

Gesundheitsinformation

Begleitinformation

Welchen Nutzen hat ein Screening auf spinale Muskelatrophie bei Neugeborenen?

Rückmeldung erbeten bis zum 21. Oktober 2020

Entwurf zur Stellungnahme

Thema:

Begleitinformation: Welchen Nutzen hat ein Screening auf spinale Muskelatrophie bei Neugeborenen?

Rückmeldung erbeten bis zum 21. Oktober 2020 an gesundheitsinformation@iqwig.de

Das IQWiG stellt allen Bürgerinnen und Bürgern allgemeinverständliche Informationen zu Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung sowie zu Diagnostik und Therapie von Krankheiten mit erheblicher epidemiologischer Bedeutung bereit. Diese Informationen erarbeitet das Institut eigenverantwortlich im Rahmen seiner wissenschaftlichen Arbeit.

(§ 139a SGB V / G-BA 18.07.2006)

chrift des Herausgebers:

Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

E-Mail: gesundheitsinformation@iqwig.de

Internet: www.gesundheitsinformation.de
www.iqwig.de

- i -

Begleitinformation

Diese Begleitinformation fasst die Ergebnisse des IQWiG-Berichts „Screening auf 5qassozierte spinale Muskelatrophie: Abschlussbericht; Auftrag S18-02. 27.02.2020 (IQWiG-Berichte; Band 891)“ in allgemeinverständlicher Sprache knapp zusammen.

Bitte beachten Sie bei Ihrer Stellungnahme folgende Punkte:

- Diese Begleitinformation ist auf die Fragestellung und die Ergebnisse des zugrundeliegenden IQWiG-Berichts konzentriert. Bitte haben Sie Verständnis, dass wir Kommentare zu inhaltlichen oder methodischen Aspekten des zugrundeliegenden IQWiG-Berichts daher nicht berücksichtigen können.
 - Diese Begleitinformation wird bei Veröffentlichung im Internet in den Kontext anderer Texte zum Thema auf www.gesundheitsinformation.de eingebettet. Auch Begleitinformationen, die bedingt durch die Inhalte des IQWiG-Berichts eine engere Fragestellung behandeln, werden auf diese Weise in einen breiteren Rahmen gestellt und mit anderen Texten verlinkt.
 - Zur Veröffentlichung kann diese Begleitinformation darüber hinaus zum Beispiel durch Bildmaterial, Verlinkungen zu anderen Themen und zum Glossar der Website ergänzt werden.
 - Nach Abschluss des Stellungnahme-Verfahrens werten wir alle fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen aus. Stellungnehmer, die die Begleitinformation inhaltlich kommentiert haben, erhalten von uns eine kurze Würdigung, wie wir ihre Kommentare berücksichtigt haben. Diese Würdigung versenden wir, nachdem wir die Begleitinformation auf www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht haben.
-

Welchen Nutzen hat ein Screening auf spinale Muskelatrophie bei Neugeborenen?

Für Neugeborene werden in Deutschland verschiedene Früherkennungsuntersuchungen angeboten. Es wird diskutiert, auch ein Screening auf spinale Muskelatrophie einzuführen, um Kinder mit dieser Nervenerkrankung früher behandeln zu können. Denn der Erfolg einer Behandlung ist umso größer, je früher sie begonnen wird.

Ziel von Früherkennungsuntersuchungen – auch „Screening“ genannt – ist es, Erkrankungen frühzeitig zu erkennen, damit sie besser behandelt werden können. Was und wie bei Kindern untersucht wird, ist in Deutschland in einer Richtlinie festgelegt [1].

Beim sogenannten erweiterten Neugeborenen-Screening werden dem Baby am 2. oder 3. Lebenstag wenige Blutstropfen entnommen, meist aus der Ferse. Das Blut wird auf eine Filterpapierkarte getropft und auf angeborene Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- und Immunsystems untersucht. Zeigen sich bei diesem Screening Auffälligkeiten, werden die Eltern umgehend informiert.

