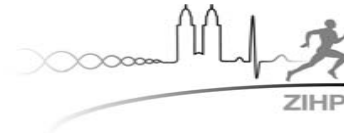




FORSCHUNGSZENTRUM  
FÜR DAS KIND (FZK)



Universität  
Zürich<sup>UZH</sup>

# Orphan Diseases in der Pädiatrie – grosse Herausforderungen für kleine Patienten

Matthias Baumgartner  
Abteilung für Stoffwechselkrankheiten

**KINDERSPITAL ZÜRICH**

Universitäts-Kinderkliniken · Eleonorenstiftung



# Isoliert seltene Krankheiten

---

7000  
verschiedene

seltener  
als 1 : 2.000

5 neue  
pro Woche

75% sind  
Kinder

alle zusammen  
1 : 14

36 Mio  
in Europa

genetisch

multifaktoriell

nicht-genetisch

# Übersicht

---

1. Diagnose
2. Behandlung und Betreuung
3. Zugang und Vergütung
4. Forschung

# Herausforderungen bei der Diagnose

---

Eine frühzeitige und präzise Diagnose ist wichtig:

- Vermeiden diagnostischer Odysseen
- Korrekte Behandlung
- Verhindern eines fatalen Verlaufs
- Genetische Beratung der Patienten / Familie

# Fallbericht 1

---

8-jähriges Mädchen

Zuweisung wegen teigiger Schwellung an Ellbogen  
und Knien [Bluterguss?]

# Fallbericht 1

---



# Fallbericht 1 – diagnostische Odyssee

---

Mai 2005	Haus-/Kinderarzt	teigige Schwellung
Mai 2006	Dermatologie	Ehlers-Danlos Syndrom
Mai 2006	Rheumatologie	kindliches Rheuma
Mai 2006	Chirurgie	Lymphhämangiom
Juni 2006	Radiologie (MRI)	V.a. Gichttophus, Kollagenose
Oktober 2006	Chirurgie (Biopsie)	juveniles Xanthogranulom
Februar 2007	Dermatologie	Xanthoma disseminatum
Mai 2007	Stoffwechsel	Familiäre Hypercholesterinämie (LDL-Rezeptordefekt homozygot)
Dezember 2008	Stoffwechsel	Sitosterolämie

⇒ Nicht ruhen bis die Diagnose stimmt

## Fallbericht 2

---

6-monatiger Knabe

- Unauffällige Schwangerschaft und Geburt
- Normale Entwicklung, voll gestillt
- im Alter von 5 Monaten Stoffwechsellentgleisung

⇒ Hospitalisation auf der Intensivstation mit schwerer metabolischer Azidose (Kinderspital St. Gallen)

