

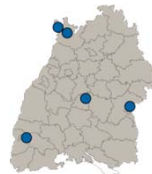


UniversitätsKlinikum Heidelberg

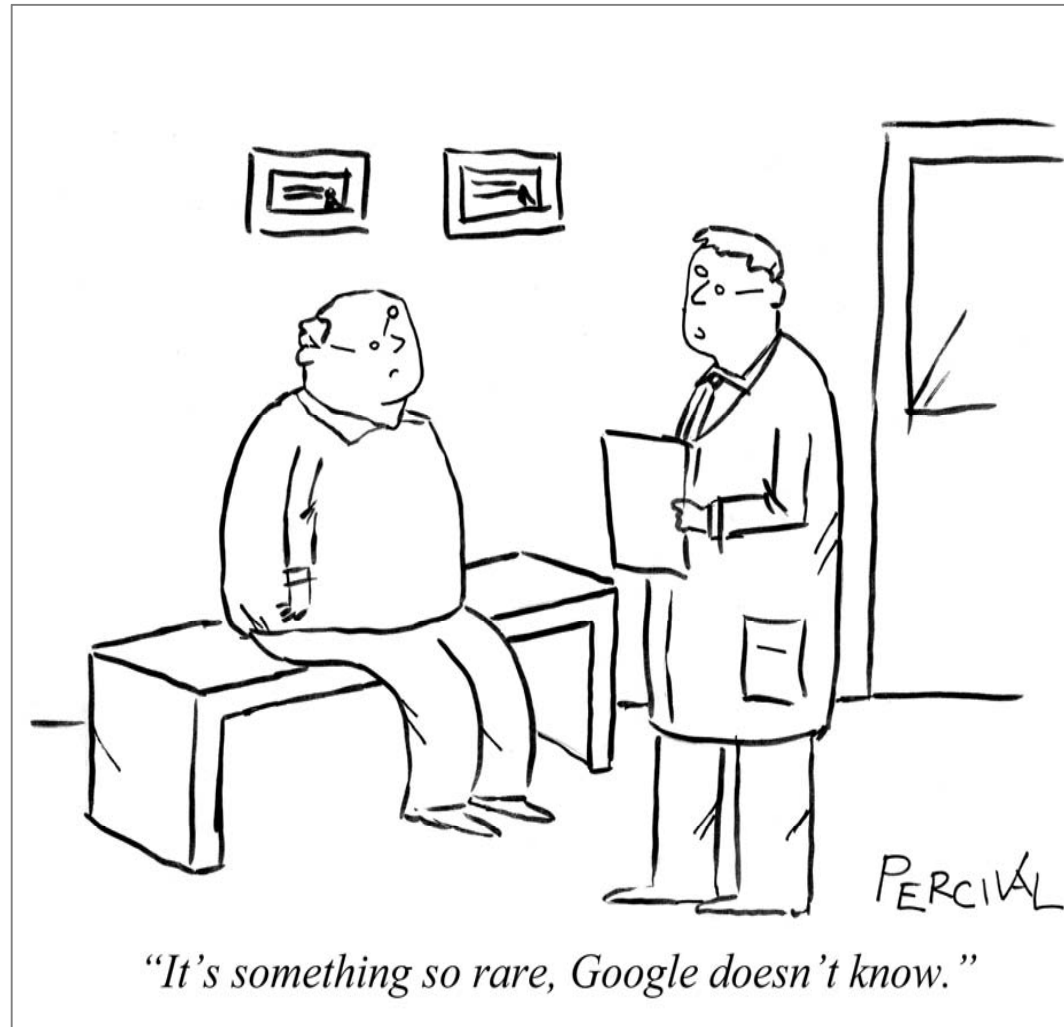
Seltene Erkrankungen. Gentherapien und personalisierte Medizin

Georg F. Hoffmann

Kinder- und Jugendmedizin - Universitätsklinikum Heidelberg



per Definition
bis 1 : 2.000



Seltene Erkrankungen (seltener als 1:2000)

- **80% dieser seltenen Erkrankungen haben eine genetische Ursache und sind bei der Geburt oder im frühen Kindesalter symptomatisch.**
- **30% der betroffenen Kinder sterben in den ersten 5 Lebensjahren**
- **Die Ursache ist in den vielen Fällen (noch) unbekannt**
- **Häufige Erkrankungen teilen sich zunehmend in zahlreiche seltene Erkrankungen auf**
- **Der rasante Fortschritt der Technologie ermöglicht eine Vernetzung sowie zunehmend die genetischen Grundlagen der Erkrankungen zu erkennen und die Pathophysiologie zu entschlüsseln → spezifische Therapien**

.... und SE-Patienten sind schon jetzt häufig

Ca. 9.000 Seltene Erkrankungen sind beschrieben.

Davon treten 8.000 sehr selten auf (< 1:100.000)

Betroffen sind dadurch 6% der Bevölkerung (vgl. mit

Volkskrankheiten wie Diabetes oder Asthma), das sind

- **1/2 Mio. in Baden-Württemberg**
- **4-5 Mio. in Deutschland, davon 1 Mio. Kinder**
- **30 Mio. in der EU**

Seltene Erkrankungen:

Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie:

Doktorarbeit Dr. med. Annemarie Bösch

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 21, Number 2, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2017.0020

Life-Limiting Conditions at a University Pediatric Tertiary Care Center: A Cross-Sectional Study

Annemarie Bösch,¹ Julia Wager, PhD,² Boris Zernikow, MD, PhD,² Ralf Thalemann, PhD,³
Heidi Frenzel,⁴ Heiko Krude, MD,⁵ and Tobias Reindl, MD¹

Abstract

Background: The increasing individualized approach and a their prevalence in a pediatric **Objective:** This study aimed to threatening diseases with fea premature death as opposed to characteristics, clinical featur **Design/Setting/Subjects:** A c care center through standardiz as those with acute, chronic, **Results:** The comparisons of inpatients suffer from life-thr They experienced a high burd medications and nursing care. **Conclusion:** A substantial prc rare diseases, indicating a hig substantial need to implement and terminal conditions.

Keywords: chronic disease; e

Introduction

IN RECENT DECADES, the previ diseases (CDs) in childhood h

Similarly, the number of children and adolescents (hereafter "children") with life-threatening diseases (LTDs) and life-limiting diseases (LLDs) has also risen.³ This increase has been attributed more to the higher survival rates of patients with LTD/LLD than to a rising incidence of LTD/LLD.³ The

from congenital, oncological, or neurological disorders.^{5,6} The proportion of rare diseases, defined as those not affecting more than five per 10,000, is high within this group.⁷ The clinical conditions of children with LTD/LLD are complex.^{6,8} They lead to regular hospitalizations and require an individualized

¹Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum, Clinic for Paediatrics, Department of Oncology/Haematology, Berlin, Germany.

²Paediatric Palliative Care Centre, Children's and Adolescent's Hospital, Datteln, and Department of Children's Pain Therapy and Paediatric Palliative Care, Witten/Herdecke University, Faculty of Health, School of Medicine, Germany.

³Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum, Clinic for Paediatrics, Center for Chronically Sick Children, Berlin, Germany.

⁴HealthTwist and Franz-Volhard Clinic, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany.

⁵Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum, Institute of Experimental Pediatric Endocrinology, Berlin, Germany.

Accepted January 13, 2017.