Derzeit diskutieren Fachleute, ob das Blut auch auf eine seltene erbliche Nervenerkrankung, die „5q-assoziierte spinale Muskelatrophie“, getestet werden soll. Es wäre möglich, diese Untersuchung in das erweiterte Neugeborenen-Screening zu integrieren. Sie würde dann von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt.

Abschnitt: Welche Folgen kann eine spinale Muskelatrophie haben?

Kommentar:

- Es sollte nicht formuliert werden, dass die Lunge beeinträchtigt ist, da letztlich ja eine restriktive Ventilationsstörung bei primär intakter Lunge auftritt.
- Das Gen sollte präzise als SMN1-Gen benannt werden
- Die Einteilung der klinischen Schweregrade sollten den internationalen Gepflogenheiten entsprechen. Es wird vorgeschlagen, dass die klassische Einteilung in Typ I- III (IV) mit einer kurzen Beschreibung verwendet wird, da Laien sonst bei einer Recherche im Internet verwirrt werden.
- Bei den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sollte keine Wichtung der Häufigkeit vorgenommen werden, da sich diese in den nächsten Monaten zum einen deutlich ändern kann, zum anderen hier auch eine Wertung suggeriert wird
- Der Wirkmechanismus von Nusinersen mit Erhöhung des Nusinersen sollte als solcher beschrieben werden und nicht als Hypothese, da hier genügend Daten vorliegen, die

dies zeigen. Desgleichen sollte eine kurze Beschreibung des Wirkmechanismus von Zolgensma eingefügt werden

- Es sollte einheitlich entweder generischer Name und Markenname oder nur der generische Name erwähnt werden
- Der Abschnitt der übrigen Therapien sollte als „symptomatische Therapie“ zusammengefaßt werden
- Der Absatz über die Häufigkeit der SMA sollte eher an den Anfang nach dem Beschreiben gestellt werden

Textvorschlag

Bei der spinalen Muskelatrophie sterben nach und nach bestimmte Nervenzellen im Rückenmark ab, die für die Bewegung der Muskulatur zuständig sind. Fehlen diese Nervenzellen, erhalten die Muskeln kein Bewegungssignal – sie bleiben ungenutzt, werden schwach und verkümmern. Dies beeinträchtigt die motorische Entwicklung eines Kindes: Viele lernen nicht, zu krabbeln, ohne Hilfe zu sitzen, zu stehen oder zu gehen. Die Erkrankung kann auch die Atmung beeinträchtigen, ohne künstliche Beatmung verstirbt ein Großteil der Kinder in den ersten Lebensjahren.

Ursache der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie ist eine Mutation auf dem sogenannten Survival-Motor-Neuron(SMN1)-Gen. Es befindet sich auf dem 5. Chromosom. Die Genmutation verhindert, dass ein von den Nervenzellen benötigtes Eiweiß gebildet wird.

Die Unterformen werden nach dem Beginn der Symptomatik und den zum besten Zeitpunkt erreichten Fähigkeiten in 4 Untergruppen unterschieden (Typ I – Typ IV):

Die schwerste Form (auch Typ 1 genannt) beginnt bereits in den ersten Lebenswochen. Ihre Folgen sind besonders schwerwiegend: Erkrankte Kinder lernen nicht, allein zu sitzen, und sie sterben meist bereits im Alter von 1 bis 2 Jahren.

- **Die übrigen Verlaufsformen** der spinalen Muskelatrophie beginnen nach dem 6. Lebensmonat. Je später die Erkrankung ausbricht, desto mehr motorische Fähigkeiten kann ein Kind entwickeln, und umso höher ist seine Lebenserwartung. Erlerntes kann aber wieder verloren gehen, wenn die Krankheit weiter fortschreitet.

Die 5q-assozierte spinale Muskelatrophie ist sehr selten. An der infantilen Form erkranken bis zu 10 von 100.000 Neugeborenen.

Zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie steht in Deutschland seit 2017 Nusinersen (Spinraza®) und seit Mai 2020 der Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma®) zur Verfügung.

