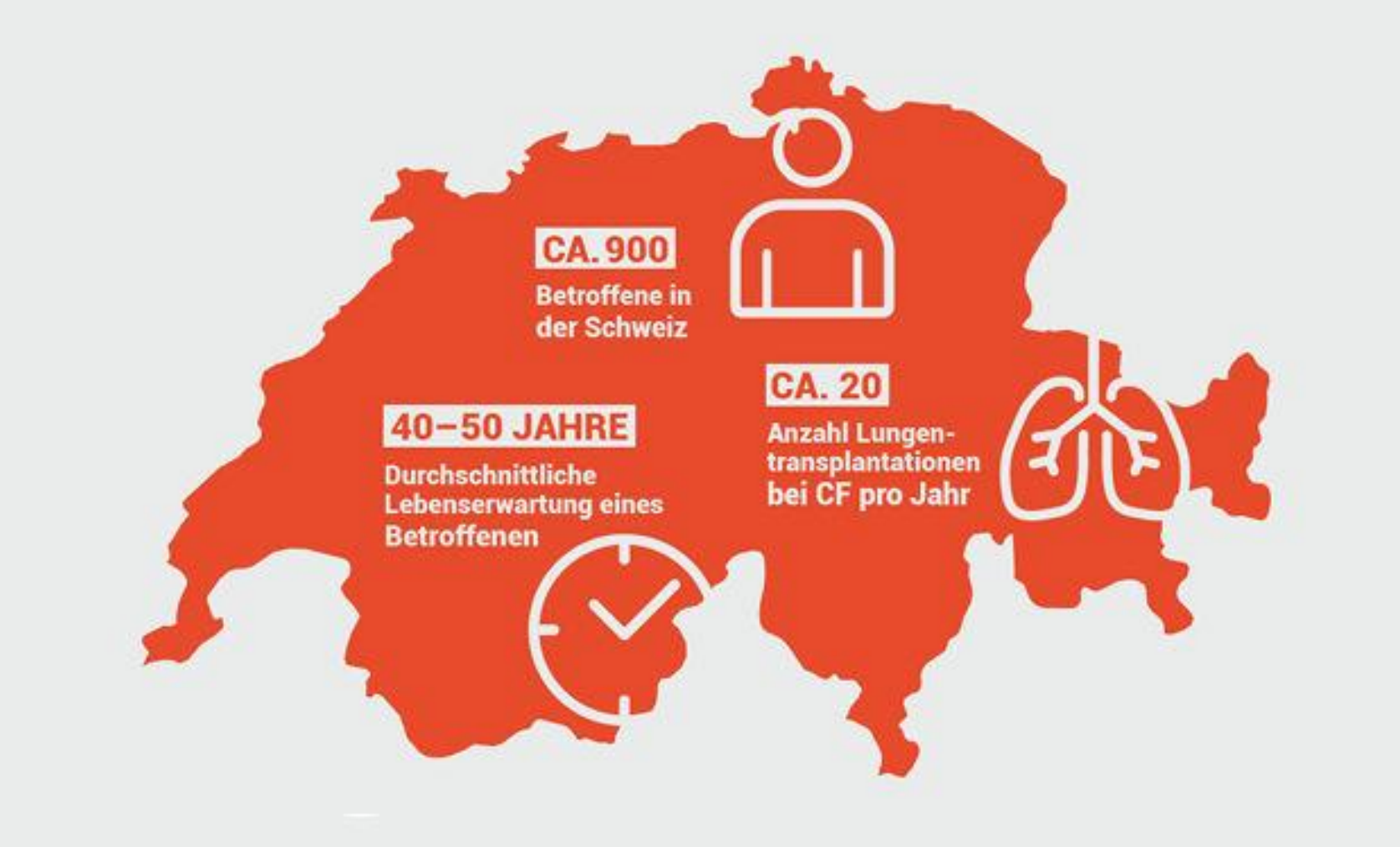
Pediatric update

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN

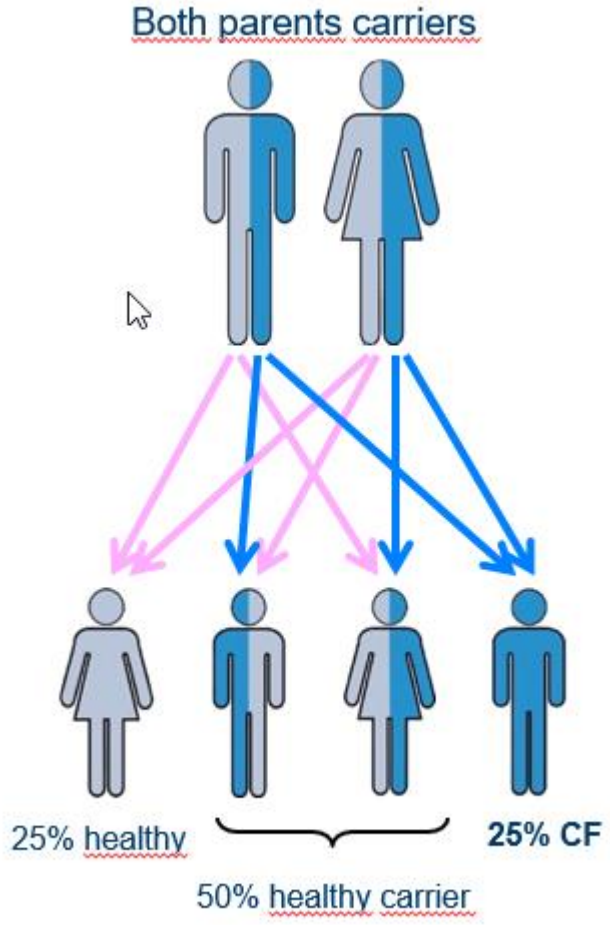
Prof. Dr. med. Nicolas Regamey, Children's Hospital Lucerne
Nicolas.regamey@luks.ch