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF THE TOTAL SAMPLE AND EACH SUBGROUP

Parameter, n (%)	Total sample N=208	AD/CD n=110 (53)	LTD/LLD n=98 (47)	p*
Sex (female)	109 (52)	60 (55)	49 (50)	0.578
Age in months, MDN; IQR	42; 3–152	19; 1–148	90; 8–160	<0.05
Hospital stay in days, MDN; IQR	12; 5–61	8; 4–53	20; 7–68	0.066
Admission ^a elective	114 (55)	60 (55)	54 (55)	1.00
Emergency	93 (45)	49 (45)	44 (45)	
Number of secondary diagnoses, MDN; IQR	7; 3–12	4; 2–9	8; 5–16	<0.001
Rare disease	125 (60)	45 (41)	80 (82)	<0.001
ICD-10 directory listed	82 (82)	11 (10)	71 (72)	<0.001

*Statistics: Fisher's exact test for categorical data or Kruskal test for quantitative data.

^an=1 missing.

ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision; IQR, interquartile range; MDN, median.

**60% aller stationär schwerkranker
Kinder haben eine SE**

Ist-Zustand In Deutschland:

25 selbst ernannte „Zentren für seltene Erkrankungen“

Im SE Atlas:

39 übergeordnete
Einrichtungen

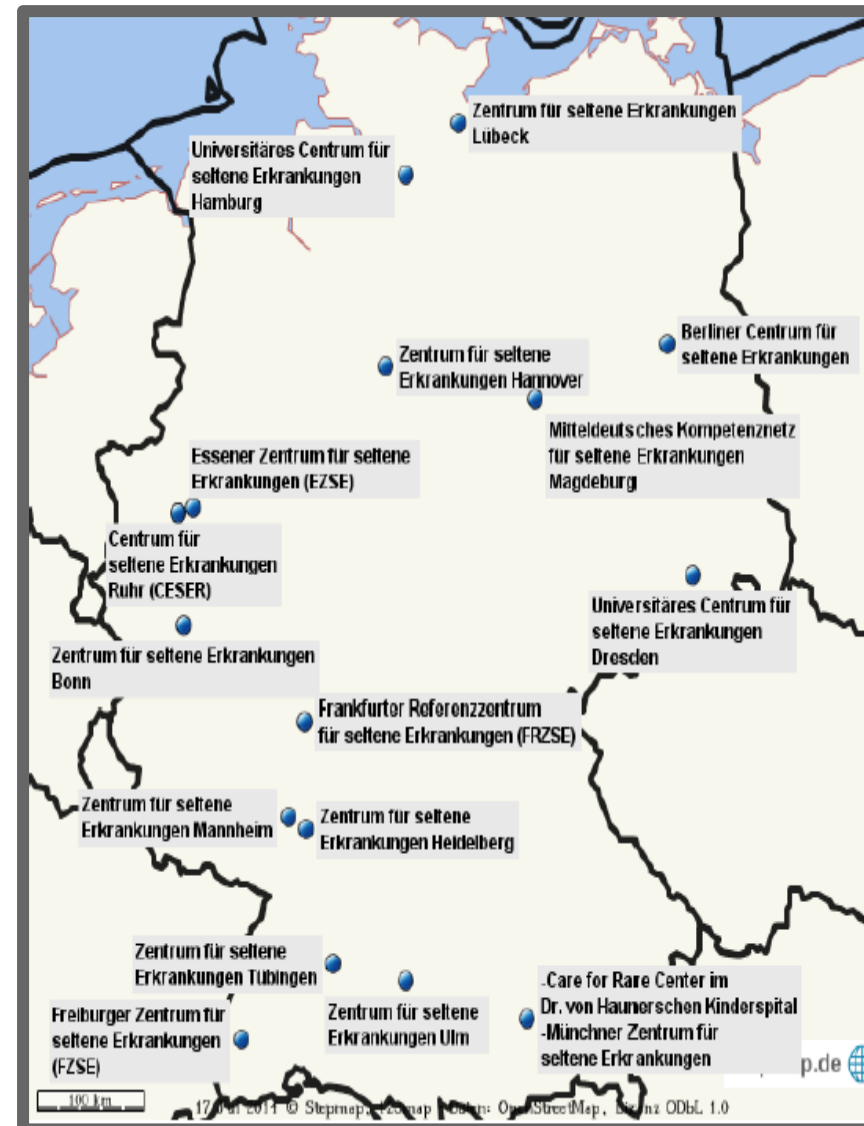
und

178 Versorgungszentren

Qualitätssicherung?

Zuverlässige

Patienteninformation?



Struktur des ZSE Heidelberg



Ansprechpartner
Lotsenfunktion

Öffentlichkeitsarbeit
Koordination

Patientenregister
Biobank

TRANSLATE-NAMSE
Fortbildungen

Angeborene
Stoffwechselerkrankungen

Syndromale
Entwicklungsstörungen

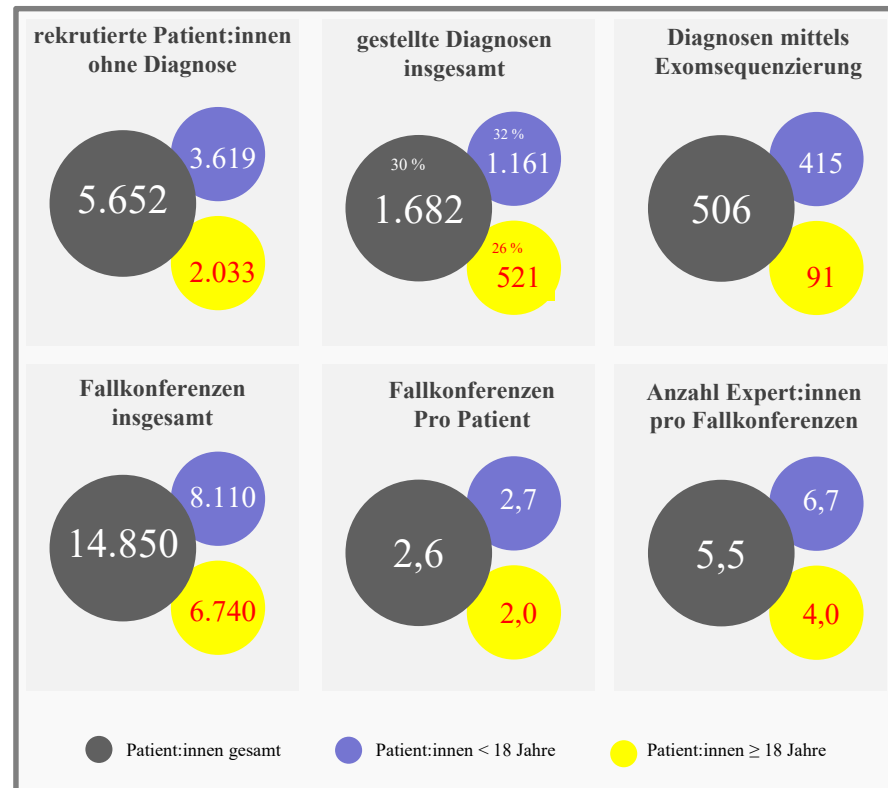
Amyloidose
Autoinflammatorische Erkrankungen
Blutkrankheiten, seltene
Echinokokkose und seltene Tropenerkrankungen
Endokrinopathien, angeborene
Herzerkrankungen, seltene
Kranio-orofaziale Erkrankungen, seltene
Lungenerkrankungen, seltene
Mukoviszidose
Neurologische Erkrankungen, seltene
Nierenerkrankungen, angeborene
Orthopädische Erkrankungen, seltene
Chronischer Singultus
Tumorerkrankungen, seltene