Der Wirkstoff Nusinersen erhöht die Produktion des SMN-Eiweiß durch Auslesen eines Ersatzgens (SMN2). Er wird in den Wirbelkanal gespritzt – genauer gesagt in die Flüssigkeit, die das Rückenmark umgibt (Liquor). Die Gensersatztherapie mit Onasemnogen-Abepravovec führt den betroffenen Kindern ein intaktes SMN1-Gen zu.

Die Behandlung kann auch schon erfolgen, wenn noch keine Symptome sichtbar sind. Bei weiteren Wirkstoffen wird derzeit untersucht, ob sie sich für die Behandlung einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie eignen.

Über die Langzeitwirkung der neuen Therapien gibt es noch keine Daten.

Neben diesen an der Ursache orientierten Behandlungsmöglichkeiten müssen häufig die Symptome zusätzlich mit verschiedenen physiotherapeutischen, orthopädischen und psychologischen Verfahren behandelt werden. Sie sollen die Funktion der betroffenen Kinder so gut wie möglich verbessern. Wenn die Atmung eines Kindes deutlich beeinträchtigt ist, muss eine Beatmung erwogen werden.

Abschnitt: Was kann ein Screening auf spinale Muskelatrophie bewirken?

Forschungsergebnisse:

Kommentar:

- Die Aussage: „Sie hat aber keinen bedeutsamen Einfluss auf die Lebenserwartung, die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung oder auf Rückenschmerzen“ ist falsch und sollte deshalb gestrichen werden. Bisher ist bei keinem präsymptomatisch behandelten Kind ganz anders als beim natürlichen Verlauf oder bei erst im symptomatischen Stadium behandelten Kindern die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung aufgetreten. Desgleichen ist bisher kein Kind, welches präsymptomatisch behandelt wurde, gestorben. Über die Frage späterer Rückenschmerzen, welche insgesamt angesichts der Dramatik der Erkrankung sicherlich eher eine nebensächliche Frage ist, können selbstverständlich Studien beim Kleinkind und Säugling keine Auskunft geben. Dies muss allerdings nicht gesondert erwähnt werden.

Textvorschlag:

Das Ziel des Screenings ist es, die Erkrankung sehr früh entdecken und dann sofort behandeln zu können, um ihre Auswirkungen zu begrenzen.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat geprüft, welche Vor- oder Nachteile ein Screening auf die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie hat: Wie wirkt sich eine frühere Diagnose und Behandlung im Vergleich zu einer späteren Behandlung aus? Entwickeln Kinder mit spinaler Muskelatrophie dadurch mehr motorische Fähigkeiten und leben sie länger?

Die Wissenschaftlergruppe des IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass es Vorteile haben kann, Neugeborene routinemäßig auf die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie zu untersuchen:

- Ein Screening auf spinale Muskelatrophie ermöglicht eine frühere Diagnose und Behandlung.
- Eine medikamentöse Behandlung zeigt umso größere Erfolge, je früher sie begonnen wird.

Die Forschungsergebnisse im Einzelnen:

Zur Frage, welche Auswirkungen eine frühe Behandlung hat, fand die Wissenschaftlergruppe des IQWiG zwei kleine Studien, an denen Kinder mit infantiler 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie teilgenommen hatten.

In der einen Studie wurden Kinder mit Nusinersen behandelt, die unterschiedlich lange mit den Beschwerden der Muskelatrophie zu tun haben. So ließ sich feststellen, ob es besser ist, bereits bei Beginn der Beschwerden oder erst später zu behandeln. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die frühere Behandlung eine dauerhafte Beatmung der Kinder hinauszögert, möglicherweise sogar verhindert und ihr Leben verlängert. Außerdem entwickelten die Kinder, die früher behandelt wurden, insgesamt mehr motorische Fähigkeiten wie Sitzen, Krabbeln und Stehen. In beiden Behandlungsgruppen traten etwa gleich viele schwere Nebenwirkungen auf – beispielsweise solche, die die Aktivität des Kindes beeinträchtigen. Wegen solcher Nebenwirkungen wurde die Behandlung auch gleich häufig abgebrochen.

Die andere Studie liefert erste Ergebnisse zu den Vor- oder Nachteilen einer Behandlung, die bereits *vor* den ersten Beschwerden beginnt – im Vergleich zu einer Behandlung, die bis zu drei Monate *nach* den ersten Beschwerden beginnt. Demnach kann eine Behandlung schon vor den ersten Beschwerden, also kurz nach der Geburt, die Entwicklung motorischer Fähigkeiten wie Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen deutlich fördern. Sie hat aber keinen bedeutsamen Einfluss auf die Lebenserwartung, die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung oder auf Rückenschmerzen. Auch beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen und beim Abbruch der Behandlung wegen Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede.

Zur Frage, wie zuverlässig Tests die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie erkennen können, fand die Wissenschaftlergruppe des IQWiG vier Studien. Diese deuten darauf hin, dass die untersuchten Tests für Neugeborene geeignet sind.

Kommentar:

- Statt „Beschwerden“ sollte in diesem Abschnitt der Begriff „Symptome“ gewählt werden. Dies ist für Laien besser verständlich. Zudem verursachen Symptome nicht zwingend Beschwerden.

Abschnitt: Welche Fragen sind noch offen?

Kommentar:

- Aussagen zur Lebensqualität von Kindern, welche im Neugeborenen Screening diagnostiziert wurden, wurden zwar bisher nicht veröffentlicht (dies ist auch angesichts der Tatsache, dass es keine entsprechenden Instrumentarien für die ersten Lebensjahre gibt nicht möglich), es gibt allerdings genügend Information darüber, dass körperliche Behinderung und Notwendigkeit der Beatmung bei älteren Patienten ganz klar zu einer schlechteren Lebensqualität führt. Gleiches gilt für die Frage der Zeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten, welche klar mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik korreliert. So gesehen ist davon auszugehen, dass die Vermeidung dieser Punkte sich auch im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität auswirken wird.
- Die bisherigen Studien zeigen eindeutig positive Auswirkungen auf die Entwicklung (z.B. Erreichen motorischer Meilensteine, die im natürlichen Verlauf oder bei Therapiebeginn nach Symptombeginn nicht erreicht werden können). Diese Passage sollte deshalb gestrichen werden.
- Insgesamt ist nur bei einer verschwindend kleinen Anzahl von Menschen mit einer homozygoten Deletion im SMN1-Gen damit zu rechnen, dass zeitlebens keine Therapie notwendig wird (weltweit bisher weniger als 50 Patienten in fast 3 Jahrzehnten bekannt). Der Abschnitt sollte deshalb vorsichtiger formuliert werden, insbesondere um Laien hier nicht zu verwirren. .

Textvorschlag:

Die bisher vorliegenden Studien zur infantilen 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie lassen nur indirekte Aussagen darüber zu, wie sich das Screening auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erkrankter Kinder, auf die Zahl und Dauer nötiger Krankenhausaufenthalte auswirkt. Außerdem war die Beobachtungszeit in den Studien nicht lang genug, um zu beurteilen, wie sich die medikamentöse Behandlung langfristig auswirkt.

Unklar ist, welche Vor- und Nachteile das Screening für Kinder mit weniger schweren Formen der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie hat. Auch sie werden von den Screening-Tests erkannt, erkranken aber erst später. In diesen Fällen ist die Betreuung in einer spezialisierten neuromuskulären Einrichtung

trotzdem notwendig, um bei ersten Anzeichen oder Symptomen der Erkrankung rechtzeitig einen Therapiebeginn einleiten zu können. [2].

Quellen

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 19.10.2017. https://www.g-ba.de/downloads/62-4921537/RL_Kinder_2017-10-19_iK-2018-03-16.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie: Abschlussbericht; Auftrag S18-02. 27.02.2020 (IQWiG-Berichte; Band 891). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/s-projekte/s18-02-neugeborenenenscreening-auf-spinalemuskelatrophie-sma.10782.html>