

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals

Klinikum der-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Medikamentöse Atemnottherapie von Kindern mit schwerer
Spinaler Muskelatrophie Typ 1**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Amira Chadid-Stetter

aus

Ulm

2022

i

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Führer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Maggie C. Walter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Hans-Ulrich Bender

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2022

Abkürzungsverzeichnis	vi
Abstract	viii
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrundinformationen zur spinalen Muskelatrophie Typ 1	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Klassifikation.....	1
1.1.3 Pathophysiologie und Genetik.....	2
1.1.4 Diagnostik	5
1.1.5 Klinische Symptome und natürlicher Verlauf der Erkrankung	7
1.1.6 Therapie.....	8
1.2 Respiratorische Insuffizienz und Atemnot	11
1.3 Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Studienkohorte	16
2.2 Datengewinnung	17
2.3 Atemnot: Beurteilung der Symptomlast	17
2.4 Verwendete Präparate	18
2.4.1 Opioide	18
2.4.2 Benzodiazepine (Komedikation)	18
2.5 Auswertung der medikamentösen Atemnottherapie	18
2.6 Darstellung der Dynamik der Morphintherapie	19
2.7 Einteilung der PatientInnen in Gruppen	20
2.8 Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen	21

2.8.1	Statistische Analyse.....	21
2.8.2	Korrelationsanalyse	21
2.9	Studiengenehmigung	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Charakteristika der PatientInnen	23
3.2	Behandlung der Atemnot	24
3.3	Unterschiede zwischen Therapieverläufen.....	26
3.4	Darstellung und Bestätigung der Gruppen	28
3.5	Regressionsanalyse.....	30
3.6	Vergleiche zwischen Gruppen A und B	32
3.7	Erweiterte Darstellung der Gruppe C	33
3.8	Fallvignetten.....	34
3.9	Korrelationen	44
4	Diskussion.....	45
4.1	Therapiekonzept	45
4.2	Beurteilung der Durchführbarkeit.....	47
4.3	Einflussfaktoren auf den Verlauf	48
4.3.1	Intrinsische Einflussfaktoren	48
4.3.2	Extrinsische Einflussfaktoren	49
4.4	PatientInnengruppen.....	54
4.4.1	Unterschiede zwischen den Gruppen A und B	54
4.4.2	Besonderheiten der Gruppe C	56
4.5	Bedeutung der palliativen Versorgung schwer betroffener Kinder.....	57

4.6	Ethische und Gesundheitspolitische Aspekte der Behandlung mit Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec und Risdiplam.....	58
5	Limitationen.....	60
6	Zusammenfassung.....	61
7	Literaturverzeichnis.....	62
8	Danksagung.....	74
9	Affidavit.....	75

Abkürzungsverzeichnis

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
bp	<i>Basenpaar</i>
CEO	<i>Corporate Executive Officer</i>
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
DSMA1	<i>Distal spinal muscular atrophy type 1</i> (distale spinale Muskelatrophie mit Atemnot Typ 1)
ED	<i>Einzeldosis</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
engl.	<i>Englisch</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
gBA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
HFNC	<i>High Flow Nasal Cannula</i> (High-Flow-Beatmung über Nasenkanüle)
ICER	<i>Institute for clinical and economical Review</i> (Institut für klinische und ökonomische Bewertung)
IQR	<i>Interquartile range</i> (Interquartilsabstand)
IR	<i>Immediate release</i> (unretardiert)
kDa	<i>Kilodalton</i>
kg	<i>Kilogramm</i>
KG	<i>Körpergewicht</i>
LMU	<i>Ludwig-Maximilians-Universität München</i>
m	<i>Männlich</i>

Abkürzungsverzeichnis

mBs	<i>Modified Borg Scale</i> (modifizierte Borg-Skala)
mg	<i>Milligramm</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i> (Boten-RNA)
NIV	<i>Non invasive ventilation</i> (nicht-invasive Beatmung)
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i> (numerische Bewertungsskala)
p. o.	<i>Per os</i>
PDS	<i>Pediatric Dyspnea Scale</i> (Pädiatrische Dyspnoe-Skala)
pNF-H	<i>Phosphorylated neurofilament heavy chain</i> (phosphorylierte Neurofilament-Schwerkette)
RDOS	<i>Respiratory Distress Observation Scale</i> (Skala zur Beobachtung der Atemnot)
SAPPV	<i>Spezialisierte ambulante pädiatrische Palliativversorgung</i>
SMA	<i>Spinale Muskelatrophie</i>
SMA1	<i>Spinale Muskelatrophie Typ 1</i>
SMARD1	<i>Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1</i> (spinale Muskelatrophie mit Atemnot Typ 1/DSMA1)
SMN	<i>Survival of motor neuron Genprodukt bzw. Protein</i> (nicht kursiv)
<i>SMN1</i>	<i>Survival of motor neuron-1-Gen</i> (kursiv)
<i>SMN2</i>	<i>Survival of motor neuron-2-Gen</i>
snRNP	<i>Small nuclear ribonucleoprotein</i>
SR	<i>Sustained release</i> (retardiert)
w	<i>Weiblich</i>

Abstract

In der gesamten Dissertation wird aus Gründen der Gendergerechtigkeit das Binnen-I verwendet, um sowohl die weibliche, als auch die männliche Form zum Ausdruck zu bringen.

Abstract

Hintergrund: Die proximale spinale Muskelatrophie Typ 1 (SMA1, Werdnig-Hoffman Disease) ist eine genetische Erkrankung, die sich im frühen Säuglingsalter manifestiert und unbehandelt durch progredientes Versagen der Atemmuskulatur innerhalb der ersten zwei Lebensjahre zum Tod führt. In der palliativen Versorgung dieser Kinder ist Atemnot das führende Symptom. Eine Atemnottherapie mit Morphin stellt hierbei den Goldstandard der pharmakologischen Symptomkontrolle dar. **Fragestellung:** Das Ziel dieser Arbeit ist die detaillierte Beschreibung der Praxis der Pharmakotherapie der Atemnot von Kindern mit SMA1 im Rahmen einer spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung (SAPPV) sowie die Evaluation der Effektivität und Durchführbarkeit dieser Therapie in der ambulanten Betreuung. **Methoden:** Retrospektive, deskriptive Analyse der Daten zur Atemnot und ihrer pharmakologischen Therapie aus den Akten von 13 PatientInnen mit SMA1, die zwischen 2008–2016 durch das SAPPV-Team des Kinderpalliativzentrums des Klinikums der Universität München betreut wurden. **Ergebnisse:** Alle 13 PatientInnen erhielten eine orale Atemnottherapie mit Morphin in unretardierter oder retardierter Form. Die initiale Dosierung von im Median 0,04 mg/kg KG wurde bei progredienter Symptomlast im Verlauf an den Bedarf angepasst. Aufgrund von Unterschieden hinsichtlich des Alters bei Therapiebeginn und der Krankheits- und Therapieverläufe konnten die PatientInnen drei Gruppen zugeordnet werden. PatientInnen, die bei Diagnosestellung und Aufnahme in die SAPPV jünger als 6 Monate waren, benötigten zur suffizienten Symptomkontrolle im Median höhere Morphindosierungen als PatientInnen, die später diagnostiziert und in die SAPPV aufgenommen wurden. Vorbehalte gegenüber einer Behandlung der Atemnot mit Morphin prägten bei der dritten Gruppe den überwiegend kurzen Verlauf. Die Verläufe der Morphintherapie wurden mit Hilfe mathematischer Modelle untersucht und anhand klinischer Fallvignetten veranschaulicht. **Zusammenfassung:** Die Behandlung der Atemnot war in der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung von Kindern mit SMA1 wirksam und überwiegend gut durchführbar. Abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten sich Unterschiede in der Dynamik der Atemnot und dem

Abstract

resultierenden Bedarf an medikamentöser Therapie. Unterschiede zwischen den drei verschiedenen PatientInnengruppen basieren neben der Ausprägung der Symptomatik auch auf psychosozialen Faktoren, wie z.B. elterlichen Vorbehalten gegenüber einer Behandlung mit Morphin. Neue Entwicklungen in der kausalen Therapie der SMA1 und in der frühzeitigen Diagnosestellung im Rahmen des postnatalen Screenings verbessern die Prognose der Erkrankung erheblich, so dass eine signifikante Beeinträchtigung der Atemmuskulatur und damit die Notwendigkeit einer Atemnottherapie nur noch in seltenen Fällen eines bereits intrauterinen Beginns der Erkrankung (SMA0) oder bei Kindern mit stark verzögerter Diagnosestellung zu erwarten ist.

1 Einleitung

1.1 Hintergrundinformationen zur spinalen Muskelatrophie Typ 1

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz aller Formen der spinalen Muskelatrophien beträgt etwa 1 in 10.000 Lebendgeburten. Mit einer Trägerfrequenz von 1 in 38–54 sind die spinalen Muskelatrophien nach der Mukoviszidose die zweithäufigste schwere, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung (Ogino et al., 2002, Wirth, 2000, Sugarman et al., 2012, Ogino and Wilson, 2004). Aktuelle Daten, welche über 19 Monate durch das erweiterte Neugeborenencreening in Bayern und Nordrhein-Westfalen erhoben wurden, zeigen eine höhere Inzidenz der spinalen Muskelatrophie (SMA). Hier konnten Genmutationen, welche eine SMA bedingen, in 1:7096 Lebendgeburten nachgewiesen werden (Vill et al., 2019). Die spinalen Muskelatrophien stellen die häufigste genetisch bedingte Ursache für einen Tod im Säuglings- oder Kleinkindalter dar (Roberts et al., 1970, Wirth, 2000). Die spinale Muskelatrophie Typ 1 stellt mit einer Inzidenz von 1 in 16.735 Lebendgeburten nicht nur die schwerste, sondern auch die häufigste Form aller spinalen Muskelatrophien dar (Ogino et al., 2002).

1.1.2 Klassifikation

Die spinale Muskelatrophie wird anhand klinischer Kriterien wie dem Alter bei Erkrankungsbeginn und der höchsten erreichten motorischen Funktion in vier Schweregrade unterteilt [*Tabelle 1*] (Munsat and Davies, 1992, Wang et al., 2007). In den Klassifikationen von Finkel et al. und Mercuri et al. wird zusätzlich eine SMA Typ 0 mit pränatalem Symptombeginn beschrieben (Finkel et al., 2015, Mercuri et al., 2012). Aufgrund der hohen Variabilität in der klinischen Ausprägung der spinalen Muskelatrophie Typ 1 existieren unterschiedliche Vorschläge, diese schwerste Form der spinalen Muskelatrophie weiter zu unterteilen. (Dubowitz, 1995). Am häufigsten verwendet wird die Unterteilung der SMA1 in drei Subtypen: SMA Typ 1a mit Symptombeginn in der Neonatalperiode, Typ 1b mit Symptombeginn innerhalb der ersten drei Lebensmonate und Typ 1c mit Beginn der Symptome 3-6 Monate nach Geburt (Finkel et al., 2015, Mercuri et al., 2012, Oskoui et al., 2017).

	OMIM Nr.	Alter zu Beginn der Erkrankung (Symptombeginn)	Höchste erreichte motorische Funktion	Alter bei natürlichem Tod
Typ 0	Keine OMIM Listung	Pränatal	Freies Sitzen wird nicht erreicht, kongenitale Kontrakturen	< 1 Jahr
Typ 1 (Werdnig-Hoffmann) (schwere Ausprägung)	#253300	0–6 Monate	Freies Sitzen wird nicht erreicht	< 2 Jahre
Typ 1a		0– 2 Wochen	Typ 1a und 1b: keine Kopfkontrolle möglich	
Typ 1b		< 3 Monate	Typ 1c: Kopfkontrolle	
Typ 1c		3– 6 Monate		
Typ 2 (intermediäre Ausprägung)	#253550	< 18 Monate	Sitzen möglich, kein freies Stehen/Gehen	> 2 Jahre
Typ 3 (Kugelberg-Welander) (milde Ausprägung)	#253400	> 18 Monate	Freies Stehen und Gehen möglich, ggf. Verlust dieser Fähigkeiten	Erwachsenenalter
Typ 4 (adulte Form)	#271150	10.–29. Lebensjahr	Freies Gehen im Erwachsenenalter möglich	Erwachsenenalter

Tabelle 1: Klassifikation der spinalen Muskelatrophien, nach (Munsat and Davies, 1992, Wang et al., 2007, Finkel et al., 2015, Mercuri et al., 2012).

1.1.3 Pathophysiologie und Genetik

PatientInnen mit SMA leiden an einer progredienten Muskelschwäche. Dieser liegt eine progressive Degeneration von motorischen Vorderhornzellen zugrunde, welche zu einer fortschreitenden Atrophie der Muskulatur führt. Pathophysiologische Ursache hierfür ist ein Funktionsausfall des auf Chromosom 5q13 gelegenen *survival of motor neuron 1 (SMN1)*-Gens, welches für ein gleichnamiges 38 kDA Protein codiert (Lefebvre et al., 1995). Wie genau der Mangel an SMN-Protein zum Untergang von Motorneuronen beiträgt, ist noch nicht vollständig erforscht. Bekannt ist jedoch, dass das Protein unter anderem eine wichtige Rolle in der korrekten Anordnung von snRNPs (small nuclear ribonucleoproteins) spielt. Diese sind notwendig für eine korrekte Prozessierung von RNA während des ribosomalen Splicing (Pellizzoni et al., 2002).

SMN1 liegt auf einer komplexen und instabilen Region des Chromosoms 5, welche multiple repetitive und invertierte Sequenzen enthält. Aufgrund einer inversen Duplikation befindet sich in dieser Region ebenfalls ein zu *SMN1* paraloges Gen (*SMN2*),

Einleitung

welches sich lediglich in fünf Nukleotiden von diesem unterscheidet (Monani et al., 1999, Lefebvre et al., 1995). Einer dieser Unterschiede befindet sich in Exon sieben (Ex7+6 bp) und führt dazu, dass die aus *SMN2* transkribierte Prä-mRNA in etwa 90 % der Fälle einem alternativen Splicing unterliegt. Dies führt zu einer verkürzten Isoform des SMN-Proteins ohne Exon 7 (*SMN Δ 7*), welches nicht funktional ist und schnell wieder abgebaut wird (Lorson et al., 1999, Vitte et al., 2007, Chang et al., 2004). Nur in etwa ca. 10 % der Fälle wird das *SMN2*-Transkript korrekt gespleißt und resultiert in einer funktionsfähigen Form des SMN-Proteins (Lefebvre et al., 1995). Während *SMN1* im menschlichen Genom nur einmal biallelisch vorkommt, ist die Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Genkopien aufgrund der repetitiven Sequenzen der betroffenen Genregion variabel (Lefebvre et al., 1995). Quantitative Analysen der *SMN2*-Kopienzahl von PatientInnen mit SMA ergaben Werte zwischen 1–6 Genkopien, wobei bei PatientInnen mit SMA1 in der Regel nicht mehr als drei *SMN2*-Kopien vorkamen (Feldkotter et al., 2002, Wirth et al., 2006, Mailman et al., 2002).

Bei 95 % der PatientInnen mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 liegt eine homozygote Mutation bzw. Deletion von Abschnitten des *SMN1*-Gens vor (Lefebvre et al., 1995, Wirth, 2000, Hahnen et al., 1995). Seltener liegt eine Frameshift-, Non-Sense, Missense- oder Splice-Site Mutation, subtile Deletion oder Inversion vor, welche ebenfalls zu einem Funktionsausfall von *SMN1* führen kann (Mercuri et al., 2018, Wirth, 2000, Prior, 2017). Durch diesen Funktionsausfall ist der Organismus von PatientInnen mit SMA zur Synthese des SMN-Proteins allein auf die Transkription von *SMN2* angewiesen. Dadurch ist eine partielle Kompensation des defekten *SMN1* möglich, wird aber nicht vollständig gewährleistet (Wirth, 2000). Wie viel funktionales SMN-Protein bei diesen PatientInnen synthetisiert werden kann, ist unter anderem von der Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Genkopien abhängig. Je höher die *SMN2*-Kopienzahl, desto besser kann ein Funktionsverlust von *SMN1* ausgeglichen werden (Wirth, 2000). Daraus ergibt sich der in zahlreichen Studien beschriebene und untersuchte inverse Zusammenhang zwischen dem Genotyp eines Patienten (z. B. Anzahl der *SMN2*-Kopien) und dem entsprechenden Phänotypen: je höher die Anzahl der *SMN2*-Genkopien, desto milder ist in der Regel die Krankheitsausprägung (Feldkotter et al., 2002, Mailman et al., 2002, Prior et al., 2004, Wirth et al., 1999, Swoboda et al., 2005, Rudnik-Schoneborn et al., 2009). Die Anzahl der *SMN2*-Kopien ist jedoch nicht die einzige genetische Komponente, welche den Phänotyp der Erkrankung beeinflusst (Prior et al., 2004, Prior et al., 2009, Wirth et al.,

Einleitung

1999, Wirth et al., 2006). Zahlreiche weitere modulierende Faktoren, wie zum Beispiel Mutationen innerhalb von *SMN1* und *SMN2*, ein vermehrtes Vorkommen von Plastin3 sowie Unterschiede innerhalb der Spleißfaktoren, wurden identifiziert (Prior et al., 2009, Sossi et al., 2001, Oprea et al., 2008, Hofmann et al., 2000, Ruhno et al., 2019). Zudem wird angenommen, dass auch epigenetische Veränderungen die Ausprägung des SMA-Phänotyps beeinflussen (Jedrzejowska et al., 2008, Lunke and El-Osta, 2009, Hauke et al., 2009). Aktuell wird ein weiterer molekularer Prädiktor untersucht, welcher Hinweise auf den Schweregrad der Erkrankung einer PatientIn mit SMA1 liefern kann. Hierbei handelt es sich um phosphorylierte Neurofilament-Schwerketten (phosphorylated neurofilament heavy chains, pNF-H), welche bereits aus der ALS-Forschung bekannt sind (Falzone et al., 2020). Untersuchungen liefern Hinweise darauf, dass der Liquorspiegel der Schwerketten mit klinischen Charakteristika von SMA-PatientInnen korreliert und einen Biomarker für die Krankheitsaktivität darstellt (Crawford et al., 2018, De Vivo et al., 2019, Darras et al., 2018).

Seit der Identifikation des der SMA zugrundeliegenden Gendefektes im Jahr 1995 wurden signifikante Fortschritte im Verständnis der molekularen Mechanismen erzielt. Verschiedene Ansätze mit dem Ziel, die Menge an funktionsfähigem SMN-Protein zu erhöhen, führten zu der Entwicklung von vielversprechenden Medikamenten (Sunshine et al., 2017). Beispiele hierfür sind Nusinersen (Spinraza®, Biogen, Cambridge, Massachusetts, USA) und Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®, Novartis, Basel, Schweiz). Nusinersen verhindert durch Bindung an die Prä-mRNA des *SMN2*-Transkripts dessen alternatives Splicing und fördert somit die Translation des vollen und funktionsfähigen SMN-Proteins (Corey, 2017, Hua et al., 2011). Onasemnogene abeparvovec ist ein Gentherapeutikum, welches mit Hilfe eines adenoassoziierten Virus als Vektor „ein stabiles, vollfunktionales humanes *SMN1*-Gen [in die Zielzellen des Wirtes] transduziert“ (Saffari et al., 2019). Das transduzierte Gen persistiert episomal als ringförmige DNA im Zellkern und beginnt bereits nach einmaliger Applikation das gewünschte Zielprotein (SMN1) zu exprimieren (Ziegler et al., 2020). Der wichtigste Unterschied im Wirkmechanismus der beiden Medikamente liegt also darin, dass durch Nusinersen das Defizit kompensiert wird, welches Mutationen des *SMN1*-Gens verursachen, wohingegen Onasemnogene abeparvovec ein intaktes Gen von außen in die menschlichen Zellkerne transferiert. Nusinersen und Onasemnogene abeparvovec unterscheiden sich jedoch nicht nur in ihrem Wirkmechanismus, sondern auch in der Art

Einleitung

ihrer Applikation. Während für Nusinersen eine regelmäßige, intrathekale Applikation notwendig ist (European Medicines Agency, 2018b), wird Onasemnogene abeparvovec nur einmalig intravenös verabreicht (Food and Drug Administration, 2020b). Weitere Daten zu den beiden Medikamenten werden unter 2.2.6 (Therapie) ausgeführt.

Im März 2021 wurde ein weiteres Medikament zur Behandlung von SMA1 zugelassen (European Medicines Agency, 2021a). Risdiplam (Evrysdi®, Roche, Basel, Schweiz) ist eine niedermolekulare Verbindung, welche sich durch eine orale Bioverfügbarkeit sowie durch die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, auszeichnet (Ratni et al., 2018). Es wird einmal täglich oral eingenommen und nimmt ebenfalls einen Einfluss auf den alternativen Splicingprozess der *SMN2*-mRNA, wodurch der Anteil an funktionstüchtigem SMN-Protein erhöht wird (Baranello et al., 2021).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose der spinalen Muskelatrophie wird durch klinische und molekulargenetische Untersuchungen gestellt. Frühzeitige klinische Hinweise für das Vorliegen der Erkrankung sind eine generalisierte Muskelhypotonie und-/oder eine proximal betonte, progrediente Muskelschwäche (Mercuri et al., 2018). Besteht der klinische Verdacht auf SMA, sollte eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden [Abbildung 1].

Goldstandard ist hier die quantitative Analyse von *SMN1* (Mercuri et al., 2018). Liegt eine homozygote Deletion von *SMN1* vor, gilt die Diagnose der SMA als gesichert. Bei einer heterozygoten Deletion von *SMN1* ist eine SMA möglich. Hier sollte weiterführend eine Sequenzierung des verbliebenen Gens erfolgen, um andere Mutationen zu identifizieren, welche zu einer SMA führen (Mercuri et al., 2018, Wirth, 2000). Bei Vorhandensein von zwei *SMN1*-Genkopien und fehlender Konsanguinität der Eltern gilt eine SMA als unwahrscheinlich. Hier sollte dem Verdacht auf eine andere neuromuskuläre Erkrankung als Ursache für das klinische Bild nachgegangen werden. Hinsichtlich der quantitativen Analyse der *SMN2*-Kopienzahl einigen sich Mercuri et al. (2018) in ihrem Update des 2007 veröffentlichten „Consensus Statements for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy“ (Wang et al., 2007) darauf, dass diese trotz der eingeschränkten Aussagekraft routinemäßig bestimmt und im genetischen Befund festgehalten werden soll. Daraus gewonnene Informationen können trotz weiterer vorhandener Modulatoren wertvolle Hinweise auf den Schweregrad der Ausprägung der Erkrankung liefern (Prior, 2017).

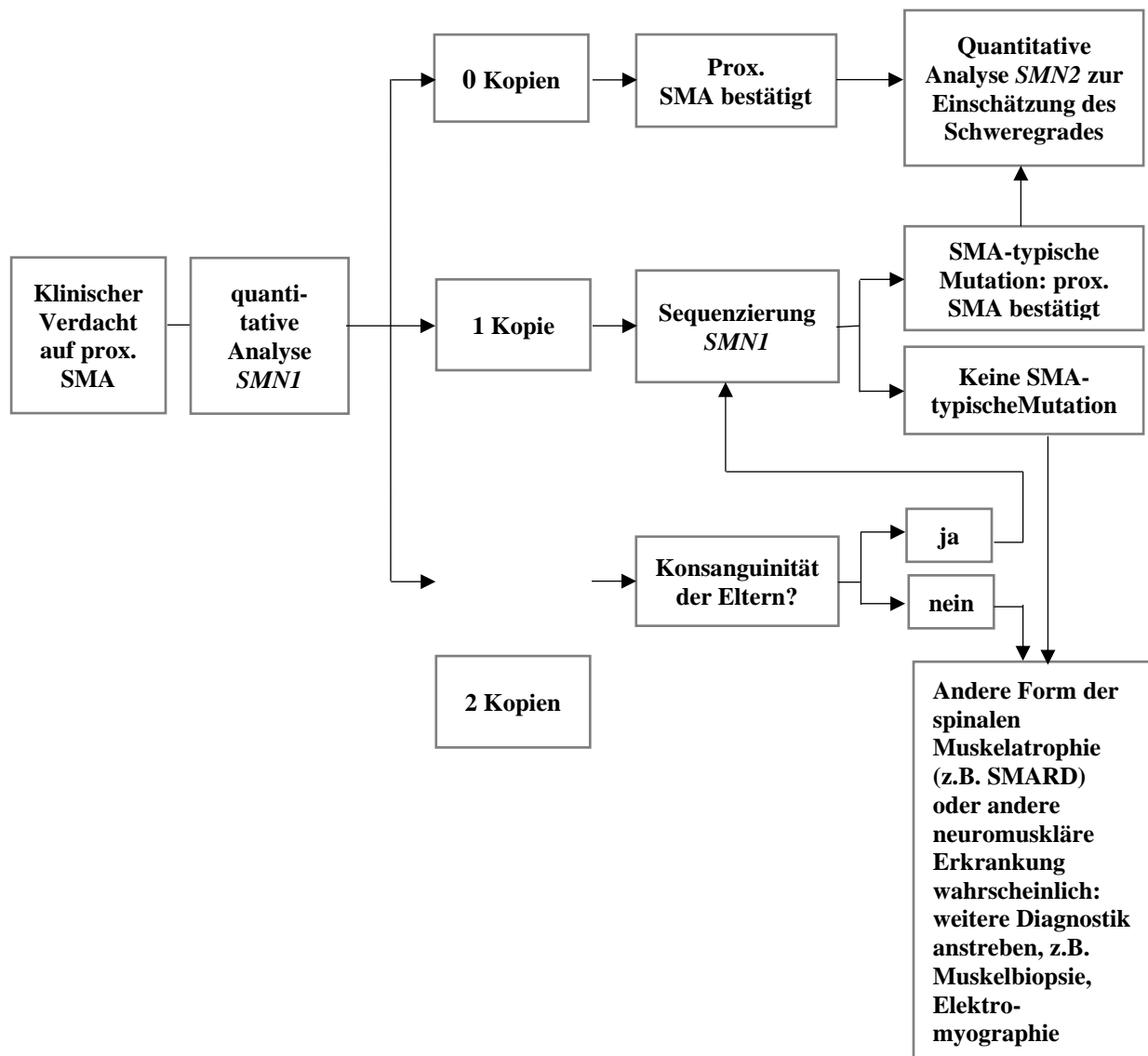


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik der SMA, adaptiert aus (Mercuri et al., 2018)

Invasive diagnostische Maßnahmen wie die Entnahme einer Muskelbiopsie oder eine Elektromyographie sind bei typischer klinischer und molekulargenetischer Befundkonstellation heute nicht mehr notwendig und werden nur noch bei Unklarheit durchgeführt (Mercuri et al., 2018). Eine Einteilung in die verschiedenen Subtypen der SMA allein durch molekulargenetische Untersuchungen ist aufgrund der multiplen Einflüsse auf den Schweregrad der Ausprägung nicht möglich.

PRÄNATALDIAGNOSTIK

Laut des Consensus Statements von 2007 sollen Eltern von PatientInnen mit SMA1 im Rahmen einer humangenetischen Beratung über ihren Mutationsträgerstatus, das Wiederholungsrisiko und die Möglichkeiten der Pränatal- oder Präimplantationsdiagnostik aufgeklärt werden (Wang et al., 2007). Da der Phänotyp der

Einleitung

spinalen Muskelatrophie dem autosomal-rezessiven Erbgang folgt, liegt das Wiederholungsrisiko für jedes weitere Kind für Eltern, die bereits ein Kind mit SMA haben, bei 25 %. Pränatale molekulargenetische Untersuchungen können entweder als Chorionzottenbiopsie in der 11.–14. Schwangerschaftswoche, oder später durch eine Amniozentese durchgeführt werden (Tizzano and Zafeiriou, 2018).