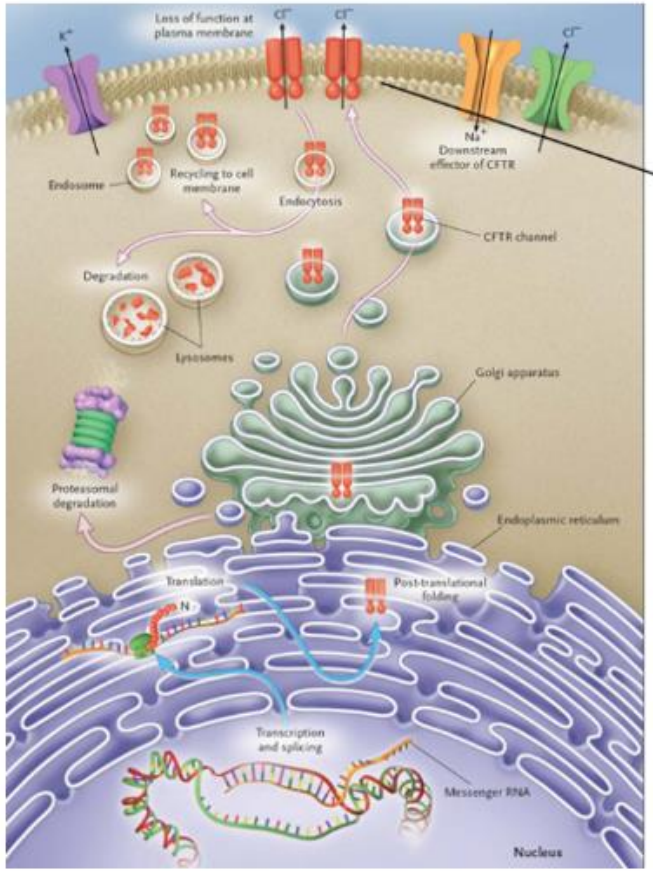
New therapeutics for Cystic Fibrosis

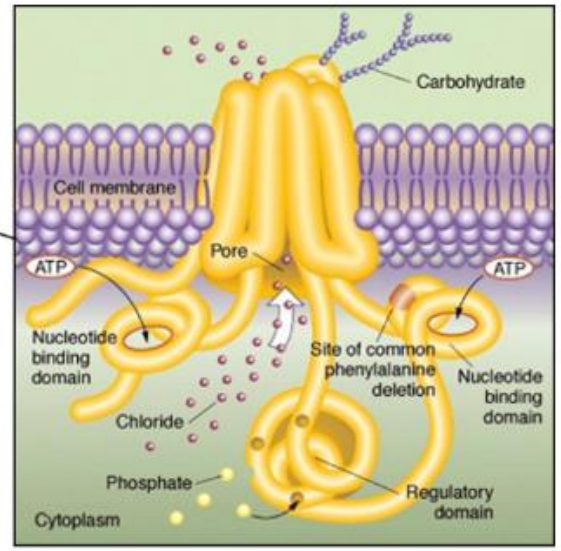


Incidence in Switzerland
1:3250 = 3/10’000

Autosomal-recessive disease



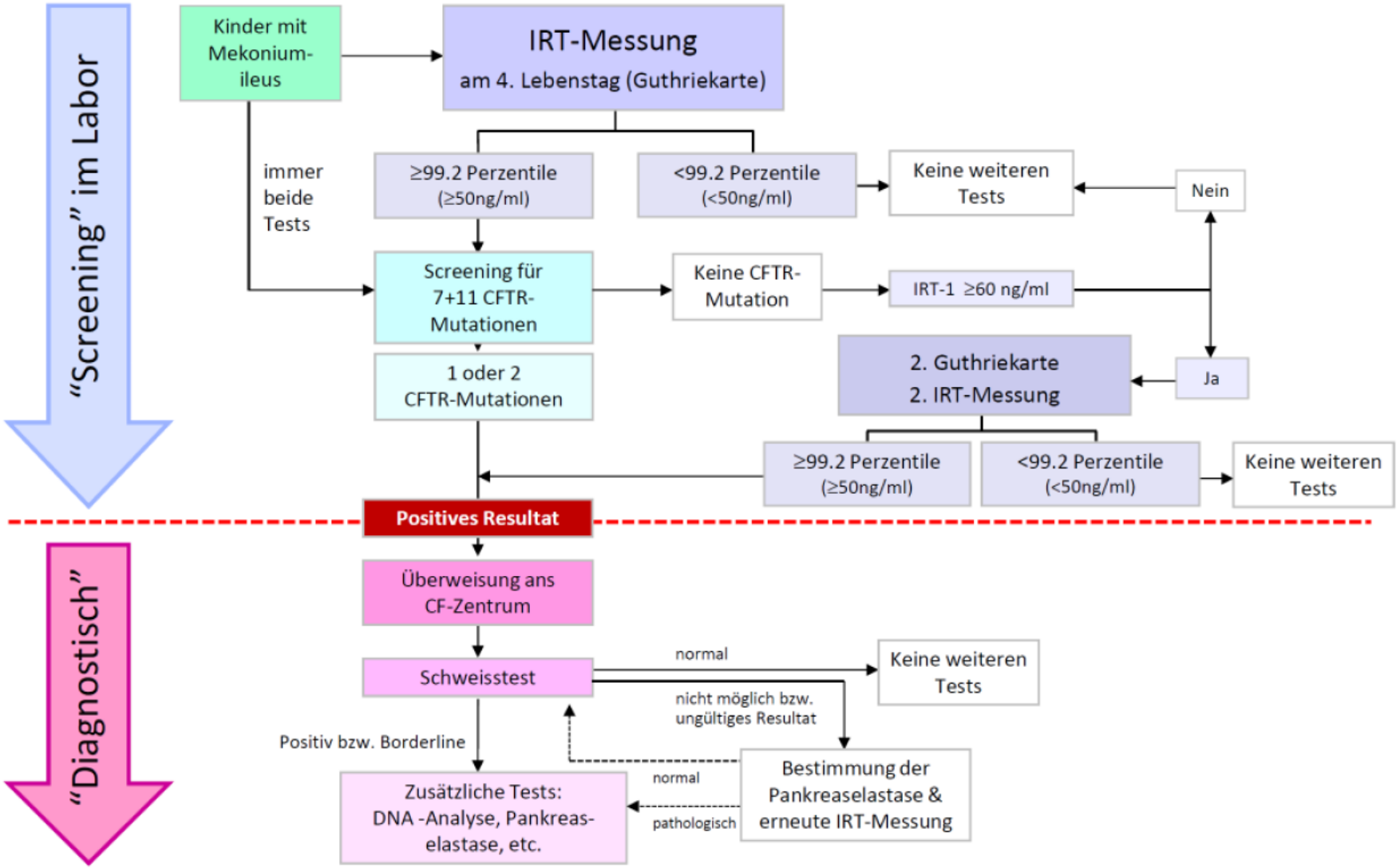




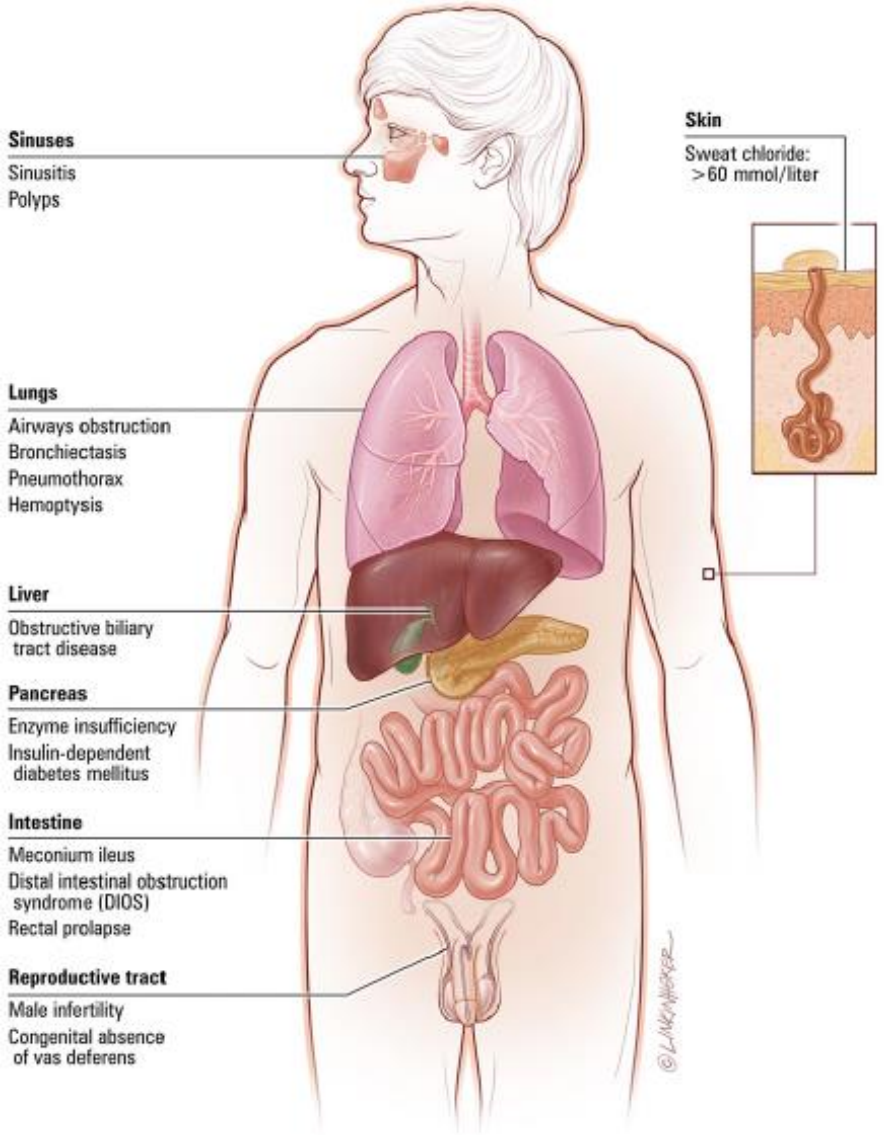
CFTR gene on Chromosome 7

Gergely L et al, NEJM 2003;349:1401-4

Diagnosis through newborn screening (since 2011)



Multisystemic disease, symptomatic treatment



Sinus disease
- Nasal rinses
- Topical steroids

Salt loss
- Salt substitution (1 year of life)

Lung disease
- Inhalation therapy (hypertonic saline, b2-agonists, rhDNAse)
- Physiotherapy
- Antibiotics
- Immunmodulators (Azithromycin)

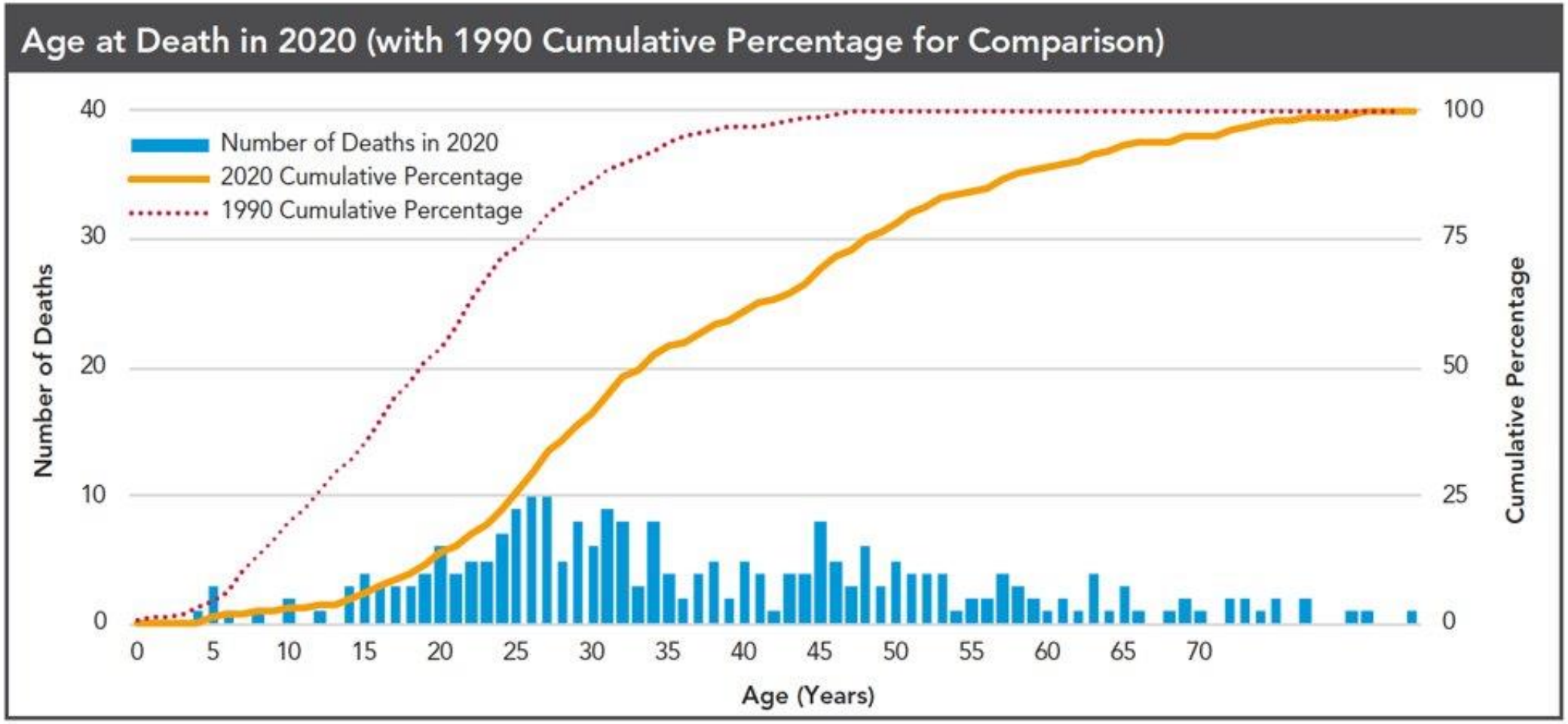
Liver disease
- Ursodeoxycholic acid

Exocrine pancreatic insufficiency
- Enzyme substitution
- High calory diet
- Vitamin substitution (ADEK)

Endocrine pancreatic insufficiency
- Insulin

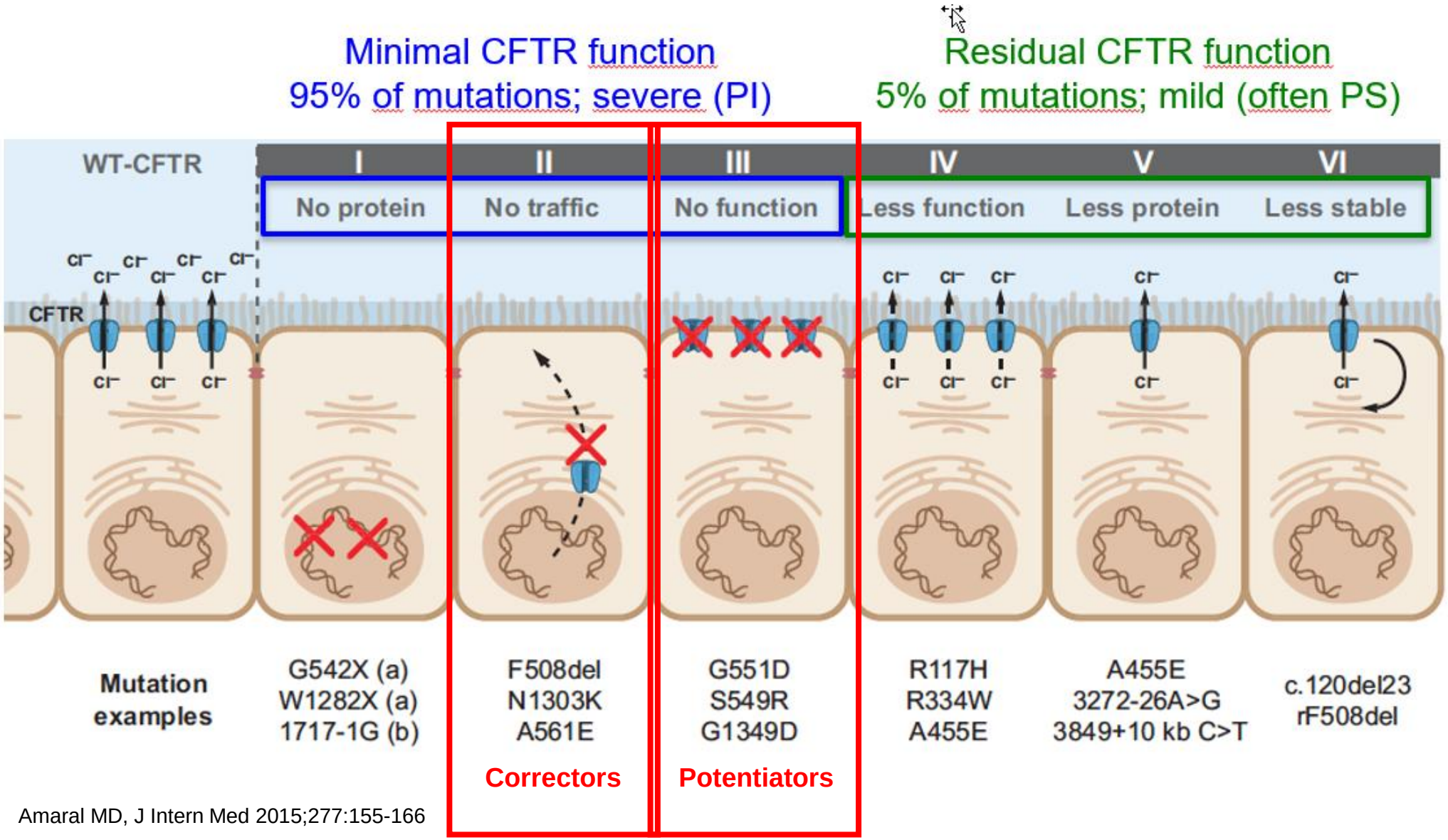
Gergely L et al, NEJM 2003;349:1401-4

Median survival 35 years



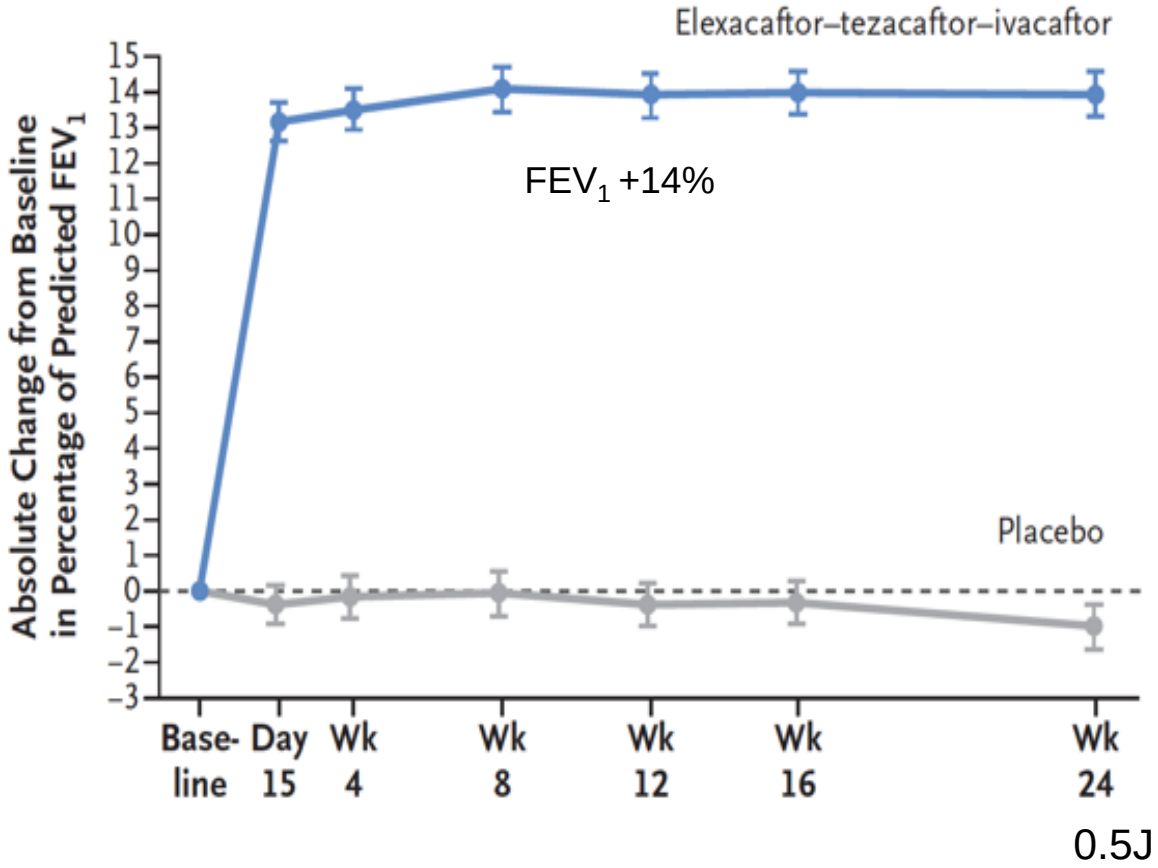
CFF patient registry report 2020

CF mutation classes



Amaral MD, J Intern Med 2015;277:155-166

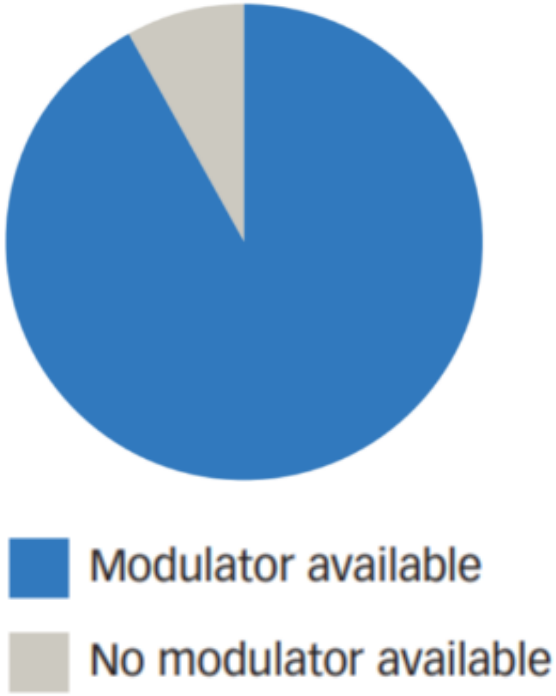
2021: Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor (Trikafta) für F508del/- mutations



0.5J

Heijerman HGM et al; Lancet 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948

Around 90% of patients



In Switzerland for ≥6 years

Mia Bittel, 13, leidet an zystischer Fibrose. Das Therapie-Medikament Orkambi bekommt sie nicht. (22. August 2018)

Mia und die 150 000-Franken-Pille

Seltene Krankheiten sind das grösste Zukunftsgeschäft der Pharmaindustrie. Ihre Hightech-Medikamente haben Preise, die jedes Gesundheitssystem ins Wanken bringen. Um sie durchzusetzen, ziehen manche Firmen jedes Register. Eine Geschichte über Lobbying, Geldspenden, politische Beeinflussung – und Patienten, die am Ende das Nachsehen haben. **Von Michael Furger und Birgit Voigt**

Am schlimmsten ist das Mitleid, sagt Mia. All die Leute mit ihren sorgenvollen Blicken, ihrem Bedauern, ihrem Ach-das-tut-mir-leid. Das nervt. «Es erinnert mich an diese Krankheit», sagt sie. Als würde Mia nicht schon die ganze Zeit daran erinnert werden. Jeden Tag seit dreizehn Jahren.

Mia hat zystische Fibrose. Einen Gendefekt, der zur Folge hat, dass der Austausch von Salzen und Wasser in den Zellen nicht richtig funktioniert. In der Lunge sammelt sich zähflüssiger Schleim, der Infektionen begünstigt und das Organ langsam zerstört. Die Krankheit ist unheilbar. Wer an zystischer Fibrose leidet, wird am Ende ersticken. Die Lebenserwartung liegt bei fünfundvierzig Jahren.

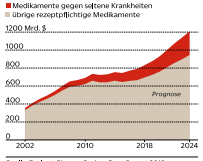
Wenig Zeit für jemanden wie Mia, deren Leben erst begonnen hat. Die noch Pläne und Träume hat, wie sie Mädchen haben in ihrem Alter. Ärztin werden zum Beispiel, wie all die vielen Ärztinnen, die Mia schon kennengelernt hat. Vielleicht auch Tierärztin. Hip-Hop tanzen, mit Freundinnen zusammen sein. Ein gutes Leben leben, soweit das geht – neben den täglichen Therapien, Antibiotikakuren und Hospitalisierungen. Sieben Monate insgesamt, so hat ihre Mutter errechnet, hat Mia bisher im Spital verbracht.

Diese Krankheit allerdings – und das ist bittere Ironie – macht Mia zu einer begehrten Kundin in einem Multimilliarden-Dollar-Geschäft, dem grössten Zukunftsgeschäft der globalen Pharmaindustrie: Es geht um Medikamente gegen seltene Krankheiten. Zystische Fibrose ist eine davon; nur 70 000 Menschen weltweit leiden daran.

Lange Jahre hat sich keine Pharmafirma für solche Krankheiten interessiert. Kleine Patientengruppen versprachen kein gutes Geschäft. Heute kann man damit viel Geld verdienen. In den nächsten sechs Jahren sollen sich die Einnahmen mit solchen Arzneimitteln auf 262 Milliarden Dollar verdoppeln. Rund ein Viertel des weltweiten Medikamentenumsatzes wird dann durch Produkte generiert werden, die nur für kleine Gruppen der Bevölkerung infrage kommen. Möglich ist das nur über den Preis. Arzneimittel dieser Art sind so teuer wie eine Luxuskarosse. Bei 100 000 Franken geht es los. Bis 750 000 kann es gehen, bald vielleicht noch höher – pro Jahr, versteht sich.

Lukrative Nische

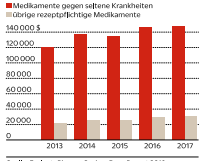
Entwicklung der weltweiten Medikamentenumsätze



Quelle: EvaluatePharma Orphan Drug Report 2018

So viel zahlen Patienten

Kosten für Medikamente pro Patient und Jahr (USA)



Quelle: EvaluatePharma Orphan Drug Report 2018

Wollen wir uns das bieten lassen?

Die Entwicklung rüttelt an der Frage, was ein Leben heute wert ist. Ob wir es uns in einem der reichsten Länder der Welt leisten wollen, kranken Menschen mit Millionen von Franken ein besseres und längeres Leben zu ermöglichen. Diese Frage werden wir als Gesellschaft beantworten müssen. Man könnte aber auch eine andere Frage stellen, nämlich ob man sich solche Preise bieten lassen muss. Ob man sich einer Industrie ausliefern will, die zwar immer bessere Medikamente entwickelt, aber die mit ihrem Renditedenken ausser Kontrolle zu geraten scheint.

Die Margen der Pharmaindustrie sind so hoch wie in kaum einer anderen Industrie. In vielen Firmen herrscht Goldgräberstimmung, und wie meistens in solchen Fällen, geht das Mass verloren. Pharmaunternehmen schalten PR-Firmen ein, versuchen Politiker, Ärzte und Patientenorganisationen zu instrumentalisieren und bedrängen Bundesbeamte, um Preise durchzusetzen, die kaum zu bezahlen sind. Es ist ein unwürdiges Spiel, in dem es zuerst um den Profit geht und zuallerletzt um Menschen wie Mia.

Wie das Spiel läuft, lässt sich am besten an einer lilafarbenen Tablette erklären. Ihr Name klingt wie ein Zauber aus 1001 Nacht: Orkambi, ein neuartiges Therapie-Medikament gegen zystische Fibrose, und zwar gegen jenen Typ, an dem Mia leidet. Doch Mia bekommt Orkambi nicht. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat es noch nicht zu einem kassenpflichtigen Medikament erklärt. Die Krankenversicherungen müssen es also nicht bezahlen. Und auch die Invalidenversicherung, die für Minderjährige zuständig ist, nicht. Der Grund ist der Preis. Der Hersteller von Orkambi, die amerikanische Pharmafirma Vertex, verlangt dafür jährlich 150 000 Franken pro Person. Die Vergütung von Orkambi für die 350 Betroffenen, so rechnet das BAG, würde das Schweizer Gesundheitswesen jedes Jahr 60 Millionen Franken kosten.

Es ist nicht nur der Preis, der das BAG stört, sondern auch der Umstand, dass Orkambi gemäss klinischen Studien kein besonders wirksames Medikament ist. Die Lungenfunktion wird im Durchschnitt nur um 3 Prozent verbessert. Besser als nichts, aber das Medikament, so findet das BAG, ist bei diesen hohen Kosten zu wenig «wirtschaftlich». Die Preisverhandlungen laufen seit über zwei Jahren.

Die Schweizer Behörden sind nicht die Einzigen, die so denken. Das National Institute for Health and Care Excellence, eine international anerkannte Institution der britischen Gesundheitsbehörde, kam zum gleichen Schluss. In Ländern wie England, Kanada, Belgien, Frankreich oder Spanien wird Orkambi ebenfalls nicht bezahlt. In Irland, Australien oder den Niederlanden haben die Behörden erst nach massivem öffentlichem Druck entschieden, zu bezahlen. Orkambi ist derzeit eines der umstrittensten Arzneimittel der Welt. Kann man mit einem solchen Produkt trotzdem viel Geld verdienen? Die Firma Vertex ist jedenfalls wild entschlossen.

Patienten als Lobbyisten

Als das Unternehmen Orkambi im Jahr 2015 auf den Markt brachte, herrschte Euphorie. Es war eine neue Art von Medikament, ein Hightech-Produkt, das nicht wie die bisherigen Therapien nur die Symptome bekämpft, sondern versucht, den zugrunde liegenden Gendefekt zu beheben.

Als aber bald darauf die ernüchternden Studienergebnisse vorlagen und die Behörden zu zögern begannen, passierte etwas, was man im Pharmageschäft bisher noch nie gesehen hatte: Es entstanden öffentliche Protestbewegungen. In Irland trugen Hunderte von Menschen violette Transparente durch Dublin und riefen «Approve Orkambi!». In England forderten Scharen auf gelben Tafeln «Orkambi now». Propagandafilme kursieren in den sozialen Medien. Der siebenjährige Luis Walker schrieb der britischen Premierministerin Theresa May in einem Brief, den die Medien veröffentlichten: «Bitte, können Sie mir Orkambi geben, damit ich mich besser fühle und nicht so viel Zeit im Spital verbringen muss?».

Etwas ist auffällig an diesen Bewegungen. Die Patientenorganisationen, die dahinter stehen, erhalten Geld von Vertex. Die Firma sponsert die Stiftungen für zystische Fibrose rund um die Welt; in Irland, England, den Niederlanden und Kanada, um nur ein paar zu nennen. Auch in der Schweiz zeigt sich die Firma spendabel. Der Schweizerischen Gesellschaft für Cystische Fibrose (CFCH) machte sie 2016 eine Schenkung von 48 000 Franken. Letztes Jahr finanzierte sie Projekte wie eine Broschüre oder eine neue Website für total knapp 20 000 Franken. Keine riesigen Summen, aber gemeinnützige Organisationen sind froh um jeden Franken.

Das Sponsoring hat einen interessanten Effekt. Die Patientenorganisationen richteten ihre Wut gegen Behörden und Regierungen, die Orkambi nicht bezahlen wollen. Mit Erfolg. In Irland, Australien und den Niederlanden knickten die Politiker nach den Protesten ein. Wer will schon schuld daran sein, wenn Kinder ersticken? Die extrem hohen Preise hingegen, die Vertex für ihr Medikament verlangt, stören von Kanada bis nach Australien keine Patientenorganisation. Genauso wenig wie die hohen Löhne, die sich die Vertex-Führung dank den Verkaufserlösen zahlen konnten. Seit 2014 bezog allein der CEO Jeffrey Leiden jährlich zwischen 17 und 46 Millionen Dollar. Selbst für die Pharmabranche sehr hohe Saläre. Sie waren im Proteststurm der Betroffenen kein Thema. Ein genialer PR-Coup. Die Schelte dem Staat, das Geld der Firma.

Jürg Hammer ist Lungenspezialist und Leitender Arzt am Kinderspital Basel. Er hält nicht viel von Orkambi, aber er würde das Medikament seinen kleinen Patienten abgeben, wenn es zu einem angemessenen Preis erhältlich wäre. Früher, sagt Hammer, hätten die Pharmafirmen die Ärzte umworben, um sich Marktvorteile für ihre Medikamente zu schaffen. Es gab Einladungen zu Kongressen in Wintersportorten mit Skitagen und Übernachtungen in Luxushotels. Das ist vorbei. Zu streng sind die Richtlinien der Spitäler und Universitäten und Pharmafirmen selbst. «Heute missbrauchen Firmen wie Vertex die Patientenorganisationen, um ihre Interessen durchzusetzen», sagt Hammer. «Sie sind gut organisiert, lassen sich schnell mobilisieren und bieten den direkten Zugang zur Zielgruppe. Für die Firmen ist das der perfekte Ansatzpunkt.»

«Heute missbrauchen Firmen Patientenorganisationen, um ihre Interessen durchzusetzen», sagt ein Arzt.

Politik und Medizin

Jürg Hammer, Lungenspezialist und leitender Arzt am Kinderspital Basel.

Hans Stöckli, SP-Ständerat und Präsident der Gesundheitsligen-Konferenz.

Alexander Möller, Lungenspezialist und leitender Arzt am Kinderspital Zürich.

Wie gezielt Patientenorganisationen als Lobby- und Marketingvehikel eingesetzt werden, zeigt ein Memo der amerikanischen und europäischen Pharmaindustrie zu einem anderen Fall. Die britische Tageszeitung «The Guardian» hat es vor fünf Jahren veröffentlicht. Es schildert im Detail eine Strategie, um Patientenorganisationen zum Widerstand zu mobilisieren. Den Firmen missfiel damals, dass die Behörden verlangten, dass sie Daten von Medikamententests veröffentlichen.

Wie eine Anklageschrift

Wahrscheinlich ist es den Organisationen gar nicht bewusst, welche Rolle ihnen von der Pharmaindustrie zugedacht wird. Reto Weibel jedenfalls ist sich ganz sicher, dass er sich nicht hat instrumentalisieren lassen. Weibel ist Co-Präsident der CFCH. Doch die Gesellschaft tat anfangs, was alle von Vertex unterstützten Patientenorganisationen tun, gerade so, als würden sie ferngesteuert: Sie richtete ihre Wut und ihre Verzweiflung gegen die Behörden, die nicht mit ihr ins Gespräch kommen wollten.

Im Frühling schrieben Weibel und sein Co-Präsident einen offenen Brief an Gesundheitsminister Alain Berset, der sich liest wie eine Anklageschrift. Das Verhalten von Bersets Bundesamt wird dafür verantwortlich gemacht, dass sich das Leiden der Betroffenen «jeden Tag vergrössert» und sich ihr «Gesundheitszustand verschlechtert». Vertex, Sponsor der Gesellschaft, wird im Brief mit keinem Wort erwähnt. Weibel weiss, dass das etwas komisch aussieht. Aber in den Sponsoring-Verträgen mit Vertex habe man sich zu keinerlei Lobbyarbeit verpflichtet, sagt er.

Medikamentenhersteller sind für Betroffene natürlicherweise Hoffnungsträger. Auch für Weibel, der selbst an zystischer Fibrose leidet und in diesem Millionengeschäft wie alle anderen Patienten irgendwie zwischen «Hammer und Amboss» geraten ist, wie er sagt. Ein Patientenvertreter, der nur will, dass ein wichtiges Medikament zugänglich wird für Menschen wie die dreizehnjährige Mia und knapp 350 andere in der Schweiz. Der beitragen will, dass sich Industrie und Staat am Ende einigen können. Was soll daran schon falsch sein? Mittlerweile, so sagt er, habe er auch Vertex einen eindringlichen Brief geschrieben, man möge doch Hand bieten für eine Lösung.

Doch Vertex ist ganz anderen Kräften ausgesetzt als Briefen von Betroffenen. Die Firma ist am Ende nur Teil eines gewinnorientierten Systems, das sich verselbständigt hat. Bis in die 1980er Jahre interessierte sich keine Pharmafirma für Menschen mit seltenen Krankheiten. Die Entwicklung eines Medikaments ist ein Hochrisikogeschäft. Es kostet Hunderte Millionen Franken und dauert meist mehr als ein Jahrzehnt, bis sich zeigt, ob eine Therapie Verbesserungen bringt. Fehlschläge sind die Regel, Treffer die Ausnahme. Arzneimittel, die nur ein paar wenigen Menschen helfen, lohnten sich daher nicht.

Doch 1983 setzte der amerikanische Präsident Ronald Reagan die sogenannte «Orphan Drug Act» in Kraft, einen Massnahmenplan, um zu verhindern, dass Patienten von seltenen Krankheiten zu «orphans», zu Waisenkindern der Pharmaindustrie, werden. Wer seitdem Arzneimittel gegen diese Leiden entwickelt, erhält grosszügige Steuerreduktionen, Subventionen für die Forschung, beschleunigte Prüfverfahren bei der Zulassung und vor allem eine Monopol-Garantie für mehrere Jahre. Und wer ein Monopol hat, kann die Preise diktieren.

Die Orphan Drug Act war der Startschuss zu einem wahren Boom. Die EU zog bald mit ähnlichen Massnahmen nach, der Boom kam

Fortsetzung Seite 20

Trends and new technologies for diabetes type I

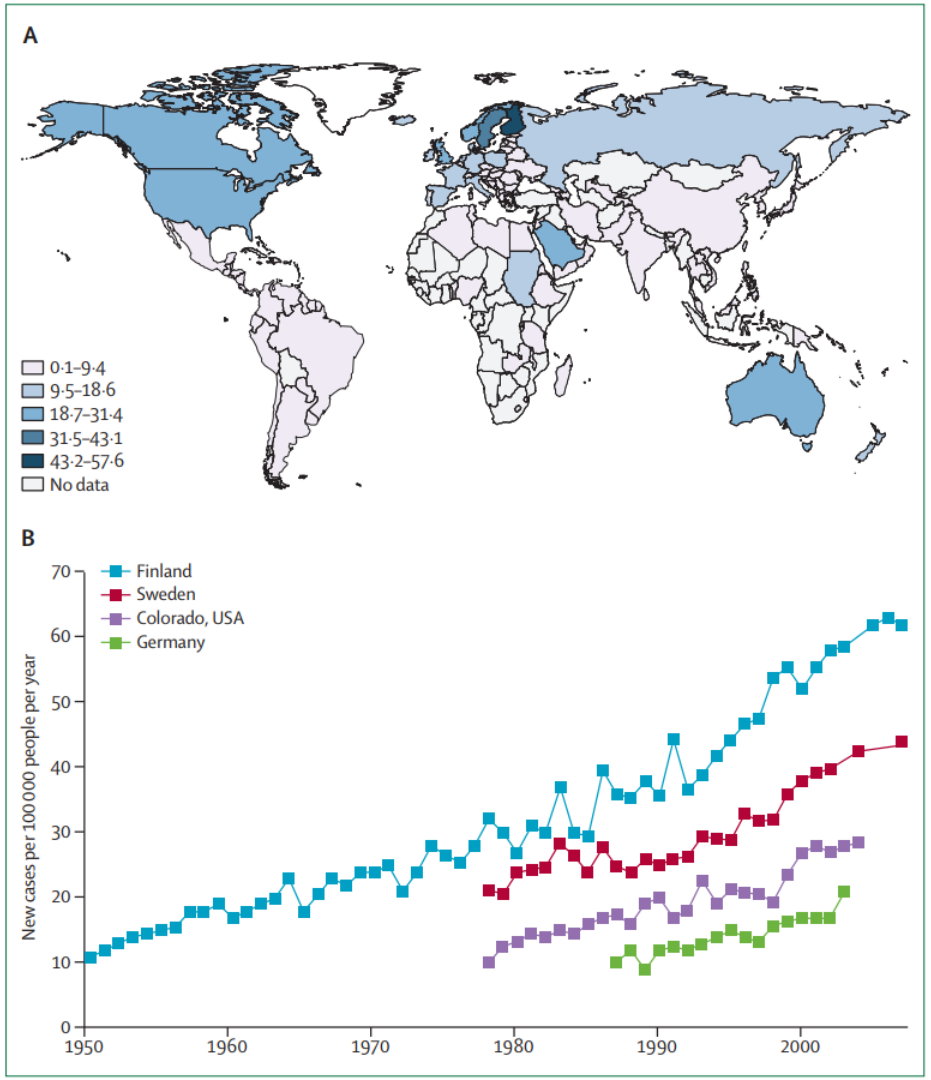
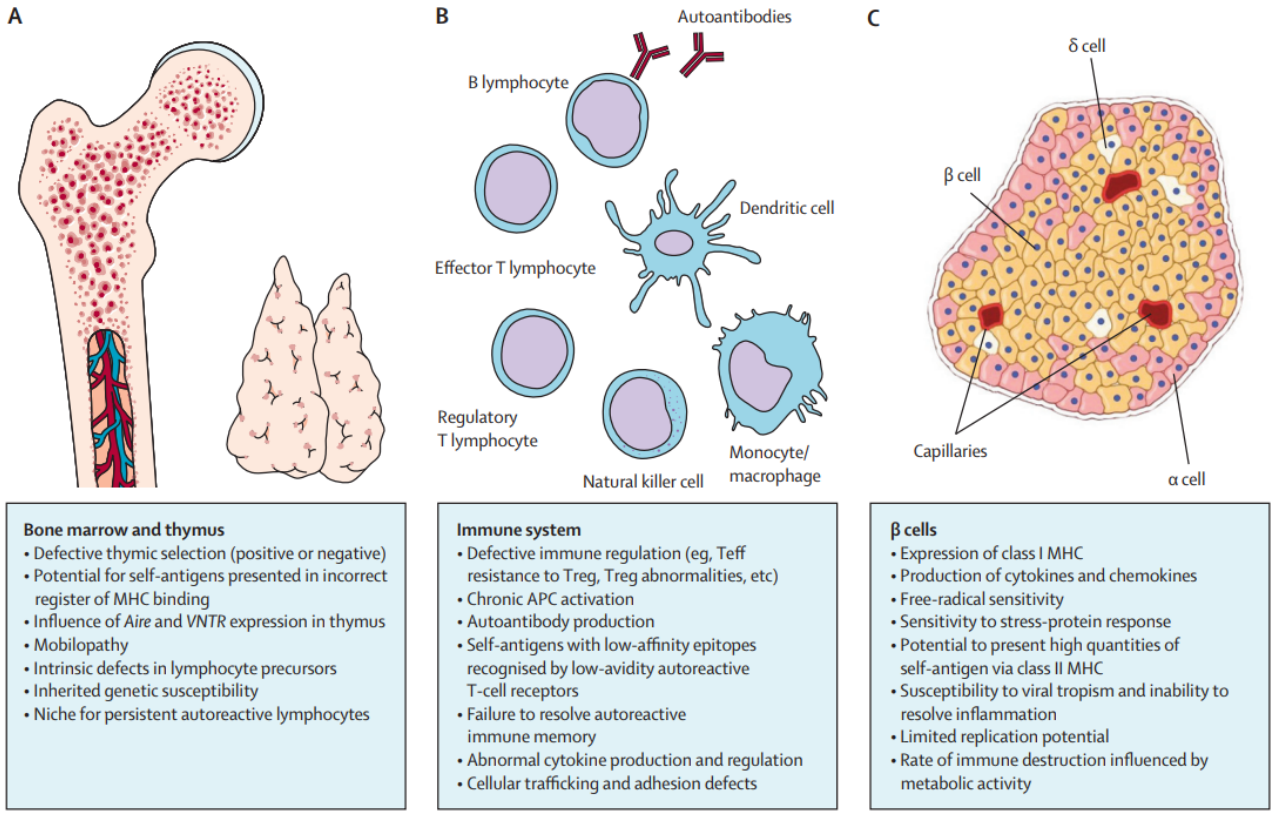


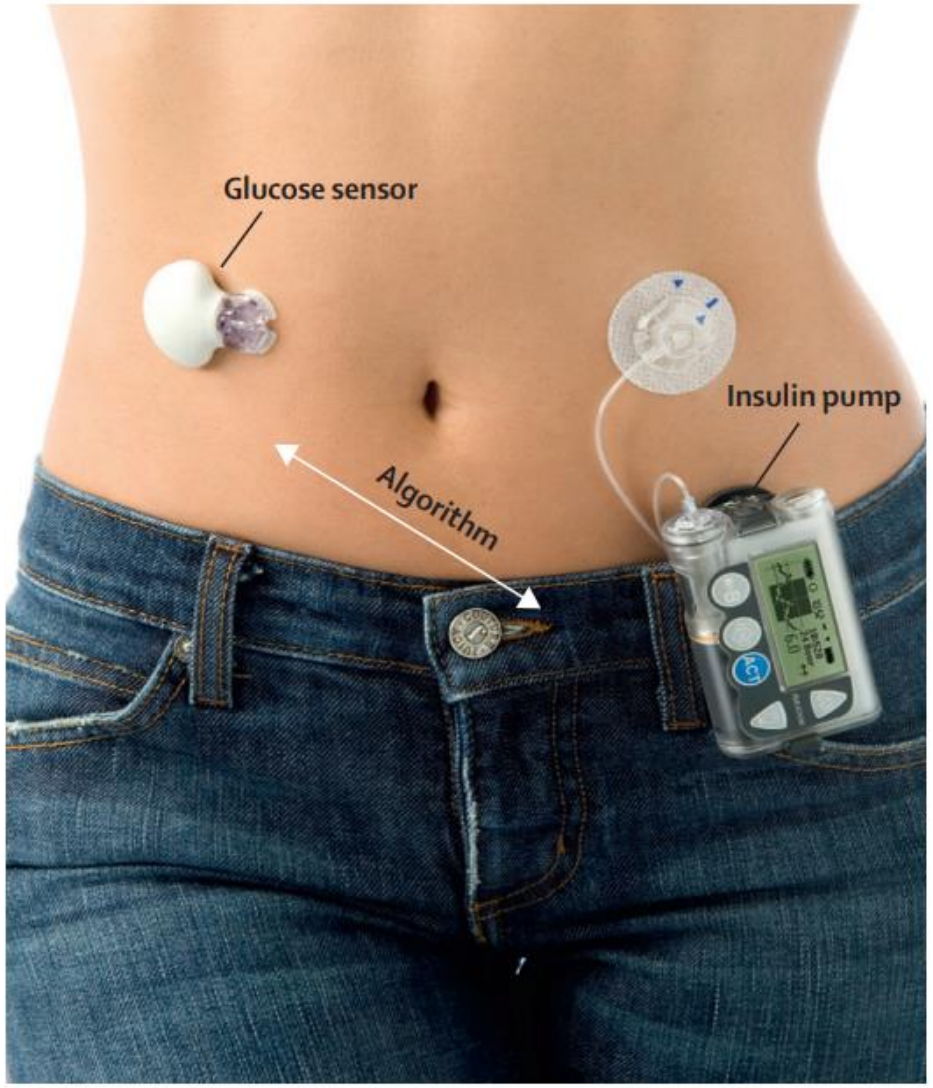
***Figure 1*: Incidence of type 1 diabetes in children aged 0–14 years, by geographical region and over time**
(A) Estimated global incidence of type 1 diabetes, by region, in 2011.[11] (B) Time-based trends for the incidence of type 1 diabetes in children ages 0–14 years in areas with high or high-intermediate rates of disease.[12–15]

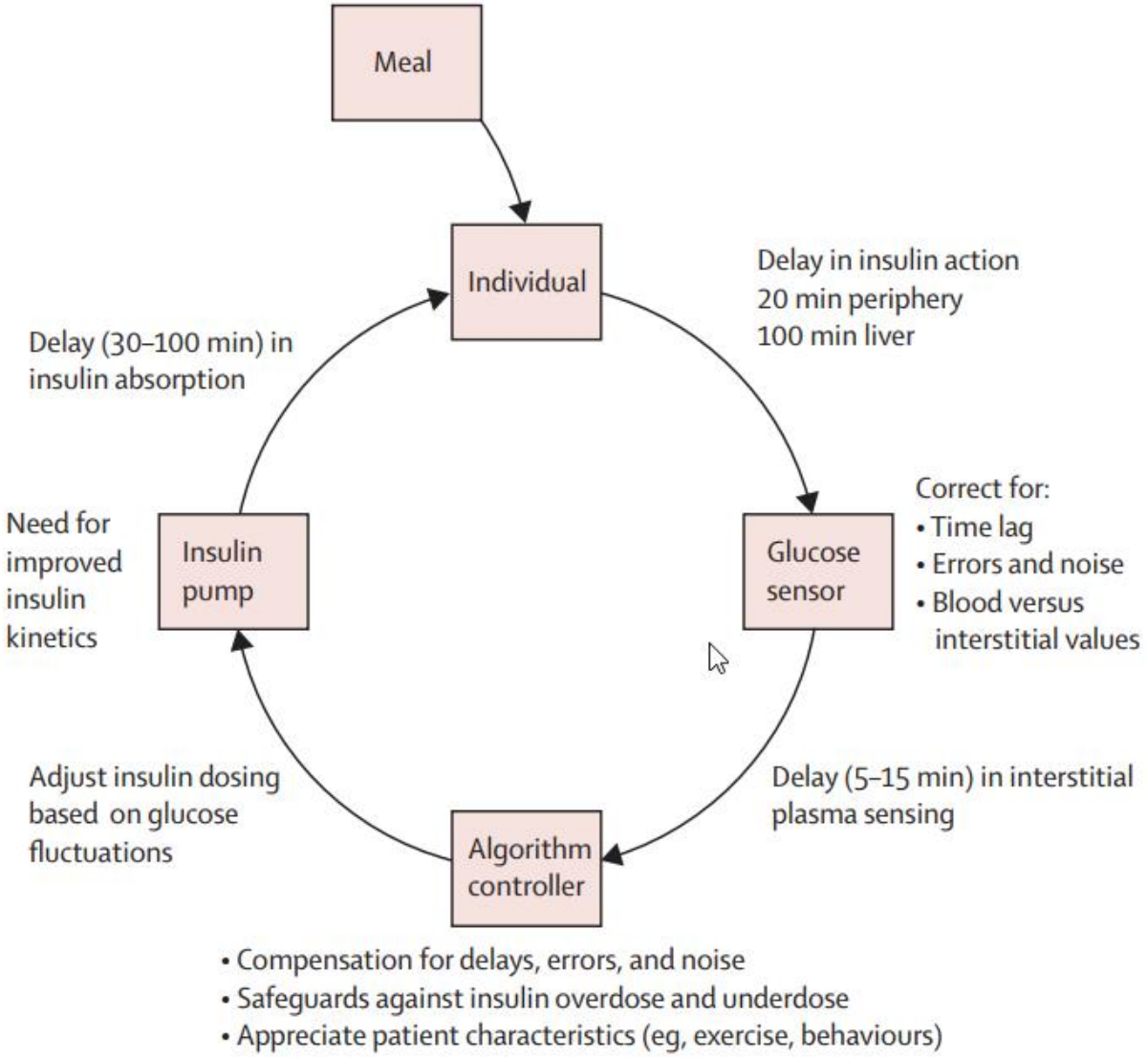


Prevalence in Switzerland ± 1:1000 children
+3% per year (doubling of cases in 20 years)

Atkinson MA, Lancet 2014; 383: 69–82
Schweizerischer Nationale Gesundheitsbericht 2020

Towards a closed-loop system (artificial pancreas)





Atkinson MA, Lancet 2014; 383: 69–82

Current AID (automated insulin delivery) systems

- Hybrid closed loop
  - insulin pump: automatic basal rate, calculated through sensor monitoring of glucose
  - manual insulin pushs for meals and correction for high glucose values

- Advanced hybrid closed loop
  - Automatic correction for high glucose values (micro-boli)

- Current challenges
  - Sensor problems
  - Fear of hypglycemia (sports)

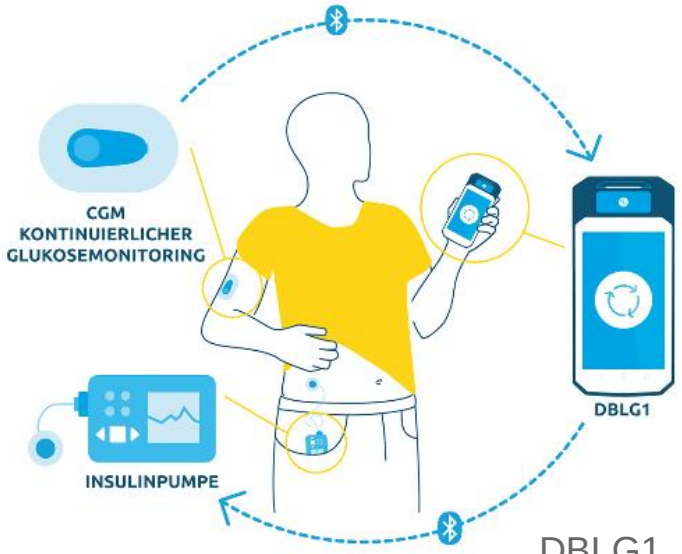
Boettcher C, Swiss medical forum 2022; 22(47):767-771

Current AID (automated insulin delivery) systems

MiniMed 780G, Medtronic
(>7yr)

Control-IQ, Tandem
(>7yr)

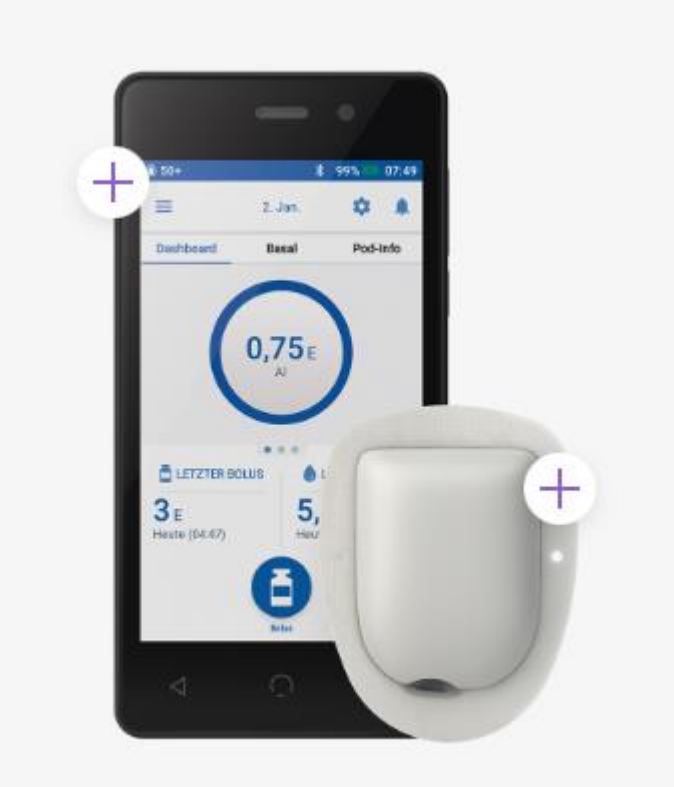
CamAPS, Ypsomed
(>1yr)



DBLG1, Diabeloop
(>18J)

Boettcher C, Swiss medical forum 2022; 22(47):767-771

Current AID (automated insulin delivery) systems



Omnipod DASH

Boettcher C, Swiss medical forum 2022; 22(47):767-771

Tonsillopharyngitis

- **Centor-Score.** One point for each criterium
  - Fever
  - Tonsillar exudate
  - Anterior cervical lymphadenopathy
  - Absence of cough

- **Centor score 0 to 2**: no test, no treatment
- **Centor score 3 to 4**: Strep A test (rapid test) > 3 years, if antibiotic treatment considered

- **Treatment options**
  - Observation, no antibiotic treatment
  - Children: amoxicillin 25mg/kg bid for 6 days

www.ssi.guidelines.ch/guideline/2408

Rationale for new tonsillopharyngitis guidelines

- Duration of symptoms of GAS tonsillopharyngitis shortened only 1-2 days with antibiotics
- No effect of antibiotic treatment of GAS tonsillopharyngitis on post streptococcal glomerulonephritis
- Invasive complications very rare (NTT to prevent one complication 3000-4000)
- Rheumatic fever practically absent in CH
- 10 day treatment standard without scientific justification

www.ssi.guidelines.ch/guideline/2408

World Health Organization | Europe

Health topics | Our work | Newsroom | Data | Emergencies | About us

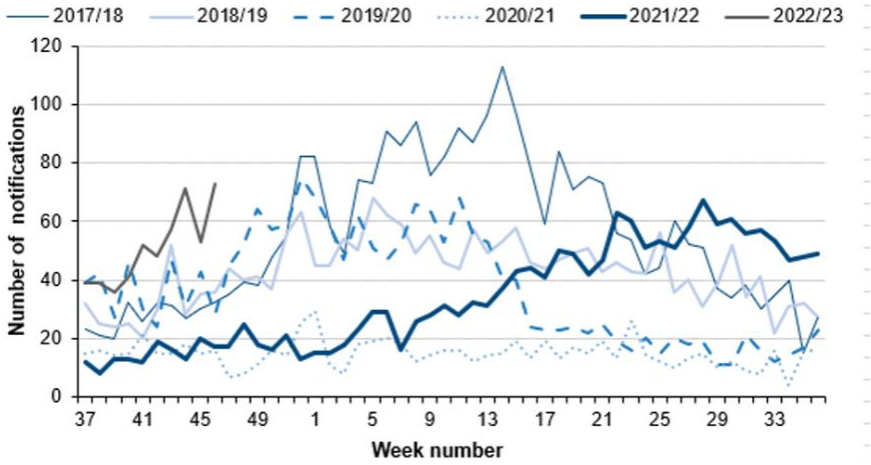
Home / News / Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities

Français | Русский | Deutsch

Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities

12 December 2022 | News release | Reading time: 3 min (859 words)

Figure 2. Weekly laboratory notifications of iGAS, England, by season, 2017 to 2018 onwards



PIGS
Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland

Increase in invasive Group A streptococcal infections (iGAS) in Europe

A statement by the board of the Paediatric Infectious Disease Group Switzerland (PIGS)

Ulrich Heininger (President), Andrea Duppenthaler, Noémie Wagner, Patrick Meyer Sauteur, Christoph Aebi, Anita Niederer-Loher

23 December 2022

Do now all benign GAS tonsillopharyngitis cases also need to be treated with antibiotics?

No. Swiss management guidelines stipulate that most children with GAS tonsillopharyngitis can be treated symptomatically without antibiotics (https://ssi.guidelines.ch/guideline/2408/de). These recommendations currently remain unchanged, because the presence of GAS tonsillopharyngitis unfortunately does not identify the patients who are at risk for iGAS.

What do parents need to know?

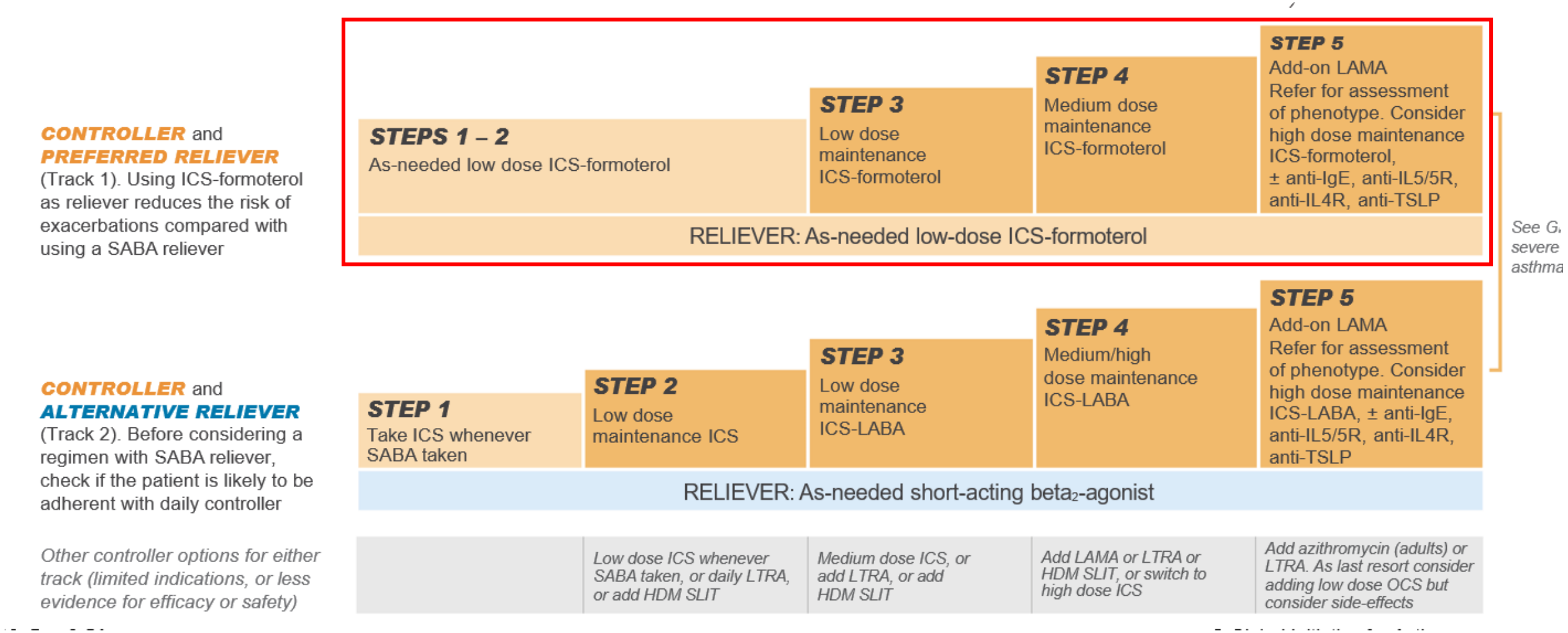
Parents should contact their paediatrician if their child of any age presents with a high fever and is unwell or does not improve within a few days. iGAS almost always presents with these symptoms. Additional complaints vary widely and may include breathing difficulties, neck and throat pain or swelling, ear pain, a local or generalized rash, and muscle or joint pain sometimes leading to refusal to walk.

We will update this statement when new evidence accumulates.

SMART

- **S**ingle Inhaler as **M**aintenance **A**nd **R**eliver **T**herapy
- Less exacerbations and hospitalisations
- Better symptom control
- Budesonid (100/200ug) / Formoterol (6ug)

Asthma treatment in teenagers



GINA 2022