark ausgeprägte Kontraktionen im Bereich

der Hüftgelenke, der Kniegelenke und der Ellbogengelenke auf, die auch heute noch bestehen. Eine stark ausgeprägte Skoliose wurde im Alter von 15 Jahren und 9 Monaten operativ versorgt. Seit dem 7. Lebensjahr ist der Patient mit einem elektrischen Rollstuhl ausgestattet.

Schon 2 Monate nach Therapiestart war der Patient in der Lage normal zu kauen und zu schlucken. Die Tagesmüdigkeit nahm ab, er bekam eine kräftigere Stimme und mehr Appetit. Außerdem verringerten sich die Schmerzen im Wirbelsäulenbereich. Trotz Bronchitis im Alter von 14 Jahren benötigte er keinen Cough Assistant.

Eine ungeplante Therapiepause von 7 Monaten verschlechterte seinen Zustand wieder ein wenig, was sich durch ausgeprägtere Fatigue, stärkere Schmerzen und eine schlechtere Kopfkontrolle bemerkbar machte.

Eine durch Finanzierungsprobleme verpasste Nusinersen-Dosis wurde nachgegeben. In Folge wurden die vorgeschriebenen Abstände eingehalten und der Zustand des Patienten verbesserte sich wieder.

Im Alter von 15 Jahren und 4 Monaten wurde die non-invasive Beatmung beendet, da er nachts nun über eine ausreichende Sauerstoffsättigung verfügt. Bei den letzten beiden Visiten wurden klinisch keine Verbesserungen festgestellt, da sich der Patient noch von einer kürzlich erfolgten Entfernung eines Implantats und einer Skoliose-OP erholt.

3.2.8 PatientIn H

Patient H ist ein SMA-Typ Ib-Patient mit 2 SMN2-Genkopien. Er zeigte die ersten Symptome im Alter von 3 Monaten in Form von Muskelschwäche und Probleme beim Füttern. Der Therapiestart erfolgte mit 4 Monaten.

Dieser Patient bekam die letzte Nusinersen-Dosis im 16. Lebensmonat. Im Alter von 19 Monaten wurde die Therapie auf Wunsch der Eltern gewechselt und er erhielt Onasemnogen-Abeparvovec.

Veränderung in den Physiotherapie-Scores

PatientIn H										
Monate (nach Therapiestart)	0	2	6	10	14	17	20	24	28	32
Alter	4M	6M	10M	1J 2M	1J 6M	1J 9M	2J	2J 4M	2J 8M	2J 11M
Chop Intend (max. 64)	9	12	30	38	41	44	46	49	53	51
HFMSE (max. 66)										
RULM (max. 37)							4	4	6	

Tabelle 11: PatientIn H: Entwicklung der physiotherapeutischen Scores

Man erkennt eine deutliche Steigerung im Chop Intend von 35 Punkten während der Nusinersen-Therapie. Vor allem zwischen dem 2. und 6. Monat nach Therapiebeginn machte der Patient eine sprunghafte Verbesserung von 18 Punkten. Auch nach der Therapieumstellung steigerte sich der Chop Intend um weitere 7 Punkte. Im RULM steigerte er sich bisher um 2 Punkte.

Veränderung der motorischen Meilensteine

Zu Beginn der Therapie hatte der Patient noch keine motorischen Meilensteine erreicht. Mit einem Jahr und 11 Monaten verfügte er über eine stabile Kopfkontrolle. Mit 2 Jahren und 4 Monaten konnte er ohne Unterstützung sitzen. Das Stehen mit Unterstützung erlernte er mit 2 Jahren und 9 Monaten. Bei der bislang letzten Visite mit 3 Jahren und einem Monat konnte er sogar eine paar Schritte mit Unterstützung gehen.

Klinik und SMA-assoziierte Komplikationen

Bei den ersten Untersuchungen vor Therapiestart bemerkte man bereits deutliche Anzeichen seiner SMA-Erkrankung. Man erkannte einen deutlich reduzierten Muskeltonus und eine ausgeprägte respiratorische Insuffizienz mit Tachypnoe. Deswegen musste bereits im Alter von 4 Monaten mit einer kontinuierlichen non-invasivem Beatmung begonnen werden, die er seit dem 7. Lebensmonat nur mehr nachts benötigt. Die Ernährung des Patienten erfolgt ausschließlich über eine Magensonde.

Zur Unterstützung der Sekretmobilisation wird täglich ein Cough Assistant verwendet. Außerdem wird gelegentlich abgesaugt.

Seit dem Alter von 14 Monaten wird ein Therapiestuhl verwendet.

Nach Onasemnogen-Abepravovec-Applikation war ein einwöchiger Krankenhausaufenthalt wegen stark erhöhter Transaminasen notwendig. Zwei andere weitere ungeplante Krankenhausaufenthalte fanden aufgrund von respiratorischen Infekten statt.

Muskuloskeletale Komorbiditäten sind bis auf die ausgeprägte Muskelatrophie noch nicht aufgetreten.

3.3 Interindividuelle Vergleiche

Nach den Beschreibungen der einzelnen StudienteilnehmerInnen kommen wir nun zu den Vergleichen zwischen den verschiedenen PatientInnen, wofür die bisher präsentierten Daten verglichen werden. Die bläulichen und grünlichen Farbtöne bei den Diagrammen wurden für die jüngere PatientInnengruppe vergeben, die rötlichen für die jugendlichen PatientInnen.

3.3.1 Veränderungen im Chop Intend

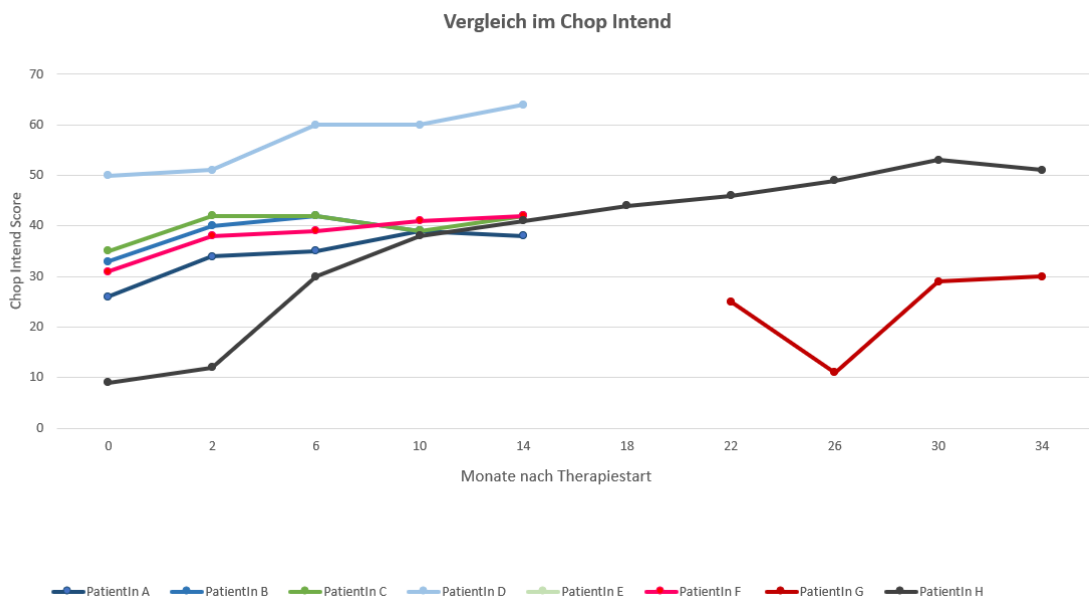


Abbildung 5: Veränderungen im Chop Intend

In der Gruppe der jüngeren PatientInnen zeigen sich bis auf zwei Ausnahmen durchwegs ähnliche Verläufe. Zu Beginn der Therapie erkennt man deutliche Verbesserungen. Nach einigen Visiten stagniert der Fortschritt im Chop Intend oft und erreicht ein gewisses Plateau.

Die präsymptomatisch therapierte Patientin D zeigte eine konstante Steigerung bei hohem Ausgangsniveau und erreichte nach 14 Monaten das Maximum im Chop Intend. Der Patient H weist als einer der beiden an SMA-Typ I erkrankten PatientInnen im Kollektiv ebenfalls eine konstante Steigerung auf und übertrifft bis auf Patientin D alle anderen im Score.