NEUGEBORENENSSCREENING

Das wichtigste Ziel des Neugeborenencreenings ist die Identifikation betroffener Kinder vor dem Auftreten erster Schäden verursacht durch die Erkrankung. Voraussetzungen für die Aufnahme einer Erkrankung in das Neugeborenencreening sind der Gewinn klinischer Vorteile durch einen frühzeitigen Therapiebeginn sowie eine angemessene Sensitivität und Spezifität des Testverfahrens (Spix and Blettner, 2012). Da diese Bedingungen mit den neuen Therapiemöglichkeiten nun auch für die spinale Muskelatrophie erfüllt werden (Pechmann et al., 2018, Finkel et al., 2017), hat der gemeinsame Bundesausschuss (gBA) am 22.11.2018 einen Bewertungsantrag der PatientInnenvertretung zur Erweiterung des Neugeborenencreenings um den Test auf spinale Muskelatrophie angenommen. In Bayern lief seit dem 15. Januar 2018 das Pilotprojekt „Neugeborenencreening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie (SMA)“, in dem im Rahmen des erweiterten Neugeborenencreenings nach ergänzender Aufklärung und Einwilligung der Eltern jedes Neugeborene zusätzlich molekulargenetisch auf diese beiden Erkrankungen untersucht wurde (Nennstiel, 2018, Bundesausschuss, 2018). Seit dem 01.10.2021 ist die spinale Muskelatrophie bundesweit ein fester Bestandteil des Neugeborenencreenings (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

1.1.5 Klinische Symptome und natürlicher Verlauf der Erkrankung

Meist werden im Verlauf der ersten sechs Lebensmonate erste Anzeichen einer generalisierten Muskelhypotonie und progredienten Muskelschwäche erkennbar. Die Muskelschwäche tritt üblicherweise symmetrisch auf und ist an proximalen Körperabschnitten stärker ausgeprägt als an distalen. Die unteren Extremitäten sind meist schwerer betroffen als die oberen. Die Muskelschwäche in den Beinen führt im Liegen zu einer Haltung, welche an die Haltung eines Frosches („Froschschenkel“) erinnert. Die mimische Muskulatur und äußeren Augenmuskeln der Kinder sind weitgehend unbeeinträchtigt, jedoch können Faszikulationen der Zunge sowie eine Atrophie der

Einleitung

Zungenmuskulatur auftreten. Zudem sind meist Sehnenreflexe ausgefallen (Arnold et al., 2015, Schroth, 2009, Wang et al., 2007, Mercuri et al., 2018, Chang, 2011). In dem Consensus Statement von 2007 werden weitere Symptome der SMA1 folgendermaßen beschrieben: „Kinder mit SMA1 entwickeln im Verlauf Probleme bei der Kopfkontrolle. Ihr Schreien und Husten ist schwach. Die Kinder sind meist innerhalb des ersten Lebensjahres in ihrer Fähigkeit zu schlucken, in der Nahrungsaufnahme und im Umgang mit Schleim beeinträchtigt. Die Fähigkeit frei zu sitzen wird von Kindern mit SMA1 per definitionem nicht erreicht“ (Wang et al., 2007). Hervorzuheben ist, dass sowohl die Sensibilität, als auch die kognitive Entwicklung von Kindern mit spinaler Muskelatrophie unbeeinträchtigt bleiben (von Gontard et al., 2002, Billard et al., 1992, Wang et al., 2007).

Anzeichen einer Beeinträchtigung der Atemmuskulatur treten meist innerhalb der ersten 12 Lebensmonate auf. Kennzeichnend ist eine nur schwach ausgebildete Interkostalmuskulatur, während das Zwerchfell in seiner Funktion zunächst kaum beeinträchtigt ist. Betroffene Kinder entwickeln dadurch eine paradoxe Atmung, bei der sich die Thoraxwand während der Inspiration einzieht und sich während der Expiration nach außen wölbt. Dadurch entwickelt sich das typische klinische Bild eines Glockenthorax. Die respiratorischen Einschränkungen führen zu weiteren Komplikationen wie z.B. einer Minderbelüftung der Lunge im Schlaf, Unterentwicklung von Brustkorb und Lunge und Problemen beim Abhusten von Schleim aus den Atemwegen. Diese wiederum können im Zusammenspiel mit Schluckstörungen, die aus einer bulbären Beteiligung resultieren, zu wiederkehrenden Atemwegsinfekten führen (Schroth, 2009, Wang et al., 2007). Am Ende des natürlichen Krankheitsverlaufes steht meist der Tod durch respiratorisches Versagen.

1.1.6 Therapie

Das klinische Management von Patienten mit SMA1 sollte immer im Rahmen einer multiprofessionellen Betreuung stattfinden (Wang et al., 2007, Mercuri et al., 2019, Di Pede et al., 2017). Bis vor einigen Jahren war keine kausale Therapie für die Behandlung der spinalen Muskelatrophien verfügbar. Das im Verlauf der letzten Jahre neu gewonnene, tiefere Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung ermöglichte die Entwicklung von Medikamenten, welche den Krankheitsverlauf der spinalen Muskelatrophie auf genetischer Ebene beeinflussen. Nusinersen wurde am 30.05.2017 als erstes Medikament für die Behandlung der SMA von der European Medicines Agency

Einleitung

(EMA) zugelassen. Es handelt sich um ein synthetisches Antisense-Oligonukleotid, welches intrathekal verabreicht wird (European Medicines Agency, 2018a, Pechmann et al., 2018). Für einen Erhalt der Wirkung des Medikamentes muss die intrathekale Applikation nach initial viermaliger Applikation (Tage 0, 14, 28, 63) alle vier Monate wiederholt werden, solange die PatientInnen von der Behandlung profitieren (European Medicines Agency, 2018b). Die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase 3 Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Kindern mit SMA1 (ENDEAR-Studie) sind bemerkenswert: 51 % der mit Nusinersen behandelten PatientInnen, aber keine der PatientInnen aus der Kontrollgruppe zeigten einen Fortschritt im Erreichen neuer motorischer Meilensteine. Zudem waren am Ende der Studie weniger PatientInnen der Nusinersen Gruppe verstorben als in der Kontrollgruppe (16 % vs. 39 %) (Finkel et al., 2017). Die Auswertung der Daten von sechs Behandlungszentren in Deutschland, die Nusinersen bereits vor Zulassung durch die EMA im Rahmen eines Early Access Programmes verabreichten, erzielte ähnliche Ergebnisse (Pechmann et al., 2018). Im Rahmen des erweiterten Neugeborenencreenings identifizierte PatientInnen aus Bayern und Nordrhein-Westfalen mit 2 oder 3 *SMN*-Kopien wurden nach Möglichkeit bereits vor Symptombeginn mit Nusinersen behandelt. Diese PatientInnen zeigten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Ergebnisse (2019) keine Anzeichen für Muskelschwäche (Medianes Alter bei letzter Untersuchung 8 Monate). Auch bei Therapiebeginn bereits symptomatische PatientInnen zeigten eine Verbesserung ihrer motorischen Fertigkeiten während des Beobachtungszeitraumes (Vill et al., 2019).

Onasemnogene abeparvovec wurde im Mai 2019 durch die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittelüberwachung (Food and Drug Administration, FDA) für die Behandlung von Kindern mit SMA unter zwei Jahren mit biallelischen Mutationen im *SMN1*-Gen zugelassen (Food and Drug Administration, 2020a). Im Mai 2020 stellte die EMA eine bedingte Zulassung für Onasemnogene abeparvovec aus. Die Zulassung gilt für

- „Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA Typ 1“, sowie
- „Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens.“ (European Medicines Agency, 2020, Kirschner et al., 2020)

Einleitung

Im Hinblick auf das Alter und Körpergewicht der PatientInnen sind derzeit keine Begrenzungen gesetzt (European Medicines Agency, 2020). Die Ergebnisse einer multizentrischen Phase 3 Studie mit Onasemnogene abeparvovec (STRIVE-Studie), in welcher 22 symptomatische Kinder mit SMA1 im Alter von ≤ 6 Monaten und mit 2 *SMN2* Genkopien behandelt wurden, zeigten bis zu einem Alter von 18 Monaten (=Endpunkt der Studie) deutliche Verbesserungen der motorischen Fertigkeiten der PatientInnen. Zum Beispiel erlernten 13 von 22 Kinder bis dahin frei zu sitzen, eine Fähigkeit, welche unbehandelte Kinder mit SMA1 per definitionem nicht erlernen. (Day et al., 2021, Hoy, 2019, Novartis, 2021). Eine zweite Studie (SPRINT-Studie) untersucht aktuell den Nutzen des Medikamentes bei bereits präsymptomatischer Verabreichung, im Alter von ≤ 6 Wochen. Diese setzt ein SMA-Screening voraus. Zwischenergebnisse zeigen auch hier vielversprechende Verbesserungen der motorischen Fertigkeiten der PatientInnen (Novartis, 2019). Für einen Therapiebeginn im Alter > 6 Monate liegen derzeit noch keine Daten vor (Kirschner et al., 2020).

Zuletzt erhielt Risdiplam am 26.02.2021 als erstes orales Medikament zur Behandlung verschiedener Formen der SMA eine Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency, 2021a). Die Zulassung wurde „zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens“ (European Medicines Agency, 2021b) erteilt. Auch hier zeigen Untersuchungen höhere Spiegel an funktionierendem SMN-Protein sowie deutliche Verbesserungen der Motorischen Fertigkeiten von PatientInnen mit SMA (Baranello et al., 2021).

Insbesondere eine präsymptomatische, bzw. frühzeitige Behandlung mit den neuen Wirkstoffen kann den Krankheitsverlauf der spinalen Muskelatrophie erheblich beeinflussen. Sind zum Zeitpunkt des Therapiebeginns jedoch schon zu viele Motorneuronen zugrunde gegangen, kann der therapeutische Effekt der Therapie nur eine eingeschränkte Wirksamkeit auf den Verlauf der Erkrankung zeigen (Prior, 2017). Im Hinblick auf Nusinersen ist dieser Effekt bereits teilweise untersucht: eine Untergruppenanalyse der ENDEAR-Studie zeigte, dass PatientInnen, die früh im Krankheitsverlauf behandelt wurden, stärker von der Therapie mit Nusinersen profitierten als solche, die erst später in ihrem Krankheitsverlauf behandelt wurden (Finkel et al., 2017). Im Rahmen einer Follow-Up Studie 12 Monate nach Therapiebeginn mit

Einleitung

Nusinersen zeigte Pane et al., dass bei besonders schwer betroffenen Kindern keine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion auftrat (Pane et al., 2019). Daher stellt diese Art der Behandlung für manche PatientInnen, insbesondere solche mit pränatalem Symptombeginn (SMA1 Typ 0) (Finkel et al., 2015, Mercuri et al., 2012), weiterhin keine wirkungsvolle Therapieoption dar.

Für diese Kinder ist eine frühzeitige palliative Betreuung mit gutem Symptommanagement weiterhin unentbehrlich. Das Ziel einer palliativen Versorgung im Allgemeinen ist laut WHO „die Verbesserung der Lebensqualität von Kindern und ihren Familien(,) und bedarf eines umfassenden, multidisziplinären Ansatzes“ (World Health Organisation, 2002). Hierzu gehört bei Kindern mit SMA1 vor allem das Management von Atmung und Ernährung, sowie eine orthopädische und physiotherapeutische Betreuung. Zudem empfiehlt sich eine psychologische und sozialpädagogische Begleitung der Familie. Wichtig ist außerdem eine frühzeitige, vorausschauende Therapieplanung (Advance Care Planning), die im interprofessionellen Rahmen und gemeinsam mit den Eltern der PatientInnen erarbeitet werden sollte (Wang et al., 2007, Mercuri et al., 2019, Di Pede et al., 2017).

1.2 Respiratorische Insuffizienz und Atemnot

Aufgrund der in 2.2.5 beschriebenen Veränderungen entwickeln alle PatientInnen mit SMA1 ohne eine kausale Therapie im Verlauf eine zunehmende Schwäche der Atemmuskulatur, welche in einer respiratorischen Insuffizienz resultiert. Dies ist die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei PatientInnen mit SMA1 (Wang et al., 2007). Es gibt drei verschiedene Möglichkeiten, um mit der respiratorischen Insuffizienz von PatientInnen mit SMA1 umzugehen (Schroth, 2009, Wang et al., 2007):

1. Invasive Beatmung mittels Endotrachealtubus bzw. Trachealkanüle
2. Nicht-invasive Beatmung (NIV) mit positiver Atemdruckunterstützung
3. Verzicht auf Beatmungstherapie und medikamentöse Behandlung der Atemnot

Grundsätzlich besteht bei der durch SMA1 verursachten respiratorischen Insuffizienz im Verlauf eine Indikation zur Beatmungstherapie. Sowohl eine invasive Beatmung als auch die NIV können die Überlebenszeit der PatientInnen signifikant verlängern (Bach, 2008, Oskoui et al., 2007). Aufgrund der schwer beurteilbaren Lebensqualität und der fehlenden Aussicht auf eine Verbesserung des Zustandes der PatientInnen ist eine invasive

Einleitung

Beatmung von Kindern mit SMA1 jedoch stark umstritten (Roper and Quinlivan, 2010, Bush et al., 2005, Ryan, 2008, Ioos et al., 2004, Ryan et al., 2007, Gray et al., 2013, Radner and Henry, 2018). Die Entscheidung, ob ein Kind eine invasive Beatmungstherapie erhalten soll oder nicht, obliegt in Deutschland den Eltern. Sie sollte allerdings nie ohne ausführliche Aufklärung der Eltern über alle Therapieoptionen und deren Konsequenzen getroffen werden. Die Frage nach der Behandlung der Ateminsuffizienz sollte frühzeitig durch das versorgende Team angesprochen werden, um den Eltern ausreichend Zeit für eine gut informierte Entscheidung zu geben (Wang et al., 2007, Finkel et al., 2018, Bush et al., 2005). Unter Voraussetzung einer palliativen Anbindung ist im Falle der SMA1 der Verzicht auf eine (invasive und/oder nichtinvasive) Beatmung mit dem Kindeswohl vereinbar, sodass die Entscheidung der Eltern, sofern diese auf einer informierten Basis erfolgt, nicht infrage gestellt werden sollte. Im Hinblick auf die neuen therapeutischen Möglichkeiten könnte sich zukünftig jedoch auch dieses Paradigma ändern.

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf der palliativen Behandlung der Atemnot schwer betroffener Kinder mit SMA1 ohne invasive Beatmung liegt, wird im Folgenden nicht weiter auf die Langzeitbeatmung eingegangen.

Fällt die Entscheidung gegen eine Beatmung der betroffenen Kinder, ist die Gewährleistung einer palliativen Therapie inklusive einer symptomatischen Behandlung von Atemnot bei Eintreten der respiratorischen Insuffizienz essentiell. Für PatientInnen, Eltern und das betreuende palliativmedizinische Team rückt bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz die Atemnot als belastendes Symptom in den Vordergrund (Di Pede et al., 2017, Ho and Straatman, 2013, Garcia-Salido et al., 2015). Die American Thoracic Society definiert Atemnot als „ein subjektives Erleben erschwelter Atmung, welches unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann und aus unterschiedlichen Empfindungen besteht. Diese Empfindungen werden durch ein komplexes Zusammenspiel multipler physiologischer, psychologischer, sozialer und umweltbedingter Faktoren beeinflusst“ (American Thoracic Society, 1999, Simon et al., 2016a). Atemnot kann in zwei Kategorien unterteilt werden: kontinuierliche Atemnot und Atemnotattacken (engl.: episodic breathlessness). Kontinuierliche Atemnot besteht dann, wenn sie die meiste Zeit präsent ist und keinen großen Intensitätsschwankungen unterliegt (Reddy et al., 2009). Für Atemnotattacken wurde im Rahmen einer Delphi-Umfrage folgende Definition entwickelt: „Atemnotattacken sind eine Form von Atemnot

Einleitung

und durch eine starke Zunahme der Atemnotintensität oder des unangenehmen Gefühls durch Atemnot gekennzeichnet, die nach Empfinden des Patienten außerhalb normaler Schwankungen von Atemnot liegen. Atemnotattacken sind zeitlich begrenzt (Sekunden bis Stunden), treten intermittierend und unabhängig vom Vorliegen kontinuierlicher Atemnot auf. Atemnotattacken können vorhersehbar oder unvorhersehbar sein, abhängig davon, ob Auslöser benannt werden können. Es gibt eine Vielzahl von bekannten Auslösern, die sich gegenseitig beeinflussen können (z. B. körperliche Belastung, Emotionen, Begleiterkrankungen oder Umgebungsfaktoren). Eine Atemnotattacke kann von einem oder mehreren Auslösern verursacht werden (Simon et al., 2014a, Simon et al., 2014b). Bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 können sowohl kontinuierliche Atemnot, als auch Atemnotattacken auftreten.

Atemnot ist ein häufiges und schwerwiegendes Symptom in der palliativen Versorgung von PatientInnen (Vollenbroich et al., 2016). Di Pede et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Studie über Kinder mit SMA1 Schmerzen und Atemnot als die am häufigsten auftretenden Symptome (Di Pede et al., 2017). Atemnot kann sowohl die Lebensqualität von PatientInnen als auch die der Angehörigen erheblich einschränken (Simon et al., 2016a, Gysels and Higginson, 2009). Vor allem Atemnotattacken lösen sehr starke Angst aus und hinterlassen sowohl bei PatientInnen als auch bei ihren Angehörigen schnell ein Gefühl der Hilflosigkeit. Die natürliche, emotionale Antwort des Menschen auf Atemnot kann zu Panik führen. Diese wiederum verstärkt bereits vorhandene Atemnot durch eine vermehrte Atemarbeit und kann somit in einen Teufelskreis resultieren (Allcroft, 2014, Craig et al., 2015). Diesen zu durchbrechen bzw. erfolgreich zu behandeln und vorzubeugen stellt viele Mediziner in der palliativen Betreuung von Kindern oder Erwachsenen vor eine große Herausforderung (Wolfe et al., 2002, Vollenbroich et al., 2016).

Ein Grundsatz in der Behandlung von Atemnot ist, dass zunächst immer versucht werden soll, deren zugrundeliegende Ursache zu behandeln (Parshall et al., 2012). Gelingt dies trotz leitliniengerechter und optimaler Behandlung nicht, spricht man von *refraktärer* Atemnot (Carrow et al., 2014a, Mahler, 2013, Ficker and Bruckl, 2019). Im Gegensatz zu anderen terminalen Erkrankungen, die zu Atemnot führen, sind bei neuromuskulären Erkrankungen weder das Lungengewebe noch die Atemwege selbst in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Das Problem wird hier durch die reduzierte Funktion der geschwächten Atemmuskulatur verursacht, welche zu einer Belüftungsstörung der

Einleitung

Lunge führt (Shneerson and Simonds, 2002, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., 2019). Diese ist im Falle der SMA1 weitestgehend irreversibel. Entsprechend gibt es hier keine Möglichkeiten, die zugrundeliegende Ursachen der Atemnot zu lindern, abgesehen von physiotherapeutischen Maßnahmen zur Mobilisation und Absaugen von Schleim sowie der Behandlung von pulmonalen Infektionen, die durch den verminderten Hustenstoß und die schlechte bronchiale Clearance gefördert werden.

An nicht-medikamentösen Maßnahmen wird für Kinder mit SMA1 bei Atemnot entweder eine flache Lagerung oder eine Kopftieflagerung von 15-30° („Trendelenburg-Lagerung“) empfohlen, um die Funktion des Zwerchfelles zu unterstützen (Schroth, 2009). Zudem wird in Teil 2 der Empfehlungen der „SMA Care Group“ aus dem Jahr 2018 eine physiotherapeutische Behandlung zur Befreiung der Atemwege von Schleim oder Sekret für alle Kinder mit SMA1 empfohlen (Finkel et al., 2018). Hinsichtlich der Effektivität einer Sauerstoff-Therapie existieren für Kinder mit neuromuskulärer Erkrankung keine Studien, jedoch zeigte eine Untersuchung an Erwachsenen keine Überlegenheit von Sauerstoff gegenüber Raumluft in nicht-hypoxämischen PatientInnen mit Atemnot (Abernethy et al., 2010).

Die wichtigste und am besten etablierte pharmakologische Maßnahme zur Behandlung von refraktärer Atemnot ist eine Therapie mit niedrigdosierten Opioiden. Deren Wirksamkeit wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen (Ficker and Bruckl, 2019, Mahler, 2013, Abernethy et al., 2003, Currow et al., 2014b, Currow et al., 2011, Barnes et al., 2016, Ekstrom et al., 2017). Die genauen Mechanismen, auf denen die atemnotlindernde Wirkung von Opioiden beruht, sind bis heute noch nicht endgültig geklärt. Bisher bekannt und genauer untersucht sind die folgenden Effekte der Opioide (Mahler, 2013, Mahler et al., 2010, Parshall et al., 2012, Ficker and Bruckl, 2019, Weil et al., 1975):

- Verminderung der Sensitivität des Hirnstammes gegenüber atemantreibenden Reizen wie Hypoxie oder Hyperkapnie
- Anxiolyse durch sedierende Wirkung der Opioide
- Veränderung der zentralen Wahrnehmung von Atemnot (ähnlich zu der veränderten zentralen Wahrnehmung von Schmerzen in der Schmerztherapie)
- Veränderung der Aktivität peripherer Opioidrezeptoren in Lunge und Bronchien

1.3 Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit

In der Schmerztherapie ist der Stellenwert von Opioiden für Kinder unumstritten und es besteht eine gute Akzeptanz für die Verwendung dieser Medikamente (World Health Organisation, 2012, Downing et al., 2015, Zernikow and Hechler, 2008). Bei der Behandlung von Atemnot hingegen bestehen trotz guter Evidenz bezüglich ihrer Wirksamkeit (Abernethy et al., 2003, Currow et al., 2014b, Currow et al., 2011, Jennings et al., 2002, Barnes et al., 2016, Ekstrom et al., 2017) sowohl unter Angehörigen als auch unter Ärztinnen und Ärzten zahlreiche Bedenken und Vorbehalte gegenüber der Verordnung von Opioiden (Dellon et al., 2010, Hadjiphilippou et al., 2014, Janssen et al., 2015, Rocker et al., 2012). Gründe für diese Zurückhaltung sind zum einen die Angst vor einer atemdepressiven Wirkung von Opioiden (Friedrichsdorf, 2019, Janssen et al., 2015, Mahler et al., 2010, Young et al., 2012) und zum anderen das Fehlen von klaren Leitlinien und Anweisungen zum korrekten Vorgehen (Rocker et al., 2012, Young et al., 2012). In der Versorgung von Kindern mit spinaler Muskelatrophie ist die Wirksamkeit einer Atemnottherapie mit niedrigdosierten Opioiden beschrieben (Di Pede et al., 2017, Garcia-Salido et al., 2015). Hinsichtlich der am besten geeigneten Verabreichungsform sowie Dauer und Dynamik der Therapie ist die Studienlage bislang allerdings weiterhin begrenzt (Garcia-Salido et al., 2015, Robinson, 2012, Ullrich and Mayer, 2007, Pieper et al., 2018a).

Ziel dieser Arbeit ist es, eine detaillierte, retrospektive, deskriptive Analyse der medikamentösen Atemnottherapie von Kindern mit SMA1 in einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung zu erstellen. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf dem jeweils verwendeten Morphinpräparat, dem gewählten Verabreichungsweg, der Dosierung sowie Beginn, Anpassung und Dauer der Therapie. Zudem werden unterschiedliche Symptom- und Behandlungsverläufe identifiziert und ausführlich beschrieben.

Als sekundäres Ziel soll anhand der Aktenlage eine Beurteilung erfolgen, inwiefern die orale Therapie mit Morphin für die Behandlung von Atemnot im Rahmen einer ambulanten Palliativversorgung durchführbar und effektiv ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkohorte

Das Patientenarchiv des Kinderpalliativzentrums München der Kinderklinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals wurde für den Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2016 nach PatientInnen mit der Diagnose SMA1 durchsucht. Es wurden PatientInnen mit 15 Akten in elektronischer Form und 11 Akten in Papierform identifiziert. Die Diagnosestellung war jeweils durch einen erfahrenen Neuropädiater aufgrund des klinischen Bildes und einer humangenetischen Diagnostik im Sinne einer Mutationsanalyse erfolgt. Im Falle von 4 PatientInnen war den Unterlagen keine Gendiagnostik beiliegend. Alle 25 PatientInnen mit SMA1 hatten eine gültige Verordnung für spezialisierte ambulante pädiatrische Palliativversorgung (SAPPV) und wurden von dem multiprofessionellen Team des Kinderpalliativzentrums versorgt. Die SAPPV wurde entwickelt, um Familien von Kindern mit lebenslimitierenden Erkrankungen möglichst viel Zeit Zuhause, bzw. an ihrem Wunschort, zu ermöglichen. Das Münchner SAPPV Team besteht aus KinderärztInnen und Krankenpflegenden, welche den PatientInnen sowie deren Familien 24 Stunden pro Tag für telefonische und aufsuchende Rufbereitschaft zur Verfügung stehen. Zusätzlich betreuen auch SozialarbeiterInnen, PsychologInnen und SeelsorgerInnen die betroffenen Familien (Bender et al., 2017, Kinderpalliativzentrum München, 2020). Eine SAPPV kann beim Vorliegen schwerwiegender, komplexer Erkrankungen mit palliativem Therapieziel sowohl von AllgemeinmedizinerInnen, als auch von niedergelassenen oder im Krankenhaus arbeitenden KinderärztInnen verordnet werden. Seit 2007 gibt es in Deutschland einen Rechtsanspruch auf SAPPV. Die Kosten der Versorgung werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (Bender et al., 2017).

Invasiv beatmete PatientInnen und solche, die im Rahmen einer pharmakologischen Studie eine medikamentöse Therapie mit dem Antisense Oligonukleotid Nusinersen erhielten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da es sich bei ihnen um eine andere Form der SMA handelte: ein Patient litt an einer distalen spinalen Muskelatrophie Typ 1 (SMARD/DSMA1), welche auf einer anderen Genmutation beruht (Grohmann et al., 2001). Ein weiterer Patient litt an einer spinalen Muskelatrophie Typ 2. Zehn weitere PatientInnen wurden von der Studie wegen inkompletter Daten über den Verlauf ihrer Erkrankung und die genaue Therapie

ausgeschlossen. Drei vorübergehend nicht-invasiv beatmete PatientInnen wurden in die Studie inkludiert. Für diese Fälle ist jedoch hervorzuheben, dass die Beatmung lediglich interkurrent im Rahmen von akuten Verschlechterungen durchgeführt wurde. Die Eltern aller dieser drei Kinder hatten sich explizit gegen eine lebenslange, invasive Beatmungstherapie entschieden.

2.2 Datengewinnung

Zunächst wurde eine ausführliche Literaturrecherche zur spinalen Muskelatrophie, Atemnot und palliativmedizinischen Versorgung von Kindern durchgeführt. Im Anschluss wurden die Patientenakten der 13 eingeschlossenen PatientInnen retrospektiv ausgewertet. Aus den Fließtexten der medizinischen Dokumentation wurden Daten erfasst, welche den Verlauf der Atemnotsymptomatik sowie deren Therapie widerspiegeln. Diese werden in Kapitel 3.5 genauer beschrieben.

2.3 Atemnot: Beurteilung der Symptomlast

Da es bislang keinen validierten Score zur Beurteilung von Atemnot bei nichtsprachlichen Kindern gibt, bewerteten die behandelnden ÄrztInnen, das medizinische Pflege-/Fachpersonal sowie die Eltern und Fürsorgenden der Kinder das Vorhandensein von Atemnot anhand klinischer Evaluationen. Bei Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Symptome wurde von einer bestehenden Atemnotsymptomatik gesprochen:

- leidvoller, gestresster Gesichtsausdruck
- vermehrtes Schwitzen
- Unzufriedenheit, Unruhe, Weinen, Jammern
- anstoßende Atmung
- geringe Ablenkbarkeit des Kindes, bzw. reduziertes Interesse am Geschehen
- Trinkverweigerung
- Nasenflügeln und Tachypnoe

Diese Indikatoren basieren auf der klinischen Erfahrung des SAPPV-Teams des Kinderpalliativzentrums München und stellen keine validierte Skala zur Klassifikation von Atemnot in Kindern mit SMA1 dar. Aufgrund der Besonderheiten der Atemmechanik von Kindern mit SMA1 (Schroth, 2009) wurden Schaukelatmung und sub-/interkostale

Einziehungen nicht als Marker für Atemnot verwendet. Da es sich bei der Atemnot um ein subjektives Gefühl handelt (American Thoracic Society, 1999), spielte auch die Pulsoxymetrie in der Beurteilung des Vorhandenseins von Atemnot keine Rolle.

2.4 Verwendete Präparate

2.4.1 Opioide

Die zur Behandlung der Atemnot verwendeten kurzwirksamen Morphinpräparate waren eine standardmäßig im Handel erhältliche 0,5 %ige Lösung (Morphin Merck® Tropfen 0,5 %, Merck, Darmstadt, Deutschland) oder eine in den Apotheken eigens für die Kinder angefertigte 0,1 %ige Lösung. Langwirksames Morphin ist in Deutschland als wasserlösliches Retardgranulat erhältlich (MST Retard-Granulat, Mundipharma, Frankfurt am Main, Deutschland). Das Granulat wurde unmittelbar vor Gabe so zubereitet, dass die gebrauchsfertige Lösung 1 mg Morphin/ml enthielt (0,1 %ige Lösung). Änderungen der verordneten Morphindosis und des Morphinpräparates wurden überwiegend mit Begründung in der Patientenakte dokumentiert.

2.4.2 Benzodiazepine (Komedikation)

Lorazepam wurde in Form von im Handel erhältlichen Tabletten verwendet (Tavor® 0,5 mg und Tavor® 1,0 mg Expidet, Pfizer, New York City, New York, USA). Midazolam Nasenspray wurde in den Apotheken für die Patienten individuell angefertigt, wobei 2 Hub einer Dosis von 0,1 mg Midazolam/kg KG entsprachen.

2.5 Auswertung der medikamentösen Atemnottherapie

Die medikamentöse Therapie mit unretardiertem („immediate release“ (IR)) und retardiertem („sustained release“ (SR)) Morphin wurde für alle PatientInnen hinsichtlich verschiedener Merkmale ausgewertet. Folgende Parameter wurden zur Auswertung der Therapieverläufe herangezogen: Alter bei Beginn einer Bedarfs- und Dauermedikation mit Morphin, verabreichte Morphindosen (Einzeldosis und Tagesgesamtdosis), Anzahl, Zeitpunkt und Höhe von Dosissteigerungen, die gesamte Therapiedauer, Komedikation mit Benzodiazepinen und Art und Dosis des verordneten Benzodiazepins. Außerdem wurde erfasst, ob die Eltern der PatientInnen einer Therapie mit Morphin vorbehaltlos zustimmten, oder ob sie zunächst zurückhaltend reagierten bzw. eine Opioidtherapie ablehnten. Ebenfalls erfasst wurde die Dauer der Betreuung durch die SAPPV, Zeitpunkt

Material und Methoden

und Art der Anzeichen für Atemnot, die subjektive Wahrnehmung von Eltern und SAPPV Team hinsichtlich einer Besserung der Symptomatik, Anzahl, Zeitpunkt und Höhe von Dosissteigerungen, das Vorhandensein von Pneumonien sowie ggf. Daten zur NIV.

Als Beginn der Atemnottherapie wurde der Tag festgesetzt, an dem Morphin zum ersten Mal in regelmäßigen Zeitintervallen angeordnet und verabreicht wurde. Das Therapieende wurde bei Eintritt des Todes erreicht. Als Enddosis wurde die vor dem Tode zuletzt angeordnete Morphindosis definiert.

Die Daten wurden zunächst in einer Tabelle zusammengefasst und der Verlauf der verabreichten Morphindosen graphisch dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde jeweils die Dosis/kg Körpergewicht (KG) aus der Therapiedokumentation ermittelt. Mittels Clusteranalyse der oben genannten Parameter wurde untersucht, ob Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede zwischen den Verläufen der PatientInnen festzustellen waren.

2.6 Darstellung der Dynamik der Morphintherapie

Um die Dynamik der Morphintherapie weiter zu beurteilen, wurde für jeden Patienten und jede Patientin eine Grafik angefertigt, die den Verlauf der verordneten Morphindosen von Therapiebeginn bis Therapieende abbildet. Zur Veranschaulichung wird in *Abbildung 2* die Dynamik der Morphintherapie am Beispiel von Patientin 2 abgebildet. $x = 0$ markiert an dieser Stelle den Therapiebeginn; der letzte x -Wert im Datensatz entspricht dem Todestag der Patientin. Die y -Werte repräsentieren die Höhe der verabreichten Morphindosis.

Mittels polynomialer Regressionsanalyse (zweiten Grades) wurde versucht, den Therapieverlauf möglichst genau in Form einer Kurve anzunähern. Diese kann wie folgt mathematisch ausgedrückt werden:

$$f(x) = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2 + \epsilon \quad (1)$$

wobei x die unabhängige Variable (Tage seit Beginn einer regelmäßigen Morphintherapie) darstellt. β_0 - β_2 entsprechen den jeweiligen zu schätzenden Regressionskoeffizienten, während ϵ den Approximationsfehler darstellt. Es gilt noch einmal zu betonen, dass die dargestellte Kurve lediglich eine mathematische Annäherung darstellt, da die Morphindosierungen patientenorientiert gesteigert wurden.

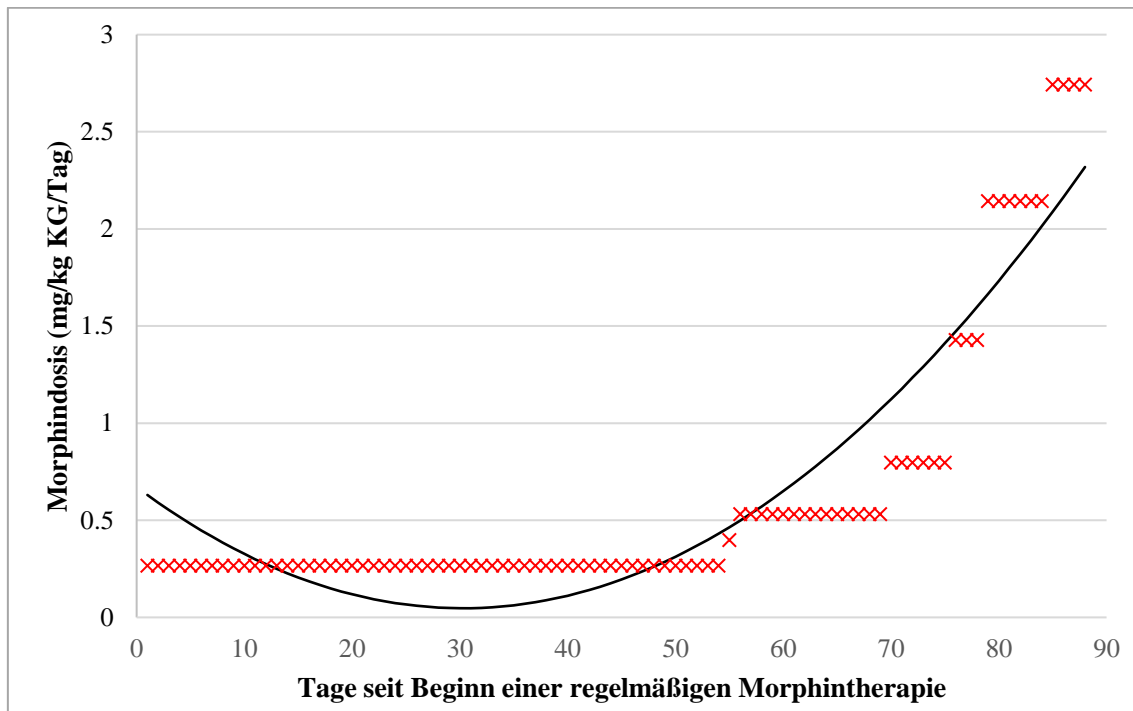


Abbildung 2: Dynamik der Morphintherapie am Beispiel von Patientin 2 (rote Markierungen) inklusive mittels polynomialer Regression angenäherter Verlaufskurve (schwarze Linie).

Durch Berechnung der Regressionskoeffizienten (insbesondere β_2) sowie deren Signifikanzniveaus erfolgte eine Beurteilung, ob der Verlauf der Morphintherapie der PatientInnen am ehesten einem linearen, logarithmischen oder exponentiellen Verlauf entspricht. Neben der Interpretation der Regressionskoeffizienten wurde zur Interpretation der Anpassungsgüte des Kurvenverlaufes der Determinationskoeffizient (R^2) berechnet. Dieser wurde mit dem des entsprechenden linearen Regressionsmodells verglichen und dient der weiteren Überprüfung des berechneten Kurvenverlaufes.

Aufgrund der sehr kurzen Therapieverläufe wurden die Patienten der Gruppe C (Patienten 5, 6, 9, 12, 13) aus diesen Berechnungen ausgeschlossen.

2.7 Einteilung der PatientInnen in Gruppen

Bei der Betrachtung der Daten ergaben sich Gemeinsamkeiten zwischen PatientInnen im Hinblick auf den Verlauf ihrer Atemnot und deren Therapie: Alter bei Aufnahme in die SAPPV, Alter bei Beginn der Morphintherapie, Alter bei Tod, Dauer und Dosierungen der Morphintherapie sowie der Verlauf der mittels Regressionsanalyse berechneten Kurven. Die PatientInnen wurden anhand dieser Gemeinsamkeiten in drei Gruppen (A, B und C) eingeteilt. Anhand dieser Variablen wurde zur Bestätigung der gebildeten

Material und Methoden

Gruppen eine Clusteranalyse durchgeführt. Hierfür wurde eine divisive Clusteranalyse verwendet, da für diese Vorteile gegenüber anderen Methoden, wie zum Beispiel der agglomerativen Clusteranalyse, beschrieben sind (Roux, 2018). Die Patienten der Gruppe C wurden aufgrund ihrer kurzen Therapieverläufe nicht in die Clusteranalyse eingeschlossen.

2.8 Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen

Aufgrund der geringen Anzahl der PatientInnen in dieser Studie und da keine Normalverteilung der Daten vorliegt, wurden die Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Es waren zwar signifikante Unterschiede vorhanden, jedoch sind diese bei der geringen Fallzahl nicht beurteilbar und müssten in einer größeren Kohorte überprüft werden. Der Fokus der Arbeit liegt auf dem deskriptiven Vergleich der Gruppen A und B. Verglichen wurden die folgenden Parameter: Alter bei Aufnahme in SAPPV, Alter bei Beginn der Morphintherapie, Alter bei Tod, Dauer der Morphintherapie, SAPPV-Betreuungsdauer, Morphindosis bei Erstverordnung und Enddosis. Gruppe C wurde aufgrund ihrer Sonderrolle lediglich für sich alleine beschrieben und nicht mit den beiden anderen Gruppen verglichen.

2.8.1 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels R Version 4.0.3 (R Core Team, 2020), SPSS Version 24 und Microsoft Excel (2016).

2.8.2 Korrelationsanalyse

Da nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann, wurden Korrelationen zwischen Beginn der Atemnotsymptomatik und Alter bei Tod, sowie zwischen Beginn der Atemnottherapie mit Morphin und der Höhe der zuletzt verabreichten Morphindosis (Enddosis) mittels Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizienten berechnet (Zar, 2005). Auch hier wurden die PatientInnen der Gruppe C aus bereits genannten Gründen nicht in die Berechnungen einbezogen. Die Befunde der genetischen Analyse waren nicht von allen PatientInnen verfügbar. Deshalb konnte eine Korrelation zwischen Anzahl der *SMN2*-Kopien (Genotyp) und Ausprägung der Atemnotsymptomatik (Phänotyp) in dieser Studie nicht untersucht werden.

2.9 Studiengenehmigung

Diese Studie wurde im Januar 2017 von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. (Studien Nr.: 17-015).

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der PatientInnen

Ausgewertet wurden die Krankheitsverläufe von 13 PatientInnen, deren Charakteristika in *Tabelle 2* zusammengefasst sind.

<i>PatientIn</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter bei Aufnahme (Tage)</i>	<i>Dauer der SAPPV Betreuung (Tage)</i>	<i>Alter bei Tod (Tage)</i>	<i>Beatmung (Invasiv/NIV/CPAP/HFNC)</i>	<i>Magen-sonde</i>	<i>Atemwegs-infekt am Lebensende</i>
1	m	53	119	172	Nein	Ja	Nein
2	w	158	93	251	Nein	Ja	Nein
3	w	316	135	451	Ja, 50 Tage	Ja	Nein
4	w	313	38	351	Nein	Ja	Nein
5	m	79	18	97	Ja, 8 Tage	Ja	Nein
6	m	56	92	148	Nein	Ja	Ja
7	w	125	49	174	Nein	Ja	Ja
8	m	238	108	346	Ja, 10 Tage	Ja	Nein
9	m	226	8	234	Ja, 7 Tage	Ja	Nein
10	m	215	86	301	Nein	Ja	Nein
11	w	63	113	176	Nein	Ja	Nein
12	m	212	46	258	Nein	Ja	Nein
13	m	140	62	202	Nein	Nein	Nein
Median	-	158	86	234	-	-	-

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Die Kinder waren bei Beginn der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung zwischen 53–316 Tage alt (Median 158 Tage) und wurden über einen Zeitraum von 8–135 Tagen (Median 86 Tage) betreut. Sie verstarben in einem Alter von 97–451 Tagen (Median 234 Tage). Zwölf von 13 PatientInnen (92 %) verstarben innerhalb ihres ersten Lebensjahres. Zwei PatientInnen erhielten in den letzten 41, respektive acht Tagen ihres Lebens eine Atemunterstützung mittels CPAP-Therapie (Maske oder High-Flow Nasenkanüle (HFNC)). Zwei PatientInnen wurden während eines intensivstationären Aufenthaltes bei respiratorischer Insuffizienz für vier, respektive acht Tage invasiv und nicht-invasiv beatmet, im Anschluss folgte eine High-Flow Therapie über drei bzw. zwei Tage. Keine der nicht beatmeten PatientInnen erhielt regelmäßig Sauerstoff. Sobald eine orale Ernährung nicht mehr möglich war, wurden 12 von 13 PatientInnen mittels transnasaler Magensonde mit Nahrung und oraler Medikation versorgt. Zwei von 13 PatientInnen litten zum Zeitpunkt ihres Todes an einer Pneumonie.

Ergebnisse

In einem Fall fiel die Entscheidung gegen eine antibiotische Behandlung der Infektion. Neun PatientInnen verstarben in ihrem Zuhause, entsprechend dem Wunsch der Familie, zwei verstarben auf einer pädiatrischen Intensivstation, und zwei im Hospiz. Während der Dauer ihrer SAPPV-Betreuung entwickelten alle PatientInnen Anzeichen von therapiebedürftiger Atemnot.

3.2 Behandlung der Atemnot

Die Dynamik der Morphintherapie aller PatientInnen wird in *Abbildung 3* im Detail dargestellt.

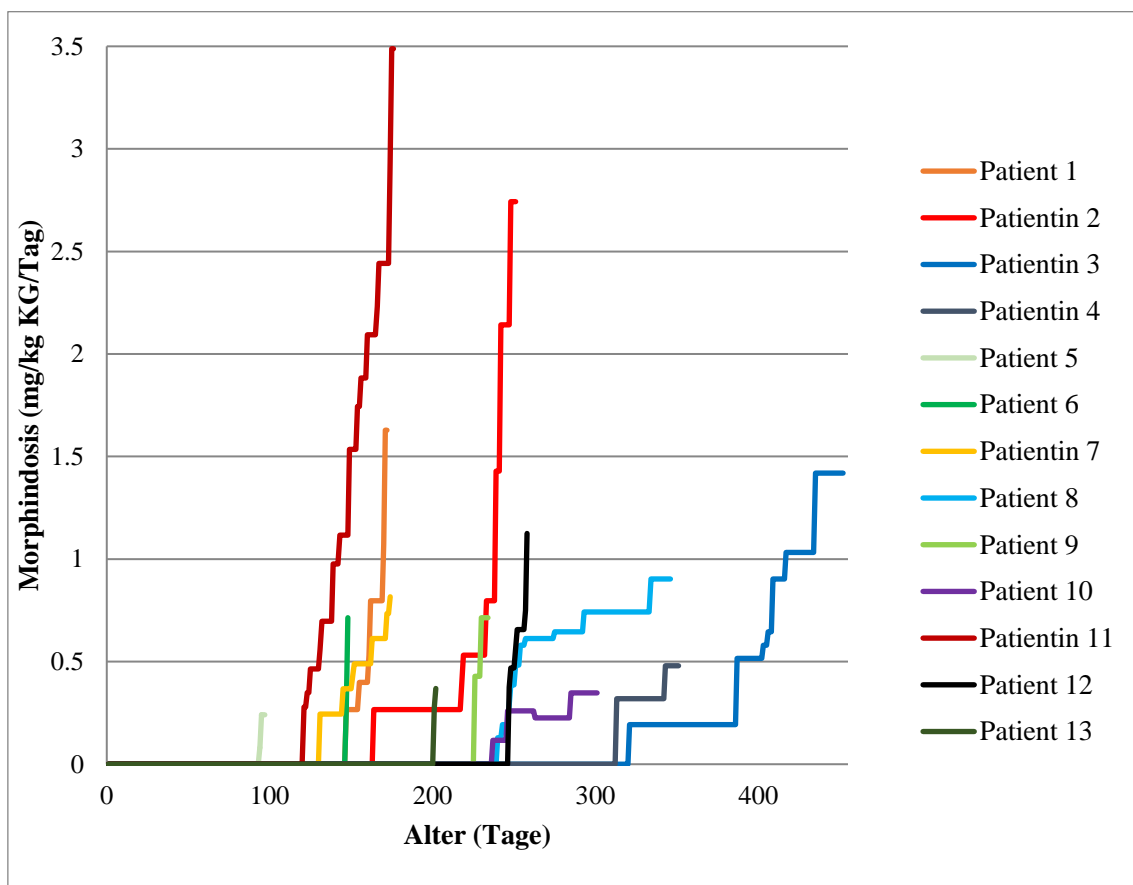


Abbildung 3: Verlauf der Morphintherapie aller PatientInnen von Geburt (x=0) bis Tod

Die Eltern der PatientInnen wurden angeleitet, die Medikation in der verordneten Dosierung und festgelegten zeitlichen Abständen selbstständig zu verabreichen. Die zur Behandlung der Atemnot verordneten Morphinpräparate wurden ausschließlich per os (p. o.) oder via nasogastraler Sonde verabreicht. Nach Beginn der Atemnottherapie wurde bei allen PatientInnen eine Linderung der Atemnotsymptomatik dokumentiert. Solange Episoden von Atemnot noch nicht täglich oder mehrfach pro Tag auftraten, erhielten die

Ergebnisse

PatientInnen zunächst nur in Bedarfssituationen unretardiertes Morphin. Hier wurde eine Initialdosis von 0,05 mg/kg KG/ED angestrebt [Tabelle 3].

<i>PatientIn</i>	<i>Einzeldosis Morphin bei Erstverordnung (mg/kg KG/ED)</i>	<i>Intervall bei Erstverordnung (alle x Stunden)</i>	<i>Anzahl der notwendigen Dosissteigerungen</i>	<i>Umstellung auf Retardpräparat?</i>	<i>Benzodiazepin</i>
<i>1</i>	0,043	4	5	Nein	Lorazepam p. o.
<i>2</i>	0,044	4	6	Nein	Lorazepam p. o.
<i>3</i>	0,032	4	6	Nein	Lorazepam p. o.
<i>4</i>	0,04	3	1	Nein	Lorazepam p. o.
<i>5</i>	0,04	12	1	Nein	Lorazepam p. o.
<i>6</i>	0,045	4	1	Nein	Nein
<i>7</i>	0,041	4	6	Ja	Lorazepam p. o.
<i>8</i>	0,032	6	9	Ja	Lorazepam p. o.
<i>9</i>	0,071	4	1	Nein	Lorazepam p. o.
<i>10</i>	0,029	6	3	Ja	Lorazepam p. o.
<i>11</i>	0,047	4	14	Ja	Midazolam Nasenspray, später Lorazepam p. o.
<i>12</i>	0,063	4	5	Nein	Nein
<i>13</i>	0,046	4	1	Nein	Midazolam Nasenspray
<i>Median</i>	0,043	4	5	-	-

Tabelle 3: Charakteristika der medikamentösen Atemnottherapie

Wenn regelmäßige Morphingaben notwendig wurden, wurde zunächst die bestehende Dosis in festen Intervallen von 3–6 (Ausnahme: 12) Stunden verabreicht. Die Morphindosierung wurde angepasst, sobald unter der Medikation erneut Zeichen für Atemnot auftraten. Im Median wurde die Morphindosis pro Anpassung um 26,5 % im Vergleich zur Vordosis erhöht (5-200 %; IQR 35,75). Die Anzahl der notwendigen Steigerungen der Morphindosis im Therapieverlauf variierte ebenfalls stark und reichte von einer Steigerung (n=5) bis zu 14 Steigerungsschritten (n=1). Eine Reduktion der Dosis aufgrund des Auftretens von Nebenwirkungen war für keine der PatientInnen notwendig. Bei vier PatientInnen (31 %) wurde die Medikation im Verlauf auf ein Retardpräparat umgestellt. Die Umstellung erfolgte 16–62 Tage nach Beginn der Morphintherapie. Die Verabreichung von retardiertem Morphin erfolgte in der Regel in Intervallen von 12 Stunden, in einem Fall (Patient 10) jedoch erfolgte die Morphingabe

Ergebnisse

alle 8 Stunden. Diese Intervalle wurden bei allen vier PatientInnen nach Umstellung auf ein Retardpräparat nicht mehr verändert.

Bei Atemnotattacken wurde den PatientInnen zusätzlich bei Bedarf orales, kurzwirksames Morphin verabreicht (ein Sechstel ihrer Tagesgesamtdosis/ED). Elf von 13 PatientInnen erhielten bei Anzeichen von Panik oder vermehrter Agitation während Atemnotattacken zusätzlich Benzodiazepine zur Anxiolyse. Neun PatientInnen erhielten Lorazepam p. o. (0,03–0,06 mg/kg KG/ED), zwei PatientInnen erhielten Midazolam Nasenspray (0,06–0,09 mg/kg KG/ED). Die Benzodiazepinmedikation durfte nur nach Rücksprache mit dem SAPPV Team durch die Eltern verabreicht werden. Eine Steigerung der Benzodiazepin-Dosis war bei keinem der PatientInnen notwendig, jedoch wurde die Medikation einer Patientin von Midazolam auf Lorazepam umgestellt.

3.3 Unterschiede zwischen Therapieverläufen

Hinsichtlich ihres Morphinbedarfes werden unterschiedliche Verläufe zwischen den PatientInnen deutlich. Vor allem das Alter der PatientInnen zu Beginn und Ende der Morphintherapie und die verordneten Morphindosierungen variieren stark. Betrachtet man den Beginn und den Verlauf der Morphinbehandlung, lassen sich drei Gruppen von PatientInnen voneinander abgrenzen, bei denen Gemeinsamkeiten erkennbar sind (siehe Kapitel 3.6). Diese Gruppen werden im Folgenden als Gruppen A, B und C bezeichnet.

Gruppe A beinhaltet PatientInnen mit niedrigem Alter bei Aufnahme in die SAPPV und Therapiebeginn (< 6 Monate; Median 139 d)). Bei ihnen war initial eine mediane Morphindosis von 0,265 mg/kg KG/Tag notwendig, um eine ausreichende Symptomkontrolle zu erreichen. Alle PatientInnen in Gruppe A waren zum Zeitpunkt ihres Todes jünger als 8 Monate (Median 175 d). Zuletzt wurde im Median eine Morphin-Tagesdosis von 2,15 mg Morphin/kg KG zur suffizienten Symptomkontrolle benötigt.

Gruppe B beinhaltet PatientInnen, die bei Aufnahme in die SAPPV und Therapiebeginn bereits älter als 7 Monate alt waren (Median 276,5 d). Bei ihnen war initial eine mediane Morphindosis von 0,16 mg/kg KG/Tag notwendig. Es gab Plateauphasen, in denen keine Erhöhung der Dosis notwendig war. Zum Zeitpunkt ihres Todes waren alle PatientInnen der Gruppe B älter als 9 Monate (Median 348,5 d). Zuletzt wurden im Median täglich 0,69 mg Morphin pro kg KG zur suffizienten Symptomkontrolle benötigt.

Ergebnisse

Gruppe C stellt eine Sondergruppe dar. Diese Patienten zeigten einen sehr kurzen Therapieverlauf: sie erhielten Morphin über einen Zeitraum von nur 1–11 Tagen. In dieser Zeit wurde bei 4 von 5 Patienten die Morphindosis nur einmal erhöht. Bei einem Patienten wurde die Dosis fünfmal angepasst. Bei 4 von 5 Patienten dieser Gruppe hatten die Eltern Bedenken gegenüber einer Therapie mit Morphin geäußert. Dadurch wurde der Beginn einer Morphintherapie bei jenen Patienten um 2-9 Tage später als empfohlen initiiert. Auf die Besonderheiten der Gruppe C wird in Kapitel 4.7 genauer eingegangen.

<i>PatientIn</i>	<i>Morphindosis bei Erstverordnung (mg/kg KG/Tag)</i>	<i>Enddosis Morphin (mg/kg KG/Tag)</i>	<i>Alter bei Aufnahme SAPPV (Tage)</i>	<i>Alter bei Beginn der Morphintherapie (Tage)</i>	<i>Alter bei Tod (Tage)</i>	<i>Dauer der Morphintherapie (Tage)</i>	<i>Anzahl der Dosissteigerungen</i>
<i>1</i>	0,26	1,6	53	147	172	25	5
<i>2</i>	0,27	2,7	158	164	251	87	6
<i>7</i>	0,24	0,82	125	131	174	43	6
<i>11</i>	0,28	3,5	63	121	176	55	14
<i>Median Gruppe A</i>	0,265	2,15	94	139	175	49	6
<i>3</i>	0,19	1,4	316	321	451	130	6
<i>4</i>	0,32	0,48	313	313	351	38	1
<i>8</i>	0,13	0,9	238	240	346	106	9
<i>10</i>	0,12	0,35	215	237	301	64	3
<i>Median Gruppe B</i>	0,16	0,69	275,5	276,5	348,5	85	7,5
<i>5</i>	0,08	0,24	79	94	97	3	1
<i>6</i>	0,27	0,71	56	147	148	1	1
<i>9</i>	0,43	0,71	226	226	234	8	1
<i>12</i>	0,38	0,75	212	247	258	11	5
<i>13</i>	0,28	0,37	140	201	202	1	1
<i>Median Gruppe C</i>	0,28	0,71	140	201	202	3	1
<i>Median Patienten 1-13</i>	0,27	0,75	158	201	234	38	5

Tabelle 4: Vergleich der Dauer der SAPPV-Betreuung und Morphintherapie der PatientInnen in den Gruppen A, B und C

3.4 Darstellung und Bestätigung der Gruppen

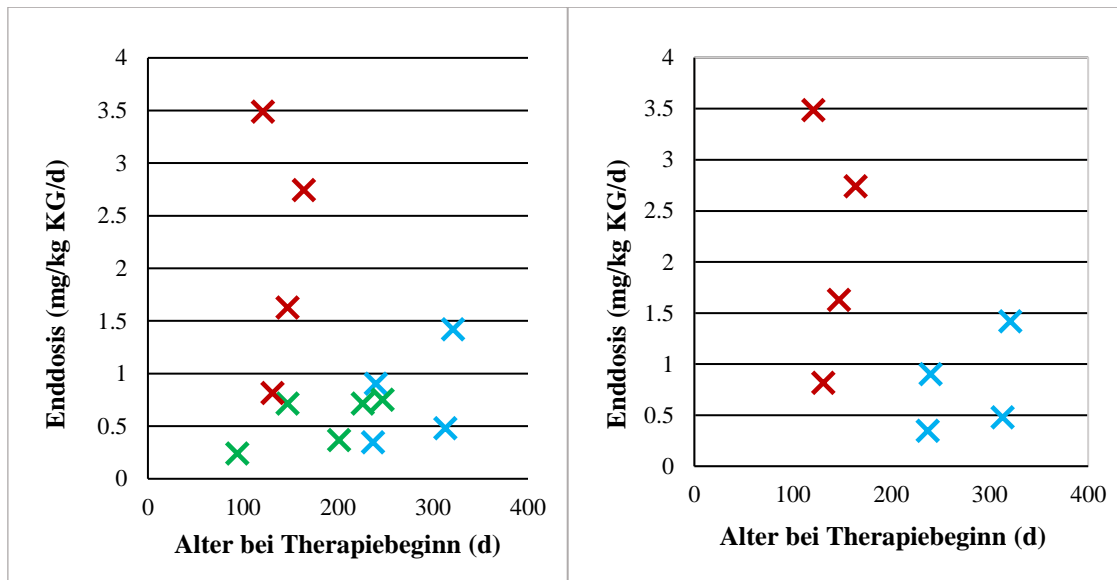


Abbildung 4: Darstellung der Cluster bei Betrachtung der Variablen Enddosis (y) und Alter bei Therapiebeginn (x). Rot= Gruppe A, Blau= Gruppe B, Grün= Gruppe C.

Abbildung 4 stellt noch einmal die zwei Eigenschaften gegenüber, in welchen sich die Gruppen am deutlichsten voneinander unterscheiden: das Alter der PatientInnen bei Therapiebeginn sowie deren zuletzt benötigte Morphindosis (Abbildung 4, linkes Diagramm). Entfernt man nun die Daten der Gruppe C (grün), welche vor allem wegen ihres kurzen Therapieverlaufes eine Sonderrolle einnehmen, können die übrigen PatientInnen in zwei Clustern zusammengefasst werden (Abbildung 4, rechtes Diagramm). Diese Cluster entsprechen den Gruppen A (rot) und B (blau). Besonders eindrücklich zeigt sich hier die strikte Abgrenzung der Gruppen im Hinblick auf das Alter der PatientInnen bei Therapiebeginn (X-Achse).

Zudem wird anhand von *Abbildung 4* einmal mehr deutlich, dass sich die PatientInnen der Gruppe C weder eindeutig einem der beiden Cluster zuordnen lassen noch eine vollständig eigenständige Gruppe darstellen. Hierauf wird später noch einmal genauer Bezug genommen (Kapitel 4.7).

