

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Beratungsverfahrens:

Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der
Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien
gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL):

Eladocagene exuparvovec

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	3
4.	Verfahrensablauf.....	3

1. Rechtsgrundlage

Nach § 136a Absatz 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut in seinen Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG) festlegen. Dabei kann der G-BA insbesondere Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festlegen, welche auch auf die Indikation oder auf bestimmte Arzneimittelgruppen bezogen werden können. Um eine sachgerechte Anwendung der ATMP im Sinne von § 4 Absatz 9 AMG zu sichern, können diese Anforderungen insbesondere die notwendige Qualifikation der Leistungserbringer, strukturelle Anforderungen und Anforderungen an sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung umfassen. Soweit erforderlich, erlässt der G-BA die notwendigen Durchführungsbestimmungen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 18. Juli 2022 wurde das ATMP Eladocagene exuparvovec mit dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)- Mangels mit einem schweren Phänotyp“ zugelassen.

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1653.htm>

In den Beratungen über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V wurde festgestellt, dass für den Erfolg der Anwendung des vorliegenden ATMP zum einen der korrekten Indikationsstellung eine hohe Relevanz zukommt, die eine entsprechende Expertise der Fachärztinnen und Fachärzte, welche die Diagnose stellen, im vorliegenden Anwendungsgebiet erfordert. Auch weist der zur Durchführung der Therapie mit dem ATMP vorgenommene stereotaktische Eingriff selbst eine hohe Komplexität auf, welche eine entsprechende Fachkompetenz voraussetzt. Darüber hinaus ist für die sichere und erfolgreiche Anwendung des ATMP die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen und Versorgungsstrukturen erforderlich.

Die AG ATMP QS des Unterausschusses Arzneimittel wird damit beauftragt einen entsprechenden Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie) zu erarbeiten und dem Unterausschuss vorzulegen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG AMTP QS) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

An den Sitzungen der AG und des Unterausschusses wurden der Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), die Bundesärztekammer (BÄK) sowie der Deutsche Pflegerat (DPR) gemäß §§ 136a Absatz 5 Satz 5 und 136 Absatz 3 SGB V beteiligt.

Innerhalb der AG ATMP QS am 27. August 2020 wurde ein Expertengespräch durchgeführt. In der AG ATMP QS am 30. Juni 2022 und am 28. Juli 2022 sowie im Unterausschuss Arzneimittel am 6. September 2022 wurde über die Erforderlichkeit von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung zu dem ATMP beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG ATMP QS	27. August 2020	Durchführung eines Expertengesprächs
AG ATMP QS	30. Juni 2022 28. Juli 2022	Beratung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V

Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anhang: Wortprotokoll des Expertengesprächs

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Eladocagene exuparvovec

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. August 2020
von 10:01 Uhr bis 11:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Universitätskinderklinik Heidelberg:**

Herr Prof. Hoffmann

Frau Dr. Assmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Rascher

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Frau Dr. Behring: Meine sehr verehrten Kolleginnen und Kollegen! Wir beginnen die AG EGL mit einem Experteninterview zu einer sehr seltenen Erkrankung. Wir würden das Experteninterview gern aufnehmen. Es wird zudem mitstenografiert. Sollten Sie etwas dagegen haben, müssten Sie sich jetzt melden. Es dient nur unserer Protokollierung. – Nein. Wunderbar. Als Experten haben sich Frau Assmann und Herr Hoffmann aus Heidelberg bereiterklärt. Sie haben den Chat schon entdeckt. Dafür bin ich sehr dankbar. Wir erwarten noch Herrn Prof. Rascher, der sich von der AkdÄ angemeldet hat. Ich sehe ihn spontan nicht.

Frau Assmann und Herr Hoffmann, ich heiße Sie in dieser Sitzung herzlich willkommen. Mein Kollege hat Ihnen schon erläutert, worum es geht. Es geht um die qualitätsgesicherte Anwendung, die wir für verschiedene ATMPs regeln. Aber wir brauchen dafür einen fachlichen Input. Wir führen vorher Expertengespräche durch, um uns ein wenig ein Bild zu machen, was das Besondere bei der Behandlung dieser Erkrankung ist und was man von dieser neuen Behandlungsmethode, der Gensatztherapie, erwarten kann.

Sie haben den Chat schon gesehen. Normalerweise melden wir uns, wenn irgendetwas zu sagen ist. Ich denke, Sie werden direkt angesprochen, Sie brauchen sich nicht unbedingt zu melden, da Sie spontan dazwischen sprechen. Alle anderen Teilnehmer bitte ich, sich wie üblich mit einem kleinen X im Chat zu melden. Gibt es vorab noch organisatorische Fragen?

Herr Prof. Rascher (AkdÄ): Ich wollte nur sagen, dass ich im Moment Schwierigkeiten mit einem Onlinezugang habe, aber ich bin per Telefon zugeschaltet.

Frau Dr. Behring: Wunderbar. Ich sehe Sie gerade. Danke schön, Herr Rascher, dass Sie sich so gemeldet haben. – Ich hoffe, dass unsere Tonqualität für die nächste Zeit genauso bleibt, wie sie jetzt ist. Falls es irgendwo abbrechen sollte, lohnt es sich, herauszugehen und sich wieder neu einzuloggen oder das Video auszuschalten. Das spart auch ein wenig Internetkapazität. Aber ich kann nicht garantieren, dass es tatsächlich hilft. Wir beginnen mit dem Expertengespräch. – Frau Boldt bittet um einen Tontest.

Frau Dr. Boldt: Guten Morgen. Ich hatte letztens mit dem Ton Probleme und wollte fragen, ob Sie mich hören können?

Frau Dr. Behring: Sie sind immer sehr leise.

Frau Dr. Boldt: Ich habe es schon lauter gestellt.

Frau Dr. Behring: Bitte kräftig in das Mikrofon hineinsprechen, dann sind Sie leichter zu hören.

Frau Dr. Boldt: Notfalls nutze ich den Chat.

Frau Dr. Behring: Ja, richtig. Alle anderen sind zu hören. Ich bitte Sie, sich stummzuschalten, wenn Sie nicht sprechen und wenn Sie sprechen, sich zu entstimmen. Beginnen wir mit unserem Interview.

Wir wissen, dass es sich bei der AADC um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Deshalb interessiert uns als erstes, wie die Patienten diagnostiziert werden. Wo schlagen sie als erstes auf? Was muss man bei der Diagnose beachten? Gibt es Schwierigkeiten bei der Differenzialdiagnose? Vielleicht können Sie uns ein wenig über das klinische Bild aufklären. Wie ist der Patientenfluss der Kinder, bei

denen es in der Regel als erstes auftritt? – Wir beginnen mit Heidelberg, dann würde ich Herrn Professor Rascher bitten.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Wir haben seit gut 25 Jahren Erfahrung mit diesen Patienten. Soweit ich mich erinnere, waren das in Deutschland die ersten Patienten. In der Regel hatten die lange – man sagt – diagnostische Odysseen bei einem schwersten neurologischen Krankheitsbild, das in den schwereren Verlaufsformen durchaus lebenslimitierend ist und im Kindesalter zum Tode führen kann und führt. Die präsentierten sich schon im Säuglingsalter mit einer zunehmenden Bewegungsstörung, die primär eine Muskelschwäche imponierte. Aber dann kamen Bewegungsstörungen dazu, dystone Bewegungsstörungen, Tremor. Es gibt einige halbwegs charakteristische Bilder, die dem zugrundeliegenden Dopaminmangel geschuldet sind, gerade Augenbewegungsstörungen. Die werden aber bei Unkenntnis des Krankheitsbildes häufig als epileptische Phänomene fehlgedeutet und führen zu einer Behandlung, die nichts nützt, weil man keine Epilepsie hat.

Es gibt dann noch die Besonderheit, dass die Kinder ein sehr waches Äußeres im Vergleich zu der schwersten Bewegungsstörung haben. Die können nichts. Die können aber mit den Augen, wobei dann wieder diese okulogyren Krisen, das sind dystone Spezialbewegungen, dazwischenkommen. An dem wachen Blick merken die Eltern oder die Familien oder die, die sich mit den Kindern beschäftigen, wie sie verstehen. Mehr kann man dazu nicht sagen.

Dann entwickeln sich zunehmend – – Die meisten dieser Kinder sind sehr schwer betroffen. Das ist aber bei vielen genetischen Krankheiten so, dass nur wenige Mutationen und Varianten dazu führen, dass noch ein wenig Restaktivität da ist, sodass die Krankheit in dem Sinne fortschreitet, dass sie Folgestörungen entwickeln, vor allem orthopädische starke Luxierungen der Hüften, Skoliose, schwere Atemprobleme, Schluckstörungen. Wir konnten bei der Krankheit retrospektiv für uns gut aufarbeiten, dass nicht nur das Dopamin im Hirn gestört ist.