In der Gruppe der jugendlichen PatientInnen zeigt PatientIn F eine ähnlich gute Steigerung wie die jüngeren PatientInnen. PatientIn G konnte sich nach einem anfänglichen Dip nur leicht steigern. Bei PatientIn E wurde gleich mit dem HFMSE begonnen, weswegen keine Chop Intend Scores vorhanden sind.

Die durchschnittliche Steigerung im Chop Intend im gesamten PatientInnenkollektiv beträgt 13,9 Punkte. In der Kohorte der jüngeren PatientInnen stieg der Chop Intend Score um 16,2 Punkte. Bei den älteren PatientInnen verbesserte sich der Score im Schnitt um 8 Punkte.

3.3.2 Veränderungen im HFMSE

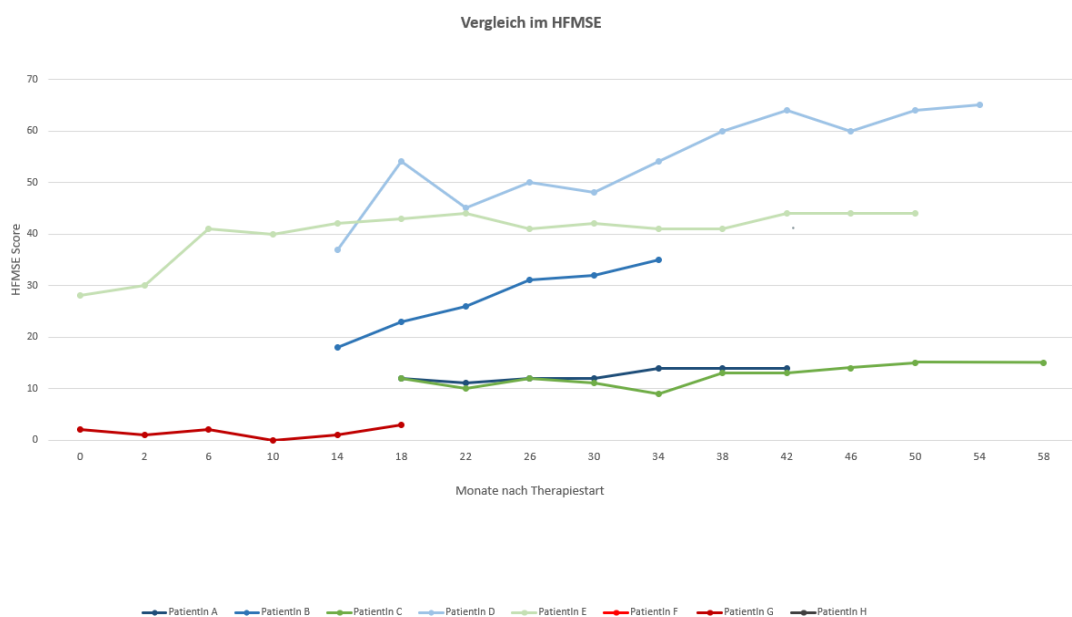


Abbildung 6: Veränderungen im HFMSE

Im HFMSE sieht man durchwegs positive Veränderungen, allerdings in unterschiedlicher Ausprägung. Während die PatientInnen B, D und F jeweils über 15 Punkte zulegen konnten, machten die PatientInnen A und C nur leichte Fortschritte von 2 bzw. 3 Punkten. Diese beiden PatientInnen blieben also auf dem Plateau, welches sie im Chop Intend erreichten. PatientIn A ist in der Gruppe der jüngeren auch der Patient mit der größten Zeitspanne zwischen Onset und Therapiebeginn. Bei PatientIn C beträgt diese Zeitspanne zwar nur 3 Monate, allerdings weist dieser Patient aufgrund der fehlenden Kopfkontrolle und der Sitzunfähigkeit im Alter von 11 Monaten einen schwereren SMA-Typ auf. Der Score des Patienten G ist aufgrund des fälschlicherweise gewählten HFMSE nicht auswertbar. Für PatientIn F und H wurde der HFMSE noch nicht verwendet. Da keine auswertbaren Daten für die jugendlichen PatientInnen vorliegen, lässt sich nur die durchschnittliche Veränderung der jüngeren PatientInnen erfassen, die beim HFMSE bei 13,2 liegt.

3.3.3 Veränderungen im RULM

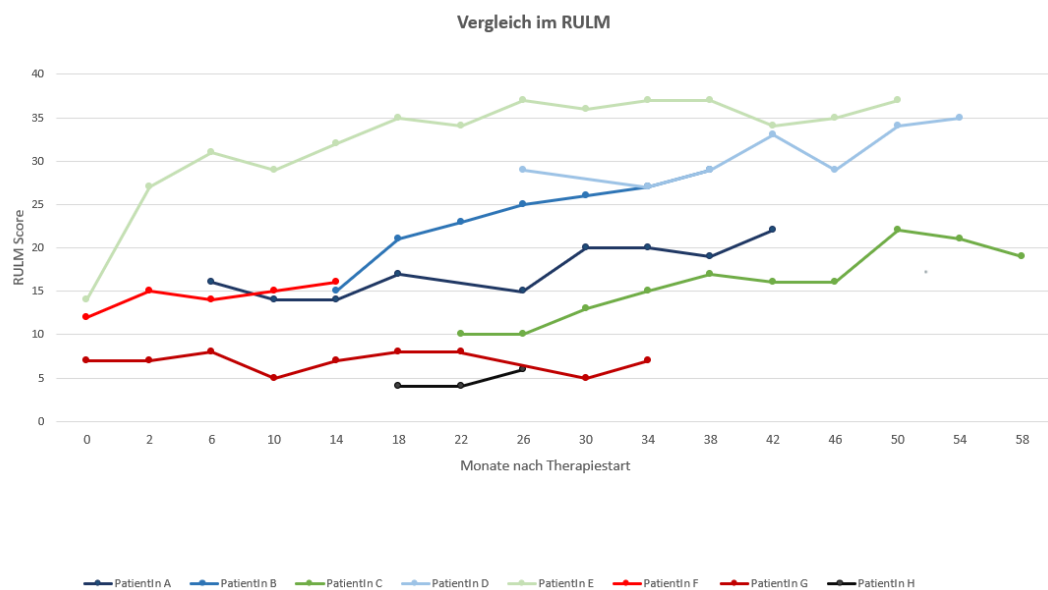


Abbildung 7: Veränderungen im RULM Score

Der RULM ist der Einzige der drei Scores, bei dem von allen PatientInnen Daten vorliegen. Innerhalb der Gruppe der jüngeren PatientInnen setzten sich die Trends der beiden anderen Scores fort. PatientIn E erreicht als einzige an SMA-Typ III-Erkrankte im PatenInnenkollektiv sowohl die höchste Steigerung als auch den besten Wert aller PatientInnen. PatientIn B und D weisen ebenfalls kontinuierliche, deutliche Steigerungen

auf. PatientInnen A und C zeigen beide Verbesserungen auf einem niedrigeren Niveau. Bei PatientIn H ist nach 3 Visiten ein leichter Aufwärtstrend erkennbar.

Bei den jugendlichen PatientInnen stagniert der Score bei PatientIn G, währenddessen PatientIn H einen klaren Aufwärtstrend aufweist.

Der durchschnittliche Anstieg im gesamten Kollektiv liegt bei 8. Die jüngeren PatientInnen konnten ihren Wert im Schnitt um 10 verbessern, die Jugendlichen um 2.

4 Diskussion

In dieser nicht-interventionellen Studie wurden die Verläufe der in Graz mit Nusinersen behandelten PatientInnen zuerst intraindividuell bewertet und anschließend untereinander verglichen. Innerhalb der Kohorte wurden in Folge eines Urteils des Grazer Zivilgerichts vom Dezember 2020 keine unbehandelten SMA-PatientInnen akquiriert, da ab diesem Zeitpunkt alle an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde betreuten SMA-Erkrankten medikamentös behandelt werden konnten (69).

Innerhalb des eingeschlossenen PatientInnenkollektivs haben alle von der Therapie mit Nusinersen profitiert. Es wurde bei keiner/m der von uns behandelten PatientInnen eine dauerhafte Verschlechterung des erhobenen Wertes eines physiotherapeutischen Scores im Zeitraum vom ersten bis zum letzten erhobenen Wert ersichtlich. Diese Ergebnisse werden durch die publizierten Real-World Daten widerspiegelt. In einer 2021 veröffentlichten Studie mit 271 eingeschlossenen SMA-PatientInnen zeigten sich bei der 99,6-100% der PatientInnen Verbesserungen unter einer Nusinersen-Therapie (70).