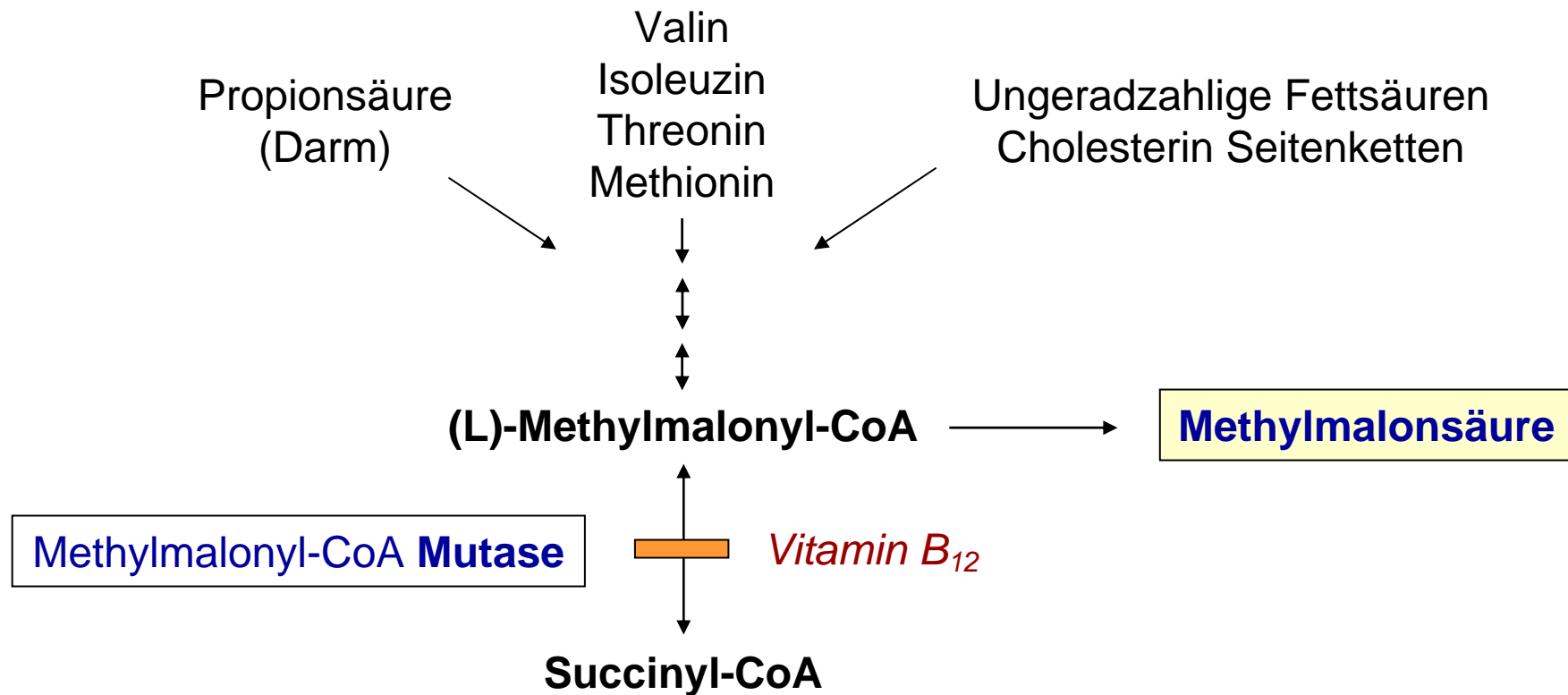
⇒ Diagnose einer **Methylmalonazidurie**



# Methylmalonazidurien (MMA)

---

**Heterogene** Gruppe seltener, autosomal rezessiv vererbter Krankheiten, die durch **Anhäufung von Methylmalonsäure** im Urin, Blut und anderen Körperflüssigkeiten charakterisiert sind.



# Übersicht

---

1. Diagnose
2. Behandlung und Betreuung
3. Zugang und Vergütung
4. Forschung

## Fallbericht 2 – Behandlung

---

- Carnitin
  - Vitamin B<sub>12</sub> i.m.
  - eiweissarme Diät
  - vorstufenfreie Aminosäuren-Mischung
  - L-Isoleucin + L-Valin
  - anabole Stoffwechsellage
- } ⇒ PEG-Sonde  
⇒ Notfallausweis

## Fallbericht 2 – Betreuung

---

- Anbindung an ein Stoffwechselfzentrum
- wöchentlich beim KA für Vitamin B<sub>12</sub> i.m.
- häufige Hospitalisationen bei interkurrenten Infekten
- 3-monatliche Kontrollen (Klinik, Labor) in ZH / St.Gallen
- engmaschige Mitbetreuung durch Ernährungsberatung
- Frühförderung, Logopädie (Essstörung!)

⇒ Eltern aquirieren oft grosses Knowhow

# Herausforderungen bei der Behandlung/Betreuung

---

- Multiple Ärzte und Fachstellen / -therapeuten involviert  
→ gute Koordination erforderlich
- häufig Therapien, Verlaufskontrollen, Hospitalisationen
- teilweise grosse Distanzen

⇒ Äusserst aufwändige Therapie und Betreuung

⇒ Grosse Belastung für die betroffene Familie  
(Zeitaufwand, psychologisch, finanziell)

# Übersicht

---

1. Diagnose
2. Behandlung und Betreuung
3. Zugang und Vergütung
4. Forschung

# Zugang zu Behandlung und Betreuung

---

CH-weit ca.10 -15 Patienten mit MMA

→ Kompetenz kann nur an einzelnen Zentren vorhanden sein

→ Überweisung an diese Zentren unabdingbar

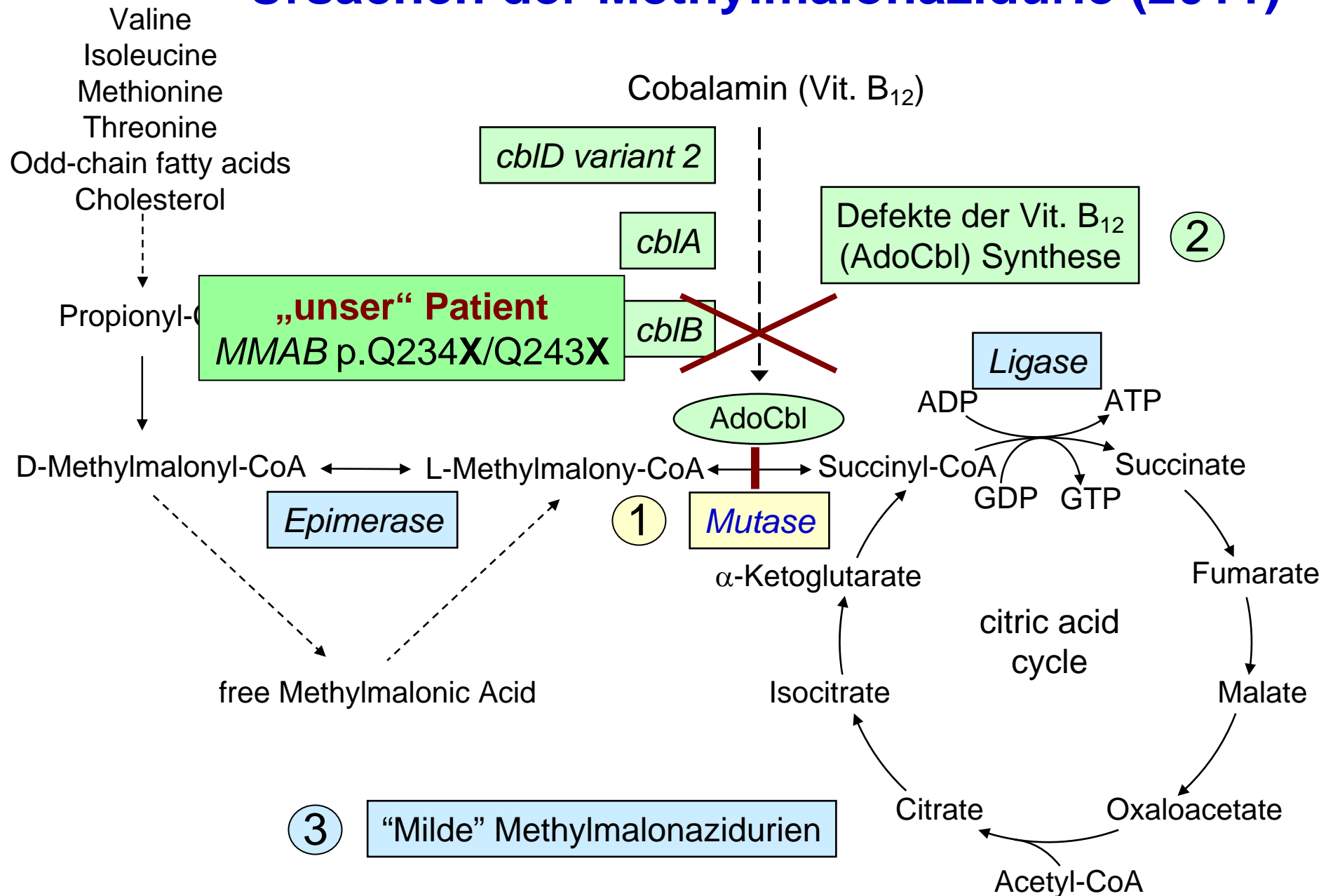
→ keine unnötigen Barrieren durch Kantone, Spitalisten etc.

→ Zusammenarbeit Peripherie – Zentrum muss funktionieren

→ langfristige Zusammenarbeit IV/KK – Kompetenzzentren  
auf Vertrauensbasis

⇒ Nationale Strategie erforderlich

# Ursachen der Methylmalonazidurie (2011)



## Fallbericht 2 – Vergütung

---

MMA nicht auf der DNA-Analysenliste  
Weder Therapie noch Diät auf der Spezialitätenliste

→ Beantragung Kostengutsprache bei IV / KK

- Diagnostik (Mutationsanalyse)
- Diät (Aminosäuren-Mischung, L-Isoleucin + L-Valin)
- Vitamin B<sub>12</sub> i.m. (hochdosierte, aus Ausland importiert)
- Carnitin

# Herausforderungen bei der Vergütung

---

## Invalidenversicherung

- Kostengutsprache bis 20. LJ
  - Probleme bei Diätprodukten
  - Ernährungsberatung max. 6x gewährt
- } abhängig von:  
Regionalstelle,  
Vertrauensarzt

**Ungelöst:** Konfirmationsdiagnostik, Trägerdiagnostik

## Krankenkasse

- nach 20. LJ resp. subsidiär, wenn kein Geburtsgebrechen
- Kostengutsprache je nach KK, Vertrauensarzt ...

was vergütet wird  $\Rightarrow$  Willkür  
administrativer Aufwand enorm

# Übersicht

---

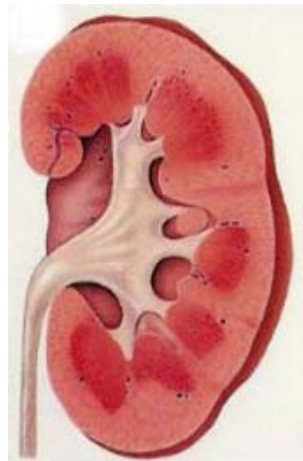
1. Diagnose
2. Behandlung und Betreuung
3. Zugang und Vergütung
4. Forschung

# MMA: Langzeit-Outcome

---

## Gedeihstörung

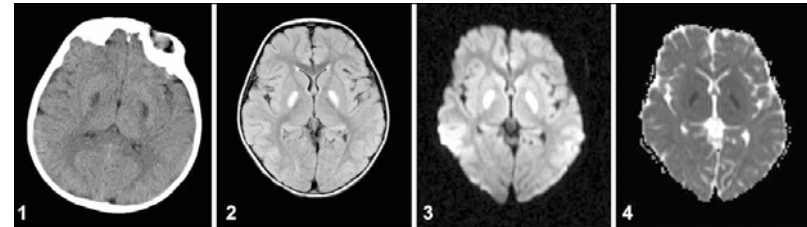
## Progressive Nieren- insuffizienz



- Kardiomyopathie
- Osteoporose
- Pankreatitis

## Neurologische Komplikationen

- Entwicklungsretardierung
- “Metabolic Stroke” (Basalganglien)
- Optikusatrophie



# Retrospektive Multizenter Studie zur „Natural History“ von MMA

---

Hörster, Baumgartner et al. *Ped. Res.* 2007

- 37 Spitäler in Europa
- Standardisierte, repetitive Fragebögen (1971-2004)
- 83 Patienten  
(Jahrgang 1971-1997)
- Medianes Follow-up  
18 Jahre (7-33 J.)



# Schlussfolgerungen aus dieser Studie

---

- Häufigkeit von neurologischen und renalen Komplikationen hängt vom Enzymdefekt ab
- therapeutisches Ansprechen auf Vitamin B<sub>12</sub> sollte sorgfältig ausgetestet werden
- Höhe der MMA-Ausscheidung korreliert mit Auftreten einer Niereninsuffizienz

Problem: Vergleich von Äpfeln mit Birnen!

⇒ von Evidenz kann nicht die Rede sein

⇒ prospektive Multizenterstudie

E-IMD focuses on rare inherited metabolic diseases of **amino acid metabolism** resulting in accumulation of **endogenous toxic metabolites** – organic acidurias and urea cycle defects

CH: Teilnahme möglich, keine finanzielle Unterstützung



# Where does the project stand now?

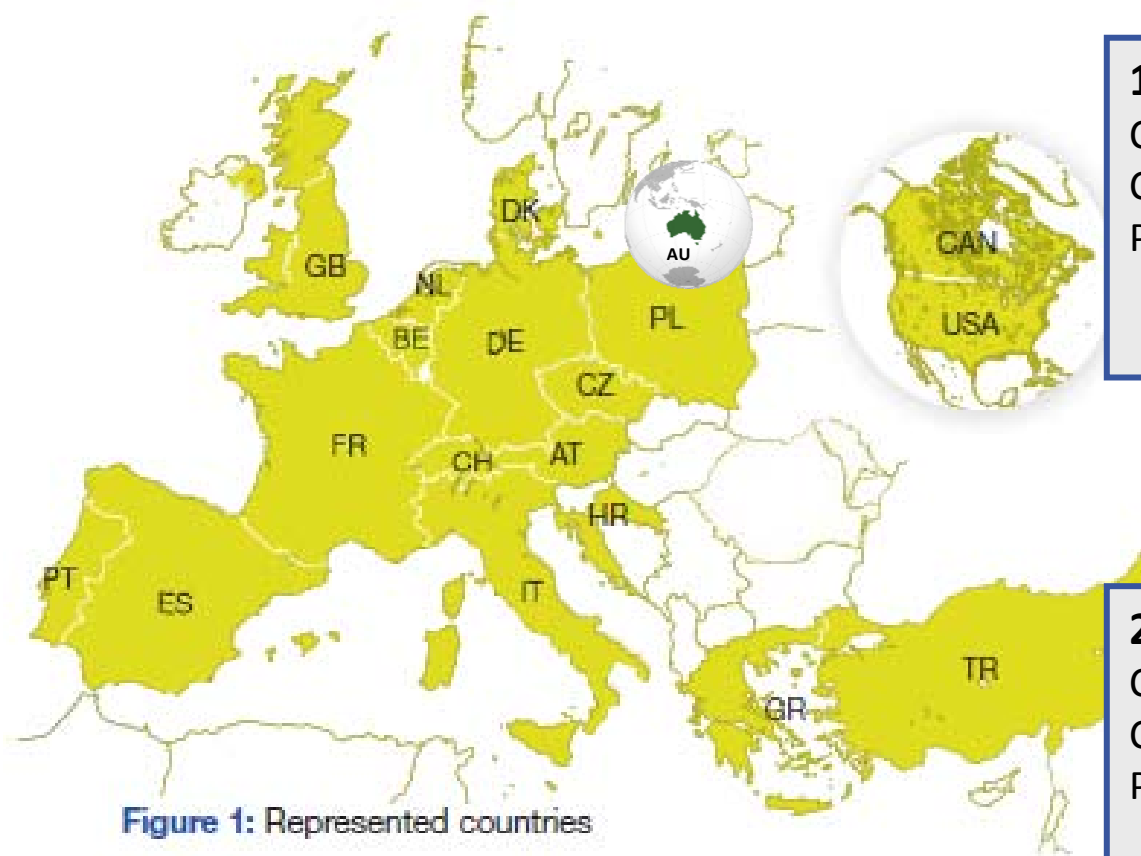


Figure 1: Represented countries

## 1. Start of the project (Jan 1, 2011):

Continents: 1

Countries: 15

Partners: 27

a) Coordinator/Associate: 13

b) Collaborating: 15

## 2. Today (Nov, 2011):

Continents: 3 (+ 200%)

Countries: 20 (+ 33%)

Partners: 47 (+ 74%)

a) Coordinator/Associate: 13

b) Collaborating: 34 (+ 127%)

# Herausforderungen bei der Forschung

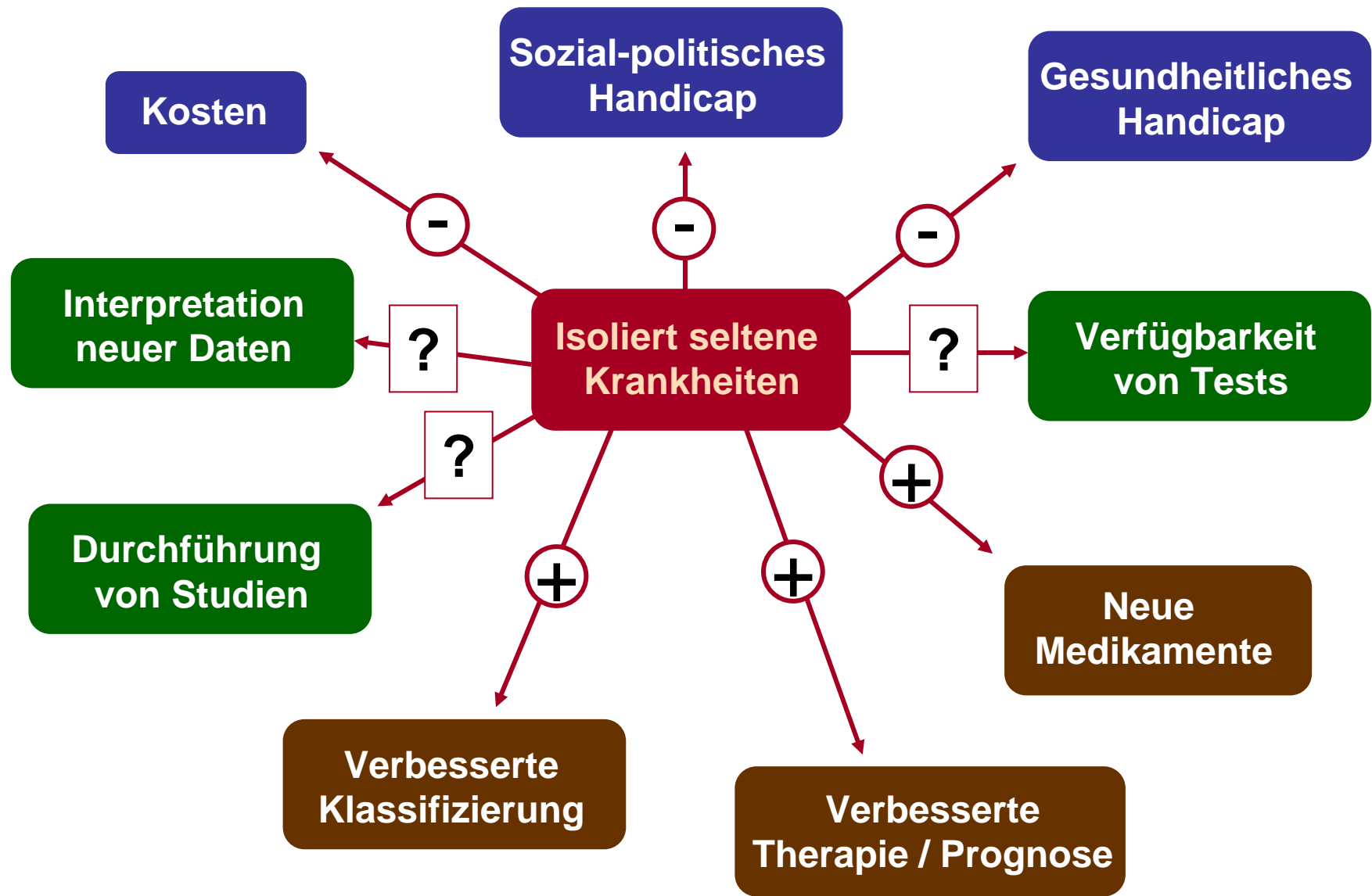
---

Fortschritte in der Behandlung dank Forschung über

- natural history
- molekulare Grundlage und Pathophysiologie
- neue Therapieansätze

- ⇒ Evidenz als Massstab zur Beurteilung ev. ungeeignet
- ⇒ Internationale Zusammenarbeit zwingend erforderlich
- ⇒ Aktive Beteiligung CH an
  - europäischen Datenbanken
  - internationalen Forschungsprogrammen
  - EUCERD

Isoliert seltene Krankheit – grosse Relevanz



**Isoliert seltene  
Krankheiten**



**Personalisierte Medizin**



FORSCHUNGSZENTRUM  
FÜR DAS KIND (FZK)



Universität  
Zürich<sup>UZH</sup>

**Vielen Dank**



**KINDERSPITAL ZÜRICH**  
Universitäts-Kinderkliniken · Eleonorenstiftung