Vielleicht vorweg für alle, die solche obskuren Krankheiten nicht gleich einschätzen können: Das ist ein schwerster frühkindlicher Parkinson. Das heißt auch „infantiler Parkinsonismus“. Aber es gibt wenige Babys, die Parkinson haben.

Gleichzeitig werden vom Dopamin die sogenannten Katecholamine hergestellt. Kinder mit AADC-Mangel haben auch einen Mangel an Katecholaminen. Das heißt, daher kommen auch vegetative Störungen, bis dahin, dass die eine gestörte Stressreaktion haben. Die Katecholamine sind Adrenalin, Noradrenalin, die wir beim Stress und bei der Blutzuckerregulation brauchen, sodass wir wissen, dass Kinder in Stresssituationen – das kann sein, wenn sie zur Diagnostik aufgenommen werden, um ein MRT oder eine Lumbalpunktion zu erhalten – versterben können, weil sie nicht gegenregulieren. Das ist alles, was wir jetzt wissen und was dazu führt, dass ein Großteil der Kinder sicher unerkannt geblieben und gestorben ist.

Wir haben diese Kinder seit über 20 Jahren aus ganz Deutschland zumindest ab und zu einmal gesehen. Es ist so, dass sie auch im zweiten Lebensjahrzehnt oder später ohne Behandlung plötzlich versterben können, wahrscheinlich an diesen Katecholaminen oder an diesen anderen Sekundärfolgen, wie den schwersten Skoliosen. Dann gibt es noch schwerste dystone Krisen, bei denen die Kinder über Stunden oder Tage wie ein Flitzbogen gespannt sind, aber falsch herum. Sie schreien, und man sieht wie viele Schmerzen sie haben. Sie können sich in diesen schwersten Dystonien nicht bewegen. Diese sind selbst auf Intensivstationen extrem schwierig zu behandeln. Es ist ein schreckliches Krankheitsbild.

Wir wissen inzwischen über die Jahre immer mehr, weil immer mehr Patienten gefunden worden. Es ist auch so, dass in seltenen Fällen die eine Familie die andere diagnostiziert, weil sie in der gleichen Spezialambulanz sind, aber das andere Kind seit zehn Jahren nicht erkannt wurde, und die Mutter kommt und sagt, ich weiß, was dein Kind hat. Es ist in Deutschland so gewesen, dass ein erfahrener Neuropädiater, der älter ist als ich, bei seinem Enkelkind, das diese Diagnose hat, schon im neugeborenen Alter mich anrief und sagt, Herr Hoffmann, ich glaube, mein Enkelkind hat leider so etwas wie von ihrer Krankheit.

Das ist das Krankheitsbild, wozu mir noch Fragen gestellt werden können und sollen. Es gibt etwas schwächere Formen, die in den letzten fünf, sechs Jahren gefunden wurden, bei denen sich Menschen durchaus nicht so schwerst beeinträchtigt entwickelten, also zum Stehen kamen, mit Auffälligkeiten gingen, und die in den letzten Jahren über die neue genetische Diagnostik gefunden wurden, und dann imponierte in der Regel eine deutliche geistige Behinderung. Es gibt einige im Alter von 20, 25 Jahren, bei denen über diese neue genetische Diagnostik Varianten im AADC-Gen oder DDC-Gen gefunden wurden. Dann hat man uns wieder angerufen und gefragt, ob so etwas sein könnte. Da sage ich, erst einmal können wir es nachprüfen. Man kann diese Krankheit genetisch nachweisen, weil es eine Generkrankung ist. Das ist aber aufwendig, da es eine große Differenzialdiagnose gibt.

Es gibt auch andere dystone Zerebralpareesen, Ursachen, sodass man zum Beispiel der Rubinikerus, der Kernikerus, der auch für Pädiater – – Herr Rascher wird wahrscheinlich eher einen Kernikerus kennen, als einen AADC-Patienten. Ein schwerster Kernikerus sieht aus wie ein AADC-Patient. Man kann das genetisch finden. Aber die AADC-Erkrankung ist eine neurometabolische. Wir haben Stoffwechselfparameter, die man findet. Die beste, aber eingreifendere Diagnostik ist die Lumbalpunktion, bei der wir diese Metabolite vom Dopamin und Serotonin messen, und dann relativ schnell und eindeutig die Diagnose stellen können. Man kann das Enzym im Blut messen. Im Blut ist dieses Enzym eindeutig da. In den letzten zwei, drei Jahren wurde begonnen – daran haben auch wir mitgearbeitet –, dass man einen Metaboliten – – Das 3-Ortomethyldopa findet man in allen Körperflüssigkeiten. Es gibt einen anderen Enzymdefekt, der ähnlich schlimm ist, der das auch macht. Insofern ist man in einer engen Differenzialdiagnose. Für dieses Ortomethyldopa braucht man keine Lumbalpunktion, das findet man in allen Körperflüssigkeiten.

Da ich mich persönlich für das Neugeborenen-Screening engagiere und daran arbeite, haben wir das in den Blutkärtchen bestimmt. Erfreulicherweise haben wir, weil wir schon 40, 50 Patienten mit AADC-Defekt kumulativ betreuen, feststellen oder ausarbeiten können, dass sich das sehr eignet und sogar umsonst im Neugeborenen-Screening mitlaufen würde – nicht ganz umsonst, aber man braucht keine neue Maschine und keine neue Richtung, sondern nur einen Standard und einen kürzeren Ansatz. Dadurch besteht die Möglichkeit, entweder bei Kindern, die irgendeine Art von ungeklärter Zerebralparese haben, symptomatisch nachzuschauen oder sogar im Neugeborenen-Screening. Wir haben das seit einem Dreivierteljahr bei uns in einem Pilotprojekt laufen und haben noch kein einziges gefunden, aber auch keine falsch Positiven. Es ist eine Frage der Statistik, dass man irgendwann eines finden würde.

Das ist der Krankheitsverlauf, in vielen Fällen viele Charakteristika einer unklaren, seltenen Erkrankung und die Biochemie und die Genetik, die zur Aufklärung führen.

Frau Dr. Behring: Ich habe eine Rückfrage: Würde diese Diagnostik die Lumbalpunktion ersetzen?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Nicht ganz. Ich habe es kurz angedeutet. Diese Diagnostik ist im Moment durch die methodischen Fortschritte extrem im Fluss. Vor einem oder zwei Jahren hätte noch niemand gedacht, dass wir das im Trockenblut so gut messen

können. Hierfür gibt es eine Differenzialdiagnostik, die aber überschaubar ist. Den AADC-Defekt könnte und kann man aus einer Blutprobe messen, wo man das Enzym, die Enzymaktivität misst. Wenn man eine Blutprobe in das entsprechende Labor schickt, kann das Labor – – Dafür braucht man nur Blut.

Das andere wäre die Genetik. Wenn dieses Screening auffällig wäre oder ist und man das Blut misst, hat man es, oder man könnte auch die genetische Untersuchung durchführen. Dann hätte man das auch und bräuchte bei den Kindern nicht unbedingt eine Lumbalpunktion. Sie hat eine gewisse Aussagekraft für die Schwere, weil wir die Metaboliten messen, wie viel Dopamin und Serotonin im Gehirn ist. Dies hat eine Aussagekraft, ob überhaupt eine Restaktivität vorhanden ist.

Zumindest bisher war es so, dass sich Patienten, bei denen ein wenig Restaktivität vorhanden war – wir reden vom untersten Prozentbereich – mit anderen Parkinsonmedikamenten teilweise halbwegs erfolgreich behandeln ließen, wobei ein Großteil der Patienten, die keine Restaktivität haben, dystone Krisen – – Natürlich muss man die anderen Sekundärschäden behandeln oder Vorsichtsmaßnahmen gegenüber diesen vegetativen Störungen treffen. Zum Beispiel haben sie schwere Schlafstörungen, weil sie kein Serotonin haben. Wir nehmen an, dass es daran liegt. Dann nützt Melatonin bei ihnen, sodass man da symptomatisch behandelt, aber mit Restaktivität können wir einzelne Kinder recht erfolgreich – – Es sind sehr wenige aus der Gesamtgruppe. Recht erfolgreich heißt, dass man sie zum Stehen bekommt, dass sie gehen können oder vielleicht in eine entsprechende Institution gehen können – bis hin in eine Normalschule, aber als Inklusionskinder mit Förderung. Das ist etwas, das für die Familie und den Patienten lebensentscheidend ist. Da ist – das ist jetzt eine Wertung – eine Lumbalpunktion nicht so gefährlich. Man würde das dann in der Lumbalpunktion kontrollieren können.

Das ist in den durchgeführten Gentherapie-Studien gemacht worden. Man hat bei allen Kindern vorher eine Lumbalpunktion gehabt. Wenn das Gen im Gehirn funktioniert, hat man anschließend die Metabolite. Die Lumbalpunktion würde den Grundsatz dokumentieren, dass das Gen funktioniert. Ich habe beschrieben, wie schwer das Krankheitsbild ist. Da ist allein die klinische Beurteilung das Entscheidende. Wenn das Kind anfängt zu laufen, weiß man, dass das Gen funktioniert. Wir würden da im Liquor keine richtige Graduierung sehen. Man bräuchte die nicht regelmäßig zu kontrollieren. Aber es ist für die Therapie wichtig, dass man Therapien anfängt und Familien manchmal das Gefühl haben, das geht doch ein wenig besser und der schaut ein wenig besser.

Diese Medikamente, die Parkinsonmittel, die wir einsetzen sind nicht harmlos. Keines von denen ist für Kinder zugelassen. Teilweise haben sie systemische Nebenwirkungen, können Herznebenwirkungen haben, sodass es durchaus Sinn macht, in der Lumbalpunktion auch bei anderen Therapieversuchen nach einem oder einem halben Jahr zu schauen. Einerseits sagen die Eltern oder die Familie in der Regel selber, so ganz sicher bin ich mir nicht, ob das wirklich etwas genützt hat. Zum anderen könnten wir sagen, leider sieht man auch im Liquor, dass sich nichts gebessert hat.

Das wäre der Stellenwert der Lumbalpunktion. Aber prinzipiell würden wir das auch ohne Lumbalpunktion finden können. Wir werden dadurch – und das erleben wir auch – sehr viel mehr Patienten finden, weil diese Untersuchung im Liquor nicht nur für die Familie ein wenig traumatisch ist. Ich wehre mich ein wenig, dass man die Lumbalpunktion so pathologisiert. Das ist keine OP. Es ist letztlich eine Blutentnahme, nur an einer anderen Stelle. Aber dieser Liquor muss in ein Speziallabor geschickt werden. Ich glaube, wir sind das einzige Labor in Deutschland, das das macht. Das muss tiefgefroren geschickt werden und darf nicht auftauen. Das ist für eine neurologische Ambulanz ein Riesenaufwand. Eine Plasmaprobe oder ein Trockenblutkärtchen zu schicken, das man einfach in einen Brief hineingeben kann, wäre für die Diagnostik viel niederschwelliger. Auch eine genetische Diagnostik ist viel niederschwelliger, einfacher in der Logistik. Wir erleben, dass das in den letzten Jahren zunimmt. Wir haben sogar Erwachsene, die uns retrospektiv gemeldet wurden und gesagt

wurde, die haben zwei Mutationen. Da hat man als erstes das gesamte Genom untersucht, um von hintenherum auf die AADC zu kommen. Die Lumbalpunktion ist darum keine wirklich gut logistisch einbaubare Diagnostik und erklärt zusätzlich, warum diese Kinder so spät und so wenig gefunden wurden – in meinen Augen. Das ist eine Interpretation, aber über 20 Jahre.

Frau Dr. Behring: Herr Hoffmann, ich habe schon die ersten Fragen, wenn ich Sie unterbrechen darf, damit wir die Fragen einbinden können. Herr Rascher, haben Sie eine Ergänzung, die Ihnen eingefallen ist? Ansonsten würde ich Frau Müller um ihre Frage bitten.

Herr Prof. Rascher (AkdÄ): Ich habe Ergänzungen. Frau Professor Trollmann in Erlangen behandelt eine Patientin – um noch einmal das zu bestärken, was Herr Hoffmann gesagt hat. Dieses Kind ist normal geboren. Sie hatte ab dem dritten Lebensmonat eine zunehmende Bewegungsarmut, lange Schlafphasen. Dann kam das Hauptproblem, nächtliche extreme Unruhe ... (kein Ton). Bei einer Routinestoffwechselfdiagnostik kam nicht viel heraus. Ab dem fünften Monat, als die Diagnostik negativ war, kamen die Unruhephasen auch tagsüber mit Zittern der Arme, Blickwendungen nach oben, schrilles Schreien. Die Kontaktaufnahme war nicht sicher. Diese nächtlichen Attacken gingen über mehrere Stunden. Teilweise hatte dieses Kind tiefe Apnoephasen, ist mit einer Maske beatmet worden. Man hatte Diagnosen: Sind das Anfälle in der Nacht? Ist das eine Enzephalitis? Ist das eine Apnoe im Rahmen eines Krampfanfalles?

Was man dann macht, ist genau das, was Herr Hoffmann beschreibt, ausführliche Diagnostik mittels Lumbalpunktion, Neurotransmitterdiagnostik. Wir schicken das alles nach Heidelberg. Heidelberg hat den Verdacht geäußert, wir haben die Mutation nachgewiesen. Es zeigt sich, wie schwierig teilweise die Diagnosefindung ist, wenn man nicht an dieses Krankheitsbild denkt und nicht schnell diesen Schritt in Richtung Lumbalpunktion geht. Die Lumbalpunktion ist bei denen, die das häufig machen oder das können, keine aufwendige Untersuchung. Die darf man nicht so pathologisieren. Das ist eine Routinemaßnahme. Früher haben wir sehr viele Kinder bei Verdacht auf Meningitis punktiert. Die Diagnostik ist aufwendiger, aber das ist bisher der erfolgreiche Weg, jedenfalls bei den Patienten, die wir hier in Erlangen betreut haben.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen, einmal von Frau Müller und Frau Groß. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe einige Fragen, einige haben Sie schon beantwortet, aber noch einmal kurz zur Diagnostik und dann zur Prävalenz, Inzidenz speziell in Deutschland, da das eigentlich ein Schwerpunkt in Südasien ist, wenn ich das richtig verstanden habe, und zum durchschnittlichen Alter bei Diagnosestellung in Deutschland. Erst einmal zur Diagnostik: Ich habe Sie so verstanden, dass primär die Diagnostik gemacht wird über die Messung von hohen Konzentrationen von 3-OMB im Blut zum Beispiel und die direkte Messung der Enzymaktivität im Blut. Nun hatten Sie länger zur Problematik der Lumbalpunktion ausgeführt und kurz die Molekulardiagnostik gestreift. Jetzt ist meine Frage: Muss eine Lumbalpunktion auf jeden Fall durchgeführt werden? Muss eine Molekulardiagnostik durchgeführt werden? Danach hätte ich die Fragen zur Inzidenz und Prävalenz. Ist das zwingend für eine Diagnosestellung?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Früher (akustisch unverständlich) weil wir die Gendiagnostik nicht kannten. Ich würde sagen, das Krankheitsbild ist im Nachhinein – – Herr Rascher hat das wunderbar beschrieben. Da läuft es einem manchmal kalt den Rücken hinunter. Vorweg: Das Kind aus Erlangen war das früheste von dem wir hörten. Das ist eine sehr gute Kinderklinik, die viel lesen, auch wenn sie vorher ein Kind mit der Krankheit noch nicht gesehen haben.

In der Regel geht es mehrere Jahre. Es gibt eine Übersicht. Wir könnten Ihnen spezifische Fragen genau beantworten, weil es inzwischen eine weltweite Datenbank gibt, die hier in Heidelberg läuft. Darin sind etwas über 200 Patienten. Das habe ich nicht alles im Kopf. Ich behaupte einmal, es ist mit vier, fünf Jahren der durchschnittliche – – Aber ich weiß, dass es irgendwo Statistiken gibt – die Frage war nicht aufgeführt –, sodass wir genau sagen könnten: Der Durchschnitt bei den 200 Patienten – – Aber dann haben Sie wieder den Spread über die ganze Welt. Es kann sein, dass es in Deutschland ein wenig anders ist. In Deutschland müsste ich schauen. Das waren 20, 30 Patienten, die wir bisher hatten.

Es ist so: In dem Land, in dem die Diagnostik möglich war und ursprünglich – – Bis vor vier, fünf Jahren war es so gut wie immer die Liquor-Diagnostik. Es gibt Länder, in denen es nicht möglich war. Ich erinnere mich, von Frankreich wurden wir vor zehn Jahren kontaktiert, und die sagten, es könnte sein. Dann bekamen wir einen Liquor und die hatten nur einen Patienten. Man kann sich vorstellen, wie viele andere französische Patienten – – Jetzt haben sie auch viele. Jetzt machen sie es in Paris selber. „Viele“ immer in Anbetracht dessen, dass das eine seltene Erkrankung ist.

Der Liquor ist das Genaueste und wahrscheinlich auch das Empfindlichste. Wir haben inzwischen zusätzliche Möglichkeiten mit dem 3-Ortomethyldopa, weil die Methoden besser sind. Das 3-Ortomethyldopa ist im Liquor wunderschön hoch. Im Liquor kann man es am besten sehen. Aber inzwischen sind die Methoden – und das wird wohl so wenig gestört –, dass wir zuversichtlich sind, dass man das Ortomethyldopa im Blut bis hin zu einem Screening oder für eine Erstdiagnostik nutzen kann. Man könnte auch gleich das Enzym messen. Das ist aber sehr fokussiert.

Um es noch einmal zu sagen: Es gibt eine Handvoll Krankheiten, fünf, sechs, die klinisch genauso aussehen. Das sind andere Enzymdefekte, die wiederum einen Dopamin- und Serotoninmangel machen oder nur einen Dopaminmangel. Das lässt sich klinisch nicht differenzieren, sodass es von daher, wenn man in diese Gruppe geht, immer Sinn machen würde, den Liquor zu untersuchen, weil wir dann alle differenzieren. Wenn man nur ein Plasma schickt, und wir messen dieses AADC-Enzym, und das ist negativ, könnte es genauso gut ein Tyrosinhydroxylasedefekt, sein oder es gibt, wie gesagt, fünf, sechs andere Enzyme. Wenn man an diese Gruppe denkt und eine gewisse Erfahrung hat, lohnt sich immer der Liquor. Wenn man screenet, könnte man es inzwischen aus dem Blut machen – – (kein Ton)

Frau Dr. Behring: Jetzt sind Sie bei mir weg.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Hören sie mich?

Frau Dr. Behring: Jetzt hören wir Sie wieder. – Wenn wir eine Richtlinie schreiben müssten, würden Sie eher empfehlen, der Liquor-Test wäre zu empfehlen. Ich habe dazu direkt eine Nachfrage von Frau Müller. Vielleicht stellen Sie die gleich noch, Frau Müller.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ich wollte die Genetik noch ansprechen. Bei der Genetik ist es so, dass wir, weil wir wissen, dass es eine genetische Krankheit ist, alle die, die nichtklinisch mit den Patienten involviert sind – – Auch wir Pädiater schicken irgendwo hin und denken, die Genetik ist das Non plus ultra. Das ist sie bisher leider nicht. Man findet immer wieder Patienten, die es hundertprozentig haben. Die hätten einen AADC-Defekt, und wir finden eine oder vielleicht sogar beide Varianten nicht. Die Genetik ist ein wichtiger Baustein, wenn man sie gefunden hat. Aber es ist nicht – – Die beste, beweisende Diagnostik wäre der Liquor.

Vor einer Gentherapie, muss ich sagen, finde ich eine Genetik wieder ganz wichtig, weil wir Patienten haben, auch in anderen monogenen Krankheiten, wo wir jetzt vor Gentherapien stehen, die keine Genmutation haben. Manchmal lernt man erst durch diese Patienten, dass fünf Jahre später jemand noch ein Regulator-Gen findet. Klinisch ist das genau das Gleiche. Aber der hatte den Defekt nicht in dem AADC-Gen, sondern im Regulator-AADC-Gen. Man sollte vor einer Gentherapie, die spezifisch ist, eine genetische Diagnostik aussagekräftig haben. Für die Diagnostik des Krankheitsbildes braucht man sie nicht.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Frau Müller, direkt eine Nachfrage und danach Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe Sie so verstanden: Die primäre Diagnostik ist doch, wenn man aufgrund von Blutuntersuchungen einen Anfangsverdacht hat, die Lumbalpunktion und der Nachweis eines metabolischen Blocks direkt auf dem Level von AADC. So habe ich das verstanden. Korrigieren Sie mich, wenn es falsch ist. Die molekulare Diagnostik wäre vor einer Gentherapie wünschenswert, ist aber bisher nicht hinreichend sensitiv.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Nein. Grundsätzlich, egal welchen Defekt man hat, wird es Menschen geben, die Mutationen von Genetikern ... (akustisch unverständlich) noch nicht gefunden werden, weil die Gene sehr komplex aufgebaut sind. In den Varianten zu suchen, ist ein wenig wie eine Nadel im Heuhaufen – nicht ganz so schlimm. Aber wir finden grundsätzlich bei vielen Genen nur bei über 90 % die Varianten, und die haben trotzdem den Gendefekt. Beim AADC-Defekt können wir sogar das Enzym messen. Wenn das Enzym kaputt ist, wird das nicht hergestellt. Aber es ist etwas Grundsätzliches, dass eine genetische Untersuchung falsch-negativ sein kann. Sie kann auch falsch-positiv sein, weil es für jede Variante, die pathogen krankmachend ist, zehn Varianten gibt, die nichts machen. Wenn man einfach so genetische Untersuchungen macht, ist man immer in dem Dilemma, dass man auch Ergebnisse bekommt, mit denen man vielleicht sogar eine Fehldiagnose einer Krankheit stellt. Das wäre beim AADC-Defekt relativ einfach, wenn man Leute involviert, die etwas davon verstehen. Aber das ist zum Beispiel bei mentaler Retardierung nicht einfach, weil man in dem Gen Varianten hat und nicht weiß, ob die krankmachen oder nicht. In diesem Kontext, dass man eine schwere Krankheit hat, neigen Ärzte und Familien dazu, zu sagen, jetzt haben wir unsere Erkrankung und dann hört das auf. Insofern ist da eine Problematik bei der Genetik. Ich sehe die nicht an erster Stelle.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ich glaube, dass wir ein wenig aneinander vorbeireden. Was Herr Hoffmann meint, ist, um die Diagnose zu stellen, wenn wir klinisch wissen wollen, ob dieses Kind einen AADC-Mangel hat und wir mit unserer medikamentösen, konservativen Therapie richtig sind, dann reicht das klinische Bild und die reduzierte Enzymaktivität im Grunde aus. Den Liquor würde man anschauen, weil man dem Kind nicht von vornherein – – Wenn man das Kind sieht, könnte das auch ein anders verursachter schwerer Dopaminmangel sein. Deshalb macht man normalerweise vorher eine Lumbalpunktion, um das auseinanderzuklamüsern. Wenn man weiß, dass es in bestimmten Familien schon drei AADC-Patienten bei irgendwelchen Cousins gibt, und der sieht jetzt genauso aus, kann man, denke ich, erst einmal ohne LP zum Beispiel mit Plasmauntersuchungen beginnen.

Das Genetische ist für die klinische Behandlung nicht das Entscheidende, weil es, wie gesagt, auch falsch-negative Patienten geben kann. Aber Herr Hoffmann hat klar gesagt, wenn man eine Gentherapie machen wollen würde, würde man für diese Patienten einen genetischen Beleg fordern. Das heißt im Umkehrschluss: Bei einem Patienten, bei dem man zwar klinisch die Diagnose stellt, die

aber genetisch nicht nachweisen kann, wäre man mindestens zurückhaltend, ihn dieser Gentherapie zuzuführen. Ich glaube das war das, was Sie auseinander haben wollten.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist jetzt für mich soweit klar. Vor einer Gentherapie ist es ein Muss, eine genetische Diagnostik zu haben. Meine Nachfrage ist: Ich hatte nach dem Alter bei Diagnosestellung gefragt. Ich habe das jetzt so mitgenommen, dass in Deutschland die Diagnose durchschnittlich erst im Alter von vier bis fünf Jahren gestellt wird, obwohl ich eigentlich aus der Beschäftigung mit dem Thema mitgenommen habe, dass die Symptome schon sehr früh auftreten, in der Regel im ersten Lebensjahr, eigentlich schon nach dem ersten Vierteljahr. Da ist die Nachfrage, ob ich das richtig verstanden habe.

Das Zweite war Prävalenz und Inzidenz in Deutschland. Da habe ich mitgenommen, dass wir bisher 20 bis 30 Patienten insgesamt in Deutschland haben. Ist das richtig?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist beides richtig. Zum ersten kann ich noch sagen, diese Krankheit – Herr Rascher hat gesagt, wie verzweifelt man ist, wenn sich ein Kind so manifestiert. Dann gehen die sehr rasch zu Zentren, sodass die sogar „relativ früh“ diagnostiziert werden. Es gibt durchaus einige, die um ein Jahr alt sind und die anderen mit zwei, drei, vier Jahren. Dann gibt es Familien, die sagen, das ist schon der zweite und der andere ist mit zwei Jahren gestorben. In solchen Familien intensivieren die Familien und die behandelnden Ärzte die Diagnostik. Beim zweiten Kind denkt man nicht mehr, dass es hypoxischer Hirnschaden oder sonst was ist, sondern kommt eher dazu, zum Beispiel eine ganze Gendiagnostik zu machen oder doch eine Lumbalpunktion. Wegen der Schwere der Krankheit findet das relativ früh statt. Es gibt eine andere verwandte Erkrankung, das Segawa-Syndrom.

Frau Dr. Behring: Herr Professor Hoffmann, entschuldigen Sie bitte. Wir müssen ein wenig auf die Zeit schauen. Wir haben noch viele Fragen zu anderen Themenkomplexen.

Herr Prof. Dr. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Dann sage ich kurz etwas zu den Inzidenzen. Es ist dadurch sehr dunkel zu sagen, wie viele es gibt. Es gibt zwei Untersuchungen, die ich Ihnen nennen würde, die hier wichtig sind. Das eine ist: In Taiwan hat man tatsächlich schon so ähnlich, wie ich es gesagt habe, Neugeborenen-Screening gemacht. Die Methode war etwas schlechter und teurer, als die, die wir hatten. Die haben eins auf 32 000. Obwohl Taiwan nur eine Insel ist, dort nicht so viele Menschen leben, und diese Krankheit relativ häufig ist, sieht man „viele“ solcher Patienten. Wenn ich einige Male dort war, habe ich immer viele gesehen. Dann stellte sich trotzdem heraus, dass die Inzidenz deutlich höher war, als die Taiwaner selbst gedacht haben, die die Krankheit kannten. Es gibt eine gute Arbeit, das ist heutzutage möglich, die haben die knapp 150 Varianten, die wir kennen, die AADC verursachen, die Genvarianten, die das Gen kaputtmachen, die kann man inzwischen relativ einfach in den großen Gendatenbanken sehen. Da hat man geschaut, wenn es eine zufällige Verteilung der Familien wäre. Man nennt das Random Mating, ich kenne kein gutes deutsches Wort für.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Keinerlei Verwandten.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Keinerlei Verwandten, auch nicht aus dem gleichen Dorf, sondern möglichst immer Hamburg gegen München. Dann würde keinerlei Verziehung, die in diesen Krankheiten häufig da ist, dass durch die Konsanguinität – das ist das Gegenteil von Random Mating – die Inzidenzen höher sind. Man kennt auch nicht alle Gendefekte. Man hat ausgerechnet, indem man große, 10 000 normale Gene geschaut hat, wie häufig die Heterozygoten

sind, und hat dann hochrechnen können, dass es bei einer völlig nicht-konsanguinen Bevölkerung – oder in den USA eins auf 90 000, und in der EU eins auf 118 000 und in Japan eins auf 80 000 sind. Das ist eine vernünftige – – Man könnte sagen, dass in der EU 850 Patienten sein müssten, wenn sie nicht vorher gestorben sind. Dieses „eins zu“ ist, glaube ich, wichtig. Wenn wir eine ursächliche Behandlung haben, würden wir die auch haben, weil wir die dann gut behandeln könnten. Das ist eins auf 100 000. Das würde für Deutschland heißen, knapp sieben Kinder im Jahr. Das ist, glaube ich, sehr realistisch. Die haben wir nicht. Ich bin seit 40 Jahren Kinderarzt und kenne alle Kinder. Da müsste ich 280 Kinder gesehen haben, und ich habe nur 30 gesehen.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Das heißt, in Deutschland ist das sehr selten. – Ich habe noch einige andere Fragen. Ich würde gern Frau Groß das Wort geben, damit sie ihre Fragen loswerden kann.

Frau Groß: Ich habe eine Frage zu den genetischen Varianten. Sie haben gesagt, dass das in Taiwan deutlich häufiger vorkommt, circa eins zu 32 000. Gibt es bei diesen unterschiedlichen Genvarianten einen Zusammenhang mit der Ausprägung und Schwere der Erkrankung? Kann man sagen, es gibt grundsätzlich Unterschiede im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): In Taiwan sehen die alle gleich aus, sage ich einmal. Die haben alle diese häufigste Variante, manchmal kombiniert mit einer anderen, sodass die taiwanesischen Patientenkohorte sehr einförmig ist und der schweren Verlaufsform entspricht. Jetzt ist es so, dass dieses taiwanesischen Gen inzwischen in Europa wahrscheinlich auch vorkommt, aber selten ist. Wir haben eine Bandbreite anderer. Da ist es bisher nicht so eins zu eins beschrieben, weil die meisten Patienten – man nennt das Compound-Heterozygotie – von Vater und Mutter jeweils eine andere Variante haben, aber beide machen das Gen kaputt. Wir würden sagen, 70 % der Patienten sind auch bei uns schwer betroffen, so wie die Taiwanesen. Da sieht man keinen Unterschied. Aber die haben nicht das taiwanesischen Gen. Aber die anderen 30 % haben eine Variante oder vielleicht zwei, bei der ein wenig Restaktivität vorhanden ist. Denen geht es besser. Da ist eine ganze Bandbreite, wie ich es am Anfang gesagt habe, bis zu Menschen, die durchaus erwachsen werden und „nur als geistig behindert“ gelten, allerdings auch ein wenig schlecht laufen und etwas dyston sind. Das ist die schwächste Form. Es gibt keinen, der krankheitsbekanntes Genvarianten hat und gesund ist. Das gibt es auch bei manchen Erkrankungen, dass man erlebt, dass eine genetische Erkrankung nicht ausbricht oder sich nicht manifestiert. Das ist nicht bekannt.

Frau Dr. Behring: Frau Groß, ich habe Sie gesehen. – Ich muss ein wenig darauf drängen, dass wir eine qualitätsgesicherte Anwendung für eine neue Gentherapie machen wollen. Wir haben viel gehört, wie das diagnostiziert wird und welche Komplikationen es damit gibt. Das ist etwas, was man beachten müsste, wenn man an die neue Gentherapie denkt. Soweit wir das in Erfahrung bringen konnten, wäre das eine Applikation, die man sogar ins Gehirn spritzen müsste. Ich weiß nicht genau, ob Sie darüber schon gelesen oder welche Erfahrungen Sie haben. Was würden Sie dazu denken? Welche Erwartungen hätten Sie an eine neue Gentherapie? Was müsste man dort mit regeln? Vielleicht können wir das noch ein wenig mit abgreifen.

Zudem kam eine Frage zur Lebenserwartung. Vielleicht können Sie dazu kurz etwas sagen. Das scheint auch sehr heterogen zu sein, dass Patienten unbehandelt vorher verstorben sind oder wie die Lebenserwartung der Kinder ist.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ich könnte anbieten, wenn man es genau wissen will, dass wir aufgrund unserer Datenbank eine Absterbekurve sehen. Aber jemand, der

so schwerst körperlich behindert ist – – Auch ein anderes tetraspastisches Kind, das nicht schlucken kann, hat eine Lebenserwartung, die an einen Tumor erinnert. Das geht runter, wobei diese milderen Formen durchaus lange leben können. Die Behandelten, die ansprechen, leben auch besser. Aber es ist eine Krankheit, die durch die sekundären Komplikationen, die zunehmende Skoliose grundsätzlich lebensimitierend ist. Die Atmung wird schlechter, es kommen Infektionen dazu. Unsere Erfahrung ist, dass Kinder leider versterben. Wir sind in die weltweite Datenbank involviert. Wir hören immer wieder Nachrichten, dass der und der verstorben ist.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Die kleine Patientin aus Frankreich ist gut behandelt gewesen, aber es hat nicht angesprochen, und sie ist an einer Asystolie gestorben. Das gibt es auch.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Wir hätten sogar Daten, an denen man das sehen könnte. Ich habe in Taiwan Patienten gesehen, die aus dieser ersten Compassionate-Use-Studie waren. Dazu gibt es einen Elternverein. Die Väter spielen zusammen, es gibt eine AADC-Rockband. Die Eltern sind gesund. Das war sehr beeindruckend. Die zwei Kinder, die behandelt waren versus die anderen – mit einer deutlichen Besserung, je nach Alter. Das sind die Daten, die publiziert sind. Es gibt dazu drei Publikationen, zwei aus Taiwan und eine aus Japan, und es gibt noch eine, die in Taiwan sogar das Gehirn untersucht, dass das im MMR besser aussieht. Das ist eine eindeutige Game change, also eine wesentliche Besserung. Die Therapie ist so, wie sie ist. Wir können einiges dazu sagen, weil wir uns in Heidelberg soweit vorbereitet haben, dass wir die Therapie durchführen könnten. Professor Opladen, der heute woanders ist, ist mit unserem stereotaktischen Neurochirurgen zweimal in Japan gewesen und hat das miterlebt und gesehen, wobei ich sagen will, es ist sicher wichtig, zusätzlich zu den neuropädiatrischen Erfahrungen, die wir schildern können, dass man das Know-how und die Einschätzung des Stereotaktikers nimmt, weil das die Applikation zu recht – –

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist ein spezialisierter Neurochirurg, falls das nicht klar ist.

Frau Dr. Behring: Wir müssen wissen, welche Qualifikationen wir brauchen, um diese Therapie anzuwenden. Das ist für uns das, was wir wissen müssen. Was müssen wir regeln? Würden Sie das jeder Klinik zutrauen? Welche Umstände müssen drumherum sein, damit das überhaupt angewendet werden kann?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ich würde dazu sagen, nicht nur weil es Heidelberg ist, das würde ich auch bei anderen umgekehrt sagen: Wenn es sich herausstellen würde, dass man in Deutschland im Jahr bis zu sieben Kinder hätte, macht es wegen der aufwendigen stereotaktischen Anlage keinen Sinn, dafür sieben Zentren zu haben, sondern möglichst nur eines. Dazu müsste man auch den Neurochirurgen fragen. Die Nachsorge kann wieder in anderen Zentren erfolgen, aber auch nicht in jedem sozialpädiatrischen Zentrum. Es müsste definiert werden, an welchen großen Kliniken dies erfolgen kann. Zum Beispiel in Erlangen, in Berlin, in Dresden könnten diese Kinder diagnostiziert, vorbereitet und nachverfolgt werden. Aber für die eigentliche Applikation, würde ich sagen, reicht ein Zentrum für Deutschland.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Ich habe mehrere Nachfragen. Frau Groß haben Sie eine weitere Nachfrage? – Nein. Aber Frau Müller hat noch eine.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Ausführungen. Das Bild wird schon etwas klarer. Ich habe noch eine Frage zu den Zentren. Sie haben gesagt, dass Sie sich in Heidelberg auf die Anwendung der

Gentherapie vorbereiten, dass sich Ihr stereotaktischer Neurochirurg das bereits in Taiwan angesehen hat. Für die Nachsorge, wenn eine entsprechende Gentherapie stattgefunden hat, haben Sie gesagt, es gebe einige größere Zentren, in denen man das machen könnte. Meine Frage ist: Die nichtmedikamentöse Behandlung, die auch wichtig ist, läuft meiner Kenntnis nach weitestgehend analog zur infantilen Zerebralparese. Gibt es dafür entsprechende Zentren? Wie viele wären das? Müsste man spezialisierte Zentren direkt für den AADC-Mangel haben? Vielleicht damit im Zusammenhang: Gibt es besondere Risiken, einmal durch den AADC-Mangel an sich? Sie haben schon darauf hingewiesen, Stressreaktion, die bis zum Tode führen kann. Wie ist das zum Beispiel mit Infekten, die auch eine adäquate Stressreaktion im Körper erfordern, die wahrscheinlich hier nicht optimal oder herabgesetzt ist? Gibt es besondere Risiken im Zusammenhang mit der Gentherapie? Sie haben kurz angedeutet, dass das stereotaktische Neurochirurgen durchführen. Gibt es abgesehen von der Applikation noch weitere Risiken, die man erwarten würde, vielleicht auch nach dieser Applikation?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Direkt nach der Applikation, das haben wir erlebt. Es gibt eine zweite Gentherapie, die in einem anderen Hirnareal genau das bei dieser Krankheit als Parallelmedikament in einer klinischen Studie ist. Der entsprechende stereotaktische Neurochirurg, der in den USA ausgebildet war, ist in Warschau gewesen. Da läuft eine Studie. Dort wurde an einem unserer Patienten die Gentherapie durchgeführt. Er ist danach direkt zu uns gekommen. Wir haben das erlebt, was mir in Taiwan berichtet wurde, dass direkt nach der Gentherapie das Umgekehrte stattfindet, wie der Parkinson, also eine Dopaminkrise, weil das Gehirn offensichtlich in den letzten Jahren noch kein Dopamin gesehen hatte und dann überreagieren kann, weil die Rezeptoren hoch sind. Wir hatten mit diesem Jungen hier auf der Intensivstation für eine, zwei Wochen einen erheblichen Kampf, bevor er dann in eine Rehaeinrichtung ging, in der zum Beispiel die Krankengymnastik gemacht wurde. Diese Krankheit ist – das haben Sie zu recht gesagt – nicht nur eine Krankengymnastik. Unsere Patienten haben von uns einen Notfallausweis, im dem steht, ihr könnt 24 Stunden, sieben Tage bei uns anrufen, wenn die in einer anderen Klinik wegen einer schweren Infektion oder Ähnlichem behandelt werden, damit man die AADC-spezifischen Behandlungen mit einfließen lässt. Direkt nach der OP bräuchten die nicht alle in Heidelberg zu sein, aber es bräuchten auch nicht alle Zentren, die das prinzipiell machen könnten, sondern drei, vier – wegen dieser Erfahrungen, und die müssten auch weiter dokumentiert sein. – Frau Assmann ist diejenige, die die Patienten mehr behandelt.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Prinzipiell: Die direkt unmittelbare postoperative Betreuung – dabei würde ich größenordnungsmäßig an vier Wochen denken – sollte in dem Zentrum stattfinden, das das Kind gentherapiert hat, weil es nach der OP erst auf die Intensivstation und dann irgendwann hoffentlich auf die Normalstation geht. Im ersten Vierteljahr sollte man die Kinder jede Woche in der Ambulanz sehen und dann alle vier Wochen. Das muss sich am einzelnen Fall herauskristallisieren. Am Anfang ist das sehr engmaschig. Ich denke, man muss differenziert darauf eingehen, ob das Kind aus einem sehr weit entfernt liegenden Zentrum kommt, das aber eine breit qualifizierte Neuropädiatrie im Rücken hat. Dann kann das Kind lokal weiter betreut werden. Wenn das eher ein kleines Haus ist, das nicht so weit weg ist, wäre es sicher vorteilhaft, wenn das Kind im gleichen SPZ seine Nachkontrollen bekommt.

Man sollte sich nicht nur mit Neuropädiatrie auskennen, sondern man sollte auch spezielle Kenntnisse der Dopaminstörung und der Serotoninstörung mitbringen, diese Medikation ein wenig kennen, und darüber hinaus, wie Sie gesagt haben, diese symptomatischen Therapien mit Anticholinergika zum Beispiel oder die orthopädischen pulmonalen gastroenterologischen Komplikationen, die eine Überlappung mit CP-Patienten aus anderen Ursachen haben. Aber ich denke, eine spezifische

Kenntnis dieses Dopaminstoffwechsels, dieses Katecholaminstoffwechsels, dieser speziellen Medikamente und dieser Symptome sollte an der Stelle, wo die Nachsorge gemacht wird, vorhanden sein. Das geht nicht mit jedem beliebigen Neuropädiater, will ich damit sagen.

Bei Infekten hatten Sie nach den Risiken gefragt. Gerade bei Infekten ist es so, dass man diese dystonen oder die dyskinetischen Krisen oft sieht, weil der Stoffwechsel durch das Fieber so durcheinander gebracht wird, dass die Kinder oft eher einen Hyperkinesen haben, wie wir das nennen. Das heißt, die liegen im Bett, rudern, spannen sich an, haben entweder Dystonien oder schlagen, strampeln und schreien und bekommen dadurch noch mehr Fieber oder Körpertemperaturerhöhung. Das hat seine eigenen Risiken für Herz und Niere usw. Das ist auch ein Risiko von Infekten, abgesehen von diesen unvorhersehbaren Stressreaktionen, die die Patienten haben können bis hin zur Asystolie oder Apnoe, die auch einmal letal sein kann. Das ist im Einzelfall schwer vorhersehbar, aber diese Patienten sind extrem dysreguliert, auch im vegetativen System. Jeder Störfaktor kann die Regulation in beide Richtungen, in Richtung Hyperkinese, in Richtung Hypertemperatur, Tachykardie genauso wie Bradykardie-Apnoe treiben. Das ist schlecht.

Frau Dr. Behring: Wenn Sie die Kinder bei sich in der Klinik haben, werden die durch bestimmte Krankenschwestern besonders überwacht oder gibt es ein besonderes Überwachungssystem? Haben Sie eine SOP dafür oder fällt das während des täglichen Verlaufes auf, dass mit den Kindern irgendetwas nicht stimmt?

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Wir haben sehr viele schwerkranke Patienten. Bei uns sind die immer am Monitor. Aber das Pflegepersonal ist prinzipiell mit solchen Patienten vertraut. Wer dieses Kind bekommt, bekommt die speziellen Instruktionen – dafür macht man am Tag Visiten –, dass man zum Beispiel mit Stress aufpasst und lieber vor der Blutentnahme ein wenig Midazolam gibt oder bevor man eine Braunüle bei dem Kind anlegt. Das ist in unserer Klinik – Wir brauchen dafür keine extra SOP. Das ging bis jetzt immer so.

Frau Dr. Behring: Unser Ziel ist, ein wenig zu schauen, was man regeln muss, was möglicherweise erforderlich ist.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Wenn eine Klinik weniger damit vertraut ist, ist es sicher nicht verkehrt, eine SOP zu haben. Es gibt Guidelines, die publiziert sind. Es gibt eine Publikation über die Leitlinien, wie man die Behandlung steuern sollte. Darin sind viele Aspekte geregelt.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das sollte man unbedingt sagen: Die ist sehr sorgfältig ausgearbeitet und vor zwei Jahren publiziert worden, einmal nicht von Heidelberg, sondern von Frau Wassenberg aus Holland. Darin steht auf über 40, 50 Seiten alles Mögliche, nur nicht die Gentherapie, weil sie noch nicht zugelassen war. Aber die Dinge, über die wir uns unterhalten haben, was diese Kinder besonders macht und wie man ihnen hoffentlich in vielen Fällen helfen kann, stehen da sehr dezidiert drin, auch die Risiken und was man dann macht, bis dahin dass sie schwerste Magen-Darm-Probleme und Atemprobleme und Skoliosen haben und wer sie operieren soll. Das steht da alles drin. Das ist der Stand vor der Gentherapie bei diesem schwersten Krankheitsbild.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Frau Müller hat noch eine Rückfrage.

Frau Dr. Müller: (akustisch unverständlich, kein Ton) Ist das die Guideline von Frau Wassenberg aus dem *Orphanet Journal of Rare Diseases*? Ist das richtig?

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist richtig, genau.

Frau Dr. Müller: Gut. Dann ist es die richtige, weil ich nur einen 2017-er Stand habe. – Ich habe noch eine Nachfrage. Sie haben ausgeführt, Risiken, die sich durch die Erkrankung, durch den AADC-Mangel im Prinzip ergeben und danach spezielle Risiken genannt ... (kein Ton) durch die Gentherapie. Da habe ich vor allem die Anforderungen an die stereotaktische Neurochirurgie mitgenommen. Wo werden die Kinder bisher ohne die Gentherapie, die in Deutschland, wenn ich das richtig verstanden habe, noch nicht eingesetzt wurde – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – behandelt, in welchen Zentren? Wie viele Zentren sind das?

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist lokal sehr gewachsen. Manche werden zu Hause betreut mit immer wieder E-Mails an jemanden von uns und mit Nachfragen. Andere kommen in größeren Abständen auch einmal bei uns vorbei, und einige kommen regelmäßig zur Betreuung zu uns.

Frau Dr. Müller: Darf ich nachfragen? – Es läuft in Deutschland alles über Ihr Zentrum in Heidelberg?

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist im Einzelnen... (akustisch unverständlich, kein Ton)

Frau Dr. Müller: Gibt es noch andere Zentren?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Keine Zentren, die sich speziell in dieser Ganzheit um die Krankheit kümmern. Es wird sicherlich die eine oder andere Familie geben – – Ich habe auch welche, die wir seit 15 Jahren nicht gesehen haben, das Kind ist nicht tot. Die werden woanders auch gut betreut. Aber es gibt nicht ein Zentrum. Das eine Kind in Erlangen ist sicher genauso betreut wie bei uns. Wir haben mit Erlangen ab und zu Kontakt gehabt. Aber es läuft nicht alles über mich, vielleicht über Frau Assmann letzte Woche, aber vielleicht auch seit zehn Jahren nicht. Die machen das perfekt. Dann ist die Frage, ob das ein Zentrum ist. Aber die behandeln das eine Kind. Es gibt aber nicht diese Konstellation, dass die ganzheitliche – – Bei allem, was mit dieser Krankheit zu tun hat, würden sie sich deutschlandweit an uns wenden, auch einfach als Frage.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist das, was ich mit den E-Mails meinte. Man bekommt von den Kollegen manchmal E-Mails. Jetzt ist die Situation so und so und die Medikation so und das und das neue Problem oder – –

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Aber es gibt auch ein sehr gutes Zentrum in London, fällt mir ein. Es kann sein, dass jemand gute Kontakte zu Damarian hat und die für den einzelnen Patienten nachfragt. Wir haben einmal im Jahr ein Treffen der internationalen Selbsthilfegruppe gehabt. Dann sieht man gleich 40, 50 AADC-Kinder, die aus der ganzen Welt kommen, sodass sich die Familien auch ein wenig kennen. Wir hatten ab und zu Kinder aus Europa. Die kommen und sagen, könnt ihr hier schauen, oder auch die Kollegen, ob das die optimale Therapie ist? Kann man noch etwas verbessern? Weil die in der Regel nur einen Patienten haben. Aber ich würde sagen, in Deutschland gibt es kein zweites Zentrum, das das spezifisch in der Tiefe verfolgt.

Frau Dr. Behring: Wir haben Erlangen gehört. In Erlangen wird eines behandelt. Aber Sie wüssten nicht, dass woanders, meinetwegen in Hamburg, jemand aufgeschlagen wäre?

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): In Neuwied wird noch ein Kind behandelt.

Herr Prof. Dr. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): In Neuwied wird noch eines behandelt. Nein, es werden überall – – 20, 30 – – Die sind über ganz Deutschland verteilt. Auch die, die sagen, wir sind in einem lokalen SPZ und nicht in einer Uniklinik wie Erlangen, dass man dann sagt, kommen Sie einmal im Jahr vorbei. Aber die haben die normale Betreuung einschließlich der regelmäßigen Krankengymnastik, der Schule, der Hilfsmittelversorgung. Das läuft mit dem SPZ vor Ort. Das gibt es auch. Dann gibt es aber auch welche, die an anderen Unikliniken sind.

Frau Dr. Behring: Ich habe noch eine Frage. Sie haben am Anfang gesagt, dass Sie nicht für jeden Patienten die Gentherapie sehen würden. Könnten Sie charakterisieren, für welche Patienten Sie die Gentherapie sehen?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ich würde sagen, die genetische Diagnostik würde ich für die ersten Patienten, die man hat, als Voraussetzung sehen. Wie man dann reagiert, wenn eine Familie sagt, wir haben die Krankheit, es gibt die Gentherapie, dann sind wir in einem inhaltlichen Dilemma, weil, das wurde hier nicht gesagt, aber das ist in den Publikationen deutlich dargelegt, dass es mit Fortschreiten mit den ... (kein Ton) Komplikationen aber sicherlich auch, dann verschaltet sich das Gehirn falsch, was immer das genau sagen würde, dass es immer schwieriger würde, Menschen, die älter sind, zu behandeln. Älter meine ich schon mit zehn Jahren, acht Jahren. Dieser eine Junge – – Wir haben zwei oder drei, die woanders gentherapiert sind. Einen Patienten kenne ich, der nach Japan geflogen und dort therapiert wurde. Aber dieser eine, der aus Polen praktisch direkt vom OP zu uns kam, das war nicht gut. Dieser Junge war schon zehn, elf. Der sah aus wie fünf, aber er war schon zehn, elf. Ich würde am Anfang versuchen, jüngere Patienten zu finden. Man wäre wieder relativ rasch bei der Frage, ob man sogar ein Neugeborenen-Screening oder eine Awareness macht, dass die Pädiater viel großzügiger bei jedem, der ein wenig komisch oder nicht richtig laufen kann, danach schaut, damit man die früh findet und behandelt.

In Japan hatten sie etwas Ähnliches. Die haben auch gesagt, schwerst betroffene Patienten mit Sekundärkomplikationen wollten sie im Rahmen der Studie nicht behandeln. Dafür gibt es keine Erfahrungen. Wenn man erst einmal Erfahrungen gesammelt hat, wird es sicher kommen, dass Familien sagen: Aber unser Kind hat es jetzt nun einmal. Da wird es nicht einen klaren Cut-off geben. Aber ich weiß, dass die sich dafür interessiert haben. Die SMA-Behandlung ist für 15 Kinder zugelassen worden, die nur die schwere, ganz klar definierte Form haben; für mich unverständlich. Es gibt jetzt auch Typ 3 und Typ 4, die man mit der Gentherapie behandeln kann. Hier ist ein wenig nicht so schwarz/weiß, weil die Gentherapie die gleiche ist. Aber ich würde am Anfang einen Alterscut setzen. Ich fühle mich nicht kompetent, ob der bei acht Jahren liegt. Es wird auch nicht nur schwarz/weiß geben.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ich möchte kurz ergänzen: Die Japaner haben in ihrer Studie sechs Patienten behandelt. Die waren da, weil man noch kein Neugeborenen-Screening hat und weil es diese Latenzen gibt. Bis zur Diagnosestellung waren die behandelten Kinder zwischen vier und 15 Jahren. Aus einem Kollektiv von diesen Altersgruppen haben sie die ausgeschlossen, die extrem schwer krank waren, weil man dann mit Sekundärkomplikationen rechnen muss. Ich denke, für eine Pilotstudie oder eine primäre Studie ist es sinnvoll, solche Patienten auszuklammern. Wenn man sich vorstellt, man würde die sehr früh finden, dann wären es gerade die Schwerbetroffenen, die man damit erreichen will. Aber da müsste man sie wirklich sehr früh finden, bevor man Sekundärkomplikationen hat. Ich glaube, das macht einen Unterschied.

Frau Dr. Behring: Frau Müller hat noch eine Frage, und dann können wir das, glaube ich, auch beenden.

Frau Dr. Müller: Ich nehme an, da Sie beschrieben haben, dass man auch Patienten bis zum Alter von acht Jahren behandeln kann, dass diese Symptome zumindest teilweise reversibel sind, bei anderen hatten Sie Zweifel. Jetzt ist meine Frage: Sie streben ein Neugeborenen-Screening im Blut an. Wenn man die Patienten auf diesem Weg früh finden würde, gebe es irgendwelche Indikatoren, wo man mögliche schwere oder leichte Verläufe schon früh vorhersagen könnte, oder kann man das nur klinisch beurteilen?

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist eine schwierige Frage. Ich glaube, ich kann es nicht, aber vielleicht Frau Assmann. Es gibt etwas leichtere Verläufe. Die Japaner haben gesagt, sie behandeln erst einmal keinen, der stehen, noch nicht einmal laufen kann. Wir haben Patienten, die mit medikamentöser Therapie – es sind aber nur 20 % – eine Stabilität und eine Lebensqualität erreichen, dass sie sich mit Restaktivität befriedigend entwickeln. Ob man die behandeln würde? Man könnte das über den Liquor sehen. Die haben – nicht ganz, es wird eine Grauzone geben – Metabolite im Liquor, die zeigen, es ist nicht nichts da, sondern die haben ein bisschen was. Man könnte dann vielleicht ein oder zwei Jahre warten. Man würde das Kind nicht bei Geburt, wenn ich das richtig verstanden habe – – Das wäre die Frage an den stereotaktischen Neurochirurgen, würden Sie das gegen Ende des ersten Jahres – – Kann man das machen? Bitte? –

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ab zwei.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Ab zwei Jahre sogar. Wenn ein Kind zwei Jahre alt ist, wissen wir hundertprozentig, in welche Kategorie es gehört, ob es zu den 80 % ganz Schlechten oder zu den 20 % gehört, die eine ganze Breite haben.

Frau Dr. Assmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Eine kleine Ergänzung: In den Studien wurden die Kinder ab zwei Jahren behandelt oder wenn die Schädelkalotte diese Stereotaxie vorher schon erlaubt hat. Das war nicht präzisiert, wie alt vielleicht ein Kind weniger war. Aber das ist genau ein Punkt. Man würde sie nicht direkt im ersten Lebensjahr behandeln können. Es kam bei allen Studien heraus, je eher sie behandelt wurden, desto besser war der Benefit. Aber wir reden nicht davon, dass wir mit drei Monaten diese Entscheidung schon getroffen haben müssen, weil es mit sieben Monaten ein schlechteres Outcome geben würde. Ich denke, das erste Lebensjahr kann man gut klinisch einschätzen und dann diese Entscheidung treffen. Wenn dieses Kind mit zwei, drei Jahren behandelt wird, ist das sehr früh und damit sehr gut. Da ist schon viel Reversibilität drin. Die wird nur graduell mit jedem Lebensjahr geringer.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Hier ist noch einmal die Frage nach der ICD-Codierung. Wie codieren Sie die Erkrankung, fragt Frau Boldt von der DKG.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Sonstige Stoffwechselerkrankungen, nehme ich an. Es gibt eine Codierung dafür. Oder vielleicht schwere Zerebralparese. Es gibt keine für genetische Dopaminstörung, wobei das relativ kumulativ ein wenig mehr ist. Aber die ICD ist nicht differenzial ausgerichtet, sondern zum ... (akustisch unverständlich). Wir würden je nach Krankheitsbild decodieren, schwerste Zerebralparese mit Atemstörung und sonst was, Sauerstoffbedarf.

Frau Dr. Behring: Danke, Herr Hoffmann. Das können wir uns herausuchen.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Es gibt nichts. Da können Sie suchen, wie Sie wollen. Es gibt eine Orphanet-Codierung. Aber die wird in Deutschland nicht angewendet.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Herr Rascher hat vielleicht noch etwas zu ergänzen.

Herr Prof. Rascher (AkdÄ): Ja, kurz zur Genterapie: Es ist gut herausgekommen, dass sich die Genterapie auch später noch lohnt und sinnvoll ist. Die Daten aus Taiwan und Japan zeigen das. Es ist anders als bei der SMA. Bei der SMA ist es so, wenn der Muskel atrophiert ist und nichts mehr tut, dann ist die Genterapie der SMA nicht mehr sinnvoll. Bei der Erkrankung ist das anders. Wenn wir später beginnen und die Symptome sind schon da – – Im ersten Lebensjahr können wir bei schwerkranken Patienten im Moment keine stereotaktischen Operationen vornehmen lassen. Vielleicht wird das einmal anders. Aber das führt dazu, dass man auch später noch gute Erfolge hat. Die Krankheit läuft manchmal ein wenig in Wellen, abhängig vom Stress, von der Lebensentwicklung. Ich wollte noch einmal ausführen, dass die Indikation später noch sehr sinnvoll ist, anders, als ich das für die SMA sehe.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Das ist fantastisch, Herr Rascher. Das stimmt. Es ist ein großer Unterschied. Im Gehirn ist nichts kaputt. Das ist sogar ein Hinweis auf eine derartige Krankheit, dass so ein Kind schwerst geschädigt ist, aber nicht die Basalganglien durch zum Beispiel Bilirubin beim Kernikterus. Das würde man im NMR sehen. Im NMR sieht das Gehirn völlig normal aus. Die älteren, die wir gefunden haben oder die, die jetzt älter werden, bekommen eine Mikrozephalie. Da ist das Gehirn insgesamt ein wenig zu klein geworden. Aber in den ersten Jahren ist das völlig normal. Da funktioniert nur der Neurotransmitterstoffwechsel nicht. Sobald das drinnen ist – – Wir haben andere Krankheiten, die wir mit Medikamenten besser behandeln können, also das Enzym davor. Es gibt die AADC, davor gibt es die Tyrosinhydroxylase. Da haben wir Patienten teilweise erst mit 15, 16 Jahren gefunden und die langsam immer weiter mit Medikamenten behandelt. Ich weiß, dass ein Kind in Nürnberg nach zehn Jahren Behandlung jetzt einen Arbeitsplatz hat, weil sie jetzt sogar laufen kann. Deren Bruder war gestorben. Das ist vom Krankheitsbild wie AADC. Der Bruder war gestorben, sie wurde mit acht oder neun behandelt, und da waren langsam immer weitere Verbesserungen. Das hängt dann von den Komplikationen ab. Aber es ist nicht so, dass es wie bei anderen Krankheiten kaputt ist, wie zum Beispiel bei der SMA.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank, – Herr Hoffmann. Ich würde einmal in die Runde schauen. Gibt es noch Fragen aus dem Gremium, um zu entscheiden, ob wir eine Qualitätssicherungsrichtlinie brauchen oder nicht? Ich schau noch einmal. Gibt es noch Rückfragen an den Experten? – Ich glaube, wir haben zum klinischen Bild dieser Erkrankung ein sehr gutes Bild bekommen, auch einen Ausblick auf die Genterapie, welche Komplikationen damit verbunden sind. Ich sehe keine Fragen mehr. Ich danke Ihnen herzlich, Herr Hoffmann, Frau Assmann, Herr Rascher, dass Sie sich die Zeit genommen haben, uns für Fragen und Antworten in den letzten 75 Minuten zur Verfügung zu stehen. Möglicherweise, wenn wir uns entscheiden sollten, eine Qualitätssicherungsrichtlinie zu machen, werden wir Sie sicherlich noch einmal kontaktieren müssen. Ich danke Ihnen herzlich für Ihre Antworten. Haben Sie zufällig noch Fragen an uns? – Das kann auch sein.

Herr Prof. Hoffmann (Universitätskinderklinik Heidelberg): Vielleicht Herr Rascher, weil der sich übergeordnet um diese komischen Krankheiten oder um Genterapien kümmert. Das sind einige, aber nicht so viele. Wie gesagt, es gibt das Angebot, weil sich bei uns viel Wissen sammelt, das wir durchaus kompetent und sicher weitergeben können. Ich habe es durch die Datenbank benannt. Wenn Sie genau wissen wollen, wie viele Patienten in Deutschland wann gefunden wurden und Ähnliches, könnten wir Ihnen anonymisiert genau die Zahlen geben. Dafür haben wir diese Datenbank. Da könnte man Zusatzfragen noch spezifizieren. Das Gleiche gilt, wir haben schon angefangen, um die Genterapie herum SOPs für die Vorbehandlung auszuarbeiten. Wenn Sie das als Information haben wollen, was

wir vorschlagen, was man machen müsste, dann könnten Sie das bekommen. Das ist ein wenig in Ihren Fragestellungen versteckt, wo ich nachgefragt hatte, ob wir das ordentlich ausarbeiten sollen. Das hat uns bei der Vorbereitung auf die heutige Sitzung gut geholfen. Aber wir sind nicht weg. Wenn Sie sagen, wir haben Anforderungen an die Anwendung des ATMP, dann können wir Ihnen das in einem gewissen Abstand, aber nicht erst in einem Jahr, sondern in ein, zwei Wochen einfach formuliert zurückschicken.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für das Angebot. Es ist sehr hilfreich, dass man weiß, dass man noch jemanden hat, an den man sich wenden kann. Das ist für uns auf alle Fälle hilfreich. Herr Rascher hatte – – Sie sind gerade nicht mehr zu sehen, Herr Rascher. Gibt es noch Ergänzungen, falls Sie telefonisch noch zugeschaltet sind? – Das sehe ich nicht. Dann danke ich Ihnen herzlich für Ihre Zeit. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag, Herr Hoffmann, Frau Assmann, Herr Rascher und vielleicht bis zum nächsten Mal. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr