



# **Neugeborenenenscreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie**

## **Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag: S18-02  
Version: 1.0  
Stand: 23.10.2019

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

13.12.2018

## **Interne Auftragsnummer**

S18-02

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>	<b>2</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
SMA	spinale Muskelatrophie

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 27.02.2019 wurde der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 20.02.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.03.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 1 Stellungnahme form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahme ist im Anhang A abgebildet. Es gab 1 weitere Stellungnahme, die nicht fristgerecht einging. Diese wird nicht dokumentiert. Sie wurde jedoch berücksichtigt.

Da sich aus der schriftlichen Stellungnahme keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Durch die Anhörung ergaben sich keine Änderungen in der Berichtsmethodik. Der Vorbericht wird daher auf Grundlage des Berichtsplans in der Version 1.0 erstellt und auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht. Etwaige Spezifizierungen der Methodik werden im Vorbericht dargestellt. In Abschnitt A4.3 des Vorberichts wird gegebenenfalls auf wesentliche Argumente aus der Anhörung eingegangen.

**Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – Biogen GmbH.....</b>	<b>A 2</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – Biogen GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Schmid, Björn
- Schmitt, Andreas
- Ventzke, Julia

**Stellungnahme**  
**zum IQWiG Berichtsplan S18-02**  
**„Neugeborenenenscreening auf 5q-assoziierte**  
**spinale Muskelatrophie“**

## **I. Vorbemerkung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.12.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Neugeborenencreenings zur Früherkennung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) beauftragt. In dem vorliegenden Berichtsplan erläutert das IQWiG seine geplante Vorgehensweise bei der Durchführung dieser Nutzenbewertung. Biogen möchte zu einigen Aspekten dieses Berichtsplans konkretisierend Stellung nehmen und auf folgende Punkte eingehen:

1. SMA als Krankheitskontinuum
2. Patientenrelevante Endpunkte in der Morbidität
3. Beschreibung der Vergleichsintervention

## **II. Stellungnahme**

### **1. SMA als Krankheitskontinuum**

Das IQWiG beschreibt auf den Seiten 1 – 2 des Berichtsplans den Hintergrund und damit auch die Erkrankung SMA. Das Institut geht dabei auf die verschiedenen Typen (Typ I – IV) der SMA ein. Biogen möchte hervorheben, dass die präsentierte Typenunterteilung mittlerweile nicht mehr trennscharf vorgenommen werden kann. Lange bevor die genetische Ursache für die Entstehung der SMA bekannt war, erkannten die Ärzte, dass sich die Schwere der Erkrankung in einem Kontinuum entwickelt [1] und der Krankheitsverlauf progressiv ist. Aufgrund der unterschiedlichen Phänotypen wurde eine Klassifikation von SMA-Typen entwickelt. Diese basiert auf dem Beginn der SMA-Symptomatik und der erreichten motorischen Meilensteine [2]. Bei der SMA handelt es sich jedoch um eine genetische Erkrankung, die auf einer Mutation oder homozygoten Deletion im SMN1-Gen (Survival of Motor Neuron 1) auf Chromosom 5q13 beruht. Die SMA entwickelt sich kontinuierlich progressiv. Nach neuesten Erkenntnissen ist die phänotypische Einteilung nach SMA-Typen problematisch und wird in der Wissenschaft diskutiert, da in der Praxis eine klare Abgrenzung der Typen häufig nicht möglich ist und ein Übergang zwischen diesen vielmehr fließend stattfindet [3]. Insbesondere eine Trennung von Typ II und Typ III ist schwierig, da bei Diagnosestellung nicht immer sicher abzusehen ist, ob der Patient das Gehen erlernen wird oder nicht. Somit kann bei einigen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine eindeutige Zuordnung erfolgen. Wenn der Patient zumindest kurzzeitig frei gehen kann, würde er als Typ III Patient eingeordnet werden. Es ist jedoch möglich, dass die Gehfähigkeit rasch wieder verloren geht und das klinische Bild damit mehr der Typ II SMA ähnelt. So entwickelten sich mittlerweile sogar künstliche „Mischformen-Bezeichnungen“ wie Typ IIa und Typ IIb.

Die bereits dargestellte Schwierigkeit, das in der Praxis eine klare Abgrenzung der SMA-Typen häufig nicht möglich ist und ein Übergang zwischen diesen vielmehr fließend stattfindet, wird durch die verfügbare medikamentöse Therapiemöglichkeit zusätzlich erschwert [4]. Mit der Therapie wird eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine Verbesserung der krankheitsbestimmenden Symptomatik, insbesondere der motorischen Funktion erreicht. Dies bedeutet, dass anhand der motorischen Funktion eine Klassifikation nicht mehr zutreffend sein kann, da diese den Therapieerfolg kennzeichnet.

Dies verdeutlicht ebenso, dass die ursprüngliche Einteilung nach SMA Typen mittlerweile von der Realität des Krankheitsbildes überholt wird. Die Krankheitsverläufe der SMA zeigen, dass diese insgesamt eher ein Krankheitskontinuum als klar voneinander unterscheidbare Formen darstellen.

Die in Deutschland angewandte ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Kodierung zur Diagnoseklassifikation nimmt die Tatsache des Krankheitskontinuums der SMA auf. Es erfolgt eine Einteilung anhand der infantilen Form (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglings-Alter ( $\leq 6$  Monate) klinisch manifest wird, und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ICD-10: G12.1), bei der die Erkrankung im Alter von  $> 6$  Monaten klinisch manifest wird.

Dies zusammengefasst ist die Firma Biogen der Ansicht, dass eine Patientenunterteilung (gemäß ICD-10) nach infantilem und späterem SMA-Krankheitsbeginn dieses Krankheitsbild vollständig abbildet.

## **2. Patientenrelevante Endpunkte in der Morbidität**

Das IQWiG beschreibt in seinem Berichtsplan (4.1.3 auf Seite 6 und 4.2.3 auf Seite 9), welche patientenrelevanten Endpunkte in der Untersuchung berücksichtigt werden sollen. Diese sind dort wie folgt dargestellt: „zum Beispiel Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wie das Erreichen motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte, durch 5q-assoziierte SMA hervorgerufene Atemnot“. In der normalen Entwicklung erlernen gesunde Kinder im Median ab einem Alter von 6,5 Monaten frei zu sitzen und ab einem Alter von 12,8 Monaten zu gehen [5]. Je nach Schwere der Erkrankung erreichen Kinder mit infantiler SMA diese Meilensteine nie. Alle Kinder mit SMA erfahren eine verzögerte motorische Entwicklung oder verlieren ihre motorischen Fähigkeiten im Verlauf der Erkrankung [6]. Funktionelle Messungen sind bei der SMA sowohl zur Feststellung der motorischen Fähigkeiten als auch im Hinblick auf die Lebensqualität und Bewältigung des Alltags von großer Bedeutung und können mit Hilfe verschiedener Testverfahren bereits im Säuglingsalter durchgeführt werden. Biogen möchte

daher im Rahmen dieser Stellungnahme die aus seiner Sicht spezifischen patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Morbidität im Folgenden hervorheben:

- Respiratorische Parameter: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung
- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zur Baseline
- Anteil Patienten mit Abweichungen zum altersadjustierten Gewicht oder mit Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde
- Erreichen bzw. Nichterreichen motorischer Meilensteine: Fähigkeit freies Sitzen zu erlernen, Fähigkeit Stehen mit Unterstützung zu erlernen, Fähigkeit auf Händen und Knien zu krabbeln, Fähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen, Fähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen, Fähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen
- Erreichen motorischer Meilensteine gemäß HINE-Responder (Subskala 2) (Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination)
- Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO (World Health Organization)
- Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)

### **3. Beschreibung der Vergleichsintervention**

Während das IQWiG in der Beschreibung des Hintergrunds (Seite 1 – 2) die multidisziplinäre Therapie der SMA beschreibt und darstellt, dass die Maßnahmen aus rehabilitativen, orthopädischen und psychologischen Maßnahmen sowie Maßnahmen zum Muskelerhalt und gegebenenfalls zur Unterstützung der Atmung sowie der Ernährung bestehen, so sind diese Maßnahmen nicht enthalten in der Beschreibung der Vergleichsintervention in 4.2.2 (Seite 9): *„Die Therapie besteht in einer medikamentösen Behandlung und / oder Physiotherapie.“* Biogen möchte im Rahmen dieser Stellungnahme hervorheben, dass die therapeutischen Maßnahmen und Möglichkeiten zur Symptombehandlung bei SMA-Patienten weit über die Physiotherapie hinausgehen und daher mit ‚Best Supportive Care‘ benannt werden sollte.

Die Therapie der SMA umfasst langfristige, symptomorientierte und patientenindividuelle Behandlungsmaßnahmen. Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich. Die symptomatische Behandlung adressiert in diesem Zusammenhang die primären und sekundären Effekte der Muskelschwäche und sollte eine Therapie pulmonaler Komplikationen, Ernährungs- und gastrointestinale Unterstützung, orthopädische Versorgung, Rehabilitation sowie gegebenenfalls

Palliativbegleitung umfassen [6]. Ein multidisziplinäres Team mit Erfahrung bei der spezifischen Betreuung von SMA-Patienten und deren Familien wird in der Regel als am effektivsten für die Behandlung von SMA angesehen. Die Therapie sollte stets an die individuelle Situation und den Zustand des Patienten und den erwarteten Verlauf der Erkrankung angepasst werden. Im Folgenden wird auf die verfügbaren Therapiemöglichkeiten hinsichtlich der verschiedenen auftretenden Symptomatik eingegangen.

### ***Respiratorische Versorgung***

Empfehlungen bezüglich des chronischen respiratorischen Managements umfassen Methoden zur Atemwegshygiene (z. B. mechanische Insufflation-Exsufflation, Absaugen von Schleim und manuelle Hustenunterstützung) sowie nicht invasive Beatmung (Non-Invasive Ventilation, NIV) [6; 7]. Im Zusammenhang mit dem akuten respiratorischen Management sollte der Fokus verstärkt auf der Befreiung der Atemwege von Schleim und Sekret (mit den genannten Methoden), einer vermehrten Unterstützung der Atmung mittels nicht invasiver Methoden, dem Management von Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr sowie der Gabe von Antibiotika liegen [6-8]. Respiratorische Physiotherapie sollte stets begleitend erfolgen, um – unter anderem – auch Eltern oder Pflegende mit manuellen Techniken zur Unterstützung des Abhustens vertraut zu machen [7]. NIV, beispielsweise mittels einer Nasenmaske über Nacht, sollte kurativ die Primärbehandlung für Kinder mit akuter Ateminsuffizienz, rezidivierenden nächtlichen Phasen mit Sauerstoffmangel und Hyperkapnie bei langsam abnehmender ventilatorischer Kapazität oder Atemwegsinfekten darstellen [6; 7; 9]. In akuten Fällen sollte die NIV auch tagsüber erfolgen. BiPAP-Beatmung (Biphasic Positive Airway Pressure) stellt eine häufig eingesetzte NIV-Methode dar [6]. Laut des International Standard of Care Committee for SMA sollte eine Tracheotomie sowie invasive (mechanische) Beatmung für nicht sitzfähige Patienten mit zunehmend häufiger auftretenden pulmonalen Infektionen sowie für Patienten, bei denen NIV kontraindiziert oder nicht effektiv ist (z. B. bei persistenten Atemwegsobstruktionen und Schluckstörungen), in Betracht gezogen werden [6; 7]. Periodische Hyperinsufflation sollte bei SMA-Patienten ab einem Jahr präventiv zum Einsatz kommen, um die Entwicklung und Funktion der Lunge sowie des Brustkorbes zu erhalten [7].

### ***Ernährung und gastrointestinale Unterstützung***

In Bezug auf die Ernährung von SMA-Patienten sollte bei Schluckschwierigkeiten eine Umstellung der Nahrungskonsistenz auf weiche Nahrung erfolgen. Des Weiteren sollten Flüssigkeiten eingedickt werden, um Aspiration zu vermeiden [6]. Im Falle einer unzureichenden Nahrungsaufnahme sowie dem Risiko einer Unter- oder Mangelernährung sollte eine künstliche Ernährung über eine Nasensonde