Die jüngere Kohorte wies im Vergleich zu der älteren durchwegs bessere Ergebnissen auf. Dies deckt sich auch mit den Daten einer Metaanalyse zu den motorischen Verbesserungen von PatientInnen mit SMA-Typ II und III, bei der über 400 Papers betreffend Nusinersen und SMA ausgewertet wurden. Bei dieser Studie stieg der HFMSE in der pädiatrischen Kohorte innerhalb von 10-14 Monaten im Schnitt um 2,98 in der adulten Kohorte um 1,87 (71). Obwohl die Gesamtheit des Kollektivs in dieser Diplomarbeit zu den pädiatrischen PatientInnen zählt, kann aufgrund der älteren und jüngeren PatientInnen auf eine Altersdeviation bezüglich der Therapieergebnisse geschlossen werden. Deswegen können die Ergebnisse von Coratti et al. auch mit den gesammelten Daten dieser nicht-interventionellen Studie verglichen werden.

Auffällig innerhalb der Grazer Kohorte ist außerdem, dass nach initial deutlichen Verbesserungen in den Scores unter Therapie beim Großteil der PatientInnen ein Plateau erreicht wird. Dies kann auf die beim Therapiestart bereits irreversibel geschädigten Vorderhornzellen zurückgeführt werden. Die Ausnahmen bei den inkludierten PatientInnen, PatientIn D und H, zeigten kontinuierliche Steigerungen in den Scores. Was diese beiden PatientInnen gemeinsam haben ist die geringe Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Therapiestart. Die Wichtigkeit eines frühen Therapiestarts ist eine Konstante, die sich durch den Großteil der durchgeführten Studien zieht und bereits in den Zulassungsstudien erkannt wurde (72). Die präsymptomatisch therapierte PatientIn D, die

sich altersentsprechend entwickelt, ist dafür ein gutes Beispiel. Welchen Unterschied bereits einige Tage bis zum Therapiestart machen können, zeigt eine kürzlich durchgeführte Datenauswertung von Novartis. Neugeborene mit einem durchschnittlichen Therapiestart am 14. Lebenstag waren 81 Tage früher in der Lage das freie Gehen zu erlernen als Neugeborene mit einem Therapiestart am 27. Lebenstag (73). Diese Erkenntnisse unterstreichen nochmals die Wichtigkeit des Neugeborenen-Screenings und die Notwendigkeit einer raschen Therapieeinleitung.

Durch das Neugeborenen-Screening und die vorhandenen Therapien werden in Österreich in Zukunft nur mehr selten die bisher bekannten Phänotypen in ihrer typischen Ausprägung zu sehen sein.

Die in dieser Diplomarbeit beschriebenen PatientInnen stellen eine spezielle Gruppe von SMA-Erkrankten in einer Ära neuer Therapieoptionen dar, in der die SMA noch nicht im Neugeborenscreening implementiert war. Diese symptomatisch therapierten PatientInnen weichen bezüglich der klinischen Merkmale jedoch auch von den bekannten natürlichen Verläufen ab. Kausal therapierte SMA-PatientInnen erreichen bislang nicht erzielbare motorische Meilensteine, wodurch eine Reklassifizierung des SMA-Typs zur Diskussion steht. Man könnte diese Gruppe auch als eigenen Phänotyp ansehen, dessen Verlauf von der individuellen Genkonstellation, dem Therapiestart und individuellen Ansprechen auf die Therapie abhängt. Eine Reklassifikation von therapierten SMA-PatientInnen könnte eine Möglichkeit schaffen, diese adäquater einzuteilen und im Langzeitverlauf zu stratifizieren. Aufgrund des erweiterten NG-Screenings können zukünftig 95% der SMA-Fälle in Österreich präsymptomatisch erkannt werden, weswegen dieser „neue“ Phänotyp in Zukunft nur mehr sehr selten auftreten wird.

Graz ist nach dem Preyer'schen Kinderspital in Wien das Zentrum mit der zweitgrößten Zahl von mit Nusinersen behandelten PatientInnen unter 18 Jahre. Die Zahl hat sich in Graz jedoch innerhalb der letzten eineinhalb Jahre nicht erhöht. Hierfür verantwortlich sind die mittlerweile verfügbaren Alternativen. Onasemnogen-Abeparvovec bietet laut einer Vergleichsstudie, bei der mit bayessche ITC (Indirect Treatment Comparison) und MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparisons) angewendet wurde, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit mehr motorische Meilensteine zu erreichen (74). Eine direkte Vergleichsstudie der beiden Medikamente ist nicht vorhanden, weswegen den Eltern in

Graz seit 2020 beide Behandlungsalternativen für die Therapie der SMA angeboten werden. Trotzdem entschied sich seit der Zulassung von Onasemnogen-Abepravovec kein Elternpaar mehr für Nusinersen. Das liegt vermutlich vor allem an den wiederholten invasiven Eingriffen und Strapazen, die durch die Nusinersen-Therapie für die Eltern und vor allem für das Kind entstehen. Auch die Infektionsgefahr durch multiple intrathekale Injektionen bei der Behandlung mit Nusinersen erweist sich als erheblicher „Burden of Treatment“. Die häufigsten Nebenwirkungen von Onasemnogen-Abepravovec (Lebertoxizität und Fieber (2)) werden aufgrund des Vorteils der intravenösen Einmalgabe leichter in Kauf genommen. Der oral zu verabreichende Wirkstoff Risdiplam ist im Moment ab zwei Monaten zugelassen (3). Sollte das Zulassungsalter für Risdiplam noch weiter fallen und sich die Annahme einer gleich guten Wirksamkeit dieses Arzneimittels bestätigen, könnte Nusinersen bald als Alternative für den Therapiestart wegfallen. Für die bisher mit Nusinersen behandelten PatientInnen bleibt ein Wechsel zu Risdiplam aufgrund fehlender Studien und guter Therapieerfolge mit Nusinersen eine unsichere Option, weswegen bis dato von einem Switch eher abgeraten wird.

Im Jahr 2018 wurde in fünf Fällen über eine Entstehung eines Hydrozephalus in Zusammenhang mit intrathekalen Gaben von Nusinersen berichtet (75). Innerhalb des Grazer PatientInnenkollektivs konnte diese schwere Nebenwirkung nicht beobachtet werden. Interessanterweise stellte Werdnig in seiner Erstbeschreibung auch einen Hydrozephalus fest (12). Eine in den USA durchgeführte Datenauswertung analysierte die Häufigkeit des Auftretens eines Hydrozephalus bei SMA-PatientInnen in der prätherapeutischen Ära. Von Jänner 2007 bis Dezember 2016 wurden bei 5354 SMA-Erkrankten 42 Fälle eines Hydrozephalus registriert, während dieses Krankheitsbild in der Vergleichsgruppe nur neun Mal auftrat. Ein Hydrozephalus trat bei den SMA-PatientInnen also auch ohne Nusinersentherapie 4,7 Mal häufiger auf als im Normalkollektiv (76). Möglicherweise steht die Entstehung eines Hydrozephalus somit nicht in Verbindung mit Nusinersen, sondern ist auf die Grunderkrankung zurückzuführen oder wird durch diese begünstigt. Wesentlich scheint dennoch das Ablassen der aliquoten Liquormenge vor Injektion von Nusinersen.

4.1 Limitationen

Die Diplomarbeit wurde als monozentrische nicht-interventionelle Beobachtungsstudie durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung und geringen Anzahl eingeschlossener PatientInnen sind die Daten statistisch nicht auswertbar.

Die verschiedenen Genkonstellationen, unterschiedliche SMA-Typen und die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Therapiestart machten es oft schwierig direkte Vergleiche ziehen zu können. Deswegen wurde bei der interindividuellen Gegenüberstellung stets die Diversität hervorgehoben. Die Heterogenität des PatientInnenkollektivs machten den Einblick in die intraindividuellen Vergleiche dafür umso interessanter.

Trotz der wenigen StudienteilnehmerInnen erkennt man bei den gesammelten Daten eindeutige Trends, die sich größtenteils mit beschriebener Fachliteratur decken.

Sieben von acht eingeschlossenen PatientInnen besaßen drei SMN-Genkopien. Eine Schlussfolgerung wie sich Nusinersen auf unterschiedliche Genkonstellation auswirkt, lässt sich mit den in dieser Studie gesammelten Daten deshalb nicht treffen. Die 2019 veröffentlichte Nuture-Studie macht dahingehend Rückschlüsse möglich. Dabei wurden 25 SMA-PatientInnen eingeschlossen, die mit Nusinersen therapiert wurden. Davon besaßen 15 zwei und zehn drei SMN-Kopien. Während eines Beobachtungszeitraums von einem Jahr lag die Steigerung im Chop Intend innerhalb der Kohorte der PatientInnen mit drei SMN2-Kopien im Schnitt um 8,3 Punkte über jener mit zwei SMN2-Kopien. Die größere Anzahl an SMN2-Kopien führte im Schnitt auch zu einem schnelleren Erreichen der motorischen Meilensteine. Außerdem benötigten innerhalb der Gruppe mit zwei SMN2-Kopien vier Erkrankte Atemunterstützung, währenddessen keiner der anderen Kohorte diese benötigte (77). Diese Studie bestätigt also die Annahme, dass Nusinersen bei höherer Anzahl von SMN2-Kopien eine bessere Wirkung erzielt.

4.2 Ausblick

Die Gesamtheit der Ergebnisse kann für Folgestudien oder größer angelegte Datensammlungen verwendet werden. In Graz und weiteren österreichischen Zentren werden die Daten der SMA-PatientInnen in einem universitären Register der medizinischen Fakultät Freiburg gesammelt (78). Die Erkenntnisse werden uns in den nächsten Jahren zeigen, welche Therapie für die unterschiedlichen Genkonstellationen die beste Option ist. Es ist bereits bekannt, dass der frühestmögliche Therapiestart die wichtigste Komponente für ein bestmögliches Outcome ist.

Mit dem Neugeborenen-Screening auf SMA wurde in Österreich ein wichtiger Grundstein dafür gelegt, dass die dadurch erkannten Fälle bestmögliche Voraussetzungen für diese neuen und auch kostenintensiven Therapien erfüllen und hierdurch nicht nur einen milderen Verlauf entwickeln, sondern unter adäquater Therapie ein möglicherweise asymptomatisches und unbeschwertes Leben wie das ihrer gesunden Altersgenossen führen könnten.

5 Literaturverzeichnis

1. EMA. Spinraza [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [zitiert 30. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>
2. EMA. Zolgensma [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [zitiert 30. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
3. EMA. Evrysdi [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [zitiert 8. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>
4. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic clinics*. November 2015;33(4):831.
5. D’Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6:71.
6. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shan SS, Tasker RC, Wilson KM. Nelson Textbook of pediatrics. 21. Aufl. Bd. 2. Kanada: Elsevier; 3310–3317 S.
7. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle & nerve*. Februar 2015;51(2):157.
8. (PDF) Emerging Therapies and Challenges in Spinal Muscular Atrophy [Internet]. [zitiert 29. März 2022]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/311945165_Emerging_Therapies_and_Challenges_in_Spinal_Muscular_Atrophy
9. Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018;75(21):3877.
10. G A, I L, X L, M K, A P, Gc P, u. a. Mitochondrial dysfunction in a neural cell model of spinal muscular atrophy. *Journal of neuroscience research* [Internet]. September 2009 [zitiert 15. Juni 2022];87(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5dp0030.han.medunigraz.at/19437551/>

11. Ashwal S. Founders of Child Neurology. San Francisco: Norman Publishin; 1990.
12. Werdnig G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1. Juni 1891;22(2):437–80.
13. Hoffmann J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. Deutsche Zeitschrift f Nervenheilkunde. Mai 1893;3(6):427–70.
14. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscul Disord. 1992;2(5–6):423–8.
15. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. Pediatric Clinics of North America. Juni 2015;62(3):743–66.
16. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, u. a. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. Journal of Neuromuscular Diseases. 1. Januar 2016;3(4):487–95.
17. M C, S B, L A, F M, A V, Fj RÁ, u. a. 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 [Internet]. März 2018 [zitiert 20. Mai 2022];28(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5a0000c.han.medunigraz.at/29433793/>
18. Oskoui M, Darras BT, De Vivo DC. Chapter 1 - Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko CP, Herausgeber. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Academic Press; 2017 [zitiert 2. Mai 2022]. S. 3–19. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012803685300001X>
19. Human Phenotype Ontology [Internet]. [zitiert 3. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0031139>
20. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood

- and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 27. Februar 1997;146(1):67–72.
21. Accuracy of Marker Analysis, Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction, and Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification to Determine SMN2 Copy Number in Patients with Spinal Muscular Atrophy | Genetic Testing and Molecular Biomarkers [Internet]. [zitiert 20. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/gtmb.2010.0253>
 22. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, u. a. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis*. 31. März 2021;16:153.
 23. A Positive Modifier of Spinal Muscular Atrophy in the SMN2 Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 11. September 2009;85(3):408–13.
 24. The c.859G>C variant in the SMN2 gene is associated with types II and III SMA and originates from a common ancestor | *Journal of Medical Genetics* [Internet]. [zitiert 20. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://jmg.bmj.com/content/47/9/640.abstract>
 25. Hauke J, Riessland M, Lunke S, Eyüpoğlu IY, Blümcke I, El-Osta A, u. a. Survival motor neuron gene 2 silencing by DNA methylation correlates with spinal muscular atrophy disease severity and can be bypassed by histone deacetylase inhibition. *Human Molecular Genetics*. 15. Januar 2009;18(2):304–17.
 26. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Aufl. Deutschland: Elsevier;
 27. Pschyrembel Online | Spleißen [Internet]. [zitiert 24. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Splei%C3%9Fen/H0FPS>
 28. Gheibi-Hayat SM, Jamialahmadi K. Antisense Oligonucleotide (AS-ODN) Technology: Principle, Mechanism and Challenges. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. Oktober 2021;68(5):1086–94.
 29. Pulst SM. Antisense Therapie Neurologischer Erkrankungen. *Nervenarzt*. August 2019;90(8):781–6.

30. Evers MM, Toonen LJA, van Roon-Mom WMC. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 29. Juni 2015;87:90–103.
31. Vickers TA, Wyatt JR, Burckin T, Bennett CF, Freier SM. Fully modified 2' MOE oligonucleotides redirect polyadenylation. *Nucleic Acids Res*. 15. März 2001;29(6):1293–9.
32. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, u. a. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 1. Juni 2016;31(7):899–906.
33. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, u. a. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*. 17. Dezember 2016;388(10063):3017–26.
34. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, u. a. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy [Internet]. <https://doi-10.10013b5pr0064.han.medunigraz.at/10.1056/NEJMoa1702752>. Massachusetts Medical Society; 2017 [zitiert 24. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://www-1nejm-1org-10013b5pr0064.han.medunigraz.at/doi/10.1056/NEJMoa1702752>
35. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, u. a. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 15. Februar 2018;378(7):625–35.
36. Commissioner O of the. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy [Internet]. FDA. FDA; 2020 [zitiert 18. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>
37. Hoy SM. Onasemnogene Apeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 1. Juli 2019;79(11):1255–62.
38. Am K, Tr F. Recombinant Adeno-Associated Virus Gene Therapy in Light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where Are We, and How Did We Get Here?

- Annual review of virology [Internet]. 29. September 2019 [zitiert 2. Juni 2022];6(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5na000b.han.medunigraz.at/31283441/>
39. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy | NEJM [Internet]. [zitiert 8. Juni 2022]. Verfügbar unter: https://www-1nejm-1org-10013b5p5004c.han.medunigraz.at/doi/10.1056/NEJMoa1706198?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
 40. Antibiotic Discovery and Development [Internet]. [zitiert 8. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-1400-1>
 41. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J Med Chem.* 1. Juni 2002;45(12):2615–23.
 42. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, u. a. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 24. Februar 2021 [zitiert 8. Juni 2022]; Verfügbar unter: <https://www-1nejm-1org-10013b5p50074.han.medunigraz.at/doi/10.1056/NEJMoa2009965>
 43. S N, Ma W, Am C, Jr M. Spinal Muscular Atrophy. *Seminars in pediatric neurology* [Internet]. April 2021 [zitiert 9. Juni 2022];37. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b57h00ef.han.medunigraz.at/33892848/>
 44. Nickol A, Hart N, Hopkinson N, Moxham J, Simonds A, Polkey M. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax.* September 2005;60(9):754.
 45. Respiratory management of children with spinal muscular atrophy (SMA). *Archives de Pédiatrie.* 1. Dezember 2020;27(7):7S29–34.
 46. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders.* 1. Februar 2018;28(2):103–15.

47. Weststrate H, Stimpson G, Thomas L, Scoto M, Johnson E, Stewart A, u. a. Evolution of bulbar function in spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2022;64(7):907–14.
48. Nr D, E G, L P, Rg R, Ia FW, Ms M, u. a. Scoliosis in spinal muscular atrophy: is the preoperative magnetic resonance imaging necessary? *Spine deformity* [Internet]. Oktober 2020 [zitiert 9. Juni 2022];8(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53j004b.han.medunigraz.at/32495206/>
49. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, u. a. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet*. 1. Februar 2009;125(1):29–39.
50. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Human Mutation*. 2000;15(3):228–37.
51. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, u. a. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. Juni 2018;20(6):608–13.
52. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of Pediatrics*. 1. November 2017;190:124-129.e1.
53. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, u. a. One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis*. 6(4):503–15.
54. Nachrichten S. 13 SMA-Fälle im ersten Jahr des neuen Neugeborenen Screenings [Internet]. 2022 [zitiert 13. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://www.sn.at/panorama/oesterreich/13-sma-faelle-im-ersten-jahr-des-neuen-neugeborenen-screenings-122488687>
55. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam—Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle & Nerve*. 2018;57(1):142–6.

56. Am G, E M, M M, M P, J W, K J S, u. a. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test Development and Reliability [Internet]. Bd. 20, Neuromuscular disorders : NMD. Neuromuscul Disord; 2010 [zitiert 17. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ry06c5.han.medunigraz.at/20074952/>
57. Am G, Mp M, J M, Wb M, J F, S R, u. a. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) [Internet]. Bd. 23, Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association. *Pediatr Phys Ther*; 2011 [zitiert 17. Juni 2020]. Verfügbar unter: https://journals-1lww-1com-10013b5ry06c5.han.medunigraz.at/pedpt/Fulltext/2011/23040/Validation_of_the_Children_s_Hospital_of.2.aspx
58. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders*. 1. Oktober 2007;17(9–10):693–7.
59. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1. Juli 2003;7(4):155–9.
60. Quantitation of muscle function in children: A prospective study in duchenne muscular dystrophy - Scott - 1982 - *Muscle & Nerve* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 19. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.880050405>
61. Am G, Jm O, Mp M, Wb M, J F, S R, u. a. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in Spinal Muscular Atrophy Type II and III [Internet]. Bd. 26, *Journal of child neurology*. *J Child Neurol*; 2011 [zitiert 19. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ry0cf4.han.medunigraz.at/21940700/>
62. Mc P, G C, N F, Es M, M S, J M, u. a. Content Validity and Clinical Meaningfulness of the HFMSE in Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Bd. 17, *BMC neurology*. *BMC*

- Neurol; 2017 [zitiert 19. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ry0cf4.han.medunigraz.at/28231823/>
63. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, u. a. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & Nerve*. 1. Juni 2017;55(6):869–74.
64. E M, F B, D M, Am G, S M, R DS, u. a. Assessing Upper Limb Function in Nonambulant SMA Patients: Development of a New Module [Internet]. Bd. 21, *Neuromuscular disorders : NMD. Neuromuscul Disord*; 2011 [zitiert 20. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ry169f.han.medunigraz.at/21421316/?dopt=Abstract>
65. Matos Casano HA, Anjum F. Six Minute Walk Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 30. August 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576420/>
66. Matos Casano HA, Anjum F. Six Minute Walk Test. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 30. August 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576420/>
67. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, u. a. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 9. März 2010;74(10):833.
68. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, u. a. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 1. November 2016;54(5):836–42.
69. Berufung abgelehnt: Schwer kranker Georg Polic (15) hat Recht auf 77.000-Euro-Spritzen | Kleine Zeitung [Internet]. 2021 [zitiert 4. August 2022]. Verfügbar unter: https://www.kleinezeitung.at/steiermark/5965558/Berufung-abgelehnt_Schwer-kranker-Georg-Polic-15-hat-Recht-auf
70. Wataya T, Takasaki S, Hoshino M, Makioka H, Nakamura G, Matsuda N. Real-world safety of nusinersen in Japan: results from an interim analysis of a post-marketing

- surveillance and safety database. *International Journal of Neuroscience*. 22. November 2021;0(0):1–13.
71. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, u. a. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 13. Oktober 2021;16:430.
72. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*. 7(1):1–13.
73. Novartis Gene Therapies. Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Dez [zitiert 3. August 2022]. Report No.: NCT03837184. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184>
74. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Current Medical Research and Opinion*. 3. Oktober 2021;37(10):1719–30.
75. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, u. a. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 13. November 2018;91(20):923–33.
76. Viscidi E, Wang N, Juneja M, Bhan I, Prada C, James D, u. a. The incidence of hydrocephalus among patients with and without spinal muscular atrophy (SMA): Results from a US electronic health records study. *Orphanet J Rare Dis*. 7. Mai 2021;16(1):207.
77. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, u. a. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. November 2019;29(11):842–56.

78. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, u. a. SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 21. Januar 2019;14(1):18.
79. Krankheitsevaluation [Internet]. [zitiert 29. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.portal.roche.de/products/neurologie/evrysdi/uebersma/krankheitsevaluation.html>

Anhang A: Erstvotum



Medizinische Universität Graz
Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 09.10.2021

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20
Studientitel: Monocentric experience with patients with spinal muscular atrophy under treatment with Antisense oligonucleotides
Prüfer: Univ.-Prof. Dr.med.univ. Barbara Plecko
Universitätsklinikum Graz (Abteilung für allgemeine Pädiatrie)
Sponsor: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie
Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr.med.univ. Barbara Plecko, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/II
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Michael Gräßl

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 30.06.2020 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 22.06.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 30.06.2020

✓ Antragsformular ECS	22.06.2020
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll SMA - AsO 2. Version 2.0	21.04.2020
Informed Consent Form Informed Consent 1.0	21.04.2020
✓ Sonstiges: Antrag auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages 1.0	21.04.2020
✓ Sonstiges: CHOP INTEND 1.0	01.01.2020
✓ Sonstiges: RULM 1.0	16.12.2014
✓ Sonstiges: 6MWT_Bewertungsbogen 1.0	01.06.2019
✓ Sonstiges: HFMSE 1.0	07.03.2009

Dokumente eingegangen am 03.07.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	02.07.2020
--------------------------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 27.07.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Letter of Authorization	06.07.2020
---------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 16.09.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

Informed Consent Form Eltern 2.0	13.09.2020
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	16.09.2020
✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmittelung	13.09.2020

Dokumente eingegangen am 29.09.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

Informed Consent Form Eltern 2.0	22.09.2020
----------------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 05.10.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 09.10.2020

✓ Informed Consent Form Eltern 3.0	05.10.2020
------------------------------------	------------

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20

Votum (09.10.2020)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT44390000000049510, BIC: RZSTAT2G

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um eine nicht-interventionelle Studie gemäß § 2a Abs. 3 AMG handelt und macht darauf aufmerksam, dass vor Beginn der Studie eine Registrierung beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen erfolgen muss.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 09. Oktober 2020


Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender


Univ. Prof. Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Anhang B: Erstes Folgevotum



Medizinische Universität Graz
Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

FOLGEVOTUM gültig bis 09.10.2022

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20
1348-2020

Studientitel: Monocentric experience with patients with spinal muscular atrophy under treatment with Antisense oligonucleotides

Prüfer: Univ.-Prof. Dr.med.univ. Barbara Plecko
Universitätsklinikum Graz (Abteilung für allgemeine Pädiatrie)

Sponsor: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr.med.univ. Barbara Plecko, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/II

CRO: -

Antragsteller: Medizinische Universität Graz

Ansprechpartner: Michael Gräßl

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 30.06.2020 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 22.06.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 30.06.2020	
✓ Antragsformular ECS	22.06.2020
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll SMA - AsO 2. Version 2.0	21.04.2020
Informed Consent Form Informed Consent 1.0	21.04.2020
✓ Sonstiges: Antrag auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages 1.0	21.04.2020
✓ Sonstiges: CHOP INTEND 1.0	01.01.2020
✓ Sonstiges: RULM 1.0	16.12.2014
✓ Sonstiges: 6MWT_Bewertungsbogen 1.0	01.06.2019
✓ Sonstiges: HFMSE 1.0	07.03.2009
Dokumente eingegangen am 03.07.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	02.07.2020
Dokumente eingegangen am 27.07.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Letter of Authorization	06.07.2020
Dokumente eingegangen am 16.09.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
Informed Consent Form Eltern 2.0	13.09.2020
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	16.09.2020
✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmittelteilung	13.09.2020
Dokumente eingegangen am 29.09.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
Informed Consent Form Eltern 2.0	22.09.2020

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20

Votum (09.03.2022)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002, Information: Mitteilungsblatt der Universität, UID: ATUJ 575 111 79, Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark, IBAN: AT443800003000049510, BIC: RZSTAT2G

Dokumente eingegangen am 05.10.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 09.10.2020	
✓ Informed Consent Form Eltern 3.0	05.10.2020
Dokumente eingegangen am 21.02.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 09.03.2022	
✓ Zwischenbericht	07.02.2022

Datum Erstvotum: 09.10.2020

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um eine nicht-interventionelle Studie gemäß § 2a Abs. 3 AMG handelt und macht darauf aufmerksam, dass vor Beginn der Studie eine Registrierung beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen erfolgen muss.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Aufgaben: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Graz, 09. März 2022


 Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
 Vorsitzender


 Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai
 Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20

Votum (09.03.2022)

Seite 2 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8038 Graz. www.medunigraz.at
 Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT44380000000049510, BIC: RZSTAT2G

Anhang C: Zweites Folgevotum



Medizinische Universität Graz
Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

FOLGEVOTUM gültig bis 09.10.2022

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20
1348-2020

Studientitel: Monocentric experience with patients with spinal muscular atrophy under treatment with Antisense oligonucleotides

Prüfer: Univ.-Prof. Dr.med.univ. Barbara Plecko
Universitätsklinikum Graz (Abteilung für allgemeine Pädiatrie)

Sponsor: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

Ansprechpartner: Univ-Prof Dr.med.univ. Barbara Plecko, 8036 Graz, Audenbruggerplatz 34/II

CRO: -

Antragsteller: Medizinische Universität Graz

Ansprechpartner: Michael Gräßl

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 30.06.2020 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 22.06.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 30.06.2020

✓ Antragsformular ECS	22.06.2020
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll SMA - AsO 2. Version 2.0	21.04.2020
✓ Informed Consent Form Informed Consent 1.0	21.04.2020
✓ Sonstiges: Antrag auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages 1.0	21.04.2020
✓ Sonstiges: CHOP INTEND 1.0	01.01.2020
✓ Sonstiges: RULM 1.0	16.12.2014
✓ Sonstiges: 6MWT_Bewertungsbogen 1.0	01.06.2019
✓ Sonstiges: HFMSE 1.0	07.03.2009

Dokumente eingegangen am 03.07.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	02.07.2020
--------------------------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 27.07.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Letter of Authorization	06.07.2020
---------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 16.09.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Informed Consent Form Eltern 2.0	13.09.2020
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	16.09.2020
✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmittellung	13.09.2020

Dokumente eingegangen am 29.09.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Informed Consent Form Eltern 2.0	22.09.2020
------------------------------------	------------

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20

Votum (19.07.2022)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mitteilungsbatt der Universität. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT443800000000048510, BIC: RZSTAT2G

Dokumente eingegangen am 05.10.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 09.10.2020	
✓ Informed Consent Form Eltern 3.0	05.10.2020
Dokumente eingegangen am 21.02.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 09.03.2022	
✓ Zwischenbericht	07.02.2022
Dokumente eingegangen am 27.06.2022 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Originalprotokoll 2.1	27.06.2022
✓ Informed Consent Form Jugendliche (14-17 Jahre) 1.0	22.06.2022
✓ Informed Consent Form Kinder (8-13 Jahre) 1.0	27.06.2022
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	27.06.2022
Dokumente eingegangen am 12.07.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 19.07.2022	
✓ Informed Consent Form Eltern 4.0	12.07.2022

Datum Erstvotum: 09.10.2020

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um eine nicht-interventionelle Studie gemäß § 2a Abs. 3 AMG handelt und macht darauf aufmerksam, dass vor Beginn der Studie eine Registrierung beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen erfolgen muss.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Graz, 19. Juli 2022



 Univ. Prof. Dr. Josef Haas
 Vorsitzender



 Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai
 Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

EK-Nummer: 32-552 ex 19/20

Votum (19.07.2022)

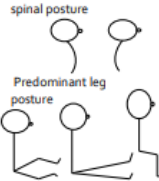
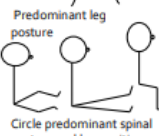
Seite 2 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at
 Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mittelungsblatt der Universität. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT44390000000049510, BIC: RZSTAT2G

6 Rolling: elicited from legs*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Holding infant's lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and pause in this position. 2. If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the maneuver, rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side: Brazelton State:	
			Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll	3			To L
			Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes thru to front of body	2			
			Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk	1			
			Pelvis lifted passively off support surface.	0			
7 Rolling: elicited from arms*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and pause with the shoulders vertical allow infant to derotate 2.if the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting	4	To R	Best side: Brazelton State:	
			Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll	3			To L
			Rolls onto side, leg comes thru and adducts, bringing the pelvis vertical	2			
			Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface	1			
			Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	0			
8 Shoulder and elbow flexion And horizontal abduction	Side-lying with upper arm at 30° of shoulder extension and elbow flexion and supported on body (restrain lower arm if needed)	Prompt reach for a toy presented at arms length at shoulder level (may provide stimulation and observe spontaneous movement)	Clears hand from surface with antigravity arm movement	4	L	Best side: Brazelton State:	
			Able to flex shoulder to 45 degrees, without antigravity arm movement	3			R
			Flexes elbow after arm comes off body	2			
			Able to get arm off body	1			
			No attempt	0			
9 Shoulder flexion & Elbow flexion	Sitting in lap or on mat with head and trunk support (20° recline)	Present stimulus at midline and at shoulder level at arms length (may provide stimulation and observe spontaneous movement)	Abducts or flexes shoulder to 60 degrees	4	L	Best side: Brazelton State:	
			Abducts or flexes shoulder to 30 degrees	3			R
			Any shoulder flexion or abduction	2			
			Flexes elbow only	1			
			No attempt to lift arm	0			
10 Sitting in lap or over edge of mat with head and trunk support (20° recline) thigh horizontal to ground		Tickle plantar surface of foot Or gently pinch toe	Extends knee to > 45 degrees	4	L	Best side: Brazelton State:	
			Extends knee 15 to 45 degrees	2			R
			Any visible knee extension	1			
			No visible knee extension	0			

11 Hip flexion and foot dorsiflexion	Hold infant against your body with legs free, facing outward. Support at the abdomen with the child's head resting between your arm and thorax	Stroke the foot or pinch the toe	Hip flexion or knee flexion > 30 ^o	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Any hip flexion or knee flexion	3		
			Ankle dorsiflexion only	2		
			No active hip, knee or ankle motion	0		
12 Head control*	Sitting with support at the shoulders and trunk erect	Place the infant in ring sit with head erect and assistance given at the shoulders (front and back). <i>(may delay scoring a grade of 1 and 4 until end of test)</i>	Attains head upright from flexion and turns head side to side	4		Score: Brazelton State:
			Maintains head upright for >15 sec (for bobbing head control score a 2)	3		
			Maintains head in midline for >5 sec. with the head tipped in up to 30 ^o of forward flexion or extension	2		
			Actively lifts or rotates head twice from flexion within 15 seconds (do not credit if movement is in time with breathing)	1		
			No response, head hangs	0		
13 Elbow flexion Score with item 14	Supine	Traction response: pull to sit extend arms at 45 degree angle, to point of nearly lifting head off surface	Flexes elbow	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Visible biceps contraction without elbow flexion	2		
			No visible contraction	0		
14 Neck Flexion Score with item 13	Supine	Traction response: hold in neutral proximal to wrist and shoulder at 45 ^o , <i>to point of nearly lifting head off surface</i>	Lifts head off bed	4		Score: Brazelton State:
			Visible muscle contraction of SCM	2		
			No muscle contraction	0		
15 Head/Neck Extension (Landau)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke along the spine from neck to sacrum. The coronal axis of the head when parallel to the bed surface = 0 degrees (horizontal)	Extends head to horizontal plane or above	4		Score: Brazelton State:
			Extends head partially, but not to horizontal	2		
			No head extension	0		
16 Spinal Incurvation (Galant)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke Right then Left throacolumbar paraspinals or tickle abdomen or foot or tilt in infants with integrated Galant For infant over 10 kg knees and head may touch	Twists pelvis towards stimulus off axis	4	L R	Best side: Brazelton State:
			Visible paraspinal muscle contraction	2		
			No response	0		
Total score, best score on each side for each item (maximum 64 points):						

Anhang E: HFMSE (79)

iSMAC Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)							29/Mar/19		
Name			DOB						
Date of assessment			Time taken to complete						
Date of spinal surgery			Evaluator						
Please circle highest current level of independent mobility							LBC = Limited by contracture		
None	Rolls	Bottom shuffles	creeps/crawls	Walks with crutches / frame /rollator	Walks with KAFO's / AFO's	Independent walking			
Comment.....									
Test	Instruction	2	1	0	L B C	S =	Comments		
								S = score	
1 Plinth /chair sitting Can be over edge of plinth or on plinth / floor. Record best you see	Can you sit on the plinth /chair without using your hands for support for a count of 3?	Able to sit using no hand support for a count of 3 or more	Needs one hand support to maintain balance for a count of 3	Needs two hand support to maintain balance Unable to sit			Item 1 Predominant spinal posture 		
2 Long sitting Legs straight = knees may be flexed, knee caps pointing upwards, ankles <10cm apart	Can you sit on the floor/plinth without using your hands for support and with your legs straight for a count of 3? Don't let your legs roll out	Able to sit on floor/plinth with legs straight without hand support for a count of 3	Able to sit on floor/plinth with legs straight propping with one hand support for a count of 3	Able to long sit using two hands for a count of 3 Or unable to sit with straight legs			 Circle predominant spinal posture and leg position		
3 One hand to head in sitting Hand touch head above level of ears	Can you get one hand to your head (above your ear) without bending your neck?	Able to bring one hand to head – arms free from side. Head and trunk remain stable	Can only bring hand to head by flexing head/trunk or by crawling hand up to top of head	Unable to bring hand to head even using head and trunk movement			R / L		
4 Two hands to head in sitting Hands touch head above level of ear	Can you lift both hands up at the same time, to your head, without bending your neck?	Able to place both hands on head at the same time – arms free from side. Head and trunk remain stable	Able to place hands on head but only using head flexion or side tilt or crawling hands up or one at a time	Unable to place both hands on head					
5 Supine to side-lying	Can you roll onto your side in both directions?	Able to ½ roll onto side from supine both ways	Can ½ roll onto side only one way R / L	Unable to ½ roll either way					
6 Rolls prone to supine over R	Can you roll from your tummy to your back in both directions? Try not to use your hands	Rolls fully into supine with free arms to the right	Rolls fully into supine by pulling/pushing on arms	Unable to roll into supine					
7 Rolls prone to supine over L		Rolls fully into supine with free arms to the left	Rolls fully into supine by pulling/pushing on arms	Unable to roll into supine					
8 Rolls supine to prone over R	Can you roll from your back to your tummy in both directions? Try not to use your hands	Rolls fully into prone with free arms to the right	Rolls fully into prone by pulling/ pushing on arms	Unable to roll into prone					
9 Rolls supine to prone over L		Rolls fully into prone with free arms to the left	Rolls fully into prone by pulling/ pushing on arms	Unable to turn into prone					
10 Sitting to lying	Can you lie down in a controlled/safe way from sitting?	Able to lie down through side lying or midline using clothes in a controlled/safe way	Able to lie down by flopping forwards and rolling sideways, or through prone in a controlled/safe way	Unable or completes in uncontrolled/unsafe way					
11 Props on forearms	Can you prop yourself on your forearms with your head up and hold for a count of 3?	Able to achieve prop on forearms and hold head up independently for a count of 3	Holds position for a count of 3 when placed	Unable or hold for less than a count of 3					
12 Lifts head from prone	Can you lift your head up keeping your arms by your side for a count of 3?	Able to lift head upright through midline in prone, arms down by side for a count of 3	Lifts head upright with arms in a mid position for a count of 3	Unable or lifts head for less than a count of 3					
13 Prop on extended arms	Can you prop yourself up with straight arms for a count of 3?	Able to prop on extended arms, head up for a count of 3	Can prop on extended arms if placed for a count of 3	Unable					
14 Lying to sitting	Can you get from lying to sitting without rolling to your tummy?	Able by using supine/side lying	Turns into prone or towards floor	Unable					
15 Four-point kneeling	Can you get onto your hands and knees with your head up and hold for a count of 3?	Achieves four-point kneeling. Head up for a count of 3	Holds position when placed for a count of 3	Unable					




Test	Instruction	2	1	0	L B C	S =	Comments
							S = score
16 Crawling	Can you crawl forwards?	Able to crawl forwards – moves all four points twice or more	Moves all four points only once	Unable			
17 Lifts head from supine	Can you lift your head to look at your toes keeping your arms folded for a count of 3?	In supine, can lift head through neck flexion in mid-line. Chin moves towards chest. Held for a count of 3	Head is lifted but through side flexion, using protraction, or with no neck flexion. Held for a count of 3	Unable			
18 Supported standing	Can you stand using one hand for support for a count of 3?	Can stand with one hand support for a count of 3	Able to stand with one hand support and minimal trunk support (not hip) for a count of 3	Can stand with one hand support but needs knee/hip support in addition for a count of 3 Or unable			
19 Stand unsupported	Can you stand without holding onto anything for a count of 3?	Can stand independently for more than a count of 3	Stands independently for a count of 3	Stands only momentarily (less than a count of 3) Or unable			
20 Stepping	Can you walk without using any help or aids? Show me	Able to take more than 4 steps unaided	Able to take 2 – 4 steps unaided	Unable			
SCORE		No of 2's =	No of 1's =	No of 0's =		TOTAL =	/40
Comments							

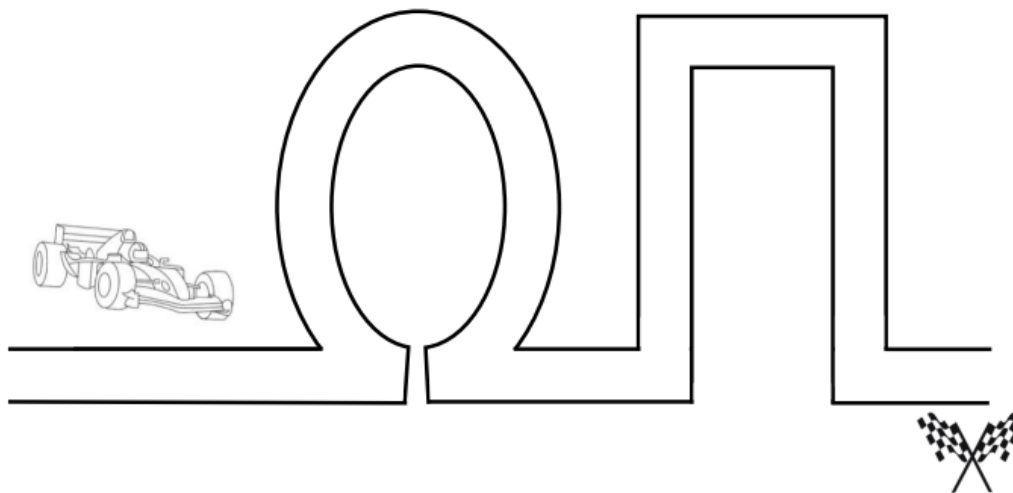
iSMAC 29/Mar/19								Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE) add-on module							
Test	Instruction	2	1	0	L	S	Comments	L	S	Comments	L	S	Comments		
					B	=	S = score								
					C										
21 Right hip flexion in supine	Can you bring your right knee to your chest? Try to go as far as you can	Full hip flexion achieved Full range is defined as >110°	Initiates right hip and knee flexion (> 10% but does not achieve full range (<110°))	Unable											
22 Left hip flexion in supine	Can you bring your left knee to your chest? Try to go as far as you can	Full hip flexion achieved Full range is defined as >110°	Initiates left hip and knee flexion (> 10% but does not achieve full range (<110°))	Unable											
23 High kneeling to right half kneel	Can you bring your left leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?	Able to achieve half kneel (with or without arm support) and maintains position without arm support for a count of 10	Maintains half kneel with one arm support for a count of 10	Unable											
24 High kneeling to left half kneel	Can you bring your right leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?	Able to achieve half kneel (with or without arm support) and maintains position without arm support for a count of 10	Maintains half kneel with one arm support for a count of 10	Unable											
25 High kneeling to stand leading with left leg	Can you stand up from this position starting with your left leg without using your hands? May need demonstration	Able to stand with arms free	Able to shift weight off both knees (with or without arm support)	Unable											
26 High kneeling to stand leading with right leg	Can you stand up from this position starting with your right leg without using your hands? May need demonstration	Able to stand with arms free	Able to shift weight off both knees (with or without arm support)	Unable											
27 Stand to sit	Can you sit on the floor, in a controlled/safe way from standing? Try not to use your arms	Able to sit down with arms free and no collapse in a controlled manner	Sits on floor using hands on floor/body or crashes	Unable											
28 Squat	Can you squat? Pretend you are going to sit in a very low seat	Squats hips and knees flexed to greater than 90° with arms free	Initiates squat in both knees (10° to <90°), uses arm support	Unable to control or initiate											
29 Jump 12" forward	Can you jump as far as you can, with both feet, from this line all of the way to the other line?	Jumps at least 12", both feet simultaneously	Jumps between 2-11", both feet simultaneously	Unable to initiate jump with both feet simultaneously											
30 Ascends stairs with rail	Can you walk up the steps? You can use one railing	Ascends 4 steps with railing, alternating feet	Ascends 2-4 steps, one rail, any pattern	Unable to ascend 2 steps using one rail											
31 Descends stairs with rail	Can you walk down the steps? You can use one railing	Descends four steps, with railing, alternating feet	Descends 2-4 steps, one rail, any pattern	Unable to descend 2 steps using one rail											
32 Ascends stairs without rail	Can you walk up the steps? This time try not to use the railing	Independently (without support/rail) ascends four steps, alternating feet	Ascends 2-4 steps, arms free, any pattern	Unable to ascend 2 steps arms free											
33 Descends stairs without rail	Can you walk down the steps? This time try not to use the railing	Independently (without support/rail) descends four steps, alternating feet	Descends 2-4 steps, arms free, any pattern	Unable to descend 2 steps arms free											
SCORE		No of 2's =	No of 1's =	No of 0's =									TOTAL = /66		

Anhang F: RULM (79)

REVISED UPPER LIMB MODULE FOR SMA

Date of assessment: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small style="margin-left: 100px;">D D M M M Y Y Y Y</small>		Start Time: (HH:MM): _____ : _____ <small style="margin-left: 100px;">24-hour clock</small>					
Preferred arm: <input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> Ambidextrous		Patient Name / ID: _____					
TLSO worn: <input type="checkbox"/> Yes* <input type="checkbox"/> No *If Yes, specify type: _____		Assessor Name: _____					
Right elbow contracture <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Left elbow contracture <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		Assessor Signature: _____					
Salbutamol <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No							
Spinal surgery <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No							
Tested side <input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left							
Comments: _____ _____ _____							
A. ENTRY ITEM	0	1	2	3	4	5	6
	No useful function of hands.	Can use hands to hold pencil or pick up a coin/token or drive a powered chair, use phone key pad	Can raise 1 or 2 hands to mouth but cannot raise a cup with a 200g weight in it to mouth	Can raise standardized plastic cup with 200g weight in it to mouth using both hands if necessary.	Can raise both arms simultaneously to shoulder height with or without compensation. Elbows bent or in extension	Can raise both arms simultaneously above head only by flexing the elbows, shortening circumference of the movement /using accessory muscles	Can abduct both arms simultaneously elbows in extension in a full circle until they touch above the head

	Description	0	1	2	SCORE	
					R	L
B	Bring hands from lap to table	Unable to bring 1 hand to table	Brings one hand completely to table	Brings two hands completely to table, either together or one at a time	LBC	LBC
C	Complete the path bringing the car to the finish line without stopping or taking pencil off of paper?	With pencil in hand unable to hold it or make a mark	Able to complete the path but needs to stop or raises pencil from paper	Able to complete the path without stops or raising pencil from paper	LBC	LBC
D	Pick up coins/tokens	Cannot pick up one coin/token	Can pick up one coin/token	Can pick up and hold 2 coins/tokens	LBC	LBC
E	Place coin/token into cup <ul style="list-style-type: none"> • On table: horizontal • At shoulder height: vertical 	Unable to bring coin/token  Cup horizontal on table at wrist length with 90° shoulder flexion from the patient -	Able to bring coin/token to cup lying horizontally  Cup horizontal on table at wrist length with 90° shoulder flexion from the patient	Able to bring coin/token into cup placed at shoulder level  Cup vertical at arm length and 90° shoulder flexion from the patient with cup's upper rim at shoulder height under hand	LBC	LBC



	Description	0	1	2	SCORE	
F	Reach to the side and touch the coin/token Bring hand at shoulder height and above	<i>Target: Shoulder 90° abduction with coin/token at arm wrist length</i> Can't bring hand to shoulder height	<i>Target: Shoulder 90° abduction with coin/token at arm wrist length</i> Brings hand to shoulder height, elbow can be bent or extended	<i>Target: Shoulder 135° abduction, coin/token at fingertip length</i> Brings hand above shoulder height, elbow at least at eye level	LBC	LBC
G	Push button light with one hand	Unable to turn the light on with one hand	Able to turn the light on momentarily with fingers and/or thumb of one hand. <i>Elbow cannot be higher than the wrist</i>	Able to turn the light on permanently with fingers and/or thumb of one hand. <i>Elbow cannot be higher than the wrist</i>	LBC	LBC
H	Tearing paper	Cannot tear piece of paper folded in two	Tears the sheet of paper folded in 2, beginning from the folded edge	Tears the sheet of paper folded in 4, beginning from the folded edge	LBC	
I	Open Ziploc container	Unable to open.	Able to completely open container on table or against body		LBC	LBC
J	Raise cup with 200g to mouth	Unable to get cup to mouth	Cup with 200g to mouth with 2 hands	Cup with 200 g to mouth with 1 hand	LBC	LBC
K	Lift weight and bring it from one circle to the other without sliding <u>Between horizontal circles</u> MIDLINE CIRCLE to OUTER on tested side	Unable	Slide 200g	Lift 200g weight	LBC	LBC
L	Lift weight and bring it from one circle to the other without sliding <u>Between horizontal circles</u> MIDLINE to OUTER CIRCLE on tested side	Unable	Slide 500g	Lift 500g weight	LBC	LBC

M	Lift weight and bring it from one circle to the other without sliding <u>Between diagonal circles</u> ACROSS MIDLINE, INNER TO OUTER CIRCLE on opposite side	Unable	Slide 200g weight	Lift 200g weight	LBC	LBC
----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	-------------------	------------------	-----	-----

	Description	0	1	2	SCORE	
N	Bring 500g sand weight from lap to table or eye level	Unable to bring weight to table using two hand	Brings weight to table using two hands	Brings weight at eye level using two hands	LBC	
O Score from Entry item	Bring both arms above head - <i>Shoulder abduction</i>	Unable	Can raise both arms simultaneously above head only by flexing the elbow (using compensation) Entry item score 5	Can abduct both arms simultaneously elbows in extension in a full circle until they touch above the head Entry item score 6	LBC	
P	Bring 500g weight above shoulder height- <i>Shoulder abduction</i>	Unable to lift 500g weight even with compensation	Able to lift 500g weight with compensation	Able to lift 500g weight without compensation	LBC	LBC
Q	Bring 1kg weight above shoulder height- <i>Shoulder abduction</i>	Unable to lift 1 kg weight even with compensation	Able to lift 1 kg weight with compensation	Able to lift 1 kg weight without compensation	LBC	LBC
R	Bring hand above shoulder height- <i>Shoulder flexion</i>	Unable	Able with compensation	Able without compensation	LBC	LBC
S	Bring 500g weight above shoulder height- <i>Shoulder flexion</i>	Unable to lift 500g weight even with compensation	Able to lift 500g weight with compensation	Able to lift 500g weight without compensation	LBC	LBC
T	Bring 1kg weight above shoulder height- <i>Shoulder flexion</i>	Unable to lift 1 kg weight even with compensation	Able to lift 1 kg weight with compensation	Able to lift 1 kg weight without compensation	LBC	LBC
					TOTAL	