Interdisziplinäre Versorgung und Forschung

Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen Innovationsfondsprojekt: Translate-NAMSE (Dezember 2017 – März 2020)



**PLUS:
ACHSE, AOK, BARMER
9 ZENTREN FÜR SE**



Innovationsfond Projekt

Leistungskomplex 1

Verbindliche Koordination der Versorgung und Strukturierung des Diagnostikprozesses **von Patienten mit unklarer Diagnose** durch Lotsen und ärztliche Koordinatoren an den beteiligten Standorten **inkl. Fallkonferenzen**

Leistungskomplex 3

Verbesserung der **Versorgung von Patienten mit definierten Indikatorerkrankungen** in Kompetenzbereichen (entsprechend NAMSE Level B) durch sektorenübergreifende standardisierte Patientenpfade

Leistungskomplex 2

Koordination und Strukturierung der **Diagnostik bei Patienten mit unklarer Diagnose** unter Einbeziehung **standortübergreifender (und internationaler) Expertenpanels des Konsortiums**

Leistungskomplex 4

Strukturierte Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin

Strukturen und Erfahrungen des ZSE Heidelberg

Leistungskomplex 1

Verbindliche Koordination der Versorgung und Strukturierung des Diagnostikprozesses von Patienten mit **unklarer Diagnose** durch Lokale ärztliche Koordinatoren an den beteiligten Standorten inkl. **Fallkonferenzen**

Erwartetes Outcome

- Effektivere und raschere Diagnosestellung
- Reduktion der Häufigkeit von Fehldiagnosen sowie inadäquaten und verspäteten Therapien
- Erhöhung der Patientenzufriedenheit und bessere Adhärenz
- Reduktion der Schnittstellenproblematik zu den Primärversorgern und Pädiatrie und Erwachsenenmedizin

Leistungskomplex 3

Koordinierte Versorgung von Patienten mit **definierten Erkrankungen** in verschiedenen Bereichen (entsprechend den Leitlinien (z.B.) durch standardisierte und reifende standardisierte

Leistungskomplex 2

Koordination und Strukturierung der Diagnostik bei Patienten mit **unklarer Diagnose** unter Einbeziehung von **standortübergreifender (und internationaler) Expertenpanels** und **Konsortiums**

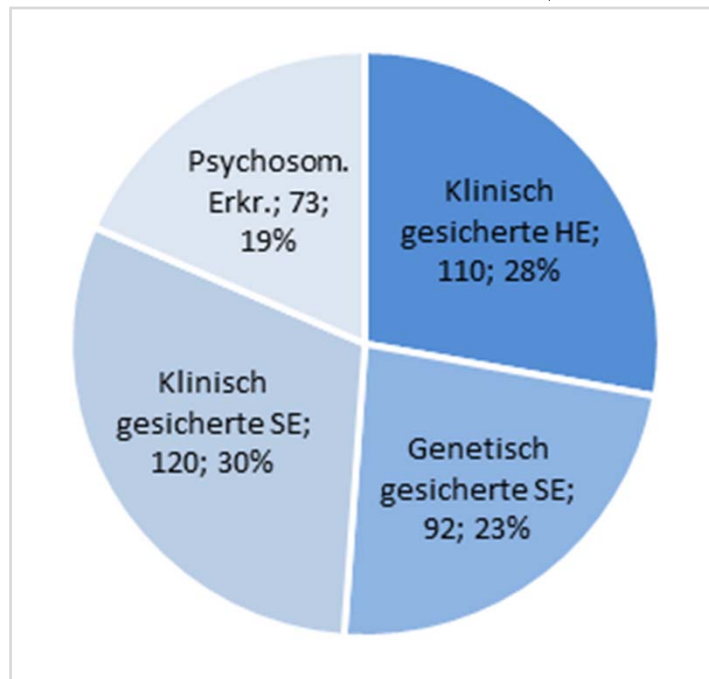
Leistungskomplex 4

Koordinierte **Transition** von der Pädiatrie zur **Erwachsenenmedizin**

LK 1/2

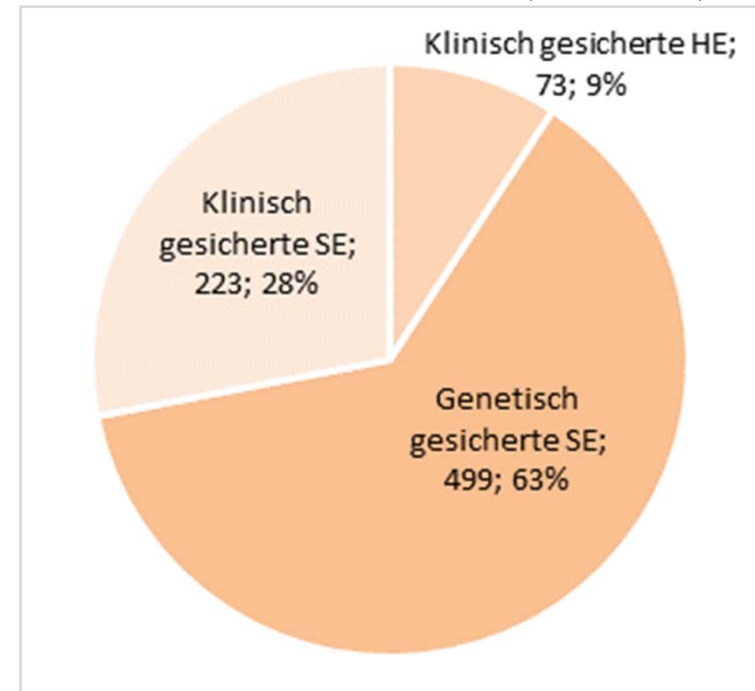
4776 Patienten mit bisher unklarer Diagnose

Diagnosestellung bei 395 von
1786 Erwachsenen (22,3%)

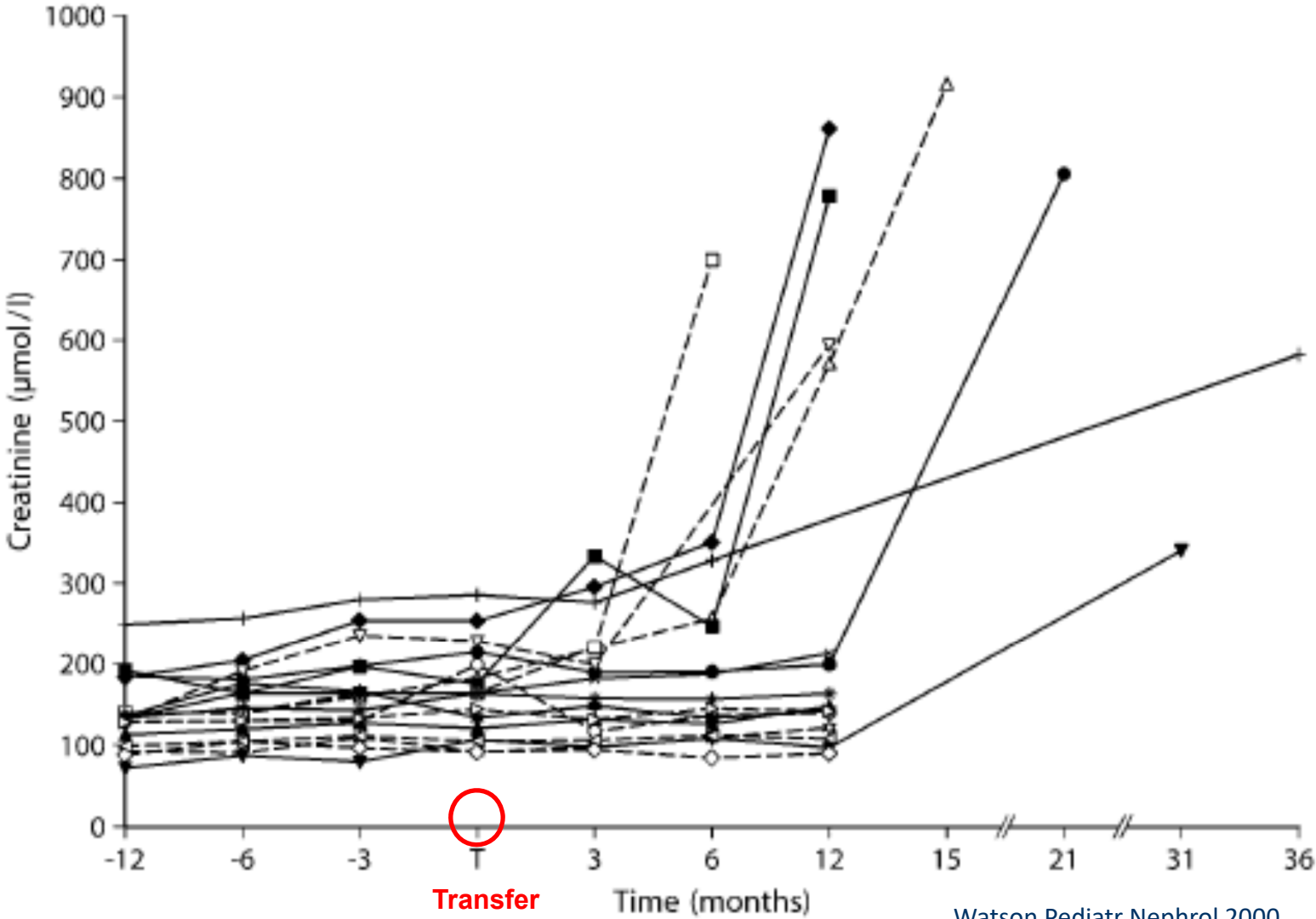


Bei Erwachsenen zwingend
Psychosomatiker erforderlich

Diagnosestellung bei 795 von
3008 Kindern (26,4%)



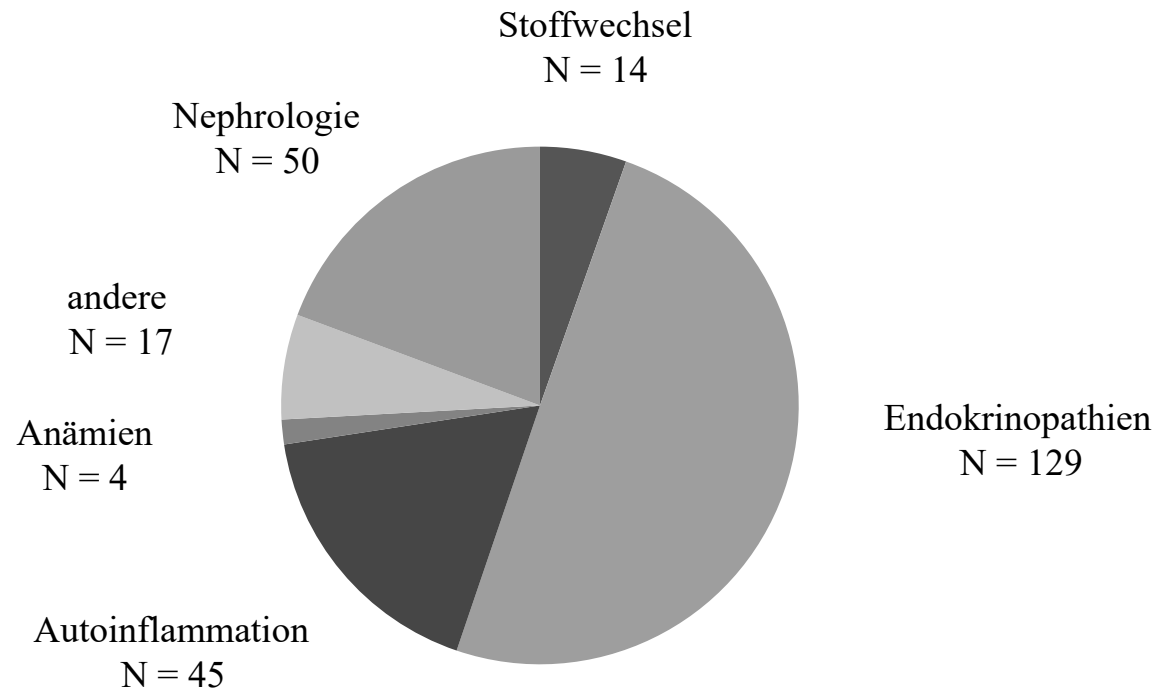
Bei Kindern zwingend
Genetiker erforderlich



LK 4 Transition

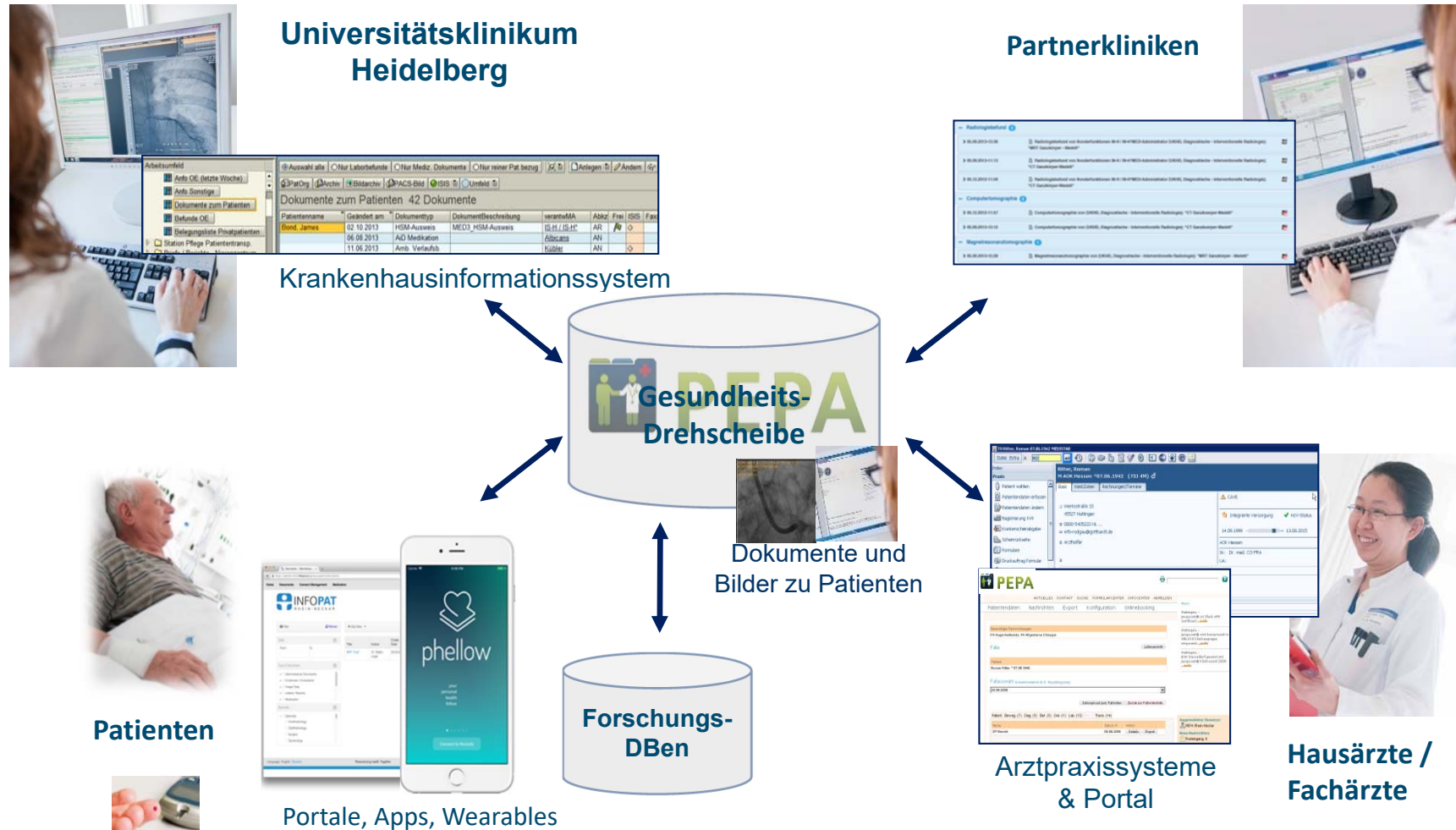
Anzahl der Transitionspatienten pro Indikatorerkrankung (N=259)
Heidelberg

Immundefekte
N = 0



PEPA

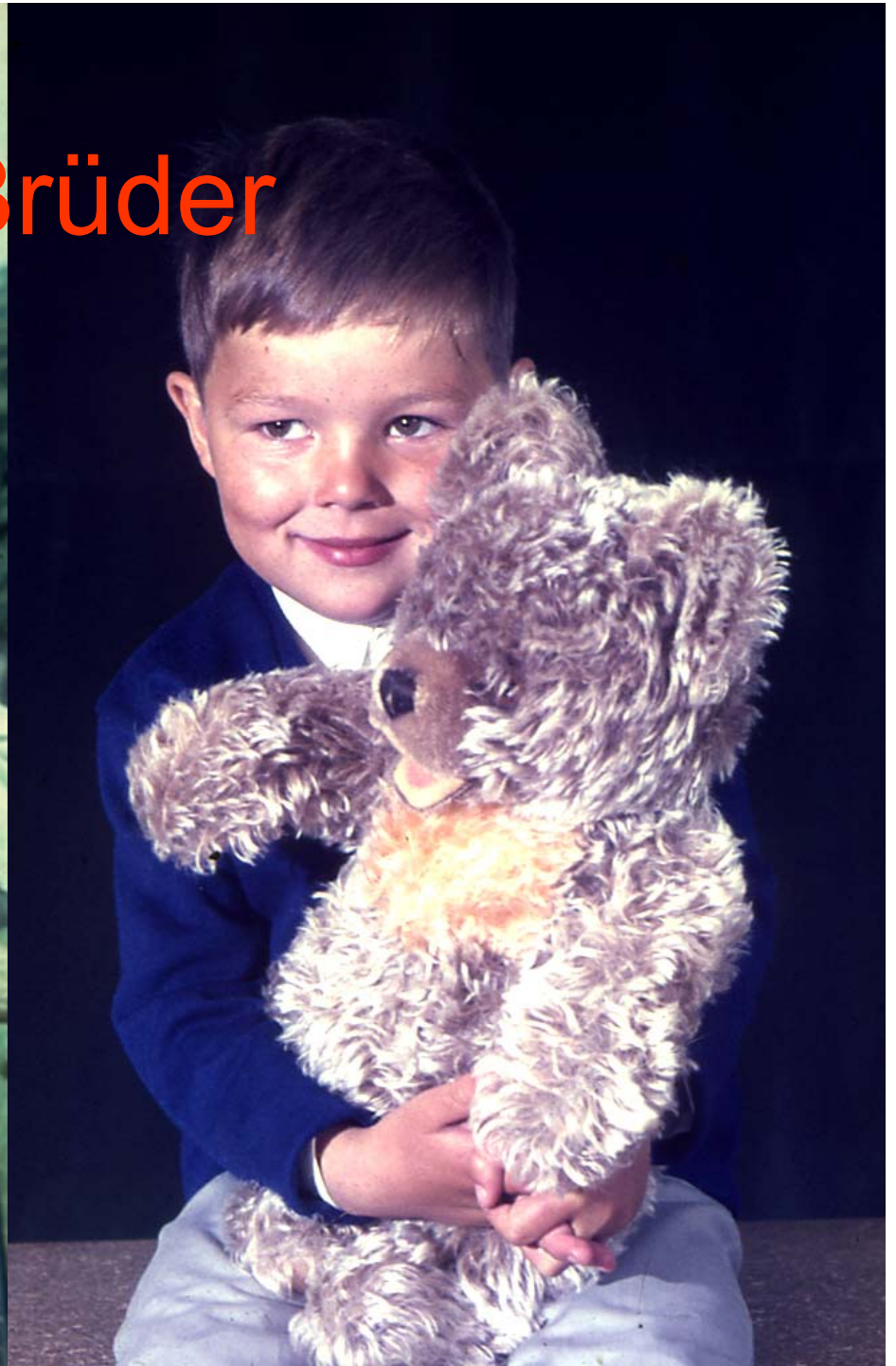
Persönliche einrichtungübergreifende Gesundheits- und Patientenakte



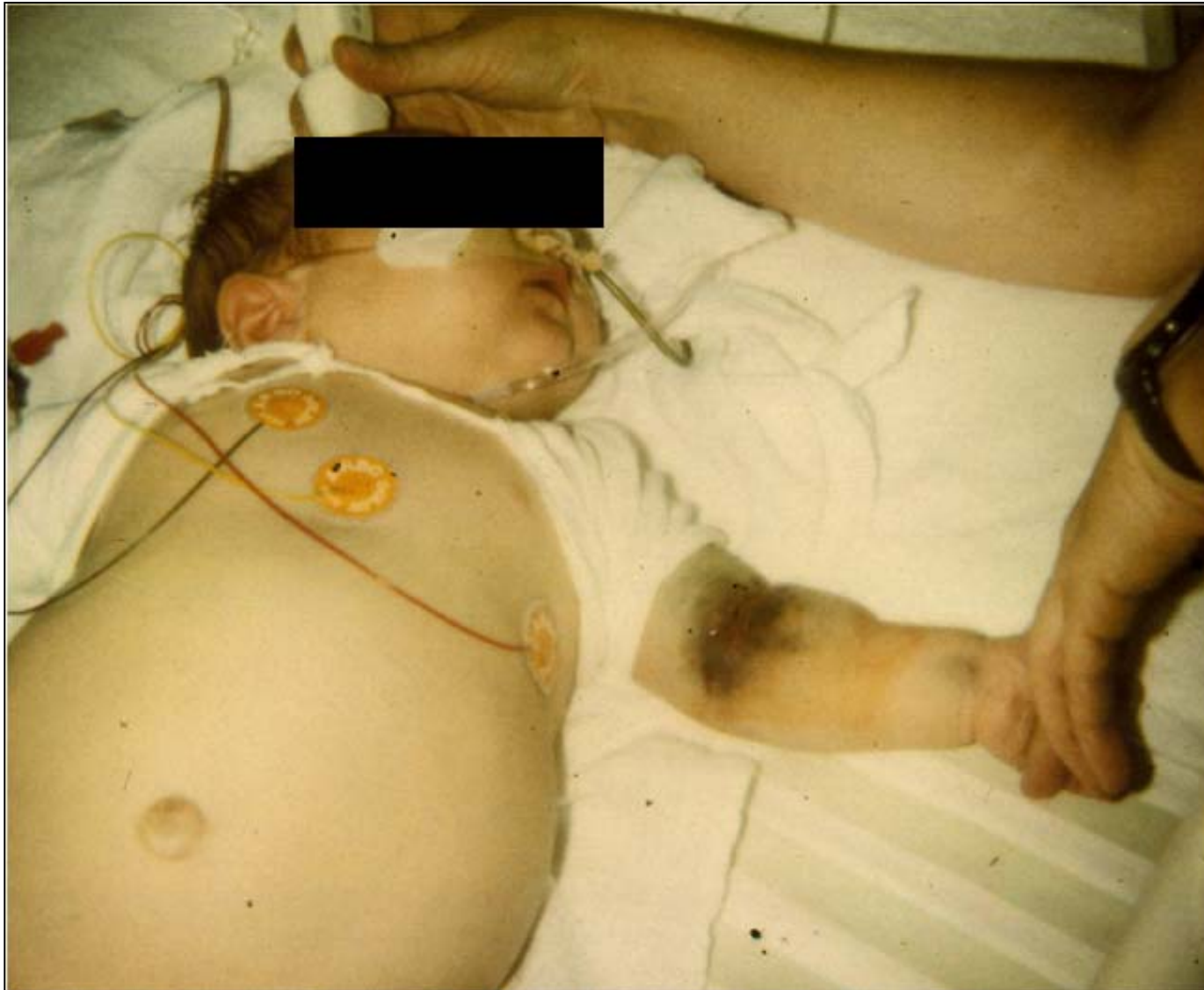
Angeborene Stoffwechselerkrankungen - Paradigma für seltene Erkrankungen

- Mehr als 1300 genetisch bedingte Störungen
des Intermediärstoffwechsels
- Diese erfüllen sämtlichst alle Kriterien der
seltenen Erkrankungen

Zwei Brüder



**Neonatale Form der Tyrosinämie Typ 1 mit schwerer
Gerinnungsstörung und porphyrieähnlicher,
abdomineller Symptomatik** *(Bild: Prof. Dr. med. E. Mönch - Charité Berlin)*



Tyrosinämie Typ I

Behandlungs-/ergebnisse bis 1991

Bis 1991

Leberversagen, Leberzirrhose,
hepatozelluläres Karzinom
Tubulopathie, Hypoglykämie
Porphyrieähnliche Krisen

Diätetische Beschränkung:

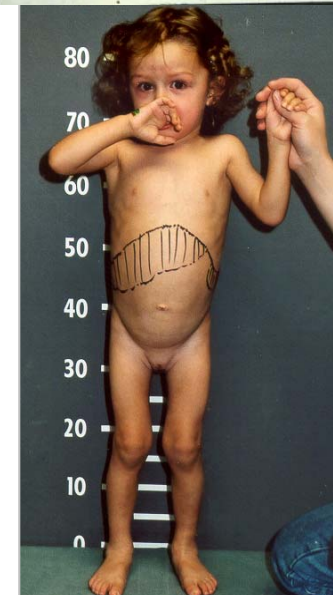
Tyr/Phe reduziert

Behandlung der Rachitis

Lebertransplantation

Folgen:

Hohe Sterblichkeit



Myrtle Plants (Myrtaceae)

The family of myrtle plants belong to the order of myrtaceae, comprising approx. 150 genus and approx. 3,500 species. These evergreen lignum plants (tree or bush form) grow mainly in tropical and sub-tropical regions and over half of them are indigenous to the Australian continent. The ethereal oil contained in *Leptospermum scoparium* is a natural β -triketone herbicide. It triggers the development of so-called HPPD herbicides such as, for example, NTBC/Orfadin (HPPD = *p*-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase). Nearby plants are stunted and bleached; this is the ‚triketone effect‘.



Leptospermum scoparium



Behandlung mit NTBC


↓ Succinylaceton : sofort

Vermeidung Porphyrurie-ähnlicher Symptome: sofort

Verbesserte Nierenfunktion: innerhalb von Wochen

↓ α -Fetoprotein: innerhalb von 3 – 6 Monaten

Verbesserte Leberfunktion: innerhalb von Monaten

Rezeptierbare Packungen (1)	
	Orfadin 10mg 60 Kaps.
Inhalt:	60 Hartkapseln
Zuzahlungsstufe:	k.A.
öffentl. Apothekenpreis:	4857.16 €
Zuzahlungsbetrag:	10.00 €
Pharmazentralnummer (PZN):	03845063

21 Jahre alt
 60 kg
 10 Tage = 60 Kapseln (mg) =
 4.857 €/10 Tage
 = 177.937 €/Jahr

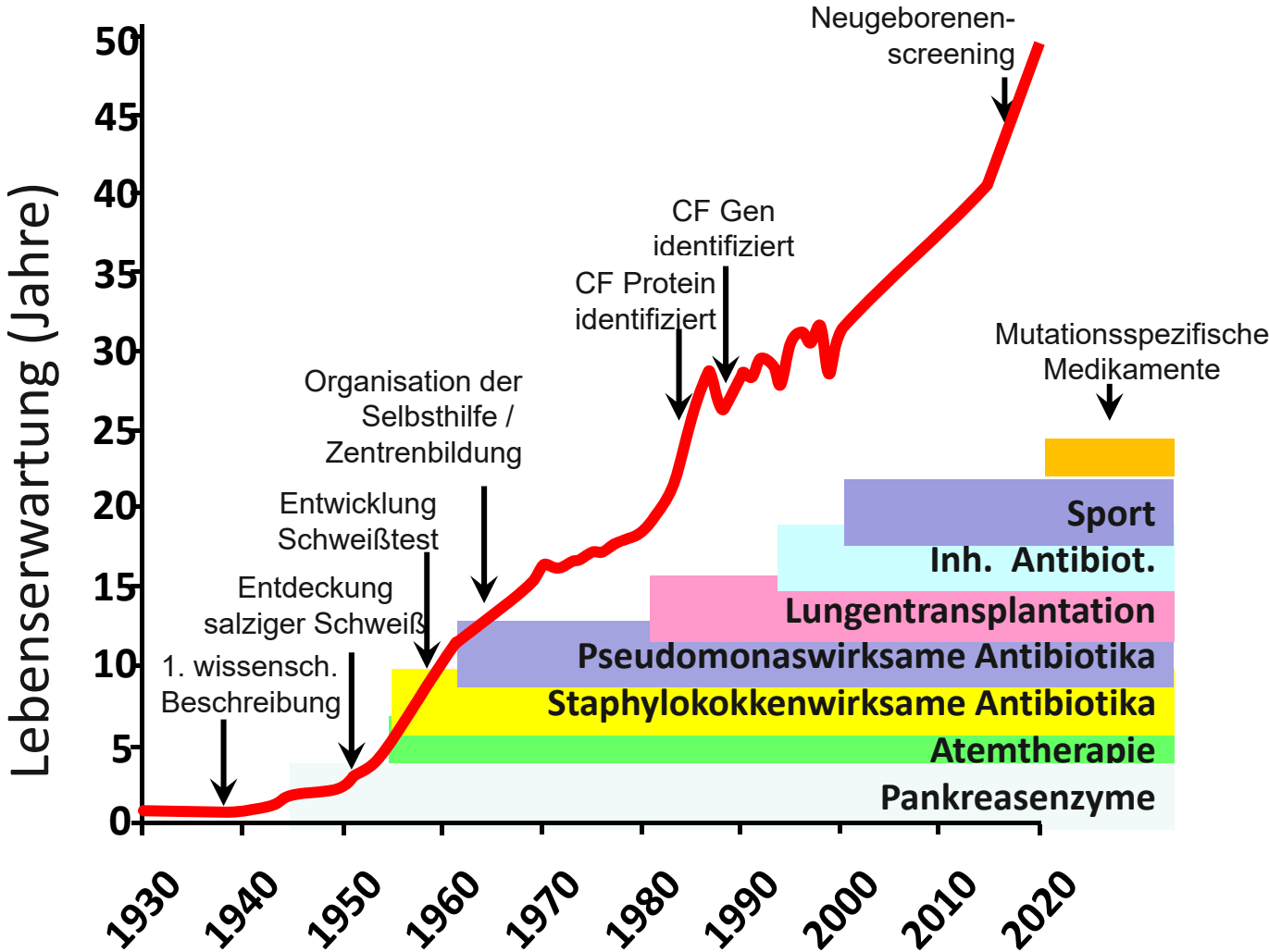


Neugeborenenenscreening

- Angeborene Krankheiten - nach asymptomatischem Intervall schwere Entwicklungsbeeinträchtigung, Krankheit oder Tod
- Früherkennung in präsymptomatischer Phase erlaubt präventive Behandlung
- **Wichtigste und effektivste Maßnahme der Sekundärprävention in der Medizin**



Cystische Fibrose



SMA historisch die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern²



Betroffene Kinder zeigen eine Muskelschwäche und -atrophie, vorwiegend der proximalen Gliedmaßen (Oberschenkel, Oberarm)¹

SMA beeinträchtigt weder die **Kognition**³ noch das **Schmerzempfinden**⁴

Ihre **Progression** ist mit einem **komplexem Profil** von Begleitsymptomen assoziiert¹



INFOS ZU BILDPLUS



WETTER



EPAPER



KONTAKT



ZEITUNGSABO



BILD SHOP



LOGIN



🏠 BILDplus NEWS POLITIK GELD UNTERHALTUNG SPORT FUSSBALL LIFESTYLE RATGEBER REISE AUTO DIGITAL SPIELE REGIO VIDEO 🔍

24.01.2020 - 21:43 UHR NEWS AKTUELL › DEUTSCHLAND › ZOLGENSMA: 2,1-MILLIONEN-MEDIKAMENT RETTET MICHAEL (1) AUS LUDWIGSBURG DAS LEBEN

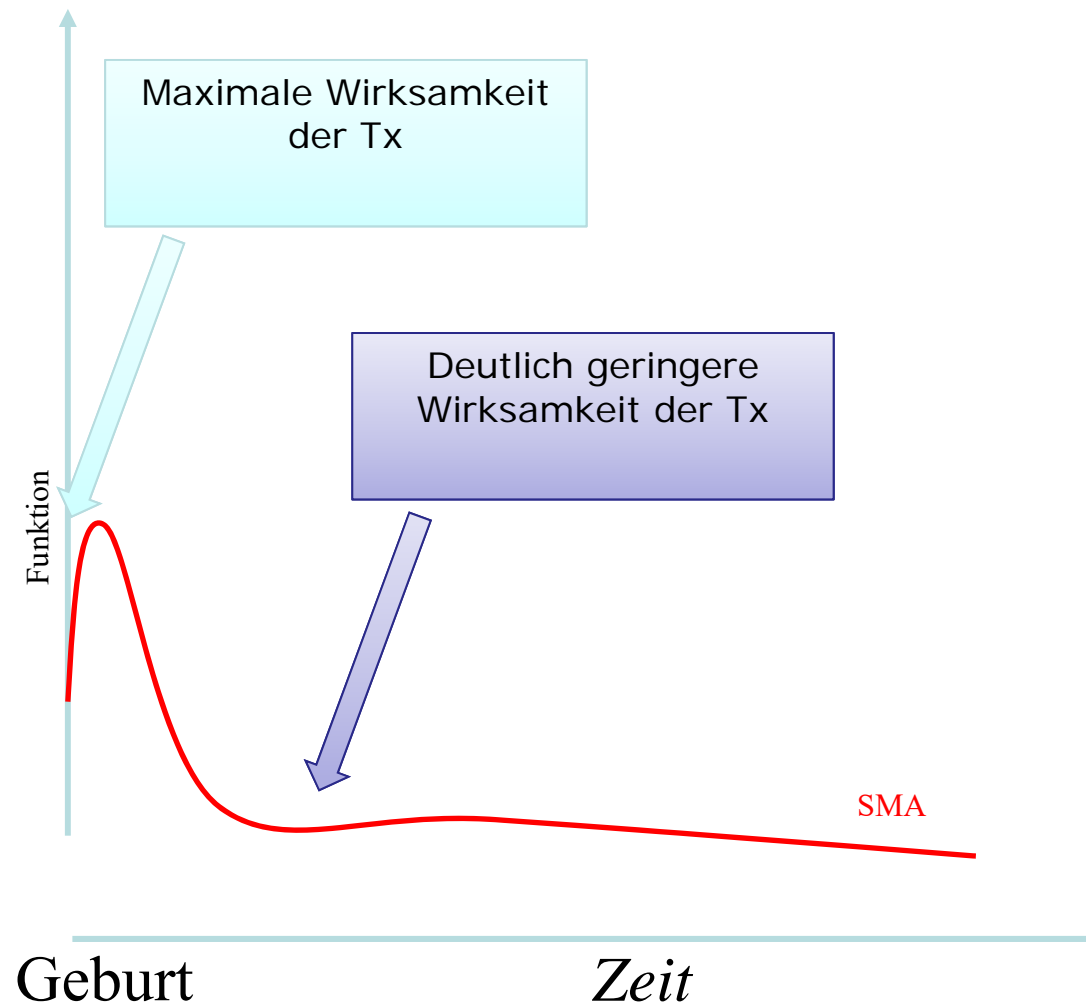
2,1 MILLIONEN EURO FÜR EINE EINZIGE SPRITZE

Teuerstes Medikament der Welt rettet Michael (1) das Leben

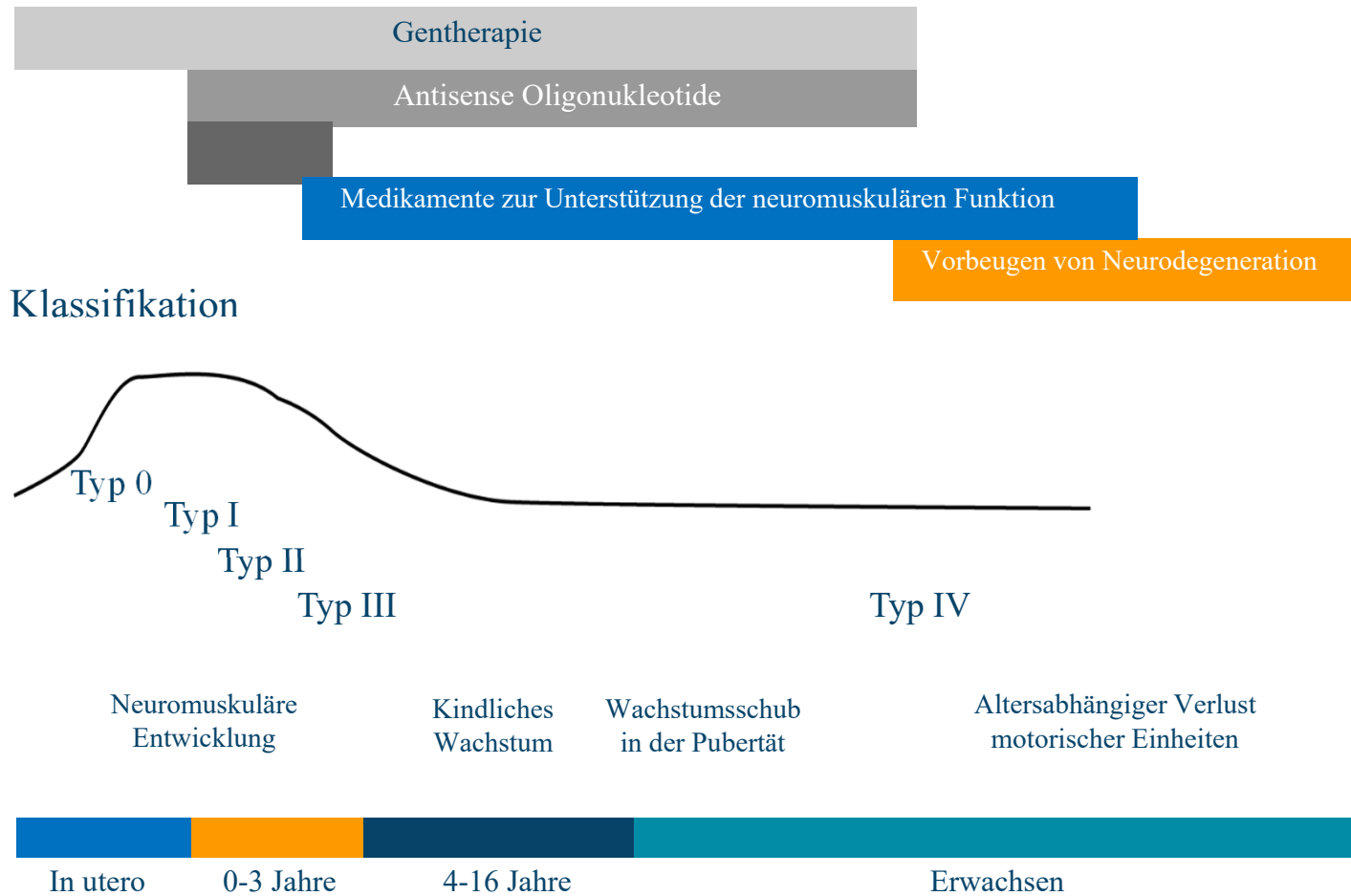
ERSTE GENTHERAPIE MIT ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC IN DEUTSCHLAND



ABHÄNGIGKEIT DES THERAPIEEFFEKTS VOM ZEITPUNKT



SMA: Therapieansätze nach Alter





INTEGRATE ATMP

Integrierte Versorgung Neuer Therapien durch Telemedizin, Empowerment, Gentherapeutika, Registeretablierung, Verbesserung von Arzneimittelsicherheit und Therapiepfaden sowie Erstattungsmodellen



Integrierte Versorgung

Sektorenübergreifende Versorgung, Qualitätsgesicherte, strukturierte Vor- und Nachsorge



Neue Therapien

Alters und Fachabteilungsübergreifende ATMPs



Telemedizin

Weiterentwicklung bestehender Lösungen zur Erfassung von subjektivem Therapieerfolg



Empower

Patient involvement Wissenstransfer an externe Zentren



Gentherapeutika

- Onasemogen Aboeparovec (Zolgensma®)
- Atidarsagen Autotemcel (Libmeldy®)
- Autologous CD34 cells transduced to express ADA (Strimvelis®)
- CAR-T-Zellen (Kymriah®/ Yescarta®/ Tecartus®)



Register

Krankheitsübergreifendes und Industrie-unabhängiges ATMP-Register



Arzneimittelsicherheit & Therapiepfade

Standardisierte Überwachung und Dokumentation des Therapieerfolges und von UAW



Erstattungsmodelle

Validierte Vergütungsmodelle für die qualifizierte, ambulante Vor- und Nachsorge der Patienten

Warum? Strukturmaßnahmen



Integrierte Versorgung

Sektorenübergreifende Versorgung,
Qualitätsgesicherte, strukturierte
Vor- und Nachsorge



Register

Krankheitsübergreifendes und
Industrie-unabhängiges ATMP-
Register



Telemedizin

Weiterentwicklung bestehender
Lösungen zur Erfassung von
subjektivem Therapieerfolg



Arzneimittelsicherheit & Therapiepfade

Standardisierte Überwachung und
Dokumentation des Therapieerfolges und
von UAW

Strukturierter Behandlungsplan (Vor- & Nachsorge) inkl. Finanzierung

Register

- Produkt-, Indikationsübergreifend
- Industrieunabhängig
- Kommunikation mit bestehenden Registern

Telemedizinische Plattform

- Versorgungsalltag
- Zufriedenheit (Patienten & Behandler) erfassen

Nebenwirkungsmanagement Plattform (NUR SMA!)

- UAW erfassen / melden / intervenieren

Das gemeinsame Ziel von Ärzten und Patienten: Zentren für seltene Erkrankungen

- sollen den Weg zur richtigen **Diagnose** zu verkürzen
- sollen eine kompetente **Beratung** sicher stellen
- sollen den Weg zur **best möglichen Therapie** bahnen
- sollen durch **Forschung** die Ursachen entschlüsseln
- und **neue Therapien wirtschaftlich** möglich machen!

Hoffmann GF, Mundlos C, Dötsch J, Hebestreit H. **2020** Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie – von der Diagnostik und Behandlung einzelner Erkrankungen zum Aufbau von Netzwerkstrukturen. **Monatsschr Kinderheilkd** [Epub ahead of print]

Zentrum für Seltene Erkrankungen Universitätsmedizin Heidelberg

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