Ergebnisse

Unter Einbezug der o.g. Punkte sowie weiterer kennzeichnender Merkmale wurde eine divisive, hierarchische Clusteranalyse durchgeführt. Bei den einbezogenen Variablen handelt es sich um das Alter der PatientInnen bei Aufnahme in die SAPPV, Alter bei Beginn der Morphintherapie, Alter bei Tod, sowie Dauer und Dosierungen der Morphintherapie bei Therapiebeginn und Therapieende. Durch die Clusteranalyse ließ sich folgendes Dendrogramm erstellen [Abbildung 5]:

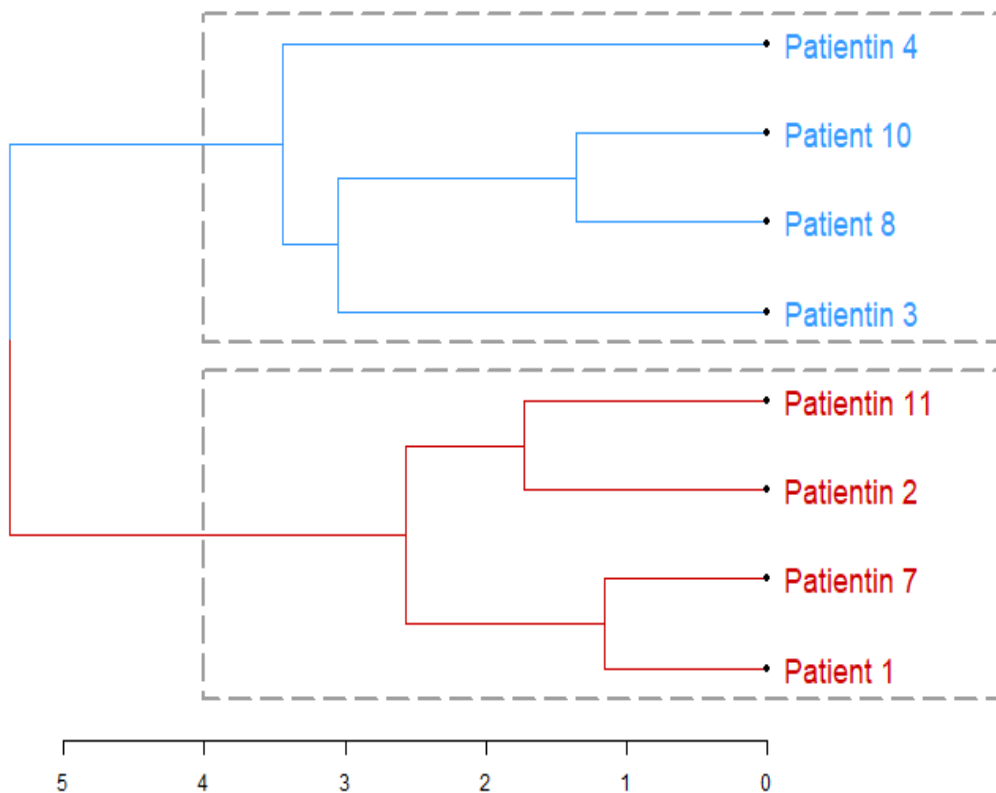


Abbildung 5: Dendrogramm als Ergebnis der hierarchischen Clusteranalyse für die PatientInnen der Gruppen A (rot) und B (blau).

Die Ergebnisse der durchgeführten Analyse bestätigen die bis zu diesem Punkt nur visuell eingeteilten Gruppen. Es lassen sich zwei eindeutige Cluster voneinander abgrenzen, welche jeweils dieselben PatientInnen beinhalten wie die zuvor visuell identifizierten Gruppen. Anhand der kürzeren Distanz (x-Achse, Abb. 5) lässt sich ableiten, dass sich die PatientInnen der Gruppe A innerhalb ihres Clusters weniger unterscheiden als die der Gruppe B.

3.5 Regressionsanalyse

Die Ergebnisse der polynomialen Regressionsanalyse und der Bestimmung der Determinationskoeffizienten befinden sich in *Tabelle 5*.

<i>Patient</i>	β_0	β_1	<i>P-Wert</i> β_1	β_2	<i>P-Wert</i> β_2	R^2 <i>lineares</i> <i>Modell</i>	R^2 <i>poly-</i> <i>nomiales</i> <i>Modell</i>
1	0,321	-0,0236	0,129	0,00253	9,90E-05	0,774	0,884
2	0,671	-0,0412	<0,0001	0,000681	<0,0001	0,523	0,855
7	0,2	0,00698	0,00116	0,00012	0,00782	0,929	0,941
11	0,26	0,0241	1,60E-05	0,000456	2,00E-06	0,952	0,969
3	0,221	-0,00559	<0,0001	0,000124	<0,0001	0,835	0,96
4	0,352	-0,00773	0,000204	0,000303	<0,0001	0,533	0,791
8	0,292	0,0106	<0,0001	-0,000053	<0,0001	0,744	0,811
10	0,155	0,0028	0,0284	3,00E-06	0,871	0,605	0,605

Tabelle 5: Resultate der Berechnung der polynomialen Regression mit Signifikanz und Determinationskoeffizienten

Anhand dieser Daten lässt sich beurteilen, ob der Therapieverlauf der PatientInnen am ehesten einem linearen, exponentiellen oder logarithmischen Verlauf entsprechen. Ist β_2 positiv und signifikant, spricht das für einen exponentiellen Kurvenverlauf mit entsprechend steigendem Grenzzuwachs. Bei negativem β_2 und Signifikanz ist von einem logarithmischen Wachstum auszugehen (abflachende Kurve). Ist β_2 nicht signifikant, jedoch β_1 , deutet das auf einen linearen Therapieverlauf hin. Die entsprechenden Kurven sind in *Abbildung 6* dargestellt.

Die Regressionsanalyse ergibt für die PatientInnen der Gruppe A somit ein eindeutiges Ergebnis: bei allen Patienten ist β_2 positiv und signifikant ($P < 0,00783$), das heißt ihre Therapieverläufe können am besten durch einen exponentiellen Kurvenverlauf dargestellt werden. Die Bestimmung der Determinationskoeffizienten des polynomialen (R^2_{pol}) und linearen (R^2_{lin}) Modells bestätigt dieses Ergebnis, da bei allen PatientInnen $R^2_{\text{pol}} > R^2_{\text{lin}}$. Bei den PatientInnen der Gruppe B hingegen zeigt sich ein heterogenes Bild. Hier ergibt die Regressionsanalyse am ehesten exponentielle Verläufe für Patienten 3 und 4, einen logarithmischen Verlauf für Patient 8 und einen am ehesten linearen Verlauf für Patient 10.

Ergebnisse

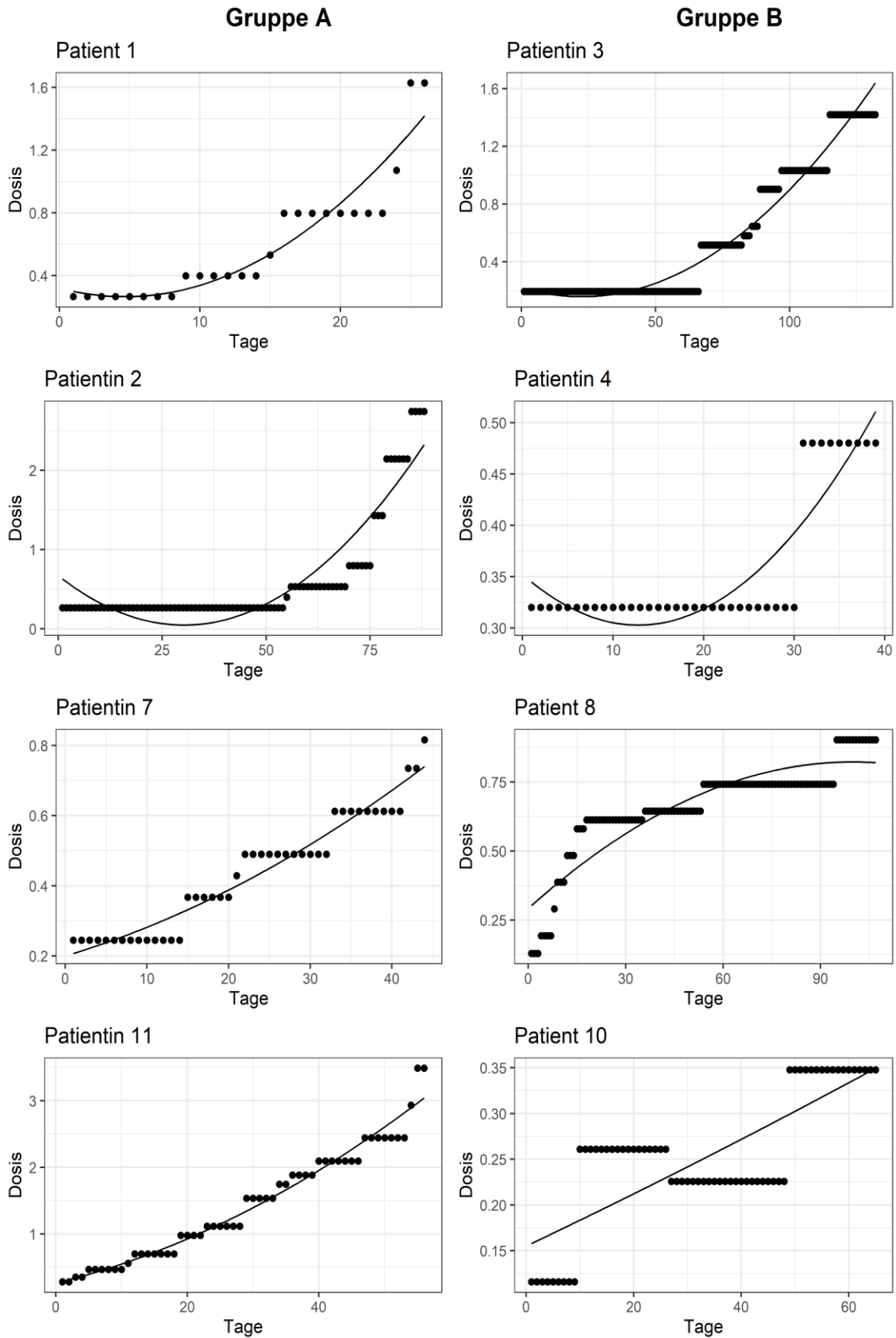


Abbildung 6: Dynamik der Morphinthherapie der PatientInnen der Gruppen A und B inklusive mittels polynomialer Regression angenäherter Verlaufskurve. X-Achse: Alter (Tage), Y-Achse: Morphindosis (mg/kg KG/Tag)

3.6 Vergleiche zwischen Gruppen A und B

Die Verläufe der Morphintherapie der Gruppen A und B sind in *Abbildung 7* dargestellt. PatientInnen in Gruppe A waren bei Aufnahme in die SAPPV, bei der Erstverordnung von Morphin sowie zum Zeitpunkt ihres Todes jünger als PatientInnen der Gruppe B. Alle PatientInnen der Gruppe A waren zum Zeitpunkt der Erstverordnung von Morphin jünger als 180 Tage (121-164 Tage). PatientInnen der Gruppe B hingegen waren bei der Erstverordnung von Morphin allesamt älter als 180 Tage (237-321 Tage). Bereits zu Beginn der Morphintherapie, aber auch zum Zeitpunkt des Todes der PatientInnen waren in Gruppe A im Median höhere tägliche Morphindosen notwendig, um eine ausreichende Symptomkontrolle zu erreichen. Mittels Regressionsanalyse (siehe Abschnitt 4.5) lässt sich berechnen, dass sich der Therapieverlauf aller PatientInnen in Gruppe A am ehesten durch eine exponentielle Verlaufskurve abbilden lassen, bei Gruppe B hingegen zeigt sich ein gemischtes Bild. Hinsichtlich der Dauer der Morphintherapie lässt sich aufgrund starker Schwankungen innerhalb der Gruppen kein eindeutiger Unterschied ableiten.

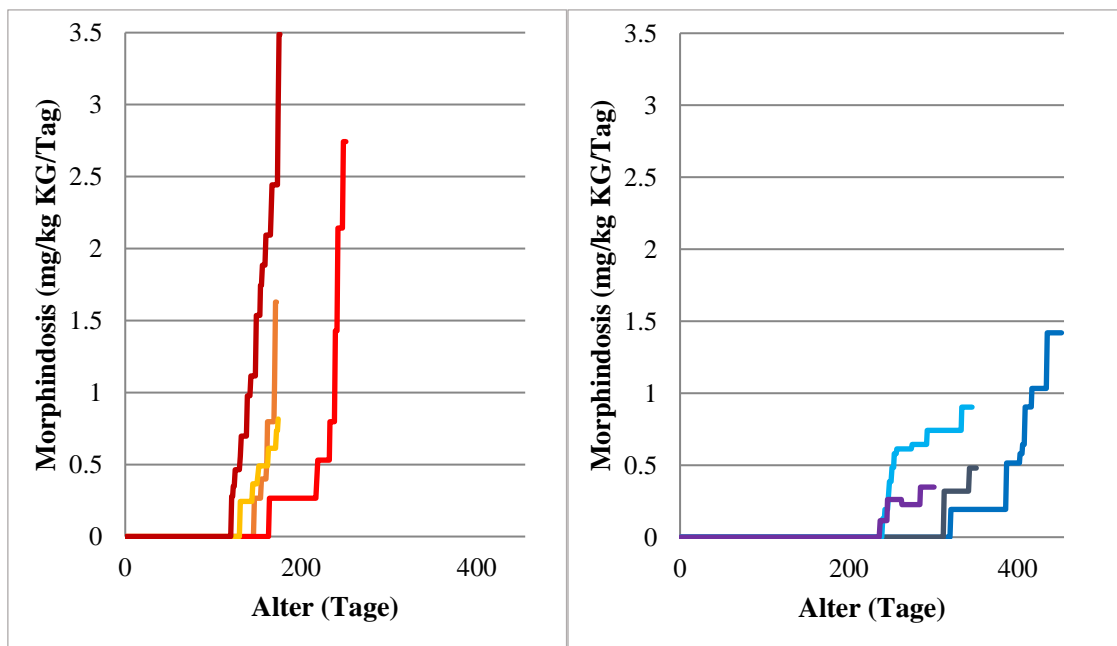


Abbildung 7: Verlauf der Morphintherapie der Gruppen A (links) und B (rechts) von Geburt ($x=0$) bis Tod

3.7 Erweiterte Darstellung der Gruppe C

Die Patienten der Gruppe C stechen aufgrund der kurzen Therapiedauer im Vergleich zu den Gruppen A und B heraus und bedürfen einer besonderen Betrachtung. Als eine Ursache der kurzen Therapiedauer wird in *Tabelle 6* der Zeitraum zwischen dem Auftreten von Anzeichen für refraktäre Atemnot und dem Beginn der Morphintherapie dieser Patienten im Detail dargestellt. Eine weitere Ursache für die kurze Therapiedauer ist eine späte palliativmedizinische Anbindung von PatientInnen mit SMA1: im Fall von Patient 9 erfolgte eine palliativmedizinische Betreuung erst nach Eintreten einer respiratorischen Insuffizienz. Hier wurde unmittelbar nach ärztlicher Indikationsstellung mit einer Morphintherapie begonnen.

<i>Patient</i>	<i>Auftreten von Atemnot bis Therapiebeginn (Tage)</i>	<i>Intervall zwischen Empfehlung zu Morphintherapie bis tatsächlicher Beginn (Tage)</i>	<i>Auftreten von Atemnot bis Tod (Tage)</i>	<i>Dauer der Morphintherapie (Tage)</i>	<i>Grund für Verzögerung der Morphintherapie</i>
5	15	4	18	3	Bedenken gegenüber Opioidtherapie (Vater)
6	2	2	3	1	Bedenken gegenüber Opioidtherapie (Vater und Mutter)
9	0	0	8	8	Aufnahme spät im Krankheitsverlauf
12	7	7	18	11	Bedenken gegenüber Opioidtherapie (Vater und Großmutter)
13	9	9	10	1	Bedenken gegenüber Opioidtherapie (Mutter)

Tabelle 6: Erweiterte Darstellung der Gruppe C. Die letzte Spalte führt die aus der Dokumentation hervorgehenden Gründe für die zeitliche Verzögerung zwischen der ärztlichen Empfehlung einer Dauertherapie mit Morphin und dem tatsächlichen Therapiebeginn an.

Es wird deutlich, dass bei 4 von 5 Patienten der Gruppe C zwischen zwei und 15 Tage zwischen dem Auftreten erster Anzeichen von Atemnot und einem Therapiebeginn mit

Ergebnisse

Morphin vergangen sind. Ursachen für diese Verzögerungen sind zum einen eine Latenz zwischen Symptombeginn und ärztlicher Empfehlung zum Beginn der Morphintherapie, zum anderen eine Latenz zwischen ärztlicher Empfehlung und tatsächlichem Therapiebeginn. Die Ursache für letzteres wurde aus der schriftlichen Verlaufsdokumentation des SAPPV-Personals ersichtlich: bei 4 von 5 Patienten führten Bedenken von Eltern und nahestehenden Personen gegenüber einer Therapie mit Opioiden zu einer Verzögerung des Therapiebeginns. Die Ursache für die Verzögerung zwischen Symptombeginn und ärztlicher Empfehlung zum Beginn einer Morphintherapie bei Patient 5 ist hingegen weniger eindeutig. Hier findet sich eine Latenz von elf Tagen zwischen erstem Auftreten von Atemnot und der schriftlichen Dokumentation einer Empfehlung zum Morphintherapiestart von Seiten des SAPPV-Teams. Ursachen für diese Verzögerung gehen aus der Dokumentation nicht hervor. Mangels detaillierter Einträge in diesem Zeitraum ist ebenfalls nicht eindeutig ersichtlich, ob Morphin bereits zu einem früheren Zeitpunkt empfohlen wurde.

Im Gegensatz zu den Patienten der Gruppe C wurde bei den PatientInnen der Gruppen A und B mit einer Ausnahme unmittelbar nach ärztlicher Empfehlung mit einer Morphintherapie begonnen. Im Falle von Patient 10 wurde die Therapie erst am Folgetag eingeleitet, da die Eltern zuvor ein Gespräch mit dem betreuenden niedergelassenen Kinderarzt gewünscht hatten. Auffällig sind jedoch auch hier zwei Fälle mit einer deutlichen Latenz von fünf respektive 24 Tagen zwischen Auftreten von Atemnot und schriftlicher Dokumentation einer ärztlichen Morphintherapie-Empfehlung. Anhand der schriftlichen Dokumentation ist auch in diesen Fällen nicht ausreichend nachvollziehbar, ob eine Morphingabe ggf. schon früher durch das SAPPV-Team empfohlen wurde.

3.8 Fallvignetten

Um genauer auf die zuvor beschriebenen Unterschiede zwischen PatientInnen in den jeweiligen Gruppen einzugehen, wird im Folgenden der Verlauf der Atemnotsymptomatik und -therapie ausgewählter PatientInnen beschrieben. Diese sind entweder repräsentativ für ihre jeweilige Patientengruppe oder sie sind durch ein besonderes Merkmal gekennzeichnet (Umstellung auf retardiertes Morphin, Atemwegsinfekt am Lebensende, Nicht Invasive Ventilation). Im Falle von Gruppe C werden zum besseren Verständnis der kurzen Therapiedauer alle Verläufe beschrieben.

Ergebnisse

Patientin 7 (Gruppe A, Besonderheit: Atemwegsinfekt): Patientin 7 wurde im Alter von 125 Tagen in die SAPPV aufgenommen und über einen Zeitraum von 49 Tagen betreut. Bereits am Aufnahmetag wurden Zeichen von anhaltender Atemnot dokumentiert. Noch an demselben Tag wurde eine orale Bedarfstherapie mit 0,047 mg/kg KG/ED unretardiertem Morphin begonnen. Bei Anzeichen von Panik während Atemnotattacken konnte zusätzlich Lorazepam p. o. in einer Dosierung von 0,051 mg/kg KG/ED durch die Eltern verabreicht werden. Da die Bedarfsmedikation mehrmals täglich notwendig war, wurde an Lebenstag 131 unretardiertes Morphin in einer Dosierung von 0,041 mg/kg KG/ED fest in 4-stündlichen-Intervallen verordnet und verabreicht. Eine Besserung der Symptomatik wurde verzeichnet. An Tag 163 wurde die Medikation auf ein retardiertes, orales Morphinpräparat umgestellt. Die Patientin erhielt 0,31 mg/kg KG/ED alle 12 Stunden. Für Bedarfssituationen während Atemnotattacken wurde die Therapie mit unretardiertem Morphin beibehalten. Während der 43 Tage, die die Patientin regelmäßig Morphin erhielt, wurde die Dosis insgesamt sechsmal erhöht, bis zu einer Enddosis von 0,82 mg/kg KG/Tag (0,41 mg/kg KG alle 12 h). An Tag 174 wurde klinisch ein Atemwegsinfekt festgestellt und eine orale antibiotische Therapie eingeleitet. Die Patientin verstarb noch am selben Tag in ihrem Zuhause im Alter von 174 Tagen.

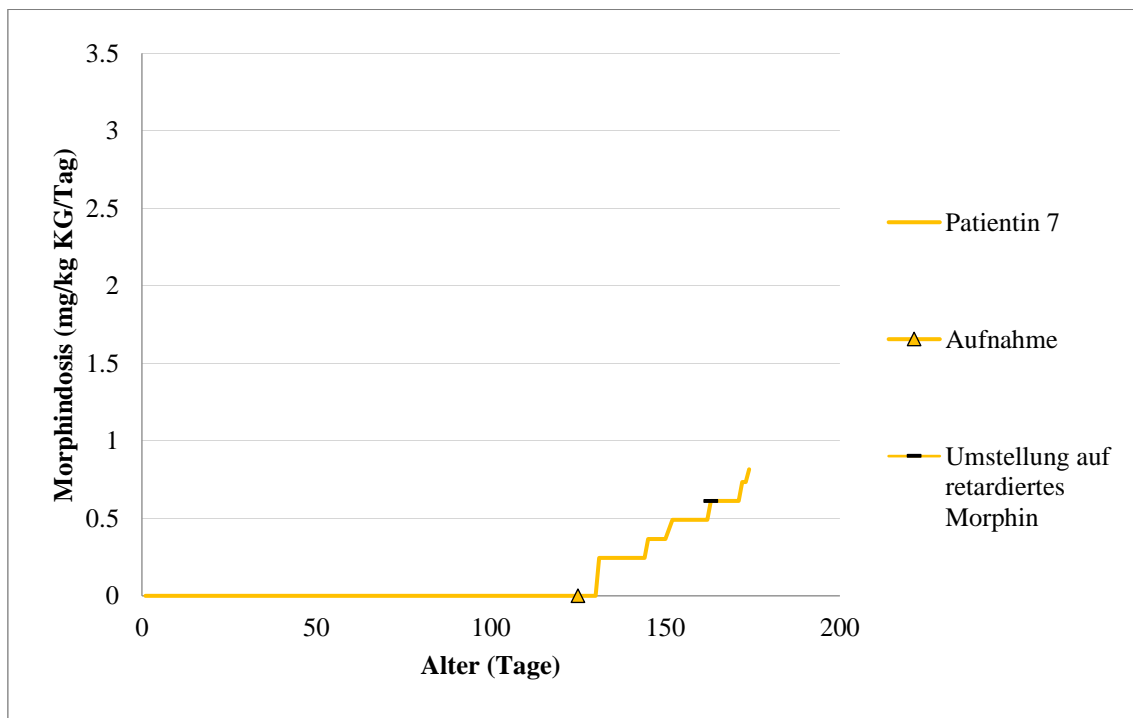


Abbildung 8: Patientin 7 - Verlauf der Morphintherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

Ergebnisse

Patientin 11 (Gruppe A, Besonderheit: Umstellung auf retardiertes Morphin):

Patientin 11 wurde im Alter von 63 Tagen in die SAPPV aufgenommen und über einen Zeitraum von 113 Tagen betreut. An Lebenstag 100 erlitt die Patientin einmalig eine Atemnotattacke und erhielt 0,041 mg/kg KG unretardiertes Morphin. An Tag 119 traten weitere Anzeichen für Atemnot auf, sodass mit einer oralen Therapie mit 0,041 mg/kg KG/ED unretardierte Morphin bei Bedarf begonnen wurde. Bei Anzeichen von Panik während Atemnotattacken konnte zusätzlich Midazolam Nasenspray in einer Dosierung von 0,06 mg/kg KG/ED verabreicht werden. Eine Besserung der Symptomatik wurde verzeichnet. Da regelmäßige Bedarfsgaben notwendig waren, wurde an Tag 121 unretardiertes Morphin regelmäßig in einer Dosierung von 0,046 mg/kg KG/ED alle vier Stunden angeordnet und verabreicht. An Tag 125 wurde die Medikation auf ein retardiertes, orales Morphinpräparat umgestellt. Die Patientin erhielt 0,23 mg/kg KG/ED alle 12 Stunden. Für Bedarfssituationen während Atemnotattacken wurde die Therapie mit unretardierte Morphin beibehalten, die Bedarfstherapie mit Benzodiazepinen wurde im Verlauf auf 0,058 mg/kg KG Lorazepam p. o. umgestellt. Die Morphindosis musste im weiteren Verlauf aufgrund der progredienten Symptomatik teilweise mehrmals pro Woche erhöht werden. Während der 55 Tage, die die Patientin regelmäßig Morphin erhielt, wurde die Dosis insgesamt vierzehnmal erhöht bis zu einer Gesamtdosis von 3,5 mg/kg KG/Tag (1,2 mg/kg KG alle 8 h). Die Patientin verstarb in ihrem Zuhause im Alter von 176 Tagen. Am Sterbetag ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Atemwegsinfektes.

Ergebnisse

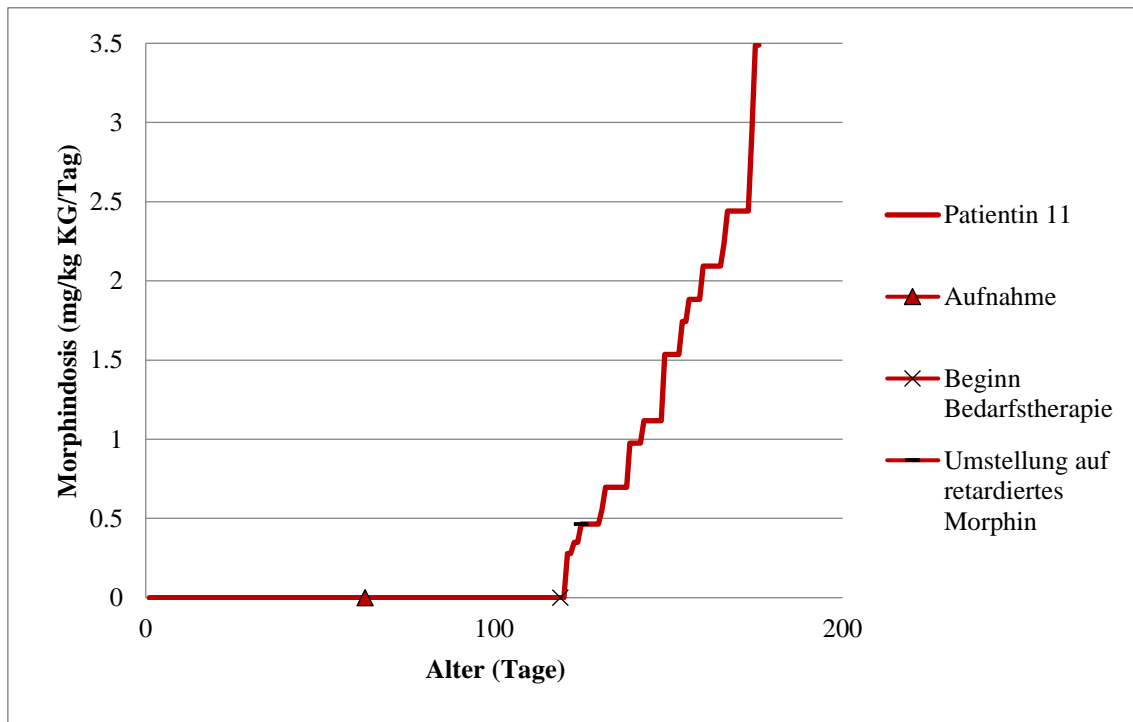


Abbildung 9: Patientin 11 - Verlauf der Morphintherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

Patientin 3 (Gruppe B, Besonderheit: CPAP-Therapie am Lebensende): Patientin 3 wurde im Alter von 316 Tagen in die SAPPV aufgenommen und über einen Zeitraum von 135 Tagen betreut. Bereits am Aufnahmetag wurden erste Anzeichen von Atemnot dokumentiert. Unretardiertes, orales Morphin wurde an Lebenstag 321 in einer Dosierung von 0,032 mg/kg KG/ED in Intervallen von 4 Stunden fest angeordnet. Bei Bedarf erhielt die Patientin zusätzlich 0,053 mg/kg KG/ED unretardiertes Morphin p. o. Bei Anzeichen von Panik während Atemnotattacken konnte zudem Lorazepam p. o. in einer Dosierung von 0,027 mg/kg KG/ED verabreicht werden. Die Medikation wurde nicht auf ein retardiertes Morphinpräparat umgestellt. Ab Lebenstag 407, d. h. 86 Tage nach Beginn der Morphintherapie, wurde bei der Patientin eine häusliche, dauerhafte HFNC-CPAP-Unterstützung bis zu ihrem Tode durchgeführt (45 Tage). Während der 130 Tage unter regelmäßiger Morphintherapie wurde die Dosis insgesamt sechsmal erhöht bis zu einer Dosis von 1,4 mg/kg KG/Tag (0,12 mg/kg KG alle 2 h). Die Patientin verstarb 17 Tage nach der letzten Dosiserhöhung in ihrem Zuhause im Alter von 451 Tagen. Am Sterbetag ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Atemwegsinfektes.

Ergebnisse

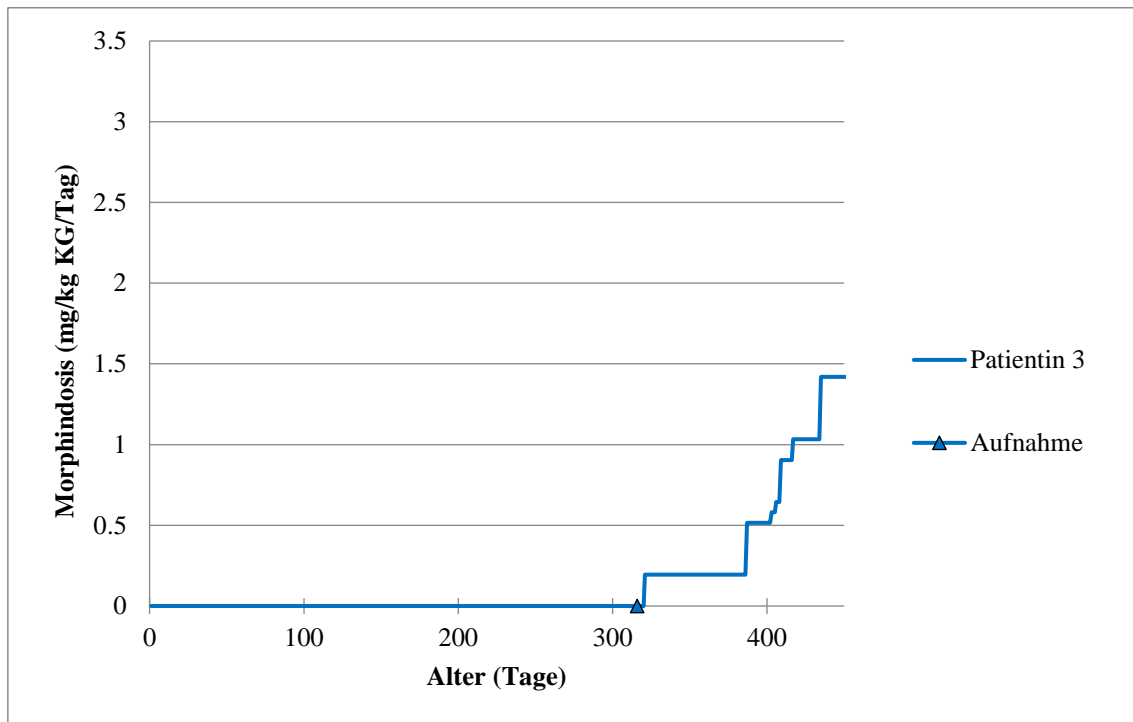


Abbildung 10: Patientin 3 - Verlauf der Morphintherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

Patient 8 (Gruppe B, Besonderheit: *passagere invasive Beatmung und HFNC bei respiratorischer Insuffizienz*): Patient 8 wurde im Alter von 235 Tagen nach kardiopulmonaler Reanimation auf eine pädiatrische Intensivpflegestation aufgenommen. Dort erfolgte eine vorübergehende invasive Beatmung über fünf Tage mit anschließender High-Flow Therapie über weitere drei Tage, bis Lebenstag 240. Im Alter von 238 Tagen wurde er während des stationären Aufenthaltes in die kinderpalliativmedizinische Betreuung aufgenommen und über einen Zeitraum von 108 Tagen durch die SAPPV betreut. Die Morphintherapie wurde in Rücksprache mit den behandelnden IntensivärztInnen an Tag 240 mit 0,032 mg/kg KG/ED unretardiertem Morphin p. o. begonnen und alle 6 Stunden verabreicht. Bei Atemnotattacken waren zusätzliche Gaben von unretardiertem Morphin in derselben Dosierung möglich. Bei Anzeichen von Panik während Atemnotattacken konnte zudem Lorazepam p. o. in einer Dosierung von 0,04 mg/kg KG/ED verabreicht werden. Die initiale Morphindosis des Patienten war niedrig, da die Eltern des Patienten zunächst Vorbehalte gegenüber einer Morphintherapie äußerten. Nach Entlassung an Tag 243 waren aufgrund von anhaltender Atemnot bald Dosissteigerungen notwendig. An Tag 254 wurde auf ein retardiertes Morphinpräparat umgestellt. Der Patient erhielt 0,29 mg/kg KG/ED retardiertes Morphin alle zwölf Stunden. Für Atemnotattacken wurde die Therapie mit unretardiertem Morphin beibehalten. Während der 106 Tage unter regelmäßiger Morphintherapie wurde die Dosis

Ergebnisse

neunmal erhöht bis zu einer Enddosis von 0,9 mg/kg KG/Tag (0,45 mg/kg KG alle 12 h). Der Patient verstarb Zuhause im Alter von 346 Tagen. Am Sterbetag ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Atemwegsinfektes.

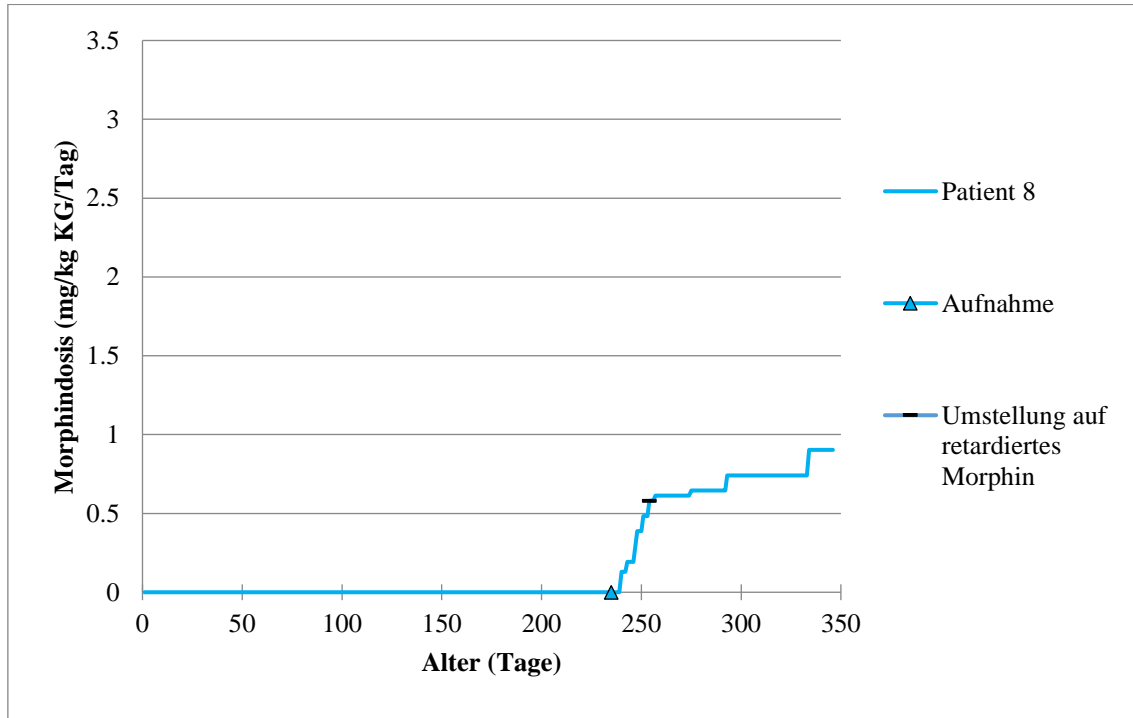


Abbildung 11: Patient 8 - Verlauf der Morphintherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

Patient 5 (Gruppe C, Besonderheit: CPAP-Therapie): Patient 5 wurde im Alter von 79 Tagen in die SAPPV aufgenommen und über einen Zeitraum von 18 Tagen betreut. Erste Anzeichen für Atemnot zeigten sich bei dem Patienten bereits am Aufnahmetag, jedoch wurde zunächst kein Morphin verabreicht. Aus der Dokumentation geht nicht hervor, ob eine Therapie noch nicht empfohlen wurde oder ob die Eltern des Patienten diese ablehnten. An Lebenstag 90 kam der Patient aufgrund einer Verschlechterung seines Zustandes auf eine pädiatrische Intensivpflegestation, wo über acht Tage bis zu seinem Tode eine atemunterstützende Therapie mittels CPAP-Maske erfolgte. Eine Langzeitbeatmung war durch die Eltern des Patienten nicht gewünscht. Eine Atemnottherapie mit unretardiertem Morphin wurde ausdrücklich empfohlen, jedoch verweigerte der Vater des Patienten diese zunächst aus Angst, das Morphin würde „seinen Sohn umbringen“. An Lebenstag 94 wurde eine Therapie mit oralem, unretardiertem Morphin begonnen. Zu Beginn wurde eine Dosierung von 0,04 mg/kg KG/ED verwendet und in Intervallen von zwölf Stunden verabreicht. Die langen Intervalle zwischen den Gaben waren ein Kompromiss mit dem Vater, welcher weiterhin Bedenken gegenüber

Ergebnisse

einer Morphinthherapie hatte. Bereits am Folgetag, an Lebenstag 95, wurden die Intervalle auf alle vier Stunden verkürzt und die Morphindosis somit auf 0,24 mg/kg KG/Tag erhöht. Der Patient verstarb zwei Tage später auf der Intensivstation im Alter von 97 Tagen, drei Tage nach Beginn der Morphinthherapie. Die Medikation wurde nicht auf ein retardiertes Morphinpräparat umgestellt. Am Sterbetag ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Atemwegsinfektes.

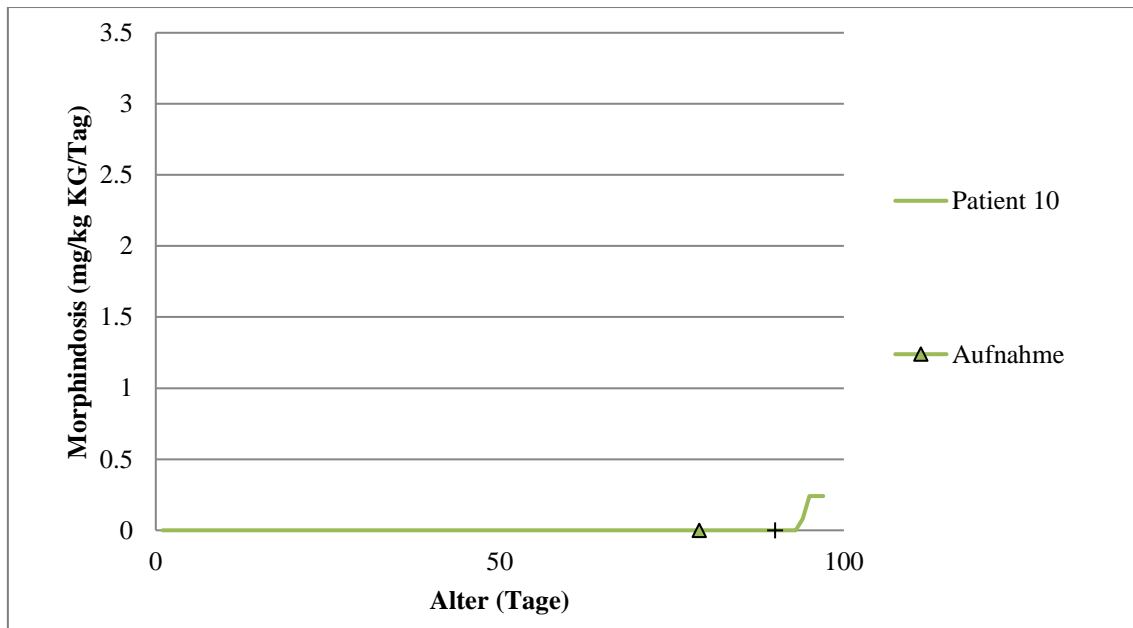


Abbildung 12: Patient 5 - Verlauf der Morphinthherapie von Geburt ($x=0$) bis Tod.

Patient 6 (Gruppe C, Besonderheit: bronchopulmonaler Infekt am Lebensende):

Patient 6 wurde im Alter von 56 Tagen in die SAPPV aufgenommen und über einen Zeitraum von 92 Tagen betreut. Erste Anzeichen für Atemnot zeigten sich bei dem Patienten an Lebenstag 142, jedoch war eine durch das SAPPV-Team empfohlene Morphinthherapie für die Eltern aufgrund von Vorbehalten gegenüber Morphin noch keine Option. An Lebenstag 147 litt der Patient unter deutlicher Atemnot. Der klinische Befund ergab Hinweise auf einen Atemwegsinfekt. Nach gemeinsamer Entscheidungsfindung mit den Eltern wurde auf eine antibiotische Therapie verzichtet und noch an demselben Tag eine symptomatische Therapie mit oralem, unretardiertem Morphin in einer Dosierung von 0,045 mg/kg KG/ED in vierstündlichen Intervallen begonnen. Bei Bedarf erhielt der Patient zusätzlich 0,045 mg/kg KG/ED (0,27 mg/kg/d) unretardiertes Morphin p. o. An darauffolgenden Tag 148 wurde wegen anhaltend starker Atemnot die Morphindosis auf 0,71 mg/kg KG/Tag erhöht (0,089 mg/kg KG alle 3 h). Die Medikation

Ergebnisse

wurde nicht auf ein retardiertes Morphinpräparat umgestellt. Der Patient verstarb noch am selben Tag in seinem Zuhause, einen Tag nach Beginn der Morphintherapie.

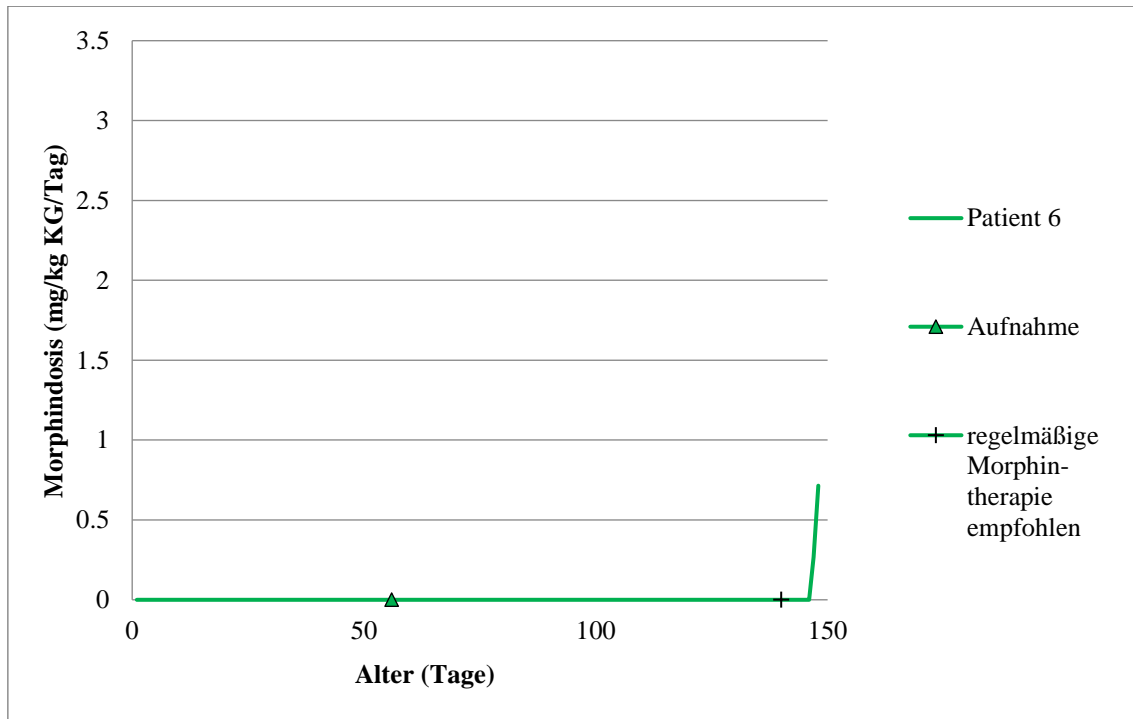


Abbildung 13: Patient 6 - Verlauf der Morphintherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

Patient 9 (Gruppe C, Besonderheit: respiratorische Insuffizienz mit NIV und HFNC):

Patient 9 wurde im Alter von 226 Tagen bei akuter respiratorischer Insuffizienz auf eine pädiatrische Intensivpflegestation aufgenommen. Er wurde über einen Zeitraum von acht Tagen im stationären Rahmen durch das SAPPV-Team des Kinderpalliativzentrums München beratend mitbetreut. Während der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation wurde der Patient nichtinvasiv beatmet, bei hoher Leckage und fehlender Compliance wurde diese Unterstützung im Verlauf auf eine HFNC- sowie später eine O₂-Gabe via Nasenbrille umgestellt. Bereits am Aufnahmetag wurde aufgrund der respiratorischen Insuffizienz eine orale Therapie mit unretardiertem Morphin in einer Dosierung von 0,071 mg/kg KG/ED in Intervallen von vier Stunden begonnen. Eine Besserung der Symptomatik wurde verzeichnet. Bei Anzeichen von Panik während Atemnotattacken konnte zudem Lorazepam p. o. in einer Dosierung von 0,059 mg/kg KG/ED verabreicht werden. Wie oft dieses jedoch verabreicht wurde, geht aus der schriftlichen Dokumentation nicht hervor. An Lebenstag 229, wurde die orale Morphindosis des Patienten auf 0,71 mg/kg KG/Tag erhöht (0,12 mg/kg KG alle 4 h). Die Medikation wurde nicht auf ein retardiertes Morphinpräparat umgestellt. Mit 234 Tagen verstarb der Patient

Ergebnisse

auf der Intensivstation. Am Tag zuvor wurde eine intravenöse Therapie mit Morphin und Midazolam begonnen. Am Sterbetag ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Atemwegsinfektes.

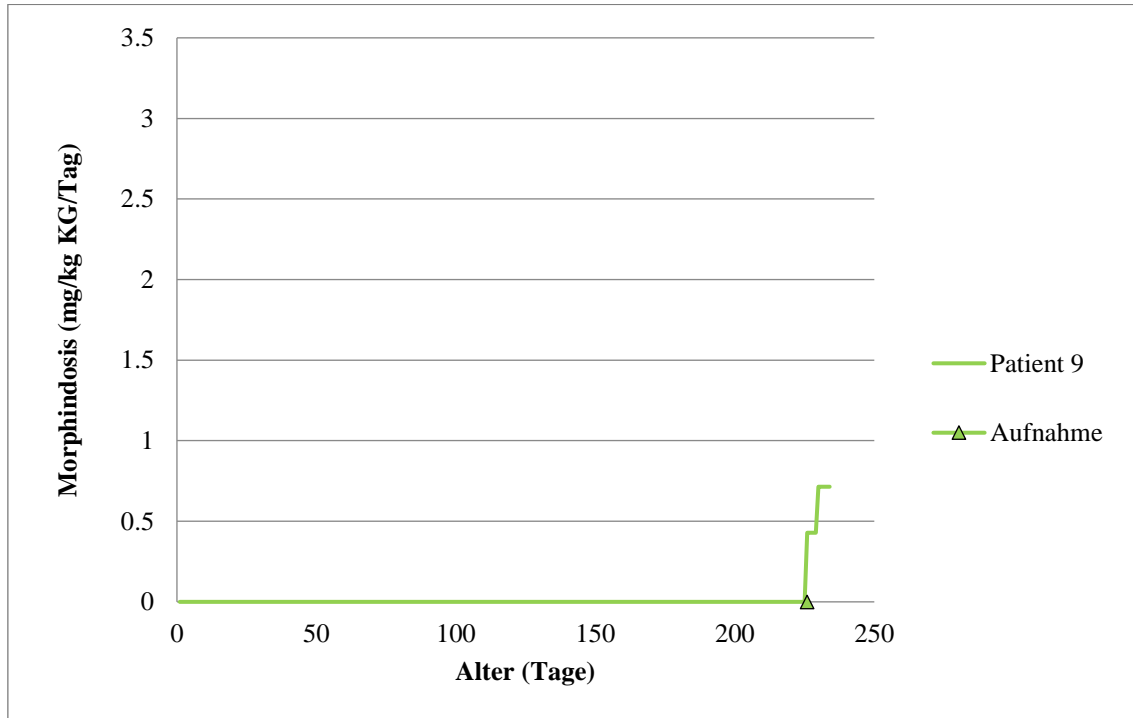


Abbildung 14: Patient 9 - Verlauf der Morphintherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

Patient 12 (Gruppe C): Patient 12 wurde im Alter von 212 Tagen in die SAPPV aufgenommen und über einen Zeitraum von 46 Tagen betreut. Erste Anzeichen für Atemnot zeigten sich bei dem Patienten an Lebenstag 240, sodass ab diesem Tag eine Bedarfstherapie mit 0,043 mg/kg KG/ED unretardiertem, oralem Morphin empfohlen wurde. Laut Dokumentation wurde die Bedarfsmedikation nur sehr selten verabreicht, da der Vater und die Großmutter des Patienten Vorbehalte gegenüber einer Morphintherapie äußerten. Nach einer erneuten gründlichen Aufklärung über Opioide und deren Wirkweise in der Behandlung der Atemnot stimmten beide an Lebenstag 247 einer kontinuierlichen Therapie mit oralem, unretardiertem Morphin zu. Der Patient erhielt Morphin in einer Dosierung von 0,063 mg/kg KG in Intervallen von vier Stunden (0,378 mg/kg/d). Eine Linderung der Atemnot wurde dokumentiert. Im Verlauf der elf Tage unter regelmäßiger Morphintherapie wurde die Dosis insgesamt fünfmal erhöht bis zu einer Tagesdosis von 0,75 mg/kg KG/Tag an Lebenstag 258 (0,125 mg/kg KG alle 4 h). Die Medikation wurde nicht auf ein retardiertes Morphinpräparat umgestellt. Der Patient

Ergebnisse

verstarb an Tag 258 in seinem Zuhause. Am Sterbetag ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Atemwegsinfektes.

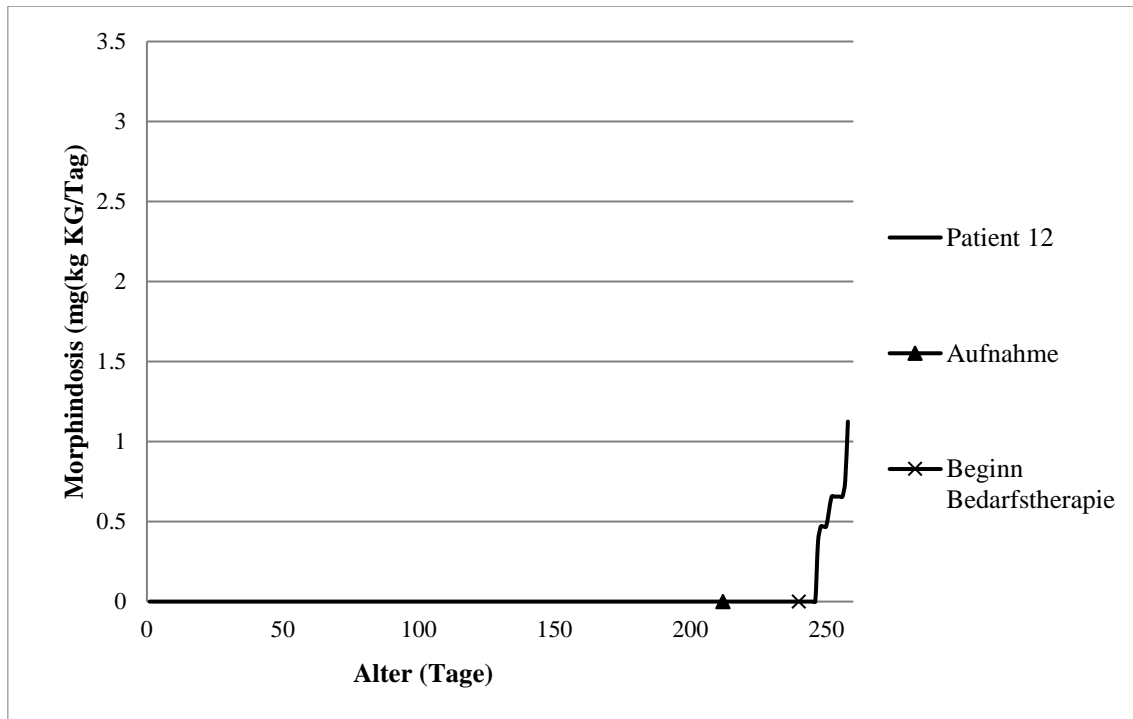


Abbildung 15: Patient 12 - Verlauf der Morphinthherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

Patient 13 (Gruppe C): Patient 13 wurde im Alter von 140 Tagen in die SAPPV aufgenommen und über einen Zeitraum von 62 Tagen betreut. An Lebenstag 137 hatte der Patient eine einmalige Atemnotattacke erlitten. Weitere Episoden von Atemnot wurden ab Lebenstag 192 wahrgenommen, sodass an diesem Tag eine Bedarfstherapie mit 0,046 mg/kg KG/ED unretardiertem, oralem Morphin empfohlen wurde. Bei Anzeichen von Panik während Atemnotattacken konnte zusätzlich 0,092 mg/kg KG/ED Midazolam Nasenspray verabreicht werden. Aufgrund von Vorbehalten der Eltern des Patienten gegenüber einer Therapie mit Opioiden erhielt der Patient die Bedarfsmedikation nur einmal. An Tag 195 wurden die Eltern aufgrund von Anzeichen von Atemnot auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen Morphinthherapie hingewiesen und erneut ausführlich darüber aufgeklärt. Diese wurde von der Mutter des Patienten weiterhin abgelehnt. An Tag 201, nach wiederholten Atemnotkrisen, stimmten die Eltern der Morphinthherapie zu. Der Patient erhielt 0,046 mg/kg KG/ED (0,276 mg/kg/d) unretardiertes Morphin p. o. in Intervallen von vier Stunden. Eine mäßige Linderung der Atemnot wurde dokumentiert. Am nächsten Tag wurde die Dosis auf 0,37 mg/kg KG/Tag erhöht (0,061 mg/kg KG alle 4 h). Die Medikation wurde nicht auf ein retardiertes

Ergebnisse

Morphinpräparat umgestellt. Der Patient verstarb noch an demselben Tag im Alter von 202 Tagen in seinem Zuhause. Am Sterbetag ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Atemwegsinfektes.

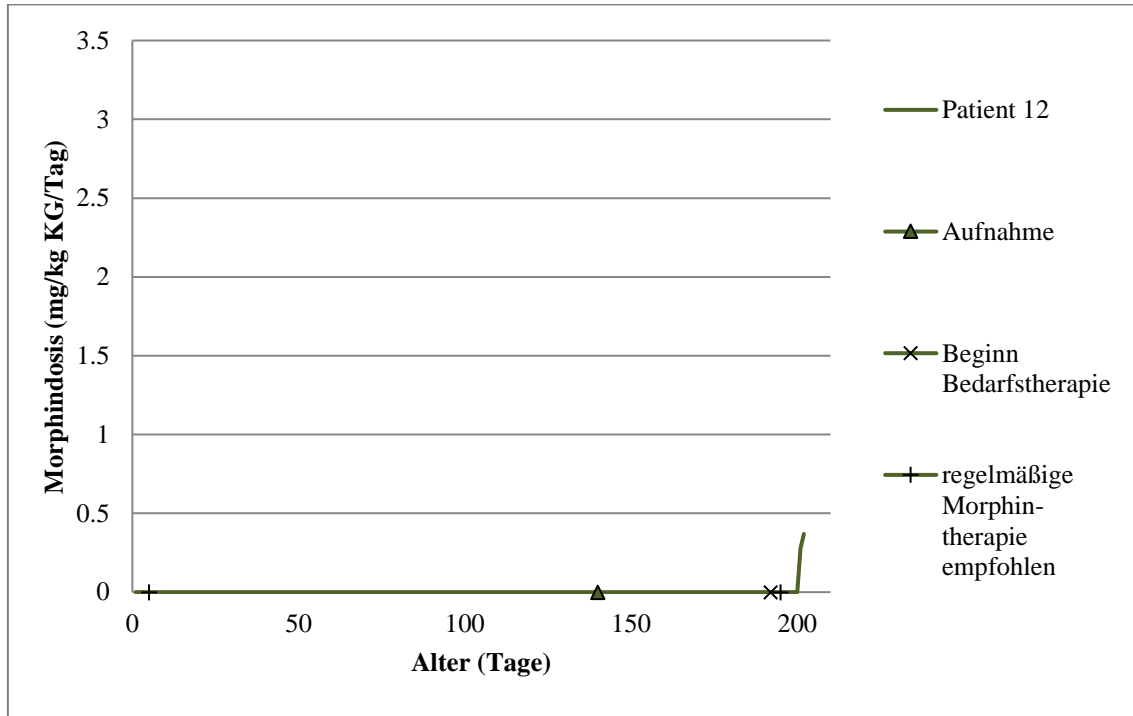


Abbildung 16: Patient 13 - Verlauf der Morphintherapie von Geburt (x=0) bis Tod.

3.9 Korrelationen

Die Korrelationsanalyse ergab eine Korrelation ($r=0,90$) zwischen dem Alter der PatientInnen bei erstem Auftreten von Atemnot und deren Alter bei Tod. Zwischen dem Alter bei Therapiebeginn und Höhe der Enddosis, oder Morphin-Tagesdosis bei Therapiebeginn und Enddosis hingegen besteht ein lediglich mäßiger Zusammenhang ($r=-0,45$ respektive $r=0,43$).

4 Diskussion

4.1 Therapiekonzept

Die Behandlung von Atemnot ist der wesentliche Bestandteil des Symptommanagements in der ambulanten Palliativversorgung von Kindern mit SMA1. Die Wirksamkeit von Opioiden in der symptomatischen Behandlung von Atemnot ist heute in zahlreichen Studien nachgewiesen (Abernethy et al., 2003, Currow et al., 2014b, Currow et al., 2011, Jennings et al., 2002, Barnes et al., 2016, Ekstrom et al., 2017). Der systemische Einsatz bei refraktärer Atemnot wird in unterschiedlichen Leitlinien und der einschlägigen Literatur empfohlen (Melching, 2019, Mahler et al., 2010, Parshall et al., 2012, Qaseem et al., 2008, Barnes et al., 2016, Ficker and Bruckl, 2019). Hierbei ist Morphin das am häufigsten und besten untersuchte Opioid (Ficker and Bruckl, 2019). Auch für andere Präparate wie Fentanyl, Hydromorphon oder Oxycodon wurde in zahlreichen Studien ein positiver Effekt nachgewiesen (Clemens and Klaschik, 2008, Friedrichsdorf, 2019, Pieper et al., 2018a, Pieper et al., 2018b, Sitte and Bausewein, 2008, Harlos et al., 2013). Besonders die intranasale Verabreichung von Fentanyl wird in einigen Publikationen als schnelle und effektive Maßnahme in der Behandlung von Atemnotattacken diskutiert, und dessen schnelle und gute Wirksamkeit beschrieben (Sitte and Bausewein, 2008, Harlos et al., 2013, Pieper et al., 2018a, Pieper et al., 2018b). Im Hinblick auf Benzodiazepine ist die Studienlage weniger eindeutig. Es gibt nur wenige Studien, welche die Effektivität dieser Substanzgruppe in der Behandlung von Atemnot untersuchen. Diese zeigen überwiegend einen Mangel an hinreichender Evidenz für die Verwendung von Benzodiazepinen in der Atemnottherapie (Simon et al., 2010, Hardy et al., 2016, Simon et al., 2016b). Lediglich in einer zweiarmigen Studie von Navigante et al. wird eine bessere Symptomkontrolle durch Midazolam im Vergleich zu Morphin beschrieben (Navigante et al., 2010). Laut einer Studie von Robinson et al. sind Benzodiazepine für Kinder nicht als alleiniges Medikament in der Behandlung von Atemnot empfohlen (Robinson, 2012). Die Wirksamkeit von Benzodiazepinen als Komedikation zur Morphintherapie bei Atemnotattacken wurde noch nicht ausreichend untersucht. Simon et al. heben im aktuellsten Cochrane-Review zu diesem Thema die Notwendigkeit einer Evaluation dieser Kombination hervor (Simon et al., 2016b).

Für erwachsene PatientInnen wird ein Therapiebeginn mit unretardiertem Morphin empfohlen. Hier soll bei Opioid-naiven PatientInnen mit einer Dosis von 50 % der in der

Diskussion

Schmerztherapie verwendeten Initialdosis begonnen werden. Diese wird in Intervallen von vier bis sechs Stunden verabreicht, und im weiteren Verlauf bis zum Erreichen einer erfolgreichen Symptomkontrolle titriert (Mahler et al., 2010, Currow et al., 2011, Rucker et al., 2009).

Die Atemnottherapie für Kinder ist angelehnt an die der Erwachsenen (Robinson, 2012). Für den Therapiebeginn werden hier Morphindosierungen von 25-50 % der Schmerzdosis diskutiert (Craig et al., 2015, Friedrichsdorf, 2019, Pieper et al., 2018b, Robinson, 2012).

Nach dem Behandlungskonzept der SAPPV München wurde die Atemnottherapie bei ersten Anzeichen von Atemnot mit einer Richtdosis von ca. 0,05 mg/kg KG/ED unretardiertem Morphin in Intervallen von drei bis sechs Stunden begonnen. Dies entspricht ca. 50 % der initial verwendeten Schmerzdosis für opioidnaive PatientInnen. Abweichungen der tatsächlich verwendeten Initialdosis von der angestrebten Dosierung waren in den meisten Fällen dadurch bedingt, dass die Morphindosis aufgrund des niedrigen Körpergewichtes selbst mit der eigens für die Kinder hergestellten 0,1 %-igen Lösung nur in Schritten von 0,1 mg erhöht bzw. reduziert werden konnte. Trat die Atemnot zunächst nur gelegentlich und anfallsartig auf, wurde unretardiertes Morphin nur als Bedarfsmedikation verwendet. Wenn regelmäßige Morphingaben notwendig wurden, wurde Morphin in derselben Dosierung in regelmäßigen Intervallen von drei bis sechs Stunden verabreicht. Sobald unter der Therapie weitere Zeichen von Atemnot auftraten, wurde die Dosis erhöht. Die Höhe der Steigerung war jeweils abhängig von der Symptomlast der PatientInnen. Ab dem Jahr 2014 setzte das SAPPV-Team des Kinderpalliativzentrums München verstärkt retardiertes Morphingranulat ein, wenn die Intervalle zwischen den einzelnen Morphingaben drei Stunden unterschritten oder eine Belastungssituation der Familien aufgrund der unterbrochenen Nachtruhe durch die regelmäßigen Gaben von unretardiertem Morphin entstand. Bei Atemnotattacken wurden zusätzliche Bedarfsgaben von ca. $\frac{1}{6}$ der Tagesgesamtdosis in Form von unretardiertem Morphin oral verabreicht. Zusammen mit nichtpharmakologischen Maßnahmen erlaubte dieses Arzneimittelregime eine ausreichende Symptomkontrolle für alle der behandelten PatientInnen. Elf von 13 PatientInnen (85 %) erhielten bei schweren Atemnotattacken zusätzlich Benzodiazepine. Diese wurden bei Anzeichen von Panik während plötzlicher Atemnotattacken verabreicht, um die Kinder zu beruhigen und eine vermehrte Atemarbeit zu verhindern. Da der Grad der Symptomlinderung nach Verabreichung von Benzodiazepinen nur selten in den PatientInnenakten gesondert dokumentiert wurde, ist

eine Bewertung der Effektivität einer Komedikation mit Benzodiazepinen anhand der verfügbaren Daten in dieser Studie nicht möglich.

Das vom SAPPV-Team München in den Jahren 2008–2016 angewendete Behandlungskonzept entspricht im Wesentlichen den Empfehlungen der neueren Literatur. Mit einer Morphindosis von ca. 50 % der initialen Schmerzdosis für Kinder befand sich die vom SAPPV-Team gewählte initiale Dosierung im oberen Dosisbereich (Craig et al., 2015, Friedrichsdorf, 2019, Pieper et al., 2018b, Robinson, 2012), und erzielte eine zufriedenstellende Wirkung. Die intranasale Verabreichung von Fentanyl fand im Behandlungskonzept der SAPPV München im Berichtszeitraum keine Anwendung. Bei Anzeichen von Panik während Atemnotattacken wurde trotz der unklaren Empfehlungen in der Literatur zusätzlich ein Benzodiazepin verabreicht.

4.2 Beurteilung der Durchführbarkeit

In der Betreuung aller 13 PatientInnen mit SMA1 war die orale Behandlung ihrer Atemnot mit Morphin in retardierter und unretardierter Form im häuslichen Umfeld unter der engmaschigen aufsuchenden Betreuung durch ein SAPPV-Team grundsätzlich durchführbar und wirksam. Die Eltern erhielten eine ausführliche Schulung im Erkennen von Atemnot und der Verabreichung von Morphin und waren in der Lage die Bedarfs- und Dauermedikation in den angeordneten Zeitintervallen selbstständig zu verabreichen. Auch die Verabreichung von Morphin via nasogastraler Sonde konnte durch die Eltern ohne Zwischenfälle ausgeführt werden. Die nach 2014 eingeführte Umstellung auf retardiertes Morphin, stellte für viele Familien eine deutliche Erleichterung dar; vor allem, da eine erholsamere Nachtruhe der Kinder sowie deren Eltern bzw. Pflegenden ermöglicht wurde. Bei wenigen PatientInnen jedoch wurde die Behandlung durch gewisse Einschränkungen erschwert. Limitierende Faktoren im Hinblick auf die Durchführbarkeit des Behandlungskonzeptes können sich vor allem aus den folgenden Problemen ergeben:

- Schwierigkeiten in der Beurteilung von Atemnot und Fehlen eines einheitlichen Bewertungssystems
- Angst der Angehörigen vor einer Behandlung mit Morphin
- Sprachbarrieren zwischen SAPPV-MitarbeiterInnen und den Eltern der PatientInnen

4.3 Einflussfaktoren auf den Verlauf

Diese drei Punkte bilden zusammen mit weiteren Variablen eine Gruppe von extrinsischen (beeinflussbaren) Faktoren, welche einen Einfluss auf den Therapieverlauf von PatientInnen mit SMA1 nehmen können. Aktuell ist eine Vielzahl solcher Faktoren bekannt. Über verschiedene Mechanismen beeinflussen sie über den Therapieverlauf hinaus auch den Krankheitsverlauf und den Verlauf der respiratorischen Symptomatik der PatientInnen. Dadurch können sie zusammen mit intrinsischen (genetischen, nicht beeinflussbaren) Variablen eine Erklärung für die hohe Variabilität der Krankheits- und Therapieverläufe der PatientInnen dieser Studie bieten und das Vorhandensein verschiedener PatientInnengruppen erklären. Aktuell gibt es keine zuverlässige Methode, um nach Diagnosestellung der SMA1 den Beginn und Verlauf der Symptomatik einer Patientin bzw. eines Patienten vorherzusagen (Wirth, 2000). Die weitere Erforschung der Ursachen für die hohe Variabilität unter Betroffenen ist daher weiterhin Bestandteil aktueller Forschung (Ruhno et al., 2019, Pane et al., 2017). Ein Ziel hierbei ist die Identifikation von Prädiktoren, welche eine genauere Prognose über den Verlauf der Erkrankung ermöglichen und die Entwicklung eines individuellen Pflege- und Therapiekonzeptes erleichtern. Die bisher bekannten sowie die im Rahmen der Betreuung durch die SAPPV festgestellten Faktoren werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

4.3.1 Intrinsische Einflussfaktoren

Die intrinsischen Einflussfaktoren beschreiben Variablen, welche den Krankheitsverlauf auf genetischer oder epigenetischer Ebene beeinflussen können und damit eine Auswirkung auf den Schweregrad der Symptomatik haben. Sie sind nicht durch Änderungen im Behandlungs-/ Pflegekonzept oder durch Änderungen der äußeren Umstände zu beeinflussen. Beispiele für intrinsische Einflussfaktoren sind vor allem die Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Genkopien, aber auch das Vorkommen protektiver Faktoren wie *Plastin3*, Unterschiede innerhalb der Spleißfaktoren, sowie weitere Mutationen oder epigenetische Veränderungen (Jedrzejowska et al., 2008, Lunke and El-Osta, 2009) (siehe auch Kapitel 2.2.3.). Da die Befunde der genetischen Diagnostik nicht von allen PatientInnen verfügbar waren, konnte die Rolle der Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Kopien als Einflussfaktor auf den Verlauf der SMA1 in dieser Studie nicht ausgewertet werden.

4.3.2 Extrinsische Einflussfaktoren

Während Faktoren wie das Auftreten eines bronchopulmonalen Infektes, eine Beatmungstherapie oder physiotherapeutische Behandlungsmaßnahmen einen verstärkenden oder lindernden Effekt auf die Atemnot haben, beeinflussen Themen wie eine erschwerte Kommunikation mit den Eltern, Schwierigkeiten in der Beurteilung der Symptomlast und Zurückhaltung und Vorbehalte in der Verwendung von Opioiden die Therapie-Entscheidungen.

Atemwegsinfekt: In dieser Kohorte litten PatientInnen 2 und 13 zum Zeitpunkt ihres Todes an einer Pneumonie. Infektionen der Lunge und Atemwege können durch die aufgrund des verminderten Hustenstoßes und die flache Atmung schlechte bronchiale Clearance von Schleim und Sekreten sowie durch Aspirationen begünstigt werden. Diese können über eine entzündliche Schädigung des Lungenparenchyms zu einer Exazerbation der respiratorischen Situation führen. Idealerweise wird das Thema der antibiotischen Behandlung sowie ggf. deren Unterlassung im Falle einer Pneumonie frühzeitig mit den Eltern bzw. den Sorgeberechtigten der PatientInnen besprochen und nach ausführlicher Beratung bereits im Vorfeld eine Entscheidung über das individuelle Vorgehen im Falle einer Infektion getroffen (Advance Care Planning). Im Falle von Patient 13 (Gruppe C) entschieden sich das behandelnde Team und die Eltern gemeinsam gegen eine antibiotische Behandlung. Patientin 2 (Gruppe A) erhielt zwar eine antibiotische Therapie, verstarb aber noch am Tag des Therapiebeginns. Es ist wahrscheinlich, dass die Pneumonien im Falle der beiden PatientInnen zu einem früheren Tod beitrugen.

Beatmung: Zwei PatientInnen dieser Studie wurden vor ihrem Tod über einen Zeitraum von ≥ 8 Tagen nichtinvasiv beatmet. Eine Beatmungstherapie kann das Überleben von PatientInnen mit SMA1 erheblich verlängern. Die lebensverlängernde Wirkung einer Beatmung basiert auf einer Behandlung der respiratorischen Insuffizienz (Ioos et al., 2004). Daneben reduziert sie eine Deformation der Thoraxwand und kann Atemnot lindern (Finkel et al., 2018).

Ernährung via nasogastraler Sonde: 12 von 13 PatientInnen der Studie wurden im Laufe ihrer Betreuung mit einer Magensonde versorgt. Aufgrund ihrer Muskelschwäche entwickeln die betroffenen Kinder eine zunehmende Saug- und Schluckschwäche (Schroth, 2009, Wang et al., 2007), die es Ihnen häufig unmöglich macht, ihren Energiebedarf durch eigenständige Nahrungsaufnahme zu decken. Da die betroffenen

Diskussion

Säuglinge meist allerdings deutliche Zeichen von Hunger und Durst zeigen und um die Einnahme oraler Medikamente zu ermöglichen, stellt die Magensonde einen wichtigen Bestandteil im Symptommanagement bei PatientInnen mit spinaler Muskelatrophie dar (Wang et al., 2007, Mercuri et al., 2018). Bis dato gibt es keine Hinweise dafür, dass die enterale Sondenernährung sich auf die Überlebenszeit von PatientInnen mit schwerer SMA1 auswirkt (Rudnik-Schoneborn et al., 2009).

Versorgungsumfeld: Auch Unterschiede im Versorgungsumfeld von PatientInnen können einen Einfluss auf den Verlauf der respiratorischen Symptomatik und den daraus resultierenden Morphinbedarf der PatientInnen haben. Die meisten PatientInnen wurden überwiegend Zuhause versorgt. Hier gab es Unterschiede in der Versorgung, je nachdem, ob das Kind zusätzlich zur SAPPV durch ein ambulantes Pfllegeteam betreut wurde oder wie gut die Eltern in pflegerischen und physiotherapeutischen Maßnahmen, wie z. B. der Sekretmobilisation, der physiotherapeutischen Hustenunterstützung sowie dem oralen Absaugen von Speichel und Sekret, geschult waren. Diese unterstützenden Maßnahmen stellen einen wichtigen Bestandteil im Atemwegsmanagement von PatientInnen mit SMA1 dar und sollten bei Kindern mit ineffektivem Hustenstoß regelmäßig zur Infektionsprophylaxe durchgeführt werden (Finkel et al., 2018).

Kommunikation mit Eltern und Erkennen von Atemnot: Im Rahmen einer ambulanten Versorgung von PatientInnen durch ein multidisziplinäres SAPPV-Team ist eine gute Kommunikation zwischen Eltern und dem betreuenden Team von zentraler Bedeutung (Di Pede et al., 2017, Vollenbroich et al., 2016). Neben der Beurteilung des Gesundheitszustandes der PatientInnen dienen Hausbesuche bei Familien mit Kindern mit SMA1 außerdem der Sensibilisierung der Eltern für deren Symptome und Anzeichen für Atemnot. Im ambulanten Setting ist ein SAPPV-Team trotz regelmäßiger Hausbesuche häufig auf Berichte der Eltern bezüglich der Symptomlast angewiesen. In einigen Fällen war die Kommunikation zwischen SAPPV-Team und Eltern zusätzlich durch eine Sprachbarriere erschwert. Hier bestand die Gefahr, dass wichtige Informationen, wie zum Beispiel die Wahrnehmung der Atemnot durch die Eltern, verloren gehen. Erschwerend kommt hinzu, dass Atemnot vor allem bei Säuglingen nicht immer einfach zu erkennen ist und unter Umständen nicht verbalisiert werden kann (Harlos et al., 2013). Um dafür Sorge zu tragen, dass Anzeichen von Atemnot trotz der Schwierigkeiten so frühzeitig wie möglich wahrgenommen werden, wurden die Eltern

Diskussion

der PatientInnen frühzeitig darin geschult, welche Merkmale am Verhalten ihres Kindes auf das Vorhandensein von Atemnot hinweisen.

Beurteilung der Symptomlast: Schwierigkeiten in der Beurteilung der Symptomlast können zusätzlich einen Einfluss auf den Therapieverlauf von PatientInnen nehmen. Die Höhe der verordneten Morphindosierungen ist abhängig von der empfundenen Symptomlast der PatientInnen, deren Beurteilung durch die Einschätzung durch Dritte, in diesem Fall durch die Eltern, einem hohen Maß an Subjektivität ausgesetzt ist und eine Herausforderung in der Atemnottherapie darstellt (Harlos et al., 2013, McGrath et al., 2005). Zur Verdeutlichung der Problematik sei an dieser Stelle noch einmal die ATS-Definition für Atemnot aufgeführt: „Atemnot ist ein subjektives Erleben erschwerter Atmung, welches unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann und aus unterschiedlichen Empfindungen besteht. Diese Empfindungen werden durch ein komplexes Zusammenspiel multipler physiologischer, psychologischer, sozialer und umweltbedingter Faktoren beeinflusst“ (American Thoracic Society, 1999, Simon et al., 2016a). Von besonderer Bedeutung ist hier das Wort *subjektiv*: es bedeutet, dass Atemnot, ähnlich wie Schmerzen, eigentlich zuverlässig nur von derjenigen Person wahrgenommen und eingeschätzt werden kann, die diese empfindet. Es gibt keine Möglichkeit, um die Schwere der Symptomlast einer Patientin bzw. eines Patienten im Hinblick auf Atemnot durch messbare Parameter zu quantifizieren. Werte wie z.B. die Sauerstoffsättigung oder der CO₂-Gehalt im Blut korrelieren nicht mit der subjektiv wahrgenommenen Atemnot (American Thoracic Society, 1999, Simon et al., 2016a). Um die Wahrnehmung der PatientInnen zu objektivieren, wurden daher verschiedene Skalen entwickelt. Für die palliativmedizinische Versorgung erscheinen laut Dorman et al. (2007) die numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale (NRS)) sowie die modifizierte Borg Skala (modified Borg Scale (mBS)) am besten geeignet. Für jüngere Kinder sind diese Skalen jedoch nicht praktikabel, da hier die Fähigkeit zum Umgang mit Zahlen erforderlich ist. Um dies zu umgehen, entwickelten (McGrath et al., 2005) die Dalhousie Dyspnoe Skala (Dalhousie Dyspnea Scale): eine illustrierte Skala, welche eine Einstufung der Atemnot anhand von Bildern, auf die Kinder zeigen können, ermöglicht. Diese sowie die von McGrath et al. und Khan et al. entwickelte Pädiatrische Dyspnoe Skala (Pediatric Dyspnea Scale, PDS) für Kinder mit Asthma wurden allerdings nicht für Kinder unter 6 Jahren evaluiert (McGrath et al., 2005, Khan et al., 2009). Zudem erleiden Kinder mit SMA1 Atemnot bereits in einem Alter, in dem sie selbst zu einer solchen,

Diskussion

bildergebundenen Art der Kommunikation noch nicht in der Lage sind, sodass diese Skalen nicht geeignet sind, um den Schweregrad der Atemnot dieser PatientInnen einzuschätzen. Margaret L. Campbell entwarf und überprüfte mit der Skala zur Beobachtung der Atemnot (Respiratory Distress Observation Scale, RDOS) eine Skala für erwachsene, kognitiv beeinträchtigte PatientInnen, die die Schwere der Atemnot anhand der Beobachtung verschiedener Variablen beurteilt (Campbell, 2008b, Campbell, 2008a). Da kognitiv beeinträchtigte PatientInnen aufgrund der verminderten Kommunikationsfähigkeit ÄrztInnen vor ähnliche Herausforderungen stellen wie Kinder, welche noch nicht zur Kommunikation fähig sind, scheint dieser Ansatz auch für Kinder mit SMA1 geeignet zu sein. Allerdings rät Campbell für den Umgang mit Kindern und Menschen mit neuromuskulärer Schädigung explizit vom Umgang mit der RDOS ab, da diese andere Anzeichen von Atemnot zeigen können als (neuromuskulär nicht beeinträchtigte) Erwachsene (Campbell, 2008a). Auch aktuellere Publikationen beinhalten keine neuen Möglichkeiten zur Objektivierung der Symptomlast von nichtsprachlichen Kindern mit Dyspnoe (Lands, 2017, Williams and Johnston, 2019). Die Identifikation und Validierung objektiver Parameter, anhand derer die Atemnot dieser Kinder evaluiert werden kann, bleibt daher ein wichtiges künftiges Forschungsfeld.

Zusammenarbeit zwischen Eltern und SAPPV-Team: Die Schwierigkeiten beim Erkennen von Atemnot und der Einschätzung der Symptomlast heben noch einmal die eminente Bedeutung einer guten Zusammenarbeit zwischen SAPPV-Team und Eltern hervor. Vollenbroich et al. beschreiben in einer Studie über die Wahrnehmung von Symptomen in der ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung einen Zusammenhang zwischen der Zufriedenheit der Eltern mit der Versorgung ihres Kindes durch das SAPPV-Team und einer Übereinstimmung in der Wahrnehmung der Symptome durch Eltern und Gesundheitspersonal (Vollenbroich et al., 2016). Weiterhin beschreiben sie, dass Eltern es sehr schätzten, wenn frühzeitig und adäquat mit ihnen besprochen wurde, welche Symptome im Verlauf der Erkrankung ihrer Kinder zu erwarten sind. Auch Wolfe et al. stellen fest, dass Leid am Lebensende eines Kindes zum Teil durch einen besseren Austausch zwischen Eltern und Gesundheitspersonal reduziert werden könnte (Wolfe et al., 2000). Um Eltern ausreichend in die Versorgung ihrer Kinder einbinden zu können, ist eine ausführliche Schulung und Aufklärung unabdingbar (Mercuri et al., 2012). Zudem bieten Mobiltelefone mit Videoaufnahmefunktion eine gute Möglichkeit, wie sich Eltern und ÄrztInnen beim Erkennen und letztlich auch Behandeln von Atemnot gegenseitig

Diskussion

unterstützen können (Robinson, 2012).

Zurückhaltung gegenüber Opioiden: Bei vier PatientInnen (5, 6, 12 und 13) äußerten Eltern und Angehörige schwere Bedenken gegenüber dem Einsatz von Morphin. Die bereits in Tabelle 5 (Kapitel 4.3.4) aufgeführten Bedenken der Angehörigen gegenüber Morphin reflektieren eine Position, welche auch in der Literatur und unter ärztlichem Personal diskutiert wird. Aufgrund verschiedener Vorbehalte verschreiben viele ÄrztInnen in der Atemnottherapie nur zögerlich Opiode oder unterlassen dies vollständig (Dellon et al., 2010, Hadjiphilippou et al., 2014, Janssen et al., 2015, Rocker et al., 2012). Ein wesentlicher Grund für diese ärztliche Zurückhaltung ist die Sorge vor einer opioidinduzierten Atemdepression (Friedrichsdorf, 2019, Janssen et al., 2015, Mahler et al., 2010, Young et al., 2012). Dazu kommt die Angst vor weiteren Nebenwirkungen der Opiode, wie zum Beispiel Übelkeit, Obstipation und Sedierung (Dellon et al., 2010, Janssen et al., 2015), sowie ein Mangel an Evidenz bzw. Leitlinien über den Einsatz von Opioiden in der Atemnottherapie (Rocker et al., 2012, Young et al., 2012). Einige ÄrztInnen, Pflegende und Angehörige begründeten ihre Zurückhaltung zudem mit dem verbreiteten Stigma, Opiode gehörten zu den Medikamenten, welche nur als letztes Mittel bzw. kurz vor Eintritt des Todes, verabreicht werden sollten (Dellon et al., 2010, Friedrichsdorf, 2019). Dass Opiode im Einsatz gegen Atemnot bei korrekter Dosierung und Titration eine Atemdepression verursachen oder gar den Tod beschleunigen, wurde allerdings inzwischen in zahlreichen Untersuchungen widerlegt (Ekstrom et al., 2014, Mazzocato et al., 1999, Clemens et al., 2008, Thorns and Sykes, 2000, Currow et al., 2011, Clemens and Klaschik, 2007). Im Allgemeinen ist das Auftreten von Nebenwirkungen bei Dosierungen, wie sie in der Atemnottherapie verwendet werden, selten und gut behandelbar, und rechtfertigt nicht den Verzicht auf eine wirksame, atemnotlindernde Behandlung (Currow et al., 2014a, Harlos et al., 2013). Im Falle der PatientInnen 5, 6, 12 und 13 bestanden Bedenken gegenüber einer Morphintherapie in den Familien bzw. bei einzelnen ihrer Familienangehörigen. Die Dynamik und die psychologischen Dimensionen dieser Zurückhaltung im Familiensystem sind in diesem Kontext bisher nicht ausreichend beleuchtet. Die behandelnden ÄrztInnen waren geschulte PalliativmedizinerInnen mit Erfahrung im Einsatz von Morphin in der Behandlung refraktärer Atemnot. Ein wichtiger Bestandteil der Vorgehensweise der SAPPV-ÄrztInnen war, einen eventuellen Opioidbedarf bei Atemnot frühzeitig anzusprechen. Eltern und Angehörige wurden zudem ausführlich über die Funktionsweise und Wirkung von Opioiden in der Atemnottherapie aufgeklärt. So sollte

Diskussion

den Bedenken der Eltern sowie dem mit dem Einsatz von Opioiden verbundenen Stigma, dass nun „nichts mehr für ihr Kind getan“ werden könne, entgegengewirkt werden. Trotz dieser Maßnahmen fand bei diesen vier PatientInnen eine Therapieverzögerung aufgrund von Bedenken gegenüber einer Opioidtherapie statt.

4.4 PatientInnengruppen

Die Einteilung der PatientInnen in drei Gruppen basiert auf Gemeinsamkeiten im Hinblick auf den Verlauf ihrer Atemnot und deren Therapie. Diese Gemeinsamkeiten können Hinweise auf unterschiedliche Verlaufsformen der Erkrankungen liefern. PatientInnen der Gruppe C zeichnet eine signifikant kürzere Therapiedauer aus als die der PatientInnen der Gruppen A und B. Auf diese Besonderheit wird unter 5.4.2 noch einmal explizit Bezug genommen.

4.4.1 Unterschiede zwischen den Gruppen A und B

Vergleicht man die Gruppen A und B miteinander, treten deutliche Unterschiede hervor. Diese Unterschiede wurden mittels hierarchischer, divisiver Clusteranalyse bestätigt. PatientInnen der Gruppe A waren zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die SAPPV, bei Therapiebeginn und zum Zeitpunkt ihres Todes jünger als die der Gruppe B. Zudem wurden bei ihnen meist höhere Morphindosen benötigt, um eine ausreichende Symptomkontrolle zu erreichen. Der exponentielle Anstieg der Regressionskurve spricht bei diesen PatientInnen für einen raschen Anstieg des Morphinbedarfes.

Genauer lässt sich beschreiben, dass alle PatientInnen der Gruppe A bereits vor Vollendung ihres sechsten Lebensmonats eine therapiebedürftige Atemnot entwickelten und regelmäßige Morphingaben zur Behandlung dieser Atemnot notwendig waren. PatientInnen der Gruppe B hingegen waren mindestens sieben Monate alt, als eine regelmäßige Morphintherapie notwendig wurde. Bis auf eine Ausnahme sind alle PatientInnen vor Vollendung des ersten Lebensjahres verstorben, die PatientInnen der Gruppe A jedoch durchschnittlich früher als die der Gruppe B (Gruppe A: vor Vollendung des 8. Lebensmonates, Gruppe B: nach Vollendung des 9. Lebensmonats). Im Median war die Dauer der Morphintherapie bei PatientInnen der Gruppe A kürzer als bei denen der Gruppe B, jedoch gibt es hier im Einzelnen deutliche Unterschiede innerhalb der Gruppen.

Diskussion

Auch hinsichtlich der Höhe des Morphinbedarfes lassen sich Unterschiede zwischen den Gruppen abgrenzen. Gruppe A erhielt mit jeweils einer Ausnahme sowohl bereits zu Therapiebeginn, als auch zum Ende der Atemnottherapie höhere Morphindosen (mg/ kg KG/Tag) als PatientInnen der Gruppe B. Die niedrigeren Dosierungen wurden über eine reduzierte Dosis/ED oder eine Verlängerung der Intervalle zwischen den Gaben erreicht.

Aus diesen Unterschieden lässt sich ableiten, dass eine therapiebedürftige Atemnot bei manchen Kindern früher auftrat als bei anderen, und dass diese Kinder tendenziell höhere Morphindosen zur suffizienten Symptomkontrolle benötigten. Zudem besteht eine starke Korrelation zwischen dem Alter der PatientInnen bei erstem Auftreten von Atemnot und deren Alter zum Zeitpunkt ihres Todes ($r=0,90$). Diese sagt aus, dass PatientInnen, bei denen frühzeitig Atemnot auftrat, in der Regel in einem jüngeren Alter verstarben als solche, die erst später im Verlauf ihrer Erkrankung unter Atemnot litten. Der Zusammenhang zwischen einem frühzeitigen Symptombeginn und der Morphin-Enddosis ist jedoch weniger stark ausgeprägt.

Nicht alle PatientInnen ließen sich jedoch eindeutig in eine der Gruppen einordnen. Patientin 4 passt aufgrund ihres Alters bei Auftreten einer therapiebedürftigen Dyspnoe sowie ihres Alters bei Tod (313 respektive 351 Tage) am ehesten in Gruppe B. Hinsichtlich der Tagesdosis bei Erstverordnung und der Kürze ihrer Therapiedauer wäre jedoch ebenfalls eine Einordnung in Gruppe A möglich. Dies zeigt auf, dass der Erkrankungs- und Therapieverlauf bei Kindern mit schwerer SMA1 von vielen Variablen beeinflusst wird, und dadurch eine strikte Einteilung der PatientInnen in Gruppen erschwert ist. Dennoch deuten die oben genannten Unterschiede darauf hin, dass PatientInnen der Gruppe A in der Regel schwerer betroffen sind als die der Gruppe B, vergleichbar mit dem klinischen Bild einer SMA1a. Dafür sind vermutlich die in Kapitel 5.3 beschriebenen genetischen, epigenetischen und/oder extrinsischen Einflussfaktoren verantwortlich.

In dieser Studie wurde versucht, die verschiedenen Erkrankungsverläufe einzuordnen und hieraus Informationen bzw. Empfehlungen über die Durchführbarkeit einer ambulanten Palliativtherapie abzuleiten. Vor allem unter zusätzlicher Einbeziehung der Anzahl der *SMN2*-Genkopien sowie dem pNF-H-Liquorspiegel kann dies KinderärztInnen im niedergelassenen Bereich helfen, Angehörige gezielter auf die bevorstehenden Herausforderungen vorzubereiten und somit auf ihre Bedürfnisse einzugehen. Eine

Diskussion

exakte Vorhersage des Erkrankungsverlaufes einer PatientIn anhand dieser Daten ist nicht möglich. Es können jedoch Angehörige von PatientInnen mit sehr frühem Auftreten einer behandlungsbedürftigen Dyspnoe, welche nicht dauerhaft invasiv beatmet werden sollen, auf gewisse Punkte vorbereitet werden. Bei einigen der PatientInnen hat eine Therapie mit Nusinersen, Risdiplam oder Onasemnogene abeparvovec aufgrund der frühzeitigen neuronalen Schädigung möglicherweise nur einen geringeren Effekt (Prior, 2017, Finkel et al., 2017, Pane et al., 2019). Zudem werden diese Kinder mit höherer Wahrscheinlichkeit einen schwereren Verlauf mit rascher Zunahme der Atemnot und ggf. auftretender Notwendigkeit höherer Morphindosen erleiden.

4.4.2 Besonderheiten der Gruppe C

Die PatientInnen der Gruppe C heben sich besonders durch eine kurze Therapiedauer hervor, wobei die PatientInnen untereinander in ihrem übrigen Erkrankungsverlauf und mit Blick auf die respiratorische Symptomatik sonst wenige Gemeinsamkeiten aufweisen. In der detaillierten Auswertung des Therapieverlaufes der fünf PatientInnen zeigten sich schwere Bedenken ihrer Eltern gegenüber dem Einsatz von Morphin als wesentliche Gemeinsamkeit bei vier der PatientInnen. Ein Patient wurde erst in einem sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium in die SAPPV aufgenommen. Beide Umstände führten zu einem verzögerten Beginn der Atemnottherapie und stellen somit extrinsische Einflussfaktoren als Ursache für die kurze Therapiedauer unmittelbar vor dem Tod der fünf PatientInnen dar. Es wird allerdings deutlich, dass zwischen der ärztlichen Empfehlung einer Morphintherapie und dem Tod der PatientInnen nur zwischen drei bis 18 Tage vergangen sind. Dies deutet darauf hin, dass die Verzögerung der Morphintherapie die kurze Therapiedauer und das rasche Versterben der PatientInnen dieser Gruppe nur bedingt erklären kann. Als Erklärung weitgehend auszuschließen ist, dass die PatientInnen der Gruppe C an einer Überdosis an Morphin verstorben sind. Die Anfangsdosen und die zuletzt verabreichten Morphindosen entsprachen im Median in etwa denen der PatientInnen der Gruppe B und lagen damit weit unter den Enddosen der Gruppe A. Eine Erklärung für den kurzen Therapieverlauf der PatientInnen in Gruppe C ist, dass diese einen besonders aggressiven und kurzen Verlauf der respiratorischen Symptomatik bei SMA1 repräsentieren. Eine weitere, aufgrund der klinischen Beobachtung wahrscheinlichere Hypothese besteht darin, dass eine Verzögerung der Morphintherapie bei PatientInnen mit SMA1 zu einer rascheren respiratorischen Erschöpfung führen könnte. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Morphintherapie

Diskussion

bei Kindern mit SMA1, für die die Eltern keine künstliche Beatmung wünschen, möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf, sobald erste Anzeichen von Atemnot wahrgenommen werden, begonnen werden sollte.

4.5 Bedeutung der palliativen Versorgung schwer betroffener Kinder

Durch eine Langzeitbeatmung kann die respiratorische Insuffizienz zwar behandelt und dadurch das Leben verlängert werden (Bach, 2008, Oskoui et al., 2007), sie hat aber ansonsten keinen Einfluss auf die progrediente Degeneration der Motorneuronen. Diese führt bei beatmeten, schwer betroffenen Kindern mit SMA1 in der Regel zu einer vollständigen Lähmung. Abgesehen von der aufwändigen Pflege wird es für die Kinder immer schwieriger, den Bezugs- und Betreuungspersonen gegenüber ihre Bedürfnisse deutlich zu machen (Ryan, 2008, Gray et al., 2013).

Eine Therapie mit Nusinersen, Risdiplam oder Onasemnogene abeparvovec stellt nicht für alle Kinder mit SMA1 eine vertretbare Maßnahme dar. Schwer betroffene PatientInnen profitieren, wie in Kapitel 2.2.6 beschrieben, teilweise nur in geringem Ausmaß von der aufwändigen Behandlung. Im Falle von Nusinersen bedarf es nach dem ersten Behandlungsjahr ca. dreimal pro Jahr einer intrathekalen Verabreichung in Kurznarkose oder Analgosedierung (European Medicines Agency, 2018a, Prior, 2017). Hinsichtlich einer Therapie mit Onasemnogene abeparvovec hat die Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie im Juni 2020 ein Konsensuspapier veröffentlicht, in welchem sie die Zulassung des Medikamentes zwar „ausdrücklich begrüßt“, jedoch einige kritische Aspekte aufgrund der aktuell noch spärlichen Datenlage hervorhebt (Kirschner et al., 2020). Neben Bedenken, dass die Rate an immunologischen Nebenwirkungen in Abhängigkeit einer höheren Dosis zunehmen könnte, äußern die Autoren Zweifel daran, dass die Behandlung für alle durch die Zulassung erfassten PatientInnen sinnvoll sei. Es sei denkbar, „dass bei älteren PatientInnen eine intrathekale Applikation der Genersatztherapie effektiver und im Vergleich zur systemischen Gabe mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. Nach bereits erfolgter intravenöser Therapie ist nach bisherigem Kenntnisstand die spätere intrathekale Applikation aufgrund einer Immunisierung nicht mehr möglich“ (Kirschner et al., 2020).

Die Lebensqualität dieser schwer betroffenen PatientInnen mit SMA1a ist aufgrund ihrer eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit nur schwer zu beurteilen. Speziell für Kinder

<1 Jahr existieren keine Messinstrumente zur Beurteilung der Lebensqualität (Vaidya and Boes, 2018). Für solche PatientInnen sollte jeder Fall im Rahmen einer interdisziplinären Besprechung einzeln betrachtet werden um zu entscheiden, inwieweit diese Kinder von einer Therapie mit einem der neuen Medikamente bzw. einer Langzeitbeatmung profitieren können. Besonders für diese schwer betroffenen Kinder wird eine palliative Versorgung trotz des beträchtlichen medizinischen Fortschrittes, welcher in den letzten Jahren in der Behandlung von SMA erreicht wurde, auch noch in Zukunft von Bedeutung sein. Für sie wird die medikamentöse Atemnottherapie mit Morphin weiterhin einen wichtigen Bestandteil ihrer multidisziplinären Versorgung darstellen.

4.6 Ethische und Gesundheitspolitische Aspekte der Behandlung mit Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec und Risdiplam

Aufgrund der hohen Kosten für eine Behandlung mit Onasemnogene abeparvovec (2,125 Millionen US Dollar pro Behandlung (Novartis, 2020)) löste die Zulassung des Medikamentes eine breite Diskussionswelle hinsichtlich der ethischen Dimension der Verteilungsgerechtigkeit aus. Laut Aussage des Corporate Executive Officers (CEO) von Novartis, Vasant Narasimhan, richten sich die Kosten für eine Einzeldosis des Medikamentes nicht nach den Herstellungskosten, sondern basieren auf dem System des „value based pricing“ (wertbasierte Preisgestaltung) (Novartis, 2020). Das Prinzip der wertbasierten Preisgestaltung ist umstritten (Neyt, 2018). Demnach orientiert sich der Preis eines Medikamentes nicht an den Kosten für dessen Entwicklung und Herstellung, sondern an dem klinischen Nutzen des Medikamentes sowie dem Ergebnis einer Kosten-Nutzen-Analyse. Diese wiederum vergleicht die Kosten und Ergebnisse einer Intervention mit einer bereits bestehenden, alternativen Intervention oder Behandlung und beurteilt somit den Mehrwert der neuen Therapie gegenüber der bestehenden Behandlung (Hill, 2012).

Auch für Nusinersen ist der Preis für eine Erhaltungstherapie mit Jahrestherapiekosten von 310.900 € (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017) sehr hoch angesetzt. Ein Bericht des Instituts für klinische und ökonomische Überprüfung (ICER) legt eine Kosten-Nutzen-Analyse für Nusinersen und Onasemnogene abeparvovec vor (Institute for Clinical and Economic Review, 2020). In diesem Bericht kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass keines der beiden Medikamente mit der aktuellen Preisgestaltung die traditionellen Kosteneffektivitätsziele

Diskussion

erreicht. Dies spricht dafür, dass die Preise der Medikamente zu hoch angesetzt sind. Zum Zeitpunkt des Berichtes lagen allerdings noch keine Daten zur Effektivität von Onasemnogene abeparvovec bei präsymptomatischer Anwendung vor. Sollte sich diese als erfolgreich herausstellen, könnten sich die Ergebnisse der Analyse maßgeblich verändern (Institute for Clinical and Economic Review, 2020).

Laut Nutzenbewertungsverfahren des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gibt Roche für eine Behandlung mit Risdiplam Jahrestherapiekosten von ca. 101 000 bis 314 000 €. an (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021). Hierzu hat der gBA in einer Stellungnahme von Ende Oktober 2021 einen „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ für PatientInnen „ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1“ im Vergleich mit Nusinersen als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ beschrieben (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b). Die Kombination aus Zusatznutzen, oraler Einnahme und voraussichtlich geringeren Jahrestherapiekosten macht Risdiplam zu einem interessanten Medikament im Kampf gegen eine progrediente Muskelschwäche bei PatientInnen mit SMA Typ 1.

In ihrem Konsensuspapier zu Onasemnogene abeparvovec hebt die Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie hervor, dass das Medikament zur Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Versorgung der PatientInnen ausschließlich durch spezialisierte Neuropädiater in Fachzentren verabreicht werden sollte. Der dadurch entstehende organisatorische Mehraufwand der Fachzentren müsse zudem in einem neuen Vergütungsmodell berücksichtigt werden (Kirschner et al., 2020). Ob dies, sowie die Finanzierung der drei Medikamente durch die gesetzliche Krankenversicherung, in einem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem möglich ist, ist fraglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Familien in Ländern mit anderer Gesundheitsstruktur (z.B. USA) erhebliche Probleme bei der Finanzierung der Medikamente haben werden. Hier besteht die Gefahr, dass eine Behandlung der SMA mit einem der neuen Medikamente ein Privileg der gut situierten und finanzkräftigen Familien werden wird. Aufgrund der hohen Kritik kündigte Novartis bereits Finanzierungshilfen im Sinne einer Ratenzahlung sowie ein ergebnisorientiertes Modell an (Novartis, 2020), welche jedoch das Grundproblem der überhöhten Kosten und den dadurch erschwerten Zugang zu dem Medikament nicht lösen. Ein möglicher Lösungsansatz stellt eine aus ethischen Gründen verordnete Kappung der Kosten durch den Gesetzgeber dar.

5 Limitationen

Die im Rahmen der Diskussion abgeleiteten Hypothesen über die Ursachen für Unterschiede zwischen den PatientInnen der Gruppen A–C basieren auf wenigen Fällen. Statistisch abgesicherte Aussagen sind bei einer Fallzahl von 13 PatientInnen nicht möglich. Um die Ergebnisse der Cluster- und Regressionsanalyse zuverlässig zu validieren und zu interpretieren, wäre ein größerer Datensatz notwendig. Dies ist bei einer seltenen Erkrankung wie der SMA1 nur im Rahmen einer multizentrischen Untersuchung möglich. Da es sich hier um eine retrospektive Analyse handelt und keine Elternbefragung durch unabhängige ForscherInnen stattgefunden hat, sind gewisse Abläufe im Nachhinein nicht mehr evaluierbar. Besonders im Hinblick auf Gruppe C ist eine retrospektive Evaluation der Umstände, welche zu einem verzögerten Eintreten in die SAPPV sowie den verzögerten Therapiebeginn geführt haben, nur eingeschränkt möglich.

Da die PatientInnen überwiegend in einem ambulanten Setting betreut wurden, war eine lückenlose Dokumentation der durch die Eltern verabreichten Bedarfsmedikation nicht möglich. Die Bedarfsmedikation floss deshalb nicht in die Berechnung der Morphin Tagesdosis der PatientInnen ein. Diese wurde lediglich aus den fest angeordneten Morphindosierungen berechnet. Aussagen über den Grad der Symptomkontrolle im Sterbeprozess sind nur basierend auf der Dokumentation des anwesenden SAPPV-Personals bzw. Berichten der Eltern möglich.

Die in dieser Arbeit dargestellten Behandlungsverläufe fanden zwischen 01/2008–07/2016 statt. Da zu diesem Zeitpunkt ein Großteil der Literatur zur Atemnottherapie mit Opioiden für pädiatrische PatientInnen noch nicht veröffentlicht war, entwickelte das SAPPV-Team des Kinderpalliativzentrums München sein Therapiekonzept für die orale Atemnottherapie basierend auf klinischer Erfahrung. Dieses stimmt mit der heutigen Literatur weitgehend überein.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die medikamentöse Atemnottherapie von Kindern mit SMA1 in der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung dargestellt. Der Erkrankungsverlauf der SMA Typ 1 wird durch verschiedene extrinsische und intrinsische Faktoren beeinflusst, welche die Variabilität des Erkrankungsbildes und auch der Therapie erhöhen. Basierend auf Unterschieden in den Therapieverläufen wurden die PatientInnen in drei Gruppen eingeteilt, welche sich durch eine Clusteranalyse überprüfen und bestätigen ließen. Die Gruppen unterscheiden sich unter anderem in der Therapiedauer, dem Alter bei Auftreten von Atemnot und dem Alter bei Versterben, sowie in der Höhe der zur suffizienten Symptomkontrolle benötigten Morphindosierungen. Aufgrund der kurzen Behandlungsdauer ist bei einer der drei Gruppen nur eine eingeschränkte Analyse und Bewertung möglich. Der führende Unterschied zwischen den beiden anderen Gruppen liegt im Alter bei erstem Auftreten einer therapiebedürftigen Atemnot. Es wird gezeigt, dass PatientInnen, bei welchen frühzeitig Atemnot auftrat, in der Regel in einem jüngeren Alter verstarben, wobei ein frühzeitiger Symptombeginn nicht eindeutig mit einer hohen Morphin-Enddosis korreliert. Im Median war die Therapiedauer bei PatientInnen mit früherem Symptombeginn kürzer als die derer mit späterem Symptombeginn.

Das Behandlungskonzept mit niedrigdosiertem Morphin in retardierter und unretardierter Form war in der ambulanten Palliativversorgung von Kindern mit SMA1 wirksam und mit Einschränkungen gut durchführbar. Unter den Einschränkungen besonders hervorzuheben sind Vorbehalte von Angehörigen der PatientInnen gegenüber einer Morphintherapie sowie Schwierigkeiten im Erkennen und der Beurteilung von Atemnot bei nichtsprachlichen Kindern mit SMA1. Da es bislang keinen validierten Score zur objektiven Messung der Atemnot dieser PatientInnen gibt, ist die Beurteilung der Symptomlast schwierig und von der Erfahrung der Behandler abhängig. Außerdem ist eine gründliche Schulung der Angehörigen über Anzeichen für Atemnot in nichtsprachlichen Kindern mit SMA1 notwendig. Trotz neuer Therapieoptionen mit Nusinersen und Onasemnogene Apeparvovec wird die palliative Betreuung inkl. einer suffizienten medikamentösen Atemnottherapie mit Opioiden für einige PatientInnen ein essentieller Baustein in deren Versorgung bleiben.

7 Literaturverzeichnis

- ABERNETHY, A. P., CURROW, D. C., FRITH, P., FAZEKAS, B. S., MCHUGH, A. & BUI, C. 2003. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*, 327, 523-8.
- ABERNETHY, A. P., MCDONALD, C. F., FRITH, P. A., CLARK, K., HERNDON, J. E., 2ND, MARCELLO, J., YOUNG, I. H., BULL, J., WILCOCK, A., BOOTH, S., WHEELER, J. L., TULSKY, J. A., CROCKETT, A. J. & CURROW, D. C. 2010. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 376, 784-93.
- ALLCROFT, P. 2014. Breathlessness in motor neurone disease: a review of the current strategies and gaps in the evidence. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8, 213-7.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY 1999. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 321-40.
- 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.
- BACH, J. R. 2008. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. *Paediatric Respiratory Reviews*, 9, 45-50; quiz 50; discussion 55-6.
- BARANELLO, G., DARRAS, B. T., DAY, J. W., DECONINCK, N., KLEIN, A., MASSON, R., MERCURI, E., ROSE, K., EL-KHAIRI, M., GERBER, M., GORNI, K., KHWAJA, O., KLETZL, H., SCALCO, R. S., SEABROOK, T., FONTOURA, P. & SERVAIS, L. 2021. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 384, 915-923.
- BARNES, H., MCDONALD, J., SMALLWOOD, N. & MANSER, R. 2016. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD011008.
- BENDER, H. U., RIESTER, M. B., BORASIO, G. D. & FUHRER, M. 2017. "Let's Bring Her Home First." Patient Characteristics and Place of Death in Specialized Pediatric Palliative Home Care. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- BILLARD, C., GILLET, P., SIGNORET, J. L., UICAUT, E., BERTRAND, P., FARDEAU, M., BARTHEZ-CARPENTIER, M. A. & SANTINI, J. J. 1992. Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 2, 371-8.
- BUNDESAUSSCHUSS, G. 2018. Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie - Gemeinsamer Bundesausschuss. Available at: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3585> [Accessed 27. July 2020].
- BUSH, A., FRASER, J., JARDINE, E., PATON, J., SIMONDS, A. & WALLIS, C. 2005. Respiratory management of the infant with type 1 spinal muscular atrophy. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 709-11.
- CAMPBELL, M. L. 2008a. Psychometric testing of a respiratory distress observation scale. *Journal of Palliative Medicine*, 11, 44-50.

- CAMPBELL, M. L. 2008b. Respiratory distress: a model of responses and behaviors to an asphyxial threat for patients who are unable to self-report. *Heart & Lung : the Journal of Critical Care*, 37, 54-60.
- CHANG, H. C., HUNG, W. C., CHUANG, Y. J. & JONG, Y. J. 2004. Degradation of survival motor neuron (SMN) protein is mediated via the ubiquitin/proteasome pathway. *Neurochemistry International*, 45, 1107-12.
- CHANG, T. G.-K., M 2011. Spinal Muscular Atrophy: An Update. *Fetal and Pediatric Pathology*.
- CLEMENS, K. E. & KLASCHIK, E. 2007. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33, 473-81.
- CLEMENS, K. E. & KLASCHIK, E. 2008. Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Supportive Care in Cancer*, 16, 93-9.
- CLEMENS, K. E., QUEDNAU, I. & KLASCHIK, E. 2008. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *Journal of Palliative Medicine*, 11, 204-16.
- COREY, D. R. 2017. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nature Neuroscience*, 20, 497-499.
- CRAIG, F., HENDERSON, E. M. & BLUEBOND-LANGNER, M. 2015. Management of respiratory symptoms in paediatric palliative care. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 9, 217-26.
- CRAWFORD, T., SUMNER, C., FINKEL, R., DE VIVO, D., OSKOUI, M., TIZZANO, E., ZHAO, G., PETRILLO, M., STEBBINS, C. & FARWELL, W. 2018. SMA THERAPIES II AND BIOMARKERS: P.262 Phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H) levels in infants and children with SMA: evaluation of pNF-H as a potential biomarker of SMA disease activity. *Neuromuscul. Disord.*, 28, S110–S111.
- CURROW, D. C., ABERNETHY, A. P. & KO, D. N. 2014a. The active identification and management of chronic refractory breathlessness is a human right. *Thorax*, 69, 393-4.
- CURROW, D. C., EKSTROM, M. & ABERNETHY, A. P. 2014b. Opioids for chronic refractory breathlessness: right patient, right route? *Drugs*, 74, 1-6.
- CURROW, D. C., MCDONALD, C., OATEN, S., KENNY, B., ALLCROFT, P., FRITH, P., BRIFFA, M., JOHNSON, M. J. & ABERNETHY, A. P. 2011. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 42, 388-99.
- DARRAS, B., FINKEL, R., MERCURI, E., SUMNER, C., OSKOUI, M., TIZZANO, E., RYAN, M., ZHAO, G., PETRILLO, M., STEBBINS, C. & FARWELL, W. 2018. NEW GENES, FUNCTIONS AND BIOMARKERS: O.5 Association of phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H) with nusinersen treatment of SMA: analyses from the ENDEAR and CHERISH studies. *Neuromuscul. Disord.*, 28, S31.
- DAY, J. W., FINKEL, R. S., CHIRIBOGA, C. A., CONNOLLY, A. M., CRAWFORD, T. O., DARRAS, B. T., IANNACCONI, S. T., KUNTZ, N. L., PEÑA, L. D. M., SHIEH, P. B., SMITH, E. C., KWON, J. M., ZAIDMAN, C. M., SCHULTZ, M., FELTNER, D. E., TAUSCHER-WISNIEWSKI, S., OUYANG, H., CHAND, D. H., SPROULE, D. M., MACEK, T. A. & MENDELL, J. R. 2021. Onasemnogene ABEPRVVEC gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 20, 284-293.

- DE VIVO, D. C., BERTINI, E., SWOBODA, K. J., HWU, W. L., CRAWFORD, T. O., FINKEL, R. S., KIRSCHNER, J., KUNTZ, N. L., PARSONS, J. A., RYAN, M. M., BUTTERFIELD, R. J., TOPALOGLU, H., BEN-OMRAN, T., SANSONE, V. A., JONG, Y. J., SHU, F., STAROPOLI, J. F., KERR, D., SANDROCK, A. W., STEBBINS, C., PETRILLO, M., BRALEY, G., JOHNSON, K., FOSTER, R., GHEUENS, S., BHAN, I., REYNA, S. P., FRADETTE, S. & FARWELL, W. 2019. 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*, 29, 842-856.
- DELLON, E. P., SHORES, M. D., NELSON, K. I., WOLFE, J., NOAH, T. L. & HANSON, L. C. 2010. Family caregiver perspectives on symptoms and treatments for patients dying from complications of cystic fibrosis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 40, 829-37.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUSKELKRANKE E.V. 2019. Atemstörungen. Available at: <https://www.dgm.org/muskelkrankheiten/als/atmung-beatmung/atemstoerungen> [Accessed 27. July 2020].
- DI PEDE, C., AGOSTO, C., DE TOMMASI, V., DE GREGORIO, A. & BENINI, F. 2017. Symptom management and psychological support for families are the cornerstones of end-of-life care for children with spinal muscular atrophy type 1. *Acta Paediatrica*.
- DOWNING, J., JASSAL, S. S., MATHEWS, L., BRITS, H. & FRIEDRICHSDORF, S. J. 2015. Pediatric pain management in palliative care. *Pain Management*, 5, 23-35.
- EKSTROM, M., BAJWAH, S., BLAND, J. M., CURROW, D. C., HUSSAIN, J. & JOHNSON, M. J. 2017. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax*.
- EKSTROM, M. P., BORNEFALK-HERMANSSON, A., ABERNETHY, A. P. & CURROW, D. C. 2014. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ*, 348, g445.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2018a. Spinraza. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza> [Accessed 27. July 2020].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2018b. Spinraza - European Public Assessment Report. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf [Accessed 15. May 2020].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2020. Zolgensma. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma-authorisation-details-section> [Accessed 30. June 2020].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2021a. Evrysdi. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi> [Accessed 12. September 2021].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2021b. Evrysdi, INN-risdiplam. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 12. September 2021].
- FALZONE, Y. M., DOMI, T., AGOSTA, F., POZZI, L., SCHITO, P., FAZIO, R., DEL CARRO, U., BARBIERI, A., COMOLA, M., LEOCANI, L., COMI, G., CARRERA, P., FILIPPI, M., QUATTRINI, A. & RIVA, N. 2020. Serum phosphorylated neurofilament heavy-chain levels reflect phenotypic heterogeneity and are an independent predictor of survival in motor neuron disease. *J. Neurol.*, 267, 2272–2280.
- FELDKOTTER, M., SCHWARZER, V., WIRTH, R., WIENKER, T. F. & WIRTH, B. 2002. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR:

- fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American Journal of Human Genetics*, 70, 358-68.
- FICKER, J. H. & BRUCKL, W. M. 2019. [Refractory Dyspnea in Advanced COPD: Palliative Treatment with Opioids]. *Pneumologie*, 73, 430-438.
- FINKEL, R., BERTINI, E., MUNTONI, F. & MERCURI, E. 2015. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 25, 593-602.
- FINKEL, R. S., MERCURI, E., DARRAS, B. T., CONNOLLY, A. M., KUNTZ, N. L., KIRSCHNER, J., CHIRIBOGA, C. A., SAITO, K., SERVAIS, L., TIZZANO, E., TOPALOGU, H., TULINIUS, M., MONTES, J., GLANZMAN, A. M., BISHOP, K., ZHONG, Z. J., GHEUENS, S., BENNETT, C. F., SCHNEIDER, E., FARWELL, W. & DE VIVO, D. C. 2017. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377, 1723-1732.
- FINKEL, R. S., MERCURI, E., MEYER, O. H., SIMONDS, A. K., SCHROTH, M. K., GRAHAM, R. J., KIRSCHNER, J., IANNACONE, S. T., CRAWFORD, T. O., WOODS, S., MUNTONI, F., WIRTH, B., MONTES, J., MAIN, M., MAZZONE, E. S., VITALE, M., SNYDER, B., QUIJANO-ROY, S., BERTINI, E., DAVIS, R. H., QIAN, Y. & SEJERSEN, T. 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*, 28, 197-207.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION 2020a. ZOLGENSMA - Approval Letter. Available at: <https://www.fda.gov/media/126130/download> [Accessed 14. May 2020].
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION 2020b. ZOLGENSMA - Package Insert. Available at: <https://www.fda.gov/media/126109/download> [Accessed 15. May 2020].
- FRIEDRICHSDORF, S. J. 2019. From Tramadol to Methadone: Opioids in the Treatment of Pain and Dyspnea in Pediatric Palliative Care. *The Clinical Journal of Pain*, 35, 501-508.
- GARCIA-SALIDO, A., DE PASO-MORA, M. G., MONLEON-LUQUE, M. & MARTINO-ALBA, R. 2015. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: What do they need? *Palliative and Supportive Care*, 13, 313-7.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2021a. Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. Available at: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4617/2020-12-17_Kinder-RL_SMA_BAnz.pdf [Accessed 12. September 2021].
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2021b. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (Spinale Muskelatrophie). Available at: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5065/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplam_D-663_BAnz.pdf [Accessed 24. Februar 2022].
- GRAY, K., ISAACS, D., KILHAM, H. A. & TOBIN, B. 2013. Spinal muscular atrophy type I: do the benefits of ventilation compensate for its burdens? *J Paediatr Child Health*, 49, 807-12.
- GROHMANN, K., SCHUELKE, M., DIERS, A., HOFFMANN, K., LUCKE, B., ADAMS, C., BERTINI, E., LEONHARDT-HORTI, H., MUNTONI, F., OUVRIER, R., PFEUFER, A., ROSSI, R., VAN MALDERGEM, L., WILMSHURST, J. M., WIENKER, T. F., SENDTNER, M., RUDNIK-SCHONEBORN, S., ZERRES, K. & HUBNER, C. 2001. Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nature Genetics*, 29, 75-7.