bzw. in schweren Fällen eine dauerhafte künstliche Ernährung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG-Sonde) erfolgen [7; 9]. Gleichzeitig sollte eine regelmäßige Beurteilung des Ernährungszustandes durch einen Diät- oder Ernährungsberater stattfinden. Im Falle von gastroösophagealem Reflux können (kurzfristig) Antazida und/oder Säuresekretehemmer symptomatisch zum Einsatz kommen. Ihre längerfristige Gabe sollte aufgrund eines erhöhten Risikos für Gastroenteritis und Pneumonie vermieden werden. Ergänzend können motilitätssteigernde Mittel bei verminderter Motilität und verzögerter Magenentleerung sowie Probiotika zur Aufrechterhaltung der Darmflora angewendet werden [6; 7]. Allgemein sollten ernährungsspezifische Faktoren stets im Kontext der individuellen Umstände und Bedürfnisse des Patienten sowie dem gewünschten Grad an Intervention (z. B. hinsichtlich künstlicher Ernährung) gesehen und entsprechend angepasst werden [8].

### ***Muskuloskelettale und orthopädische Versorgung***

Die muskuloskelettale und orthopädische Versorgung für SMA-Patienten beinhaltet eine Kombination aus Physiotherapie, orthopädischen Hilfsmitteln und rehabilitativen Maßnahmen sowie gegebenenfalls operativen Eingriffen. Die Eindämmung von skelettalen Veränderungen infolge der Muskelschwäche und der daraus folgenden Unbeweglichkeit während der eigentlichen Wachstumsphase der Kinder stellt das übergeordnete Ziel in der Behandlung von SMA-Patienten dar. Der Fokus sollte, neben der Vermeidung von Kontrakturen, auf der Wirbelsäulenführung liegen, um die respiratorische Funktion und (falls möglich) das Sitzen uneingeschränkt zu erhalten [7; 8]. Ziel der Physiotherapie ist, neben der Atemtherapie zur Verbesserung der Lungenbelüftung und Thoraxbeweglichkeit, eine Verbesserung der maximalen Kraft und Koordination der Muskulatur – je nach Zustand des Patienten mittels aktiver oder passiver Bewegungen [9]. Ergänzend sollte ein intensives Schmerzmanagement erfolgen [7]. Des Weiteren können Sitz-, Steh- und Gehhilfen, wie z. B. Orthesen für die oberen und unteren Extremitäten oder auch Kopfstützen, helfen, die Funktion und die Mobilität zu verbessern. Ebenso profitieren SMA-Patienten bereits im Kindesalter von einem (elektrischen) Rollstuhl, welcher ihren Bewegungsradius erweitert und gleichzeitig ihre geistige und soziale Entwicklung fördert [9]. Ein korrekatives Korsett kann im Falle von Rumpf-Hypotonie oder beginnender Skoliose verordnet werden [7]. Regelmäßiges Stehen (z. B. im Stehständer oder mit Geh-Orthesen) zeigte ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Progredienz der Skoliose. Bei trotz allem anhaltendem Fortschreiten der Skoliose mit negativem Einfluss auf die respiratorische Funktion und die Sitzposition sollte bei ausreichendem Alter und skelettaler Entwicklung eine operative Stabilisierung der Wirbelsäule in Betracht gezogen werden [6; 9; 10]. In der Regel sollte eine

Versteifung der Wirbelsäule bei nicht gehfähigen Patienten mindestens bis zum Alter von zehn bis zwölf Jahren hinausgezögert werden; bei gehfähigen Patienten sollte das mit der Operation verbundene Risiko des Verlustes der Gehfähigkeit sorgfältig abgewogen werden [6; 11].

Ergänzend können Ergotherapie sowie bei Schluckstörungen und durch Kieferkontrakturen beeinflusster Sprechfähigkeit Logopädie hilfreich sein [6]. Im Zusammenhang mit der Ergotherapie sollte insbesondere bei älteren gehfähigen Patienten ebenfalls eine Beurteilung und gegebenenfalls Modifizierung des häuslichen Umfeldes erfolgen [1; 6]. Zudem profitieren Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn von Hilfsmitteln zur Unterstützung und Steigerung der Unabhängigkeit im täglichen Leben (Unterstützungstechnologien und adaptive Ausrüstung, z. B. Greifzangen, Aufrichthilfen oder Toilettensitzerhöhungen) [6].

Bei allen nicht medikamentösen Behandlungen sollte je nach Bedarf und Status des Patienten (nicht sitzfähig, sitzfähig und gehfähig) eine entsprechende Anpassung und Auswahl der vorhandenen Optionen erfolgen [6].

### **III. Schlussbemerkung**

Biogen unterstützt die vom G-BA aufgeworfene Fragestellung zur Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA ausdrücklich. Stellt man präsymptomatische Patienten (NURTURE-Studie) gegenüber Patienten mit symptomatischer infantiler SMA (ENDEAR-Studie), zeigt sich eine Verlängerung der Überlebensdauer, eine Verlängerung der Überlebensdauer oder der Zeit bis zu einer dauerhaften Beatmung sowie ein verbessertes Erreichen motorischer Meilensteine. Erkenntnisse aus einer anderen genetischen pädiatrischen Erkrankung mit neuromuskulärem Phänotyp (Pompe-Krankheit) deuten darauf hin, dass die präsymptomatische Identifizierung und frühzeitige Behandlung von Säuglingen zu einem deutlich verbesserten klinischen Ergebnis führt, verglichen mit einer Behandlung, die nach symptomatischer Darstellung erfolgt [12]. Eine frühzeitige Diagnose ist im Fall von SMA essentiell, um eine zeitnahe Behandlung einzuleiten und die Belastungen für Patienten und Angehörige zu reduzieren.

## References

1. Arnold, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T. 2015. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & nerve*, 51, 157-67.
2. Darras, B. T. 2015. Spinal muscular atrophies. *Pediatric clinics of North America*, 62, 743-66.
3. Darras, B. T. & De Vivo, D. C. 2018. Precious SMA natural history data: A benchmark to measure future treatment successes. *Neurology*, 91, 337-9.
4. Tizzano, E. F. & Finkel, R. S. 2017. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscular disorders : NMD*, 27, 883-9.
5. Rudnik-Schoneborn, S., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Borkowska, J. & Zerres, K. 2001. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. *European neurology*, 45, 174-81.
6. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T. O. & Trela, A. 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*, 22, 1027-49.
7. Cuisset, J. M. & Estournet, B. 2012. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue neurologique*, 168, 902-9.
8. Finkel, R. S., Sejersen, T., Mercuri, E. & ENMC SMA Workshop Study Group 2017. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the Consensus on Standards of Care in SMA February 19–21, 2016, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*.
9. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) 2005. Spinale Muskelatrophie [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dgm.org/sites/default/files/content/5280/neuro31.pdf> [Zugriff am 15.03.2019].
10. Bladen, C. L., Thompson, R., Jackson, J. M., Garland, C., Wegel, C., Ambrosini, A., Pisano, P., Walter, M. C., Schreiber, O., Lusakowska, A., Jedrzejowska, M., Kostera-Pruszczyk, A., van der Pol, L., Wadman, R. I., Gredal, O., Karaduman, A., Topaloglu, H., Yilmaz, O., Matyushenko, V., Rasic, V. M., Kosac, A., Karcagi, V., Garami, M., Herczegfalvi, A., Monges, S., Moresco, A., Chertkoff, L., Chamova, T., Guergueltcheva, V., Butoianu, N., Craiu, D., Korngut, L., Campbell, C., Haberlova, J., Strenkova, J., Alejandro, M., Jimenez, A., Ortiz, G. G., Enriquez, G. V., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Dawkins, H., Youngs, L., Lahdetie, J., Angelkova, N., Saugier-veber, P., Cuisset, J. M., Bloetzer, C., Jeannet, P. Y., Klein, A., Nascimento, A., Tizzano, E., Salgado, D., Mercuri, E., Sejersen, T., Kirschner, J., Rafferty, K., Straub, V., Bushby, K., Verschuuren, J., Beroud, C. & Lochmuller, H. 2014. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *Journal of neurology*, 261, 152-63.
11. Haaker, G. & Fujak, A. 2013. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *The application of clinical genetics*, 6, 113-20.
12. Chien, Y. H., Lee, N. C., Thurberg, B. L., Chiang, S. C., Zhang, X. K., Keutzer, J., Huang, A. C., Wu, M. H., Huang, P. H., Tsai, F. J., Chen, Y. T. & Hwu, W. L. 2009. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*, 124, e1116-25.