- GYSELS, M. H. & HIGGINSON, I. J. 2009. Caring for a person in advanced illness and suffering from breathlessness at home: threats and resources. *Palliative and Supportive Care*, 7, 153-62.
- HADJIPHILIPPOU, S., ODOGWU, S. E. & DAND, P. 2014. Doctors' attitudes towards prescribing opioids for refractory dyspnoea: a single-centred study. *BMJ Supportive and Palliative Care*, 4, 190-192.
- HAHNEN, E., FORKERT, R., MARKE, C., RUDNIK-SCHONEBORN, S., SCHONLING, J., ZERRES, K. & WIRTH, B. 1995. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals. *Human Molecular Genetics*, 4, 1927-33.
- HARDY, J., RANDALL, C., PINKERTON, E., FLATLEY, C., GIBBONS, K. & ALLAN, S. 2016. A randomised, double-blind controlled trial of intranasal midazolam for the palliation of dyspnoea in patients with life-limiting disease. *Supportive Care in Cancer*, 24, 3069-76.
- HARLOS, M. S., STENEKES, S., LAMBERT, D., HOHL, C. & CHOCHINOV, H. M. 2013. Intranasal fentanyl in the palliative care of newborns and infants. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46, 265-74.
- HAUKE, J., RIESSLAND, M., LUNKE, S., EYUPOGLU, I. Y., BLUMCKE, I., EL-OSTA, A., WIRTH, B. & HAHNEN, E. 2009. 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*, 18, 304-17.
- HILL, S. R. 2012. Cost-effectiveness analysis for clinicians. *BMC Medicine*, 10, 10.
- HO, C. & STRAATMAN, L. 2013. A review of pediatric palliative care service utilization in children with a progressive neuromuscular disease who died on a palliative care program. *Journal of Child Neurology*, 28, 40-4.
- HOFMANN, Y., LORSON, C. L., STAMM, S., ANDROPHY, E. J. & WIRTH, B. 2000. Htra2-beta 1 stimulates an exonic splicing enhancer and can restore full-length SMN expression to survival motor neuron 2 (SMN2). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 9618-23.
- HOY, S. M. 2019. Onasemnogene Apeparovvec: First Global Approval. *Drugs*, 79, 1255-1262.
- HUA, Y., SAHASHI, K., RIGO, F., HUNG, G., HOREV, G., BENNETT, C. F. & KRAINER, A. R. 2011. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature*, 478, 123.
- INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2017. Nusinersen (Spinale Muskelatrophie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Available at: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g17-05-nusinersen-spinale-muskelatrophie-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-10-sgb-v.7922.html> [Accessed 2. Jul. 2020].
- INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2021. *Risdiplam (spinale Muskelatrophie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [Online]. Available at: https://www.iqwig.de/download/a21-50_risdiplam_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [Accessed 24. Februar 2022] [Accessed].

- INSTITUTE FOR CLINICAL AND ECONOMIC REVIEW 2020. SMA: Final Evidence Report. Available at: <https://icer-review.org/material/sma-final-evidence-report> [Accessed 1. Jul. 2020].
- IOOS, C., LECLAIR-RICHARD, D., MRAD, S., BAROIS, A. & ESTOURNET-MATHIAUD, B. 2004. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest*, 126, 831-7.
- JANSSEN, D. J., DE HOSSON, S. M., BIJ DE VAATE, E., MOOREN, K. J. & BAAS, A. A. 2015. Attitudes toward opioids for refractory dyspnea in COPD among Dutch chest physicians. *Chronic Respiratory Distress*, 12, 85-92.
- JEDRZEJOWSKA, M., BORKOWSKA, J., ZIMOWSKI, J., KOSTERA-PRUSZCZYK, A., MILEWSKI, M., JUREK, M., SIELSKA, D., KOSTYK, E., NYKA, W., ZAREMBA, J. & HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I. 2008. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *European Journal of Human Genetics*, 16, 930-4.
- JENNINGS, A. L., DAVIES, A. N., HIGGINS, J. P., GIBBS, J. S. & BROADLEY, K. E. 2002. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*, 57, 939-44.
- KHAN, F. I., REDDY, R. C. & BAPTIST, A. P. 2009. Pediatric Dyspnea Scale for use in hospitalized patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123, 660-4.
- KINDERPALLIATIVZENTRUM MÜNCHEN 2020. Die spezialisierte ambulante pädiatrische Palliativversorgung (SAPPV). Available at: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderpalliativzentrum/de/kinderpalliativzentrum-muenchen/arbeit/sappv/index.html> [Accessed 18. May 2020].
- KIRSCHNER, J., BERNERT, G., V. DER HAGEN, M., HAHN, A., JOHANNSEN, J., KLEIN, A., MÜLLER-FELBER, W., ZIEGLER, A. & SCHARA, U. 2020. Zur Gentherapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*.
- LANDS, L. C. 2017. Dyspnea in Children: What is driving it and how to approach it. *Paediatr. Respir. Rev.*, 24, 29–31.
- LEFEBVRE, S., BURGLIN, L., REBOULLET, S., CLERMONT, O., BURLET, P., VIOLLET, L., BENICHO, B., CRUAUD, C., MILLASSEAU, P., ZEVIANI, M. & ET AL. 1995. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80, 155-65.
- LORSON, C. L., HAHNEN, E., ANDROPHY, E. J. & WIRTH, B. 1999. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 6307-11.
- LUNKE, S. & EL-OSTA, A. 2009. The emerging role of epigenetic modifications and chromatin remodeling in spinal muscular atrophy. *Journal of Neurochemistry*, 109, 1557-69.
- MAHLER, D. A. 2013. Opioids for refractory dyspnea. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 7, 123-34; quiz 135.
- MAHLER, D. A., SELECKY, P. A., HARROD, C. G., BENDITT, J. O., CARRIERI-KOHLMAN, V., CURTIS, J. R., MANNING, H. L., MULARSKI, R. A., VARKEY, B., CAMPBELL, M., CARTER, E. R., CHIONG, J. R., ELY, E. W., HANSEN-FLASCHEN, J., O'DONNELL, D. E. & WALLER, A. 2010. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest*, 137, 674-91.

- MAILMAN, M. D., HEINZ, J. W., PAPP, A. C., SNYDER, P. J., SEDRA, M. S., WIRTH, B., BURGHESE, A. H. & PRIOR, T. W. 2002. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genetics in Medicine*, 4, 20-6.
- MAZZOCATO, C., BUCLIN, T. & RAPIN, C. H. 1999. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. *Annals of Oncology*, 10, 1511-4.
- MCGRATH, P. J., PIANOSI, P. T., UNRUH, A. M. & BUCKLEY, C. P. 2005. Dalhousie dyspnea scales: construct and content validity of pictorial scales for measuring dyspnea. *BMC Pediatrics*, 5, 33.
- MELCHING, H. 2019. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Available at: <https://www.dgpalliativmedizin.de/allgemein/s3-leitlinie.htm> [Accessed 27. July 2020].
- MERCURI, E., BERTINI, E. & IANACCONE, S. T. 2012. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet Neurology*, 11, 443-52.
- MERCURI, E., FINKEL, R. S., MUNTONI, F., WIRTH, B., MONTES, J., MAIN, M., MAZZONE, E. S., VITALE, M., SNYDER, B., QUIJANO-ROY, S., BERTINI, E., DAVIS, R. H., MEYER, O. H., SIMONDS, A. K., SCHROTH, M. K., GRAHAM, R. J., KIRSCHNER, J., IANACCONE, S. T., CRAWFORD, T. O., WOODS, S., QIAN, Y. & SEJERSEN, T. 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, 28, 103-115.
- MERCURI, E., PERA, M. C. & BROGNA, C. 2019. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handbook of Clinical Neurology*, 162, 435-448.
- MONANI, U. R., LORSON, C. L., PARSONS, D. W., PRIOR, T. W., ANDROPHY, E. J., BURGHESE, A. H. & MCPHERSON, J. D. 1999. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Human Molecular Genetics*, 8, 1177-83.
- MUNSAT, T. L. & DAVIES, K. E. 1992. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular Disorders*, 2, 423-428.
- NAVIGANTE, A. H., CASTRO, M. A. & CERCHIETTI, L. C. 2010. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39, 820-30.
- NENNSTIEL, U. H., K.; MÜLLER-FELBER, W.; RÖSCHINGER, W. 2018. Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie. Available at: <https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/epaper/ausgaben/2018/03/flipviewerexpress.html> page 107 [Accessed 27. July 2020]: Bayerisches Ärzteblatt 3/2018.
- NEYT, M. 2018. Value-Based Pricing: Do Not Throw Away the Baby with the Bath Water. *Pharmacoeconomics*, 36, 1-3.
- NOVARTIS 2019. Presymptomatic study results (ongoing). Available at <https://www.zolgensma.com/clinical-studies/presymptomatic-study-results> [Accessed 28. July 2021].
- NOVARTIS 2020. AveXis Announces Innovative Zolgensma® Gene Therapy Access Programs for US Payers and Families. Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-announces-innovative->

- [zolgensma-gene-therapy-access-programs-us-payers-and-families](#) [Accessed 30. June 2020].
- NOVARTIS 2021. Symptomatic study results. Available at <https://www.zolgensma.com/clinical-studies/symptomatic-study-results> [Accessed 28. July 2021].
- OGINO, S., LEONARD, D. G., RENNERT, H., EWENS, W. J. & WILSON, R. B. 2002. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *American Journal of Medical Genetics*, 110, 301-7.
- OGINO, S. & WILSON, R. B. 2004. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 4, 15-29.
- OPREA, G. E., KROBER, S., MCWHORTER, M. L., ROSSOLL, W., MULLER, S., KRAWCZAK, M., BASSELL, G. J., BEATTIE, C. E. & WIRTH, B. 2008. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science*, 320, 524-7.
- OSKOUI, M., DARRAS, B. T. & DE VIVO, D. C. 2017. Chapter 1 - Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure. In: SUMNER, C. J., PAUSHKIN, S. & KO, C.-P. (eds.) *Spinal Muscular Atrophy*. Academic Press.
- OSKOUI, M., LEVY, G., GARLAND, C. J., GRAY, J. M., O'HAGEN, J., DE VIVO, D. C. & KAUFMANN, P. 2007. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, 69, 1931-6.
- PANE, M., CORATTI, G., SANSONE, V. A., MESSINA, S., BRUNO, C., CATTERUCCIA, M., SFRAMELI, M., ALBAMONTE, E., PEDEMONTE, M., D'AMICO, A., BRAVETTI, C., BERTI, B., BRIGATI, G., TACCHETTI, P., SALMIN, F., DE SANCTIS, R., LUCIBELLO, S., PIASTRA, M., GENOVESE, O., BERTINI, E., VITA, G., TIZIANO, F. D. & MERCURI, E. 2019. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol*, 86, 443-451.
- PANE, M., LAPENTA, L., ABIUSI, E., DE SANCTIS, R., LUIGETTI, M., PALERMO, C., RANALLI, D., FIORI, S., TIZIANO, F. D. & MERCURI, E. 2017. Longitudinal assessments in discordant twins with SMA. *Neuromuscular Disorders*, 27, 890-893.
- PARSHALL, M. B., SCHWARTZSTEIN, R. M., ADAMS, L., BANZETT, R. B., MANNING, H. L., BOURBEAU, J., CALVERLEY, P. M., GIFT, A. G., HARVER, A., LAREAU, S. C., MAHLER, D. A., MEEK, P. M. & O'DONNELL, D. E. 2012. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185, 435-52.
- PECHMANN, A., LANGER, T., SCHORLING, D., STEIN, S., VOGT, S., SCHARA, U., KOLBEL, H., SCHWARTZ, O., HAHN, A., GIESE, K., JOHANNSEN, J., DENECKE, J., WEISS, C., THEOPHIL, M. & KIRSCHNER, J. 2018. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *Journal of Neuromuscular Disorders*, 5, 135-143.
- PELLIZZONI, L., YONG, J. & DREYFUSS, G. 2002. Essential role for the SMN complex in the specificity of snRNP assembly. *Science*, 298, 1775-9.
- PIEPER, L., WAGER, J. & ZERNIKOW, B. 2018a. Intranasal fentanyl for respiratory distress in children and adolescents with life-limiting conditions. *BMC Palliative Care*, 17, 106.
- PIEPER, L., ZERNIKOW, B., DRAKE, R., FROSCH, M., PRINTZ, M. & WAGER, J. 2018b. Dyspnea in Children with Life-Threatening and Life-Limiting Complex Chronic Conditions. *Journal of Palliative Medicine*, 21, 552-564.

- PRIOR, T. W. 2017. Chapter 4 - Strategy for the Molecular Testing of Spinal Muscular Atrophy. *Spinal Muscular Atrophy*, 63–71.
- PRIOR, T. W., KRAINER, A. R., HUA, Y., SWOBODA, K. J., SNYDER, P. C., BRIDGEMAN, S. J., BURGHEES, A. H. & KISSEL, J. T. 2009. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *American Journal of Human Genetics*, 85, 408-13.
- PRIOR, T. W., SWOBODA, K. J., SCOTT, H. D. & HEJMANOWSKI, A. Q. 2004. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 130a, 307-10.
- QASEEM, A., SNOW, V., SHEKELLE, P., CASEY, D. E., JR., CROSS, J. T., JR., OWENS, D. K., DALLAS, P., DOLAN, N. C., FORCIEA, M. A., HALASYAMANI, L., HOPKINS, R. H., JR. & SHEKELLE, P. 2008. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 148, 141-6.
- R CORE TEAM 2020. R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R Foundation for Statistical Computing*. Retrieved from <https://www.r-project.org/>.
- RADNER, M. & HENRY, A. 2018. [Is the refusal of invasive or noninvasive ventilation in a child with spinal muscular atrophy ethically justified?]. *Wien Med Wochenschr*, 168, 189-192.
- RATNI, H., EBELING, M., BAIRD, J., BENDELS, S., BYLUND, J., CHEN, K. S., DENK, N., FENG, Z., GREEN, L., GUERARD, M., JABLONSKI, P., JACOBSEN, B., KHWAJA, O., KLETZL, H., KO, C. P., KUSTERMANN, S., MARQUET, A., METZGER, F., MUELLER, B., NARYSHKIN, N. A., PAUSHKIN, S. V., PINARD, E., POIRIER, A., REUTLINGER, M., WEETALL, M., ZELLER, A., ZHAO, X. & MUELLER, L. 2018. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*, 61, 6501-6517.
- REDDY, S. K., PARSONS, H. A., ELSAYEM, A., PALMER, J. L. & BRUERA, E. 2009. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *Journal of Palliative Medicine*, 12, 29-36.
- ROBERTS, D. F., CHAVEZ, J. & COURT, S. D. 1970. The genetic component in child mortality. *Archives of Disease in Childhood*, 45, 33-8.
- ROBINSON, W. M. 2012. Palliation of dyspnea in pediatrics. *Chronic Respiratory Disease*, 9, 251-6.
- ROCKER, G., HORTON, R., CURROW, D., GOODRIDGE, D., YOUNG, J. & BOOTH, S. 2009. Palliation of dyspnoea in advanced COPD: revisiting a role for opioids. *Thorax*, 64, 910-5.
- ROCKER, G., YOUNG, J., DONAHUE, M., FARQUHAR, M. & SIMPSON, C. 2012. Perspectives of patients, family caregivers and physicians about the use of opioids for refractory dyspnea in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Medical Association Journal*, 184, E497-504.
- ROPER, H. & QUINLIVAN, R. 2010. Implementation of "the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy" when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. *Archives of Disease in Childhood*, 95, 845-9.
- ROUX, M. 2018. A Comparative Study of Divisive and Agglomerative Hierarchical Clustering Algorithms. *J. Classification*, 35, 345–366.
- RUDNIK-SCHONEBORN, S., BERG, C., ZERRES, K., BETZLER, C., GRIMM, T., EGGERMANN, T., EGGERMANN, K., WIRTH, R., WIRTH, B. & HELLER, R. 2009. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany:

- implications for clinical trials and genetic counselling. *Clinical Genetics*, 76, 168-78.
- RUHNO, C., MCGOVERN, V. L., AVENARIUS, M. R., SNYDER, P. J., PRIOR, T. W., NERY, F. C., MUHTASEB, A., ROGGENBUCK, J. S., KISSEL, J. T., SANSONE, V. A., SIRANOSIAN, J. J., JOHNSTONE, A. J., NWE, P. H., ZHANG, R. Z., SWOBODA, K. J. & BURGHESE, A. H. M. 2019. Complete sequencing of the SMN2 gene in SMA patients detects SMN gene deletion junctions and variants in SMN2 that modify the SMA phenotype. *Human Genetics*, 138, 241-256.
- RYAN, M. M. 2008. The use of invasive ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion against. *Paediatric Respiratory Reviews*, 9, 51-4; discussion 55-6.
- RYAN, M. M., KILHAM, H., JACOB, S., TOBIN, B. & ISAACS, D. 2007. Spinal muscular atrophy type 1: is long-term mechanical ventilation ethical? *Journal of Paediatrics and Child Health*, 43, 237-42.
- SAFFARI, A., WEILER, M., HOFFMANN, G. F. & ZIEGLER, A. 2019. [Gene therapies for neuromuscular diseases]. *Nervenarzt*, 90, 809-816.
- SCHROTH, M. K. 2009. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*, 123 Suppl 4, S245-9.
- SHNEERSON, J. M. & SIMONDS, A. K. 2002. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *The European Respiratory Journal*, 20, 480-7.
- SIMON, S. T., ALTFELDER, N., ALT-EPPING, B., BAUSEWEIN, C., WEINGÄRTNER, V., VOLTZ, R., OSTGATHE, C., RADBRUCH, L., LINDENA, G. & NAUCK, F. 2016a. Charakteristika von Palliativpatienten mit Atemnot. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141, e87-e95.
- SIMON, S. T., HIGGINSON, I. J., BOOTH, S., HARDING, R. & BAUSEWEIN, C. 2010. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cd007354.
- SIMON, S. T., HIGGINSON, I. J., BOOTH, S., HARDING, R., WEINGARTNER, V. & BAUSEWEIN, C. 2016b. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, Cd007354.
- SIMON, S. T., WEINGARTNER, V., HIGGINSON, I. J., VOLTZ, R. & BAUSEWEIN, C. 2014a. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: consensus by an international Delphi survey. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47, 828-38.
- SIMON, S. T., WEINGÄRTNER, V., VOLTZ, R. & BAUSEWEIN, C. 2014b. Atemnotattacken: Übersetzung und Konsentierung der internationalen Definition im Rahmen einer Delphi-Befragung. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 139, 2127-2131.
- SITTE, T. & BAUSEWEIN, C. 2008. Intranasal fentanyl for episodic breathlessness. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36, e3-6.
- SOSSI, V., GIULI, A., VITALI, T., TIZIANO, F., MIRABELLA, M., ANTONELLI, A., NERI, G. & BRAHE, C. 2001. Premature termination mutations in exon 3 of the SMN1 gene are associated with exon skipping and a relatively mild SMA phenotype. *European Journal of Human Genetics*, 9, 113-20.
- SPIX, C. & BLETTNER, M. 2012. Screening: Part 19 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109, 385.

- SUGARMAN, E. A., NAGAN, N., ZHU, H., AKMAEV, V. R., ZHOU, Z., ROHLFS, E. M., FLYNN, K., HENDRICKSON, B. C., SCHOLL, T., SIRKO-OSADSA, D. A. & ALLITTO, B. A. 2012. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *European Journal of Human Genetics*, 20, 27-32.
- SUNSHINE, S. S., JARECKI, J., MACKENZIE, A. & CHEN, K. S. 2017. Chapter 16 - Spinal Muscular Atrophy Therapeutics Development. *Spinal Muscular Atrophy*, 263–281.
- SWOBODA, K. J., PRIOR, T. W., SCOTT, C. B., MCNAUGHT, T. P., WRIDE, M. C., REYNA, S. P. & BROMBERG, M. B. 2005. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of Neurology*, 57, 704-12.
- THORNS, A. & SYKES, N. 2000. Opioid use in last week of life and implications for end-of-life decision-making. *Lancet*, 356, 398-9.
- TIZZANO, E. F. & ZAFEIRIOU, D. 2018. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22, 944-950.
- ULLRICH, C. K. & MAYER, O. H. 2007. Assessment and management of fatigue and dyspnea in pediatric palliative care. *Pediatric Clinics of North America*, 54, 735-56, xi.
- VAIDYA, S. & BOES, S. 2018. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res*, 27, 3087-3094.
- VILL, K., KÖLBEL, H., SCHWARTZ, O., BLASCHEK, A., OLGEMÖLLER, B., HARMS, E., BURGGRAF, S., RÖSCHINGER, W., DURNER, J., GLÄSER, D., NENNSTIEL, U., WIRTH, B., SCHARA, U., JENSEN, B., BECKER, M., HOHENFELLNER, K. & MÜLLER-FELBER, W. 2019. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis*, 6, 503-515.
- VITTE, J., FASSIER, C., TIZIANO, F. D., DALARD, C., SOAVE, S., ROBLOT, N., BRAHE, C., SAUGIER-VEBER, P., BONNEFONT, J. P. & MELKI, J. 2007. Refined characterization of the expression and stability of the SMN gene products. *American Journal of Pathology*, 171, 1269-80.
- VOLLENBROICH, R., BORASIO, G. D., DUROUX, A., GRASSER, M., BRANDSTATTER, M. & FUHRER, M. 2016. Listening to parents: The role of symptom perception in pediatric palliative home care. *Palliat Support Care*, 14, 13-9.
- VON GONTARD, A., ZERRES, K., BACKES, M., LAUFERSWEILER-PLOSS, C., WENDLAND, C., MELCHERS, P., LEHMKUHL, G. & RUDNIK-SCHONEBORN, S. 2002. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 12, 130-6.
- 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.
- WEIL, J. V., MCCULLOUGH, R. E., KLINE, J. S. & SODAL, I. E. 1975. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *New England Journal of Medicine*, 292, 1103-6.
- WILLIAMS, M. T. & JOHNSTON, K. N. 2019. Multidimensional measurement of breathlessness: recent advances. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*, 13, 184–192.

- WIRTH, B. 2000. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Human Mutation*, 15, 228-37.
- WIRTH, B., BRICHTA, L., SCHRANK, B., LOCHMULLER, H., BLICK, S., BAASNER, A. & HELLER, R. 2006. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Human Genetics*, 119, 422-8.
- WIRTH, B., HERZ, M., WETTER, A., MOSKAU, S., HAHNEN, E., RUDNIK-SCHONEBORN, S., WIENKER, T. & ZERRES, K. 1999. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *American Journal of Human Genetics*, 64, 1340-56.
- WOLFE, J., FRIEBERT, S. & HILDEN, J. 2002. Caring for children with advanced cancer integrating palliative care. *Pediatric Clinics of North America*, 49, 1043-62.
- WOLFE, J., GRIER, H. E., KLAR, N., LEVIN, S. B., ELLENBOGEN, J. M., SALEM-SCHATZ, S., EMANUEL, E. J. & WEEKS, J. C. 2000. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *New England Journal of Medicine*, 342, 326-33.
- WORLD HEALTH ORGANISATION 2002. Definition of Palliative Care. Available at: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en> [Accessed 19. Aug. 2019]: World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANISATION 2012. Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee*. Geneva: World Health Organization.
- YOUNG, J., DONAHUE, M., FARQUHAR, M., SIMPSON, C. & ROCKER, G. 2012. Using opioids to treat dyspnea in advanced COPD: attitudes and experiences of family physicians and respiratory therapists. *Canadian Family Physician*, 58, e401-7.
- ZAR, J. H. 2005. Spearman Rank Correlation. *Encyclopedia of Biostatistics* (eds P. Armitage and T. Colton).
- ZERNIKOW, B. & HECHLER, T. 2008. Pain therapy in children and adolescents. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105, 511-21; quiz 521-2.
- ZIEGLER, A., WILICHOWSKI, E., SCHARA, U., HAHN, A., MULLER-FELBER, W., JOHANNSEN, J., VON DER HAGEN, M., VON MOERS, A., STOLTENBURG, C., SAFFARI, A., WALTER, M. C., HUSAIN, R. A., PECHMANN, A., KOHLER, C., HORBER, V., SCHWARTZ, O. & KIRSCHNER, J. 2020. [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]. *Nervenarzt*.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die diese Dissertation ermöglicht, und mich dabei unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Frau Professorin Monika Führer, die mir diese Dissertation an Ihrem Lehrstuhl ermöglicht, und mich mit Ihrer reichen klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung stets gut beraten hat. Ein großer Dank für all die wertvollen Kommentare und Anregungen, mit der sie diese Arbeit bereichert hat.

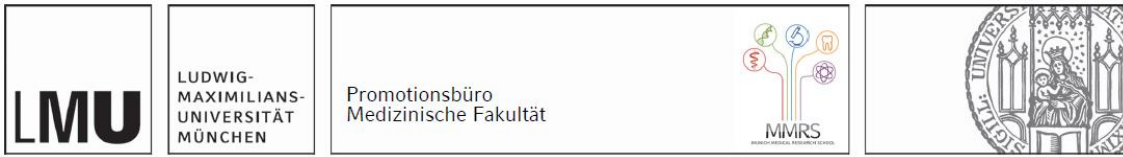
Ein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Hans-Uli Bender, der mich durch seine Vorlesung über Kinderpalliativmedizin dazu gebracht hat, in diesem Gebiet zu promovieren, und der die Daten, sowie die Möglichkeiten Ihrer Auswertung, mehrfach mit mir diskutiert hat und mir zudem einen Zugang zum wissenschaftlichen Schreiben vermittelt hat.

Danke dem gesamten Team des Kinderpalliativzentrums der Universität München und besonders den Mitgliedern der AG Forschung für spannende Vorträge und wissenschaftliche Diskussionen. An dieser Stelle auch vielen Dank an Herrn Professor Gian Domenico Borasio für hilfreiche Kommentare und seine Expertise auf diesem Gebiet. Ich bedanke mich zudem bei Frau Professorin Eva Hoster für die Beratung hinsichtlich der statistischen Modelle.

Ganz besonders möchte ich auch meinem Ehemann Christian Stetter danken für all die Geduld, die er während meiner Promotion für mich aufgebracht hat, für sein Interesse an dieser Arbeit, für seine Anregungen, seine Unterstützung, und nicht zuletzt für seine hervorragenden statistischen Kenntnisse.

Dank gilt auch meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht, und mich stets unterstützt haben. Und nicht zuletzt danke ich meiner Großmutter Jacqueline Noller, die mich durch ihre Beharrlichkeit auch nach Antreten meines Berufes immer wieder zum Schreiben animiert hat.

9 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Chadid-Stetter, Amira

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Medikamentöse Atemnottherapie von Kindern mit schwerer Spinaler Muskelatrophie
Typ 1**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Zürich, 24.11.2022

Ort, Datum

Amira Chadid-Stetter

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand