



## EUROPÄISCHE KONFERENZ ÜBER SELTENE KRANKHEITEN 2005

# ECRD

Luxemburg 21-22 Juni 2005



<i>Bericht über die ECRD2005 Konferenz</i> .....	6
<i>Programm</i> .....	6
<b>Mitglieder des Programmkomitees</b> .....	6
<i>Einige Zahlen</i> .....	7
Teilnehmer .....	7
<b>Finanzierung der Konferenz</b> .....	7
<i>Träger und Danksagungen</i> .....	9
<i>Einführung</i> .....	10
<b>Einige Zahlen zur Seltenheit</b> .....	10
<b>Das Paradox der Seltenheit</b> .....	10
<b>Vielfalt und Heterogenität von seltenen Krankheiten</b> .....	11
<b>Gemeinsame Merkmale der seltenen Krankheiten</b> .....	11
<b>Klarifizierung einiger verwandter Konzepte</b> .....	12
Seltene Krankheiten .....	12
Vernachlässigte Krankheiten .....	12
<b>Kampf um Anerkennung</b> .....	12
Seltene Krankheiten als Realität .....	12
<i>Eröffnungsrede</i> .....	13
<b>Die Worte des Eurodis Vorsitzenden</b> .....	13
<b>Die Europäische Kommission</b> .....	15
<b>Der Gesundheitsminister von Luxemburg</b> .....	16
<i>Epidemiologie</i> .....	17
<b>Einige Zahlen zu seltenen Krankheiten</b> .....	17
Vorbereitender Bericht über die laufende bibliografische Studie.....	17
<b>Seltene Krebsformen unter den seltenen Krankheiten</b> .....	23
Inzidenz von seltenen Krebsformen in Granada (1998-2001) .....	23
<i>Die Diagnostizierung einer seltenen Krankheit: eine Herausforderung für unsere Gesundheitswesen</i> .....	26
<b>Verzögerung der Diagnose: Patienten verlieren das Vertrauen ins Gesundheitswesen</b> .....	26
EurordisCare2, eine Studie über Diagnosezeiten am Beispiel von 8 seltenen Krankheiten .....	26
<b>Primäre Immundefekte: Ein klares Beispiel von später Diagnose</b> .....	28
IPOPI - International Patients Organisation for Primary Immune-deficiencies, IPOPI .....	28
<b>Erfahrungsbericht eines Patienten</b> .....	29
<b>Erfahrungsbericht eines Mitarbeiters aus dem Gesundheitssektor</b> .....	29
<b>Wie kann die Diagnose verbessert werden?</b> .....	31
Ein Netzwerk zur Verbesserung der Diagnose von X-gebundener mentaler Retardierung.....	31
Eine Datenbank für eine bessere Diagnose von Oro-Dentalen Anomalien .....	31
Eine spezialisierte Klinik für seltene Krankheiten: Die RD Outpatients' Clinic (RDOC) in Italien.....	32
<i>Selten, aber real</i> .....	33
<b>Keine Codes, keine Namen, keine Existenz</b> .....	33

<b>Wozu sollen die seltenen Krankheiten kodifiziert werden?</b> .....	<b>34</b>
<b><i>Forschung und medizinische Versorgung</i></b> .....	<b>37</b>
<b>Erforschung seltener Krankheiten in der EU</b> .....	<b>37</b>
<b><i>Überwindung der Fragmentierung der Forschung</i></b> .....	<b>38</b>
Eine multidisziplinäre Vorgehensweise .....	38
Übergang von der akademischen Forschung zur industriellen Entwicklung .....	41
Verstärkte Zusammenarbeit zwischen Bildungseinrichtungen und der Industrie.....	43
Forschungsnetzwerke finden durch einen Patientenverband zusammen .....	44
<b><i>Schlussfolgerungen aus EU-Rahmenprogrammen für die Forschung</i></b> .....	<b>45</b>
FP5 und FP6, sowie Entwürfe für FP7 .....	45
<b><i>Forschungsnetzwerke</i></b> .....	<b>46</b>
Integriertes Europa Projekt zur Erforschung der Ataxia-Teleangiectasia (EUROSCA) .....	46
Wilson-Krankheit: Erstellung einer europäischen klinischen Datenbank und Vorbereitung zufallskontrollierter klinischer Versuche.....	46
EUGINDAT .....	47
<b>Netzwerke aufbauen: <i>Mehr Macht für die Myologie!</i></b> .....	<b>48</b>
<b><i>Forschung und Success-Stories</i></b> .....	<b>50</b>
Klinische Versuche: Erforschung spezifischer Bereiche/Pathologien, der ESCAPE-Versuch.....	50
Seltene heilbare Infektionskrankheiten.....	50
Sammeln und Teilen von Gewebe und DNA-Proben: die EuroBioBank .....	51
Datensammlung für das Europäische Netzwerk zu Gehirn-Demyelinisierungskrankheiten ENBDD.....	53
<b>Sammlung und gemeinsame Nutzung registrierter Daten</b> .....	<b>54</b>
<b>Erstellung einer Technologie-Plattform: “Centre National de Génotypage” (Nationales Zentrum für Genotyp-Analyse)</b> .....	<b>55</b>
<b><i>Gesundheitliche Versorgung: Behandlung und Pflege</i></b> .....	<b>58</b>
<b>Ausrichtung der Forschung zur Verbesserung der Lebensqualität</b> .....	<b>58</b>
Die Wichtigkeit einer präzisen und einfachen Diagnostizierung: .....	58
Therapeutische Lösungsansätze für genetische Krankheiten.....	58
Schlussfolgerungen.....	61
<b><i>Behandlung mit seltenen Arzneimitteln [orphan drugs]</i></b> .....	<b>61</b>
5 Jahre Orphan-Drug-Verordnung: Lagebericht und positive Auswirkungen im Gesundheitssektor .....	61
<b><i>Behandlung mit seltenen Arzneimitteln [orphan drugs] – Der akademische Standpunkt</i></b> .....	<b>65</b>
Die Orphan-Drug-Verordnung – Erfahrungen eines Patientenvertreters.....	67
Die Orphan-Drug-Verordnung – Erfahrungen eines Repräsentanten der Pharmaindustrie.....	69
Verfügbarkeit von Arzneimitteln für seltene Krankheiten in Europa.....	70
Beispiel eines Gesundheitssystems: Die NICE-Programme im Bereich seltener Krankheiten .....	74
Beispiel einer Nationalen Behörde: Die italienische Arzneimittel-Agentur .....	77
Beispiel Spanien: Anreize auf nationaler Ebene zur Förderung der Erforschung und der Entwicklung von seltenen Arzneimitteln .....	78
<b><i>Zugang zur entsprechenden Pflege – Organisation der Pflege</i></b> .....	<b>81</b>
Behinderung: Eignen sich finanzielle Kompensationen für seltene Krankheiten?.....	81
<b><i>Aniridie</i></b> .....	<b>82</b>
<b>Kommentar</b> .....	<b>82</b>
Kommentar .....	82
<b>Kommentar</b> .....	<b>82</b>
<b>Klinische Netzwerke als Reaktion auf den Mangel an Datenbanken und Richtlinien für beste     Praktiken</b> .....	<b>84</b>

<b>Zugang zu und Verfügbarkeit von Molekulargenetiktests: Freilegen der Gründe für grenzüberschreitende Tests.....</b>	<b>87</b>
<b>Diese geographische Ungleichheit lässt sich nicht nur durch eine unterschiedliche Krankheitsverbreitung erklären. Ein wichtiger Faktor ist der ökonomische Kontext. ....</b>	<b>88</b>
<b>Schwerpunkt auf dem täglichen Leben.....</b>	<b>89</b>
<b><i>Nationale Richtlinien für seltene Krankheiten</i> .....</b>	<b>90</b>
<b>Zusammenfassender Vergleich nationaler Pläne und Praktiken .....</b>	<b>90</b>
<b>Flandern.....</b>	<b>94</b>
Initiativen zur Verbesserung der Pflege von seltenen Krankheiten: das flämische Modell.....	94
<b>Dänemark .....</b>	<b>95</b>
Referenzzentren in Dänemark .....	95
<b>Frankreich .....</b>	<b>97</b>
Referenzzentren: Eine wichtige Handlung für den französischen nationalen Plan für seltene Krankheiten 2005 - 2008.....	97
<b>Bulgarien.....</b>	<b>100</b>
Die Wichtigkeit von Referenzzentren als Förderer des Bewusstseins seltener Krankheiten in Europa ....	100
<b>Spanien.....</b>	<b>101</b>
Organisation des Gesundheitswesens: Regionalisierungen können sich für Patienten als nachteilig erweisen.....	101
<b>Luxemburg .....</b>	<b>102</b>
Organisation therapeutischer Interventionen in der Vorschule und der Schule in Luxemburg .....	102
<b>Region Veneto.....</b>	<b>103</b>
Das italienische Gesetz 279/2001 .....	103
<b><i>Patienten-Netzwerke</i>.....</b>	<b>105</b>
<b>Leben mit einer seltenen Krankheit: Die Rolle der Patientenvereinigungen .....</b>	<b>105</b>
AMSN (Association des Malades atteints du Syndrome Néphrotique).....	105
<b><i>Schulung und Information</i> .....</b>	<b>106</b>
<b>Beste praktische Richtlinien für Versorgung und Management: Helplines und schriftliches Informationsmaterial.....</b>	<b>106</b>
<b>Internet-Quellen für die Gemeinschaft betreffend seltene Krankheiten .....</b>	<b>109</b>
<b>Schulung von Familien und Pflegern in Norwegen.....</b>	<b>111</b>
<b>Die Ågrenska Stiftung: Ein Familienprogramm .....</b>	<b>112</b>
<b>Seminare über Genmedizin und neue Technologien .....</b>	<b>114</b>
<b><i>Patientenrechte: Freier Verkehr, gesundheitliche Versorgung im Ausland. Entscheidungen des Europäischen Gerichtshofs.</i> .....</b>	<b>115</b>
<b>Grenzüberschreitender Zugang zu gesundheitlicher Versorgung: Ansicht des Europäischen Gerichtshofs.....</b>	<b>115</b>
Zusammenfassung .....	115
Anspruch auf gesundheitliche Versorgung im Ausland nach dem EG-Gesetz:.....	115
Anspruch auf gesundheitliche Versorgung im Ausland unabhängig vom EG-Gesetz: .....	116
Schlussfolgerung .....	117
<b><i>Strategien zur Vorbeugung von Krankheiten</i> .....</b>	<b>117</b>
<b>Strategien zur Bewertung von epidemiologischem Beweismaterial .....</b>	<b>117</b>
<b>Vorbeugung von genetischen Krankheiten .....</b>	<b>119</b>
<b><i>Schlussreden</i>.....</b>	<b>120</b>

<b>Vorwärts Europa! .....</b>	<b>120</b>
<b>Eine Gesellschaft, wo die Seltenheit einer Krankheit, die Chancengleichheit nicht in Frage stellt .....</b>	<b>121</b>
<b>Das Schlusswort der Europäischen Kommission .....</b>	<b>123</b>
<b><i>In diesem Bericht vorkommende seltene Krankheiten .....</i></b>	<b><i>127</i></b>

# Bericht über die ECRD2005 Konferenz

Die Europäische Konferenz über seltene Krankheiten (European Conference on Rare Diseases) wurde von der Eurordis (European Organisation for Rare Diseases) und deren Partner organisiert und mit der Unterstützung der Europäischen Kommission, der Regierung von Luxemburg und der französischen Organisation gegen neuromuskuläre Krankheiten (AFM) durchgeführt.

Die Konferenz ermöglichte den Austausch zwischen Patienten, Forschern, Mitarbeitern aus dem Gesundheitssektor, Experten für Gesundheitspolitik und Vertretern der Industrie.

Auf dem Programm standen aktuelle Probleme und mögliche Lösungsansätze, mit dem Ziel die Lage von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Außerdem wurden die von der Europäischen Kommission unterstützten Maßnahmen erörtert.

Folgende Eurordis Partner waren vertreten:

- Agrenska (Schweden)
- ALAN (Luxemburg)
- Alliance Maladies Rares (Frankreich)
- SUKL, Staatliches Institut für Medikamentenkontrolle (Tschechische Republik)
- EUROCAT (Vereinigtes Königreich)
- Federacion Espanola de Enfermedades Rares FEDER (Spanien)
- Rare Disorders Denmark (Dänemark)
- ORPHANET (Frankreich)

## Programm

### Mitglieder des Programmkomitees

Das Programmkomitee kam unter dem Vorsitz von Ségolène Aymé und Christel Nourissier zusammen. Folgende Mitglieder waren anwesend:

- Ségolène Aymé, Task Force on Rare Diseases und Orphanet, Frankreich
- Violetta Anastasiadou, Archbishop Makarios III Medical Centre, Zypern
- Terkel Andersen, Hemophilia Association, KMS, Dänemark
- Stéphane Buron, Alliance Maladies Rares, Frankreich
- Elisabeth Dequeker, Departement of Human Genetics, Belgien
- Helen Dolk, Faculty of Life and Health Sciences, Vereinigtes Königreich
- Liz Gondoin, ALAN, Luxemburg
- Katarina Kubackova, University Hospital of Motol, Tschechische Republik
- Yann Le Cam, Eurordis, Frankreich
- Christel Nourissier, Prader Willi, Alliance Maladies Rares, Frankreich
- Anders Olauson, Agrenska, Schweden
- Hans-Hilgers Ropers, Max Planck Institut für Molekulare Genetik, Deutschland
- Rosa Sanchez De Vega, Spanische Aniridia Vereinigung, FEDER, Spanien
- Hélène Tack-Lambert, AFM, Frankreich
- Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Italien
- Josep Torrent-Farnell, Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (COMP), EMEA, Europäische Union

# Einige Zahlen

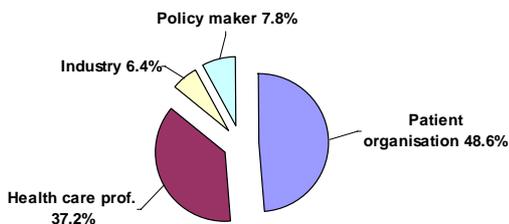
## Teilnehmer

Wie folgende Grafik deutlich macht, ist es uns gelungen, den Austausch zwischen allen von seltenen Krankheiten betroffenen Personen zu ermöglichen. Die Verteilung zwischen Mitarbeitern aus dem Gesundheitssektor, Vertretern der Patienten, nationalen und europäischen Experten für Gesundheitspolitik, und Vertretern der Industrie war ausgeglichen. Von den 300 Teilnehmern waren 40% Männer und 60% Frauen.

Unter den Vertretern aus dem Gesundheitssektor befanden sich sowohl behandelnde Ärzte, Epidemiologen, wie auch Sachverständige aus der klinischen Forschung, der Grundlagenforschung, aus paramedizinischen Berufen, usw.

Die Patienten repräsentierten zahlreiche Krankheiten. Die Liste der verschiedenen Teilnehmer sowie die Organisationen/Institute, welche sie vertreten, kann auf der Webseite der Konferenz abgerufen werden ([www.rare-luxembourg2005.org](http://www.rare-luxembourg2005.org)).

**Participants to ECRD 2005: Occupation**



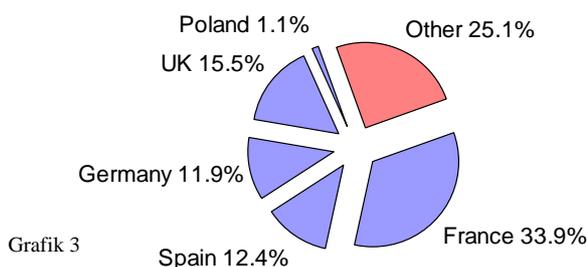
Grafik 1

die Association Française contre les Myopathies AFM-Téléthon und das gut funktionierende Netzwerk aller Betroffenen in diesem Land zurückführen.

Die Teilnahme von nicht englischsprachigen Personen wurde dank der Simultanübersetzung vom Englischen ins Deutsche, Spanische, Polnische und Französische ermöglicht. Mit Ausnahme von wenigen polnischen Teilnehmern, konnten die Delegationen aus nicht englischsprachigen Ländern, der Konferenz dank der Simultandolmetscher problemlos folgen.

Folgende Grafik 3 zeigt die Verteilung der Teilnehmer in Sprachregionen und die daraus resultierende Notwendigkeit der Simultanübersetzung.

**Languages of the conference and attendance**

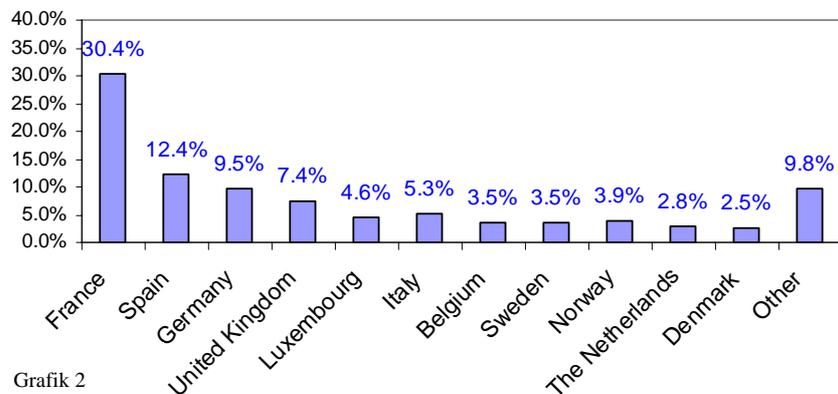


Grafik 3

Die Herkunft der verschiedenen Teilnehmer zeugt ebenfalls vom europäischen Charakter der Konferenz: Es waren aber nicht nur 21 Länder aus ganz Europa (EU und EEA) vertreten, sondern auch Kanada, Vietnam, Nord Afrika und Argentinien...

Eine besonders zahlreiche Delegation kam aus Frankreich. Sehr wahrscheinlich lässt sich dies auf die geographischen Nähe, die Unterstützung durch

**Participants to ECRD 2005: State of residence**

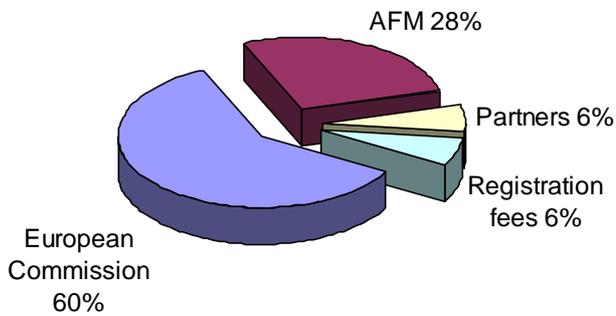


Grafik 2

## Finanzierung der Konferenz

Die Europäische Konferenz über seltene Krankheiten ECRD2005 wurde hauptsächlich von der Europäischen Kommission und von Patientenvereinigungen (siehe Detail Abb 5) finanziert. Die Kosten betragen insgesamt 416 640 €. Das luxemburgische Gesundheitsministerium hat ebenfalls einen Beitrag geleistet.

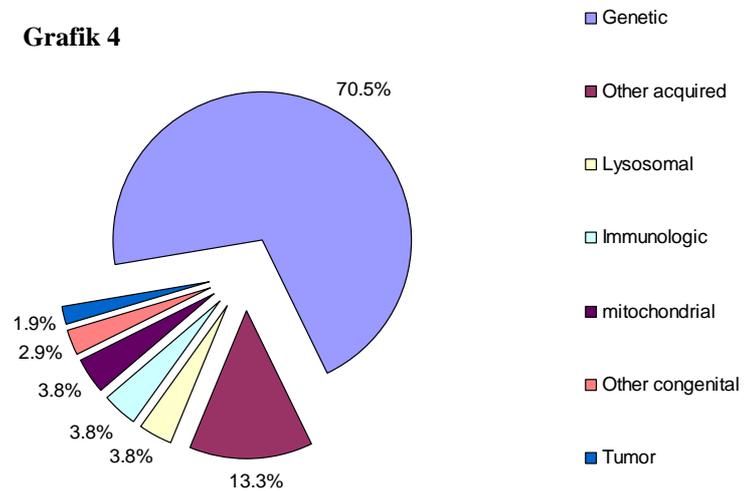
**ECRD 2005 funding**



Grafik 5

**Patient organisations by family of disease represented**

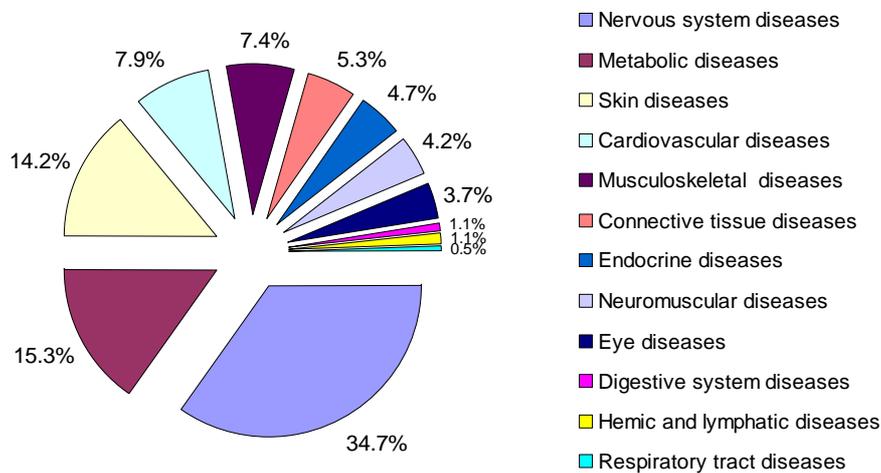
**Grafik 4**



Grafik 6

**Patient organisations by clinical manifestation of the disease represented**

Grafik 7



# Träger und Danksagungen

Die Organisatoren möchten sich herzlich bei folgenden Personen/Organisationen/Firmen für deren Mitarbeit bedanken:

- Ihre königliche Hoheit, Großherzogin Maria Teresa von Luxemburg

Die luxemburgische Handelskammer  
George Peters  
Carine Radoux

Für EURORDIS:

- Yann Le Cam, Chief Executive Officer
- François Houyez, Projektmanager
- Patrice Régnier, Finanzbeauftragter
- Flaminia Macchia, Beauftragte für Europangelegenheiten
- William Gibon, Assistent

Media Contact: Stefan Chrobok und Aart van Iterson

- Unsere Partner
  - ALAN in Luxemburg
  - Alliance Maladies Rares, Agrenska, FEDER, Rare Diseases Denmark, Tschechisches Institut für Medikamentenkontrolle (SUKL), Orphanet und Eurocat
- AFM, Prader Willi Frankreich, Psico Ballet
- Die Mitglieder des Programmkomitees

Für die Webseite der Konferenz:

- Grafiken: Baptiste Ferrier
- Programmierung Php/MySql: Olf Software
- Programmierung XHTML/CSS/WAI, Integration, Projektmanagement: Gravelet-Multimédia

Prous Science für die Übertragung der Konferenz im Internet

Organisatoren der Konferenz in Luxemburg: Meetincs SA, André Vasanne und Aurélia Lourenco

Photographie: Harold Moreau

Grafiken: Baptiste Ferrier [ferrier77@wanadoo.fr](mailto:ferrier77@wanadoo.fr)

Druck:  
Graphic 2000

# Einführung

## Einige Zahlen zur Seltenheit

Das Hauptmerkmal der hier behandelten Leiden ist ihre Seltenheit: „Eine Krankheit wird als selten anerkannt, wenn sie bei der Bevölkerung nicht oft oder selten auftritt“. Man spricht von einem seltenen Leiden, wenn die Anzahl erkrankter Personen einen gewissen Prozentsatz der Gesamtbevölkerung nicht überschreitet. In Europa liegt dieser Wert bei **weniger als einem von 2.000 EU Bürgern**. Diese Zahl mag bescheiden erscheinen, aber bei einer Gesamtbevölkerung von 459 Millionen EU Bürgern, könnte es sich dabei doch insgesamt um bis zu 230.000 Menschen für jede einzelne seltene Krankheit handeln. Es sei darauf hinzuweisen, dass sich die Anzahl Patienten je nach Krankheit sehr stark unterscheidet. Die meisten der von den Statistiken erfassten Menschen leiden unter Krankheiten, welche noch seltener sind und nur gerade 100.000 oder sogar weniger Personen betreffen. Bei den meisten seltenen Krankheiten handelt es sich um nur gerade einige Tausend, Hundert, oder sogar unter Hundert Patienten. Patienten, die an diesen „sehr seltenen Krankheiten“ leiden, sowie deren Familienangehörige, fühlen sich oft alleine gelassen und hilflos. Hier gilt es zu bemerken, dass die meisten Krebsformen und alle Krebserkrankungen bei Kindern zu den seltenen Leiden zählen.

Trotz der Seltenheit der Krankheiten ist es für die Öffentlichkeit immer überraschend zu erfahren, dass nach Angaben einer weithin anerkannten Schätzung „in den 25 EU Ländern über **30 Millionen Menschen an seltenen Krankheiten leiden**“ (Hintergrund-Papier über seltene Krankheiten für den WHO-Bericht über die Prioritäten der Medizin in Europa und der Welt“ – 7. Oktober 2004). Dies bedeutet, dass 6-8% aller EU Bürger an seltenen Erkrankungen leiden. Umgerechnet entspricht diese Zahl der gesamten Bevölkerung von den Niederlanden, Belgien und Luxemburg.

„Leider sind die verfügbaren epidemiologischen Daten in Bezug auf die meisten seltenen Krankheiten ungenügend, um genauere Angaben über die Anzahl Patienten pro Krankheit zu erlangen. Im Allgemeinen sind die Patienten, welche an seltenen Erkrankungen leiden nicht in Datenbanken registriert. Zahlreiche seltene Krankheiten werden unter dem Begriff „sonstige endokrine/metabolische Störungen“ zusammengefasst. Das macht es schwierig auf nationaler oder internationaler Ebene genaue und verlässliche Statistiken zu Patienten mit seltenen Krankheiten zu erstellen“ (Hintergrund-Papier über seltene Krankheiten für den WHO-Bericht über die Prioritäten der Medizin in Europa und der Welt“ – 7. Oktober 2004).

Wir dürfen nicht vergessen, dass jeder von uns 6 bis 8 genetische, meist rezessive Abnormalitäten aufweist. Im Normalfall hat dies keine Folgen, doch wenn zwei Personen mit der gleichen genetischen Abnormalität Kinder haben, besteht ein hohes Risiko der Vererbung.

## Das Paradox der Seltenheit

Die oben genannten Zahlen zeigen, dass obwohl „es sich um seltene Krankheiten handelt, die Patienten, welche daran leiden alles in allem sehr zahlreich sind“. Folglich ist es **„nichts Seltenes, an einer seltenen Krankheiten zu leiden“**.

Noch zahlreicher sind die Personen, die im weiteren Sinne des Wortes von einer seltenen Krankheit betroffen sind, da auch **die Angehörigen des Patienten indirekt unter der Krankheit leiden**. So gesehen trifft man nur „selten“ Familien an, bei denen nicht ein Familienmitglied oder ein Vorfahre an einer seltenen („unbekannten, „unerklärlichen“, „merkwürdigen“) Krankheit leidet oder gelitten hat.

### Eine Mutter berichtet:

**„Als Samuel 6 Jahre alt war, wurde bei ihm eine seltene Stoffwechselerkrankung diagnostiziert. Fast drei Jahre nach Samuels Tod leidet unsere Familie noch immer unter dieser seltenen Krankheit: Selber weise ich Symptome auf, welche daherrühren, dass ich ebenfalls Träger der Krankheit bin. Unsere Ehe ging in die Brüche, weil wir den Verlust unseres Kindes nicht überwinden konnten und meine Tochter hat vor Trauer ihre Abiturrexamen nicht bestanden. Heute leidet sie sowohl unter dem Verlust ihres kleinen Bruders, wie auch unter der Abwesenheit ihres Vaters.“**

## Vielfalt und Heterogenität von seltenen Krankheiten

Kennzeichnend für seltene Krankheiten ist zudem, dass sie eine große **Anzahl von verschiedenen Störungen und Symptomen** hervorrufen, welche sich nicht nur je nach Krankheit, sondern auch bei der gleichen Krankheit von Patient zu Patient unterscheiden. Manche dieser Leiden weisen zahlreiche Unterteilungen auf. Die Anzahl solcher Erkrankungen wird heute auf **5.000 bis 7.000 verschiedene seltene Krankheiten geschätzt**. Sie beeinträchtigen die körperlichen, geistigen oder sensorischen Fähigkeiten des Patienten und verändern dessen Verhalten. Der Schweregrad aller seltenen Krankheiten ist nicht der gleiche: die meisten sind lebensgefährdend, einige lassen sich jedoch problemlos mit einem normalen Leben vereinbaren, wenn sie früh genug diagnostiziert und richtig behandelt werden.

Für ein Mitgliedsstaat wie Frankreich, bedeutet ein Vorkommen bei 3 bis 4% der Geburten, eine Anzahl von **22 950 bis 30 600** Kindern, die jährlich mit einer seltenen Krankheit auf die Welt kommen (764 700 Geburten im Jahre 2004, Institut National d'Etudes Démographiques INED). Auf Ebene der EU machen 3 bis 4% der Geburten, pro Jahr **141 900 bis 189 200** Kinder mit seltenen Krankheiten aus (Eurostat 2003).

**Bei 80% der seltenen Krankheiten wurde ein genetischer Ursprung** in einem Gen oder mehreren Genen identifiziert. Seltene Krankheiten können vererbbar sein oder von *de novo* Mutationen her stammen. Sie betreffen **zwischen 3% und 4% der Geburten**. Andere seltene Erkrankungen werden durch eine bakterielle oder virale Infektion erzeugt, durch eine Allergie hervorgerufen, oder sind auf degenerative oder proliferative Ursprünge, oder teratogene Faktoren (Chemikalien, Strahlenschäden, usw.) zurückzuführen.

Auch das Alter des Patienten beim Auftreten der ersten Symptome ist je nach Krankheit sehr unterschiedlich. Symptome von einigen seltenen Leiden können gleich nach der Geburt oder während der Kindheit auftreten. Das ist zum Beispiel der Fall bei der infantilen spinalen Muskelatrophie, bei Neurofibromatosis, Glasknochenkrankheit, Lysosomaler Speicherkrankheit, Chondrodysplasie und beim Rett-Syndrom.

Zahlreiche andere seltene Krankheiten wie z.B. die Huntington-Krankheit, die Crohn-Krankheit, die Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, das Kaposi-Sarkom und Schilddrüsenkrebs, treten erst im Erwachsenenalter auf.

Es muss auch unterstrichen werden, dass **relativ häufige Symptome** **unterschwellig seltene Krankheiten verbergen können**, z.B. im Falle von

Autismus (Rett Syndrom, Usher-Syndrom Typ 2, zerebrales Gigantismus-Syndrom, Fragilen X-Syndrom, Angelman-Syndrom, adulte Form von Phenylketonurie, Sanfilippo-Krankheit...) oder bei Epilepsie (Shokeir-Syndrom, Feigenbaum-Bergeron-Richardson-Syndrom, Kohlschütter-Tonz-Syndrom, Dravet-Syndrom...). Bei zahlreichen Symptomen, die bis vor kurzem als klinische Einheiten wie geistige Retardierung, zerebrale Kinderlähmung, Autismus, Psychose behandelt wurden, vermutet die Forschung heute genetische Auslöser. Manche davon wurden nachgewiesen. Solche Symptome können seltene Krankheiten verbergen.

## Gemeinsame Merkmale der seltenen Krankheiten

Trotz großer Unterschiede, weisen fast alle seltenen Krankheiten folgende Merkmale auf:

- Schwere bis schwerste, chronische, degenerative Erkrankungen, meistens lebensgefährdend;
- Treten meistens im Kindesalter, manchmal auch bei Erwachsenen auf;
- Behindernd: Die Lebensqualität ist bei einer seltenen Krankheit durch Mangel oder sogar Verlust der Unabhängigkeit beträchtlich eingeschränkt;
- Äußerst schmerzhaft: Bei Patienten, welche unter einer seltenen Krankheit leiden sowie deren Angehörigen wird der Schmerz durch psychische Hoffnungslosigkeit und Abwesenheit jeglicher Aussicht auf Heilung noch verstärkt;
- Sie sind oft unheilbar. Meistens existiert keine Behandlungsmethode. In manchen Fällen können die Symptome bekämpft werden und so eine bessere Lebensqualität und eine längere Lebenserwartung erreicht werden.

## Klarifizierung einiger verwandter Konzepte

Nicht selten werden in Dokumenten und Publikationen die Begriffe seltene Krankheit, vernachlässigte Krankheit und Orphan-Arzneimittel nicht klar genug definiert und als verwechselbare Konzepte verwendet. Dies hat zu falschen Auslegungen geführt. Verwirrend ist worauf sich die verschiedenen Konzepte beziehen und welche Realität sie abdecken.

### Seltene Krankheiten

Seltene Krankheiten zeichnen sich vor allem durch ihr seltenes Auftreten (weniger als 1/2000) und ihre Heterogenität aus. Sie betreffen sowohl Kinder wie Erwachsene in der ganzen Welt. Weil die Erkrankten eine Minderheit darstellen, die Öffentlichkeit nur wenig über diese Krankheiten weiß und sie keine Priorität des Gesundheitswesens darstellen, wird in diesem Bereich nur wenig Forschung betrieben. Der Markt für jede Krankheit ist sehr beschränkt und die pharmazeutische Industrie ist nur ungern bereit, in Forschung und Herstellung von Medikamenten gegen seltene Krankheiten zu investieren. Wirtschaftliche Bestimmungen in diesem Bereich sind unbedingt erforderlich.

### Vernachlässigte Krankheiten

Vernachlässigte Krankheiten sind häufig auftretende Krankheiten, welche vorwiegend Patienten in den ärmeren Entwicklungsländern betreffen. Für das Gesundheitswesen der Industriestaaten stellen sie keine Priorität dar und es stehen fast keine Forschungsgelder dafür zur Verfügung. Die Pharmaindustrie sieht den Markt für Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten als nicht profitabel. Auch hier braucht es wirtschaftliche Bestimmungen und alternative Vorgehensweisen, um die Forschung voranzutreiben und die Herstellung von Medikamenten gegen vernachlässigte Krankheiten, welche in den Entwicklungsländern häufig vorkommen, zu ermöglichen. Vernachlässigte Krankheiten sind keine seltenen Krankheiten.

## Kampf um Anerkennung

### Seltene Krankheiten als Realität

Wir dürfen nicht vergessen, dass jeder einzelne von uns jederzeit mit der Wirklichkeit einer seltenen Krankheit konfrontiert werden kann. Es handelt sich nicht bloß um „etwas Schreckliches, das nur den andern widerfährt“, sondern um eine grausame Tatsache, die uns alle betreffen kann, ob als Person oder als Eltern.

In Wirklichkeit beinhaltet der Begriff „seltene Krankheiten“ nur den Aspekt der Seltenheit dieses komplexen heterogenen Mosaiks von schätzungsweise 7.000 lebensbedrohlichen und schwer behindernden Krankheiten. Die Terminologie hebt das seltene Vorkommen hervor und schafft dadurch eine beruhigende Distanz zwischen den „armen Menschen, denen etwas so Schreckliches widerfährt“ und der großen Mehrheit der Bevölkerung, die sich durch das seltene Auftreten dieser Krankheiten nicht betroffen fühlt. Wenn diese Krankheiten offiziell „schwerste Erkrankungen, die Ihr Kind oder Sie selbst langsam töten und die von allen ignoriert werden“ - was der Wahrheit sehr viel näher käme - genannt würden, dann wäre die Öffentlichkeit sich der Existenz von ca. 30 Millionen Menschen, die direkt von diesen Krankheiten betroffen sind, wohl etwas bewusster.

Glücklicherweise bessert sich die Lage dank der unermüdlichen Anstrengung von Patienten und Angehörigen langsam aber sicher. Bis vor kurzem wurde die Problematik der seltenen Leiden von den Gesundheitsbehörden und den Politikern weitgehend ignoriert. Die Anzahl erforschter seltener Krankheiten ist zwar immer noch sehr beschränkt, doch schient ein Teil der Öffentlichkeit sich deren Existenz bewusst zu werden. Folglich werden auch von den öffentlichen Behörden Maßnahmen eingeleitet. Seltene Krankheiten, für die es eine Behandlung gibt, werden sogar als eine

Priorität des Gesundheitswesens ins Rampenlicht gerückt. Das ist leider noch ungenügend. Es ist Zeit, dass die Behörden seltene Krankheiten zu einer Priorität der Gesundheitspolitik machen und konkrete Maßnahmen zur Unterstützung von Patienten und Angehörigen treffen. Es ist bekannt, dass die meisten seltenen Krankheiten die sensorischen, motorischen, psychischen und physischen Fähigkeiten der Erkrankten stark beeinträchtigen. Mit den richtigen Maßnahmen könnten die **zuständigen Behörden** den Schwierigkeiten der Patienten effizient entgegenwirken.

Wie im Hintergrund-Papier über seltene Krankheit für den WHO-Bericht über die Prioritäten der Medizin in Europa und der Welt berichtet wird, „bleiben, trotz des im Verlauf der letzten Jahrzehnte ständig wachsenden Interesses der Öffentlichkeit, noch zahlreiche Wissenslücken was seltene Krankheiten und deren Behandlung angeht. Die Politiker müssen sich bewusst werden, dass seltene Krankheiten ein **schwerwiegendes Gesundheitsproblem** darstellen und ca. 30 Millionen Menschen davon betroffen sind“.

## Eröffnungsrede



### Die Worte des Eurodis Vorsitzenden

Willkommensrede  
Terkel Andersen

*Ich freue mich, Sie während der luxemburgischen EU Präsidentschaft an der Europäischen Konferenz über seltenen Krankheiten begrüßen zu dürfen. In den kommenden zwei Tagen erwarten uns zahlreiche anregende Präsentationen über die Mittel zur Verbesserung der Überlebenschancen, der Behandlung und der*

*Lebensqualität von Personen, welche in Europa mit einer seltenen Krankheit leben müssen.*

*Wir hoffen, dass diese Konferenz dazu beitragen wird, neue Lösungsansätze für Patienten, die unter einer seltenen Krankheit leiden sowie für deren Familien, zu erarbeiten.*

*Der Begriff „seltenen Krankheiten“ umfasst unterschiedlichste Erkrankungen; von Stoffwechselkrankheiten bis hin zu selten auftretenden Krebsformen.*

*Obwohl wir sie noch nicht seit langem beim Namen nennen, sind seltene Krankheiten kein neues Phänomen. Vor nicht weniger als drei Jahrzehnten wäre es jedoch undenkbar gewesen, dass die Gesundheitsbehörden seltene Krankheiten als mögliches Thema für eine öffentliche Debatte in Betracht gezogen hätten. Auch unter den Ärzten kam es oft vor, dass ein Fall von einer seltenen Krankheit nur als „Test“ angesehen wurde, um zu prüfen, wie viel man wirklich über die Eigenarten der Natur wusste. Die Komplexität des Themas, welche nicht zuletzt auf die komplizierten Namen der verschiedenen Krankheiten zurückzuführen ist, hat nicht dazu beigetragen, diesen Sachverhalt zu verbessern.*

*Heute verbessert sich die Lage. Seltene Krankheiten werden im Allgemeinen von der Öffentlichkeit immer mehr wahrgenommen.*

*Oft werden Kinder, die an einer seltenen Krankheit leiden, in spezialisierten Institutionen untergebracht. Den Eltern wird geraten, das kranke Kind zu vergessen und ein weiteres auf die Welt zu stellen. Bis vor kurzem war dies die gängige Vorgehensweise.*

*5000 bis 7000 seltene Krankheiten sind bekannt (mehr als 1000 davon wurden klinisch erforscht und bei über 4000 wurden nur einzelne Fälle beschrieben).*

*Seltene Krankheiten sind zwar selten, aber die daran leidenden Patienten sind äußerst zahlreich. Mangels Daten ist es jedoch unmöglich die genaue Zahl der betroffenen Personen zu berechnen. Es gibt weder eine WHO Codierung, noch verfügen wir über brauchbare epidemiologische Daten.*

*Einer Orphanet Studie zufolge sollen im Jahr 2003 7.5 Millionen EU Bürger von den am häufigsten auftretenden seltenen Krankheiten betroffen gewesen sein. Es handelt sich um ein Gesundheitsproblem von sozialer Dimension (1.7 % der europäischen Bevölkerung). Diese Zahl muss mal 3 oder 4 gerechnet werden, wenn man die betroffenen Familienmitglieder der Erkrankten und die Patienten der anderen seltenen Krankheiten mit einbezieht.*

*Die schwersten seltenen Krankheiten stellen für die Patienten eine schwer zu tragende Bürde dar: Sie sind chronisch, behindernd, oft lebensgefährdend und sie bringen vielfach geistige Behinderung, Autismus, zerebrale Lähmung, Psychose oder Atmungsprobleme mit sich. In den meisten Fällen sind diese Krankheiten unheilbar.*

*Die Orphanet Studie zeigt, dass von den 230 ausgewerteten seltenen Krankheiten 65% bei der Geburt oder während der Kindheit auftreten, und 80% genetische Ursprünge haben.*

*Seltene Krankheiten verschlechtern die Lebensbedingungen der Patienten, deren Familien und Umfeld beträchtlich und haben soziale Folgen:*

- *Die Zeitspanne zwischen dem Erscheinen der ersten Symptome und der korrekten Diagnose ist viel zu lang und führt zu falschen Behandlungen.*
- *Sogar mit der richtigen Diagnose, fehlt es den Patienten manchmal an Information und Hilfe. Dies ist unter anderem auf den Mangel an qualifizierten Ärzten zurückzuführen.*
- *Mangels wissenschaftlicher Grundlagen stehen nicht genügend therapeutische Mittel zur Verfügung. Es fehlt sowohl an Medikamenten, wie auch an Instrumenten zur fachgerechten Behandlung seltener Krankheiten.*
- *Seltene Krankheiten bringen schwerwiegende soziale Folgen mit sich: Stigmatisierung, Ausschluss von der Schule, eingeschränkte Möglichkeiten in der Berufsausübung. Unser Gesundheitssystem ermöglicht nur schlecht frühzeitige Diagnostizierung (unbefriedigender medizinischer Kenntnisstand, Mangel an Medikamenten und Behandlungseinrichtungen) und es fehlt an guten Richtlinien und einer multidisziplinären Behandlung.*

*Nicht selten befinden sich Patienten auch nach der Diagnose noch über Jahre in einer schwierigen Lage. Die Medikamente und Behandlungen sind teuer und führen nicht selten zur Verarmung der Familien. Unsere Krankenversicherungssysteme sind nicht effizient genug.*

*Je nach Krankheit, ist die Zeitspanne bis eine Diagnose gestellt ist sehr unterschiedlich. Patienten mit seltenen Krankheiten haben sogar innerhalb ihres Heimatlandes nicht alle die gleichen Chancen. Ihr Leben hängt nicht zuletzt vom Glück ab. Das führt zu einer Art Lotterie der Postleitzahlen.*

*In den vergangenen zehn Jahren haben wir einen weiten Weg zurückgelegt. 270 neue Medikamente gegen seltene Krankheiten sind unter der EC-Bezeichnung von Orphan Drugs (OD) auf den Markt gekommen. Zu den weiteren Vorstöße zählen die Verordnung über Medikamente für seltene Krankheiten (Orphan Drugs Regulation), der Entwurf einer Verordnung zu pädiatrischen Arzneimitteln, die Gründung eines europäischen Netzwerks von Fachverständigen, Forschungsrahmenprogramme für die DG Forschung, Aktionen zur Förderung der öffentlichen Gesundheit für die GD Gesundheit und Verbraucherschutz, und vor allem die Arbeitsgruppe für Morbidität und Mortalität, welche als Sachverständigengremium sowohl Vertreter der Wissenschaft wie auch Patientenorganisationen zusammenbringt. Vor kurzem konnten wir feststellen, dass sich das Europäische Parlament für eine EU Politik zur Verbesserung der Mobilität der Patienten eingesetzt hat. Und nicht zuletzt entsteht zurzeit ein gesamteuropäischer Zusammenschluss mit sehr aktiver Teilnahme von Patientengruppen.*

*Doch es bleibt noch vieles zu tun, bevor eine konkrete Verbesserung der Lebensqualität, wie sie von den meisten Patienten erwartet wird, erreicht ist und sich ihnen bessere Möglichkeiten bieten.*

*Leider wird auch heute noch vorwiegend über Diagnose, Überleben und Zugang zu klinischen Tests und manchmal sogar zur Behandlung gesprochen. Nur selten spricht man über Themen wie die Bedürfnisse von Patienten und von deren Angehörigen, deren Recht auf eine psychologische Unterstützung, der Umgang mit dieser schwierigen Lage, wirtschaftliche Auswirkungen, die Schaffung der Chancengleichheit in der Schule und die Teilnahme der Patienten in allen Aspekten des Alltags.*

*Unser Ziel ist es vorläufig ein besseres Zusammenspiel zwischen dem Fortschritt der Wissenschaft, der Genforschung, der Beteiligung von Patientenorganisation, dem öffentliche Bewusstsein und der Politik auf nationaler Ebene zu erreichen und eine Kohäsion zwischen den Mitgliedern des EU Parlaments, den Vereinigungen, der Wissenschaftlergemeinschaft, der Ärzteschaft und der Industrie herzustellen.*

## Die Europäische Kommission



Fernand Sauer

*Im Namen von EU-Gesundheitskommissar Marcos Kyprianou, möchte ich mich bei Mars di Bartolomeo vom luxemburgischen Gesundheitsministerium und beim Organisationskomitee herzlich bedanken.*

*Der Mangel an Information über seltenen Krankheiten bewirkt, dass Patienten, welche an einer solchen Erkrankung leiden (mehr als 7% der EU Bevölkerung), nicht immer Zugang zur notwendigen ärztlichen Versorgung haben. Vorläufig ist es nicht möglich, eine europaweite Gesundheitspolitik für jedes seltene Leiden zu erarbeiten. Es sollte aber möglich sein, die seltenen Krankheiten als Ganzes anzugehen, indem die Bereiche der wissenschaftlichen und biomedizinischen Forschung, der Arzneimittelherstellung, der Aus- und Weiterbildung, der Information, der Sozialhilfe, der Hospitalisierung und der ambulanten Behandlung verbessert werden.*

*Seltene Krankheiten gehörten zu den Prioritäten des vorherigen, bis 2002 dauernden EU-Gesundheitsprogramms. Auch im laufenden Programm (2003-2007) stehen seltene Erkrankungen auf der Prioritätenliste und falls der Vorschlag der EU Kommission vom EU Parlament und vom europäischen Rat angenommen wird, werden seltene Leiden auch in Zukunft eine Priorität bleiben. Der Arbeitsplan der DG Gesundheit und Verbraucherschutz fokussiert auf Informationsaustausch über bereits existierende europäische Netzwerke, die Entwicklung eines Konzepts für den Informationsaustausch und die Koordinierung auf europäischer Ebene mit dem Ziel einer grenzüberschreitenden Zusammenarbeit.*

*Zum Thema Orphan Drugs, möchten wir auf das 10. Jubiläum der 1995 in London gegründeten EMEA hinweisen. Bei dieser Gelegenheit wurde auch das 5. Jahr einer Orphan Drug Politik gefeiert. Die EMEA hat Europa und den Europabürgern zu einer besseren wissenschaftlichen Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Effizienz von ungefähr 300 medizinischen Produkten verholfen.*

*Seit Beginn der Orphan Drugs Politik vor fünf Jahren entschied die EMEA über die Zulassung von ungefähr 300 Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten. Davon erhielten 20 Marktbewilligungen auf europäischer Ebene.*

*Ich hatte im 2002 selbst das Privileg bei der Gründung des COMP (Ausschusses für Arzneimittel für seltene Krankheiten) durch die Professoren Torrent Farnel, Yann Le Cam und Alistair Kent der EMEA dabei zu sein. Es handelt sich um den ersten europäischen Ausschuss, in dem Patientenvereinigungen direkt und permanent vertreten sind.*

*Die wichtigsten Vorstöße des letzten Aktionsprogramms der Gemeinschaft im Bereich von seltenen Krankheiten (1999-2003) betreffen 24 Projekte für eine Gesamtsumme von 6.5 Millionen €.*

*Einige dieser Projekte erlangten in folgenden Bereichen internationale Anerkennung:*

- *Die Orphanet Datenbank: die größte Datenbank der EU seltene Krankheiten und Orphan drugs betreffend.*
- *Die verschiedenen Eurordis-Projekte zur Ausarbeitung einer öffentlichen Politik, die seltene Krankheiten betrifft, und zur Verbesserung der Qualität der Information über seltene Leiden und Orphan drugs.*
- *Das Eurocat Netzwerk (Überwachung von angeborenen Anomalien in Europa), welches jährlich über 1 Million Menschen aus 19 Ländern registriert, liefert wesentliche epidemiologische Informationen.*
- *Enerca (Netzwerk für seltene angeborene Anämie) ist ein Informationswerkzeug mit einer Auflistung von spezialisierten Zentren, Definitionen und Informationen über die Standardisierung von Diagnoseprotokollen.*
- *Und zuletzt noch eine Datenbank über seltene Formen von Demenz, welche nachgetragen wurde.*

*Als das Programm für öffentliche Gesundheit 2002-2004 in Kraft trat, war erste Priorität die Weiterführung von einigen der wichtigsten Projekte des vorgehenden Programms.*

*Eine der Prioritäten war zum Beispiel die Organisation dieser Konferenz und als Resultat die Veröffentlichung des European Rare Disease White Book (Europäische Weiße Buchs über seltene Krankheiten), welches die besten Behandlungsmethoden zusammenfasst. Außerdem beinhaltet es Empfehlungen für Mitgliedstaaten mit dem Ziel, die EU Zusammenarbeit zu vertiefen.*

*Die Gründung des wissenschaftlichen Sekretariats der Spezialeinheit für seltene Krankheiten unter dem Vorsitz von Segolène Aymé: Diese Spezialeinheit bildet ein Diskussionsforum und ermöglicht den Austausch von Meinungen, Erfahrungen, Information und Wissen. Bei der Organisation der Konferenz hat sie außerdem sehr aktiv mitgewirkt.*

*Die Forschung ist eine weitere Priorität: das 6. Forschungsrahmenprogramm legt die vorrangigen Themen fest, welche bei der Wahl der zu treffenden Maßnahmen im Umgang mit seltenen Krankheiten zu berücksichtigen sind.*

*Noch ein Wort über die EU Zusammenarbeit in der High Level Group on Patient Mobility & Health Services: 2003 hat die Kommission alle Gesundheitsminister und die Vertreter von 6 Nichtregierungsorganisationen, unter anderem auch Patienten-Gruppen, eingeladen, um einen Gedankenprozess über die Mobilität von Patienten einzuleiten, was die einen als Bedrohung und die anderen als Chance ansahen.*

*Im April 2004 wertete die Kommission die behandelten Themen in einem Bericht aus und verfasste eine Reihe von Empfehlungen für eine effizientere Verteilung der Finanzmittel auf europäischer Ebene und die bessere Information der Patienten und Behandelnden, sowie die Investitionen in Gesundheitswesen- und Infrastruktur.*

*Eine der Arbeitsgruppen der High Level Group richtet sich an Referenzzentren. Unter der Leitung Frankreichs fanden auch schon Austauschprogramme mit der Taks Force on Rare Diseases statt.*

*Am 6. April hat die Kommission eine neue Gesundheitsstrategie für Europa mit einem ambitiösen Finanzierungsplan und neuen finanziellen Perspektiven vorgelegt.*

## **Der Gesundheitsminister von Luxemburg**



[Mars di Bartolomeo](#)

*Sehr geehrte Damen und Herren,*

*Der Aufbau Europas braucht Konferenzen wie diese, um zu zeigen, welchen Mehrwert die Zusammenarbeit in solch schwierigen Bereichen, wie es die seltenen Leide sind, bringen kann, und um eine nachhaltige Botschaft auszusenden.*

*In den vergangenen Monaten, während dem EU Vorsitz von Luxemburg, hatten wir die Chance, zusammen mit unseren Partnern, die europäische Gesundheitspolitik vorwärts zu bringen. Obwohl die öffentliche Gesundheit der Kompetenz der Mitgliedstaaten obliegt und nicht zu den Prioritäten der europäischen Abkommen gehört, gibt es doch Möglichkeiten, wie unsere Sache vorangetrieben werden kann; Nicht auf Basis von zwingenden Maßnahmen, sondern indem wir an den guten Willen der Mitgliedstaaten appellieren.*

*Die öffentliche Gesundheit kennt keine Grenzen.*

*Während des luxemburgischen EU-Vorsitzes hatten wir die Möglichkeit wichtige Botschaften zu vermitteln. Als erstes haben wir wesentliche Grundsätze aufgeführt: Freier Zugang zu ärztlicher Behandlung, Qualität der Gesundheitsversorgung und erschwingliche Preise der Behandlung unabhängig vom Einkommen. Auf diesen Grundsätzen basierend war die Schlussfolgerung, dass Gesundheitsleistungen nicht als eine Dienstleistung wie andere behandelt werden können und deswegen nach anderen EU-Direktiven verlangen.*

*Ich möchte noch auf einige Vorstöße und Erfolge zurückkommen, welche durch die Zusammenarbeit der Weltgesundheitsorganisation, Nichtregierungs- und sonstig beauftragten Organisationen erlangt wurden:*

- *Europäische Ministerkonferenz der Weltgesundheitsorganisation „Psychische Gesundheit: Herausforderungen annehmen, Lösungen schaffen, Helsinki, 12. bis 15. Januar 2005*
- *Konferenz „Patient Safety: Making it happen!“ Luxemburg, 4. bis 5. April 2005, für ein gutes Behandlungsangebot und gute Diagnose*
- *Die Europäische E-Health Konferenz 2005 in Tromsø, Norwegen, vom 23. bis 24. Mai 2005, für eine Zusammenarbeit bei der Suche nach Lösungen zur Verbesserung der Gesundheitsdienstleistungen, der Unterstützung flexiblerer Gesundheitsleistungen, der Schaffung eines verstärkten öffentlichen Bewusstseins durch verbesserte Information*
- *Initiative unter der luxemburgischen Präsidentschaft für eine bessere Lebensqualität, Unterstützung des Gesundheitsschutzes zusätzlich zur Behandlung.*

Weitere Beispiele, welche die Wichtigkeit einer Zusammenarbeit aufzeigen:

*HIV/AIDS: In den vergangenen Monaten wurde Aids auf Ebene des Europarates zu einer Priorität erklärt. Zahlreiche Schwierigkeiten sind aufgetreten. Eine strategische Zusammenarbeit zeugt von der Wichtigkeit einer gemeinsamen Vorgehensweise auf EU Ebene.*

*Ich freue mich, Sie in Luxemburg willkommen zu heißen.*

*Einmal mehr beweist diese Konferenz, dass wir alleine zwar schwach sind, zusammen aber stark. Im Französischen sagt man „L'union fait la force“, „Gemeinsam sind wir stark“. Im Gebiet der seltenen Krankheiten ist dies ganz besonders evident. Einzeln gesehen, stellen seltene Leiden vielleicht keine Priorität dar, doch als Ganzes sind sie von höchster Wichtigkeit. Ich danke Ihnen, dass Sie für diesen Kongress Luxemburg als Veranstaltungsort gewählt und diese Konferenz überhaupt möglich gemacht haben.*

*Ich wünsche Ihnen den Erfolg, den Sie verdienen und hoffe, dass Ihre Anstrengungen Europa im Kampf gegen seltene Krankheiten voranzutreiben von Erfolg gekrönt sein werden.*

## Epidemiologie

### Einige Zahlen zu seltenen Krankheiten

#### Vorbereitender Bericht über die laufende bibliografische Studie

Die Studie wurde auf Initiative von Eurordis in Zusammenarbeit mit Orphanet durchgeführt.

#### **Ausgangspostulate der Studie**

- Es gibt nur sehr wenig dokumentierendes Material über die Epidemiologie von seltenen Krankheiten
- Es ist wichtig die Gesamtzahl der Patienten und die Häufigkeit der Krankheiten zu erfassen
- Die Histologie der seltenen Krankheiten muss erforscht werden, um die Behandlung und die Überwachung zu verbessern

#### **Zielsetzung der Studie**

- Erfassen der Prävalenz der seltenen Krankheiten in Europa
- Dokumentation zu Erscheinungsalter, Lebenserwartung und Vererbung der Krankheiten

#### **Methodologie**

*Auswahl der seltenen Krankheiten (zum Zweck des vorliegenden Berichts)*

- Die Auswahl befasst sich mit den am häufigsten auftretenden Leiden (nachgetragene Literatur)
- Die am häufigsten abgerufenen Suchbegriffe auf der Orphanet Webseite

#### *Forschungsstrategie*

Verschiedene Datenquellen:

- Webseiten: Orphanet, e-medicine, geneclinics und OMIM
- Medline wurde nach folgendem Algorithmus durchsucht:  
"Name der Krankheit" UND (Epidemiologie [mh] ODER Inzidenz [ti/ab] ODER Prävalenz [ti/ab] ODER Epidemiologie [ti/ab])
- Medizinische Bücher, graue Literatur und Expertenberichte dienten ebenfalls als Quellen

#### *Einschränkungen*

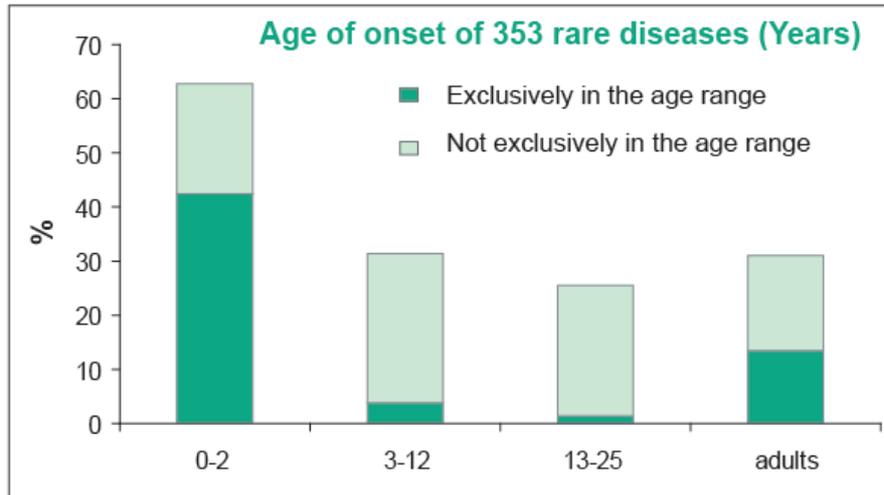
- Anhand der vorhandenen Datenquellen, ist es schwierig die genauen Prävalenzraten zu errechnen
- Schlechte Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Studien
- Mangel an Dokumentation über die verwendete Methodologie
- Verwechslung zwischen Inzidenz und Prävalenz

- Verwechslung zwischen Inzidenz bei der Geburt und lebenslange Inzidenz

### Auswertung

Die erste Auswertung betrifft 359 seltene Krankheiten. Nicht alle Daten waren zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Berichtes erhältlich. Weitere Ergebnisse werden in den nächsten Monaten erscheinen.

Grafik 8

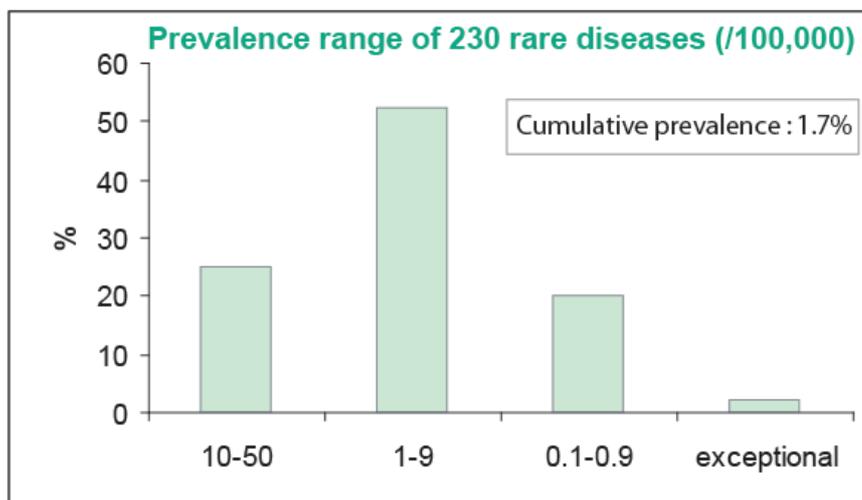


### Vererbbarkeit von 359 seltenen Krankheiten

- 26.5% autosomal-dominante Vererbung
- 28.1% autosomal-rezessive Vererbung
- 7% X-gebundene Vererbung
- 10% sonstige Vererbungsformen
- 13.4% multigenetische / multifaktorielle Erkrankungen
- 8.1% sporadische Krankheiten
- 5.8% unbekannte Ätiologie

### Lebenserwartung bei 323 seltenen Krankheiten

- 37.5% normale Lebenserwartung
- 25.7% potenziell tödlich bei der Geburt oder in den ersten 5 Lebensjahren
- 36.8% beschränkte Lebensdauer, abhängig vom Schweregrad der Krankheit, Penetranz oder Typ (zum Beispiel infantiler, juveniler und adulter Typ) der Krankheit



Grafik 9

<b>Name der Krankheit</b>	<b>Geschätzte Prävalenz (/100,000)</b>
Brugada-Syndrome	50
Porphyrie, erythropoetisch	50
Gelineau-Krankheit	49
Guillain-Barre-Syndrom	47,5
Melanoma-Pankreaskrebs-Syndrom	46,8
Autismus, genetische Form	45
Fallotsche Tetralogie	45
Sklerodermie	42
Transposition der grossen Arterien	32,5
Fokale Dystonie	30
Marfan-Syndrom	30
Maligne Non-Hodgkin-Lymphom	30
Retinitis pigmentosa	27,5
Alpha-1-Antitrypsin Mangel	25
Polycythämia vera	25
Zwerchfellhernie, kongenitale	25
Juvenile Arthritis, idiopathisch	25
Neurofibromatosis Typ 1	25
Ösophagusatresie	25
Charcot-Marie-Tooth -Krankheit	24
VATER-Assoziation	23
Coffin-Lowry-Syndrom	22,5
Rendu-Osler-Syndrom	21,25
Dermatitis herpetiformis	20,2
Dünndarmatresie	20
Duodenalatresie	20
Ehlers-Danlos-Syndrom, klassischer Typ	20
Hirschsprung-Krankheit	20
<b>Name der Krankheit</b>	<b>Geschätzte Prävalenz (/100,000)</b>
Di George-Syndrom	20
Sphärozytose, hereditäre	20
Turner-Syndrom	20
Kardiomyopathiel, dilatative, familiäre	17,5
Brustkrebs, familiärer	17
MELAS-Syndrom	16
Ahornsirup-Krankheit	15,6
Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, mittlere Kette	15
Lennox-Gastaut-Syndrom	15
Fragiles-X-Syndrom	14,25
Kahler-Krankheit	14,25
Zirrhose, primäre, biliäre	13,5
Stickler-Syndrom	13,5
Williams-Syndrom	13,3
Willebrand-Syndrom	12,5
Bauchwandspalte	12
Mikrophthalmus	12
Zwerchfellhernie	12
Sarkoidose	12
Zystische Fibrose	12
MURCS-Assoziation	11,25
Stargardt-Krankheit	11,25
Glioblastome	11
Sichelzellanämie	11
Multiple endokrine Neoplasie Typ 1	11
Willi-Prader-Syndrom	10,7
Alopecia totalis	10,5
<b>Name der Krankheit</b>	<b>Geschätzte Prävalenz (/100,000)</b>
Nephroblastom	10,1
Phäochromozytome	10
Duane-Syndrom	10
Neuroblastom	10
Hodgkin-Krankheit	9,4
Dermatomyositis	9,25
Polymyositis	9,25

Tuberöse Sklerose	8,8
Myasthenie, erworbene	8,5
Hyperplasie, kongenitale, adrenale	8,5
Rett-Syndrom	8,2
Huntington-Krankheit	8
Angelman-Syndrom	8
Katarakt, kongenitale, totale	7,9
Hyperlipidämie, Typ 3	7,8
Hämophilie	7,7
Trisomie 18	7,7
Behçet-Syndrom	7,5
Immundefekt, allgemeiner, variabler	7,5
Polyangiitis, mikroskopische	7,5
Torsionsdystonie, idiopathische	7,25
Albinismus, okulokutane	7,15
Muskeldystrophie, fazioskapulohumerale	7
Holoprosenzephalie	7
Sklerosierende Cholangitis	7
Sotos-Syndrom	7
Galaktosämie	6,6
Optikusatrophie, Typ Leber	6,5
Glasknochenkrankheit	6,5
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	6,5
Amyotrophe Lateralsklerose	6
Treacher-Collins-Syndrom	6
Tay-Sachs-Krankheit	5,75
Retinoblastom	5,4
Rubinstein-Taybi-Syndrom	5,4
Alzheimer-Demenz, familiäre Form	5,3
Zollinger-Ellison-Syndrom	5,3
Cornelia de Lange-Syndrom	5,25
Polypose, familiäre, adenomatöse	5,25
Akromegalie	5
Fruktoseintoleranz	5
Zilien-Dyskinesie, primäre	5
Blickparese, progressive, supranukleäre	5
Porphyrie, akute intermittierende	5
Deletion 5p	4,6
Achondroplasie	4,5
Myotone Dystrophie Steinert	4,5
Ceroidlipofuscinose, neuronale	4
Phenylketonurie	4
Smith-Magenis-Syndrom	4
Wilson-Krankheit	4
Gliedergürteldystrophie, Typ 2A, Typ Erb	3,8
CDG-Syndrom	3,75
Niemann-Pick-Krankheit, Typ A	3,75
Propionazidämie	3,75
Waardenburg-Syndrom, Typ 1, Typ 2 und Typ 3	3,75
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	3,65
Adrenoleukodystrophie, X-gebundene	3,5
Goldenhar-Syndrom	3,5
Usher-Syndrom	3,5
Muskeldystrophie, Typ Duchenne-Becker	3,4
Neoplasie, multiple, endokrine, Typ 2	3,3
Mastozytose, systemische	3,3
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	3,25
Panarteriitis nodosa	3,07
Friedreichsche Ataxie	3
<b>Name der Krankheit</b>	<b>Geschätzte Prävalenz (/100,000)</b>
Poland-Anomalie	3
Muskelatrophie, proximale spinale	3
Saethre-Chotzen-Syndrom	3
Wegener-Granulomatose	3
Kennedy-Syndrom	2,8
Zystinose	2,75
Amaurosis congenita (Leber)	2,5
BOR-Syndrom	2,5
Pemphigoid, bullöses	2,5
Kartagener-Syndrom	2,5

Niemann-Pick, Typ B	2,5
Pseudoxanthoma elasticum	2,5
Leigh-Krankheit	2,25
Peutz-Jeghers-Syndrom	2,2
Spinozerebellare Ataxie, autosomal-dominante	2,15
Albinismus, okulärer	2
Alport-Syndrom	2
Crouzon-Syndrom	2
Deletion 4p	2
Klippel-Feil-Syndrom	2
Langerhans-Zell-Histiozytose	2
Nagel-Patella-Syndrom	2
Persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie der Kindheit	2
Aniridie, sporadische	1,75
Fabry-Syndrom	1,75
Porphyria variegata	1,7
Budd-Chiari-Syndrom	1,5
Darier-Krankheit	1,5
Immundefekt, schwerer kombinierter X-gekoppelter, T- B+	1,5
Hypoplasie der Gallengänge, syndromale Form	1,4
Katzenaugensyndrom	1,35
Apert-Syndrom	1,25
Spastische Paraplegie, familiäre	1,25
Still-Krankheit, adulte	1,23
Polyzystische Nierenerkrankung, rezessiver Typ	1,2
Pierre-Robin-Syndrom	1,2
Glykogen-Speicherkrankheit, Typ 2	1,1
Mucopolysaccharidose Typ 3	1,1
Zellweger-Syndrom	1,1
Nephronophtise	1,05
3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase-Mangel, lange Kette	1
Albers-Schönberg-Krankheit	1
Angioneurotisches Ödem	1
Ataxia-Teleangiectasia	1
Chondrodysplasia punctata, rhizomeler Typ	1
Coloboma ocularis	1
Emery-Dreifuss Muskeldystrophie, X-gebundene	1
Fanconi-Anämie	1
Gaucher-Krankheit	1
Gorlin-Syndrom	1
Holt-Oram-Syndrom	1
Lähmung, periodische hypokaliämische	1
Isovalerianazidämie	1
Mucopolysaccharidose Typ 1	1
Nemalin-Myopathie	1
Neuroendokriner Tumor	1
Thomsen und Becker Krankheit	1
Churg-Strauss-Syndrom	0,9
Ellis-van-Creveld-Syndrom	0,9
Joubert-Boltshauser-Syndrom	0,85
Bardet-Biedl-Syndrom	0,8
Ebstein Anomalie	0,75
Lähmung, periodische hyperkalämische	0,75
Krabbe-Syndrom	0,75
Mucopolipidose, Typ 2	0,75
<b>Name der Krankheit</b>	<b>Geschätzte Prävalenz (/100,000)</b>
Osteodystrophie, hereditäre Albrightsche	0,72
Menkes-Syndrom	0,7
Niemann-Pick-Krankheit, Typ C	0,7
Glykogen-Speicherkrankheit, Typ 4	0,6
Alpha-Sarkoglykanopathie	0,57
Beta-Sarkoglykanopathie	0,57
Delta-Sarkoglykanopathie	0,57
Gamma-Sarkoglykanopathie	0,57
Tetrasomie 18p	0,55

Neurofibromatose, Typ 2	0,5
Xeroderma pigmentosa	0,5
Agammaglobulinämie, X-gebundene	0,45
Cowden-Krankheit	0,45
Werner-Syndrom	0,45
Christ-Siemens-Touraine-Syndrom	0,45
Glutaryl-CoA Dehydrogenase-Mangel	0,4
Homocystinurie, infolge Cystathionin-beta-Synthase-Mangel	0,4
Mucopolysaccharidose, Typ 4	0,4
Lesch-Nyhan-Syndrom	0,38
Pfeiffer-Syndrom	0,38
Immundefekt, schwerer kombinierter, T- B	0,35
Anämie, angeborene hypoplastische, Typ Blackfan-Diamond	0,32
Alkaptonurie	0,3
Lissenzephalie, Typ 1, bedingt durch LIS1 Anomalien	0,3
Dopa-responsive Dystonie	0,3
Lipodystrophie, Typ Berardinelli	0,25
Progerie	0,25
Granulomatose, chronische	0,2
Jeune-Syndrom	0,2
Minderwuchs bedingt durch Wachstumshormonresistenz	0,2
Neurodegeneration mit Eisenspeicherung im Gehirn (NBIA)	0,2
Creutzfeld-Jakob-Krankheit	0,19
Lowe-Syndrom	0,19
Mucopolysaccharidose, Typ 6	0,16
CHARGE-Assoziation	0,14
Leukodystrophie, metachromatische	0,13
Barter-Syndrom	0,12
Muskeldystrophie, Typ Fukuyama Walker-Warburg-Syndrom Muskel-Augen-Gehirn-Krankheit	0,12
Ewing-Sarkom	0,1
Hypercholesterinämie, familiäre (homozygote Form)	0,1
Fibrodysplasia ossificans progressiva	0,08
Tyrosinämie Typ 1	0,05
Faktor XIII-Mangel, angeborener	0,04
Perinatale Hypophosphatasie	0,03

### Diseases without prevalence data available but with published cases

Name der Krankheit	Anzahl veröffentlichter Fälle
Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom	1000
Whipple-Krankheit	1000
Incontinentia pigmenti	750
Aicardi-Syndrom	500
CADASIL	500
Li-Fraumeni-Syndrom	400
Silver-Russel-Syndrom	400
Castleman-Krankheit	400
Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita	300
Möbius Syndrom	300
Alström-Syndrom	300
Kabuki-Syndrom	300
Undine-Syndrom	300
Job-Syndrom	250
Kearns-Sayre-Syndrom	223
Xanthomatose, zerebrotendinöse	200
Cockayne-Syndrom	200
Porphyrie, kongenitale erythropoetische (Morbus Günther) Günther Krankheit	200
Cogan-Syndrom	200
Kimura-Krankheit	200
Alpha-Thalassämie mit mentaler	164

Retardierung, X-gebundene	
McCune-Albright-Syndrom	158
Denys-Drash-Syndrom	150
Cohen-Syndrom	100
Seckel-Syndrom	100
Cinca-Syndrom	100
Larsen-Syndrom	100
Makrophagen bedingte Myofasziitis	100
Kapillarleck-Syndrom	57
Waardenburg-Shah-Syndrom	50
Peters-Plus-Syndrom	50
Coffin-Siris-Syndrom	40
Akrokallöses Syndrom, Typ Schinzel	34
Pallister-Killian-Syndrom	30
Aicardi-Goutière-Syndrom	30
CHILD-Syndrom	30
Schinzel-Giedion (midface retraction) -Syndrom	30

## Seltene Krebsformen unter den seltenen Krankheiten

### Inzidenz von seltenen Krebsformen in Granada (1998-2001)

MJ Sanchez-Perez<sup>1</sup>, C Martinez Garcia<sup>1</sup>, JD Martin-Ortiz<sup>1</sup>, M. Posada de la Paz<sup>2</sup>

1- Granada Krebsregister, Andalusische Schule für öffentliche Gesundheit

2- Wissenschaftlicher Koordinator des REPIER Network Poster 87

#### Einführung

Was seltene Krebsformen anbelangt, ist nur sehr wenig Wissen über Prävalenz, Inzidenz und Überlebenschancen erhältlich. Die Definition seltener Leiden basiert auf deren Prävalenz. Bei Tumoren wurden diese nach der Inzidenz ausgearbeitet. Es besteht aber keine allgemein anerkannte Definition in diesem Bereich.

Das Ziel der Studie ist eine Aufliste von seltenen Krebsformen, welche zwischen 1998 und 2001 in der Provinz von Granada (Südspanien) aufgetreten sind.

#### Arbeitsmaterial und Methodologie

Eine bevölkerungsbasierende Studie wurde durchgeführt. Sie schloss alle Krebsfälle ein, welche in der Provinz von Granada zwischen 1998 und 2001 diagnostiziert wurden. Die Daten wurden vom Granada Krebsregister zur Verfügung gestellt. Als seltene Krebsformen wurden diejenigen definiert, deren Inzidenz unter 3 Fällen pro 100 000 Bewohnern/Jahr lag.

#### Auswertung

Im Ganzen wurden zwischen 1998 und 2001 in der Provinz Granada 14 538 Krebsfälle registriert. Dies entspricht einer durchschnittlichen Jahresinzidenzrate von 450.9 pro 100 000 Bewohner. Alle Krebsformen sind hier mit eingeschlossen.

Seltene Krebsformen machten 7.2% aller Krebserkrankungen aus. Nicht-Melanom-Hautkrebsen wurden nicht eingeschlossen.

Die Krebsformen wurden nach anatomischen Kriterien (nach dem ICD-10) und nach Geschlecht eingeteilt. Bei Männern wurden 33 und bei Frauen 34 Krebsformen als seltene Leiden eingestuft. Die Resultate sind in folgender Tabelle sichtbar.

Inzidenz von seltenen Krebsformen in Granada, 1998-2001. Patienten männlichen Geschlechts.

Anzahl Fälle, bevölkerungsbezogene Rate (nicht alterstandardisiert) und alterstandardisiert (ASR-W), Inzidenzrate pro 100 000 Männer

ICD-10	ICD-10	Anzahl von Fällen	Bevölkerungsbezogene Rate	ASR-W
C33	Luftröhre	1	0.1	0.1
C37	Thymus	1	0.1	0.1
C30	Nasenhöhle und Mittelohr	3	0.2	0.2
C72	Rückenmark, Schädelnerven und anderen Teile des ZNS	3	0.2	0.2

C88	Bösartige immunproliferative Krankheiten	3	0.2	0.1
C08	Andere und nicht spezifizierte Speicheldrüsen	4	0.3	0.2
C70	Hirnhäute	5	0.3	0.2
C31	Nasennebenhöhlen	6	0.4	0.3
C93	Monozytische Leukämie	6	0.4	0.2
C38	Herz, Mediastinum und Pleura	7	0.4	0.5
C46	Kaposi Sarcoma	7	0.4	0.3
C75	Andere endokrine Drüsen und verwandte Strukturen	7	0.4	0.5
C74	Nebenniere	9	0.6	0.6
C07	Ohrspeicheldrüse	11	0.7	0.5
C13	Hypopharynx	12	0.8	0.6
C48	Retroperitoneum und Bauchfell	13	0.8	0.7
C21	Anus und Analkanal	14	0.9	0.6
C50	Brust	14	0.9	0.6
C69	Augen	14	0.9	0.8
C40-41	Knochen	15	1.0	0.8
C09	Mandel	17	1.1	0.8
C17	Dünndarm	18	1.1	0.7
C45	Mesothelioma	18	1.1	0.7
C73	Schilddrüse	19	1.2	0.9
C10	Oropharynx	20	1.3	1.0
C60	Penis	22	1.4	1.0
C11	Nasen-Rachen-Raum	23	1.5	1.1
C66	Harnleiter	23	1.5	0.8
C23	Gallenblase	24	1.5	0.8
C12	Pyrimiform Sinus	28	1.8	1.4
C24	Extrahepatische Gallenwege	33	2.1	1.1
C81	Hodgkin-Krankheit	37	2.3	2.1
C62	Hoden	43	2.7	2.4

Inzidenz von seltenen Krebsformen in Granada, 1998-2001. Patienten weiblichen Geschlechts.

Anzahl Fälle, bevölkerungsbezogene Rate (nicht alterstandardisiert) und alterstandardisiert (ASR-W), Inzidenzrate pro 100 000 Frauen

ICD-10	ICD-10	Anzahl von Fällen	Bevölkerungsbezogene Rate	ASR-W
C10	Oropharynx	1	0.1	0.0
C33	Lufttröhre	1	0.1	0.0
C37	Thymus	1	0.1	0.0
C38	Herz, Mediastinum und Pleura	1	0.1	0.2
C58	Plazenta	1	0.1	0.1
C66	Harnleiter	1	0.1	0.0
C93	Monozytische Leukämie	1	0.1	0.0
C09	Mandeln	2	0.1	0.1
C30	Nasenhöhle und Mittelohr	2	0.1	0.1
C31	Nasennebenhöhlen	2	0.1	0.1
C72	Rückenmark, Schädelnerven und anderen Teile des ZNS	2	0.1	0.1
C69	Augen	3	0.2	0.1
C74	Nebenniere	3	0.2	0.2
C45	Mesothelioma	4	0.2	0.1
C46	Kaposi Sarcoma	4	0.2	0.1
C88	Bösartige immunproliferative Krankheiten	4	0.2	0.2
C07	Ohrspeicheldrüse	5	0.3	0.2
C32	Kehlkopf	5	0.3	0.2
C70	Hirnhäute	5	0.3	0.2
C75	Andere endokrine Drüsen und verwandte Strukturen	5	0.3	0.3
C11	Nasen-Rachen-Raum	6	0.4	0.3
C52	Vagina	7	0.4	0.3
C48	Retroperitoneum und Bauchfell	8	0.5	0.4
C40-41	Knochen	9	0.5	0.3
C65	Nierenbecken	9	0.5	0.2
C17	Dünndarm	11	0.7	0.5
C21	Anus und Analkanal	13	0.8	0.3
C15	Speiseröhre	17	1.0	0.4
C03-06	Mund	20	1.2	0.8
C01-02	Zunge	22	1.3	0.7
C81	Hodgkin Krankheit	27	1.6	1.6
C00	Lippen	32	1.9	0.9
C51	Vulva	39	2.4	1.0
C24	Extrahepatische Gallenwege	42	2.5	1.1

Von allen seltenen Krebsformen weisen bei den Männern 58%, bei den Frauen 80% eine jährliche Durchschnitts-Inzidenzrate von weniger als 1 pro 100 000 auf. Die Auswertung der Granada Studie zeigt ähnliche Ergebnisse wie frühere Studien über seltene Krebsformen in 11 bevölkerungsbasierten Krebsregistern in ganz Spanien zwischen 1993 und 1997.

Die Finanzierung dieser Studie wurde teilweise von ISCIII: PIO20686, dem REpIER Network (GO3/123) und den RCESP Network (C03/09) geleistet.

# Die Diagnostizierung einer seltenen Krankheit: eine Herausforderung für unsere Gesundheitswesen

## Verzögerung der Diagnose: Patienten verlieren das Vertrauen ins Gesundheitswesen

### EurordisCare2, eine Studie über Diagnosezeiten am Beispiel von 8 seltenen Krankheiten



Madelon Kroneman

[Dieser Artikel wurde einer wissenschaftlichen Zeitschrift zur Publikation vorgelegt. Aus diesem Grund kann in diesem Bericht nur ein Auszug davon veröffentlicht werden]

Späte Diagnose bei seltenen Krankheiten: ein Problem mit individuellen und familiären Folgen

Seltenen Krankheiten wird sowohl von der Öffentlichkeit wie auch seitens der Mitarbeiter des Gesundheitssektors nur wenig Beachtung geschenkt. Selbst die Diagnostizierung wirft Probleme auf.

Diese Studie soll anhand der Erfahrungen von Patienten mit 8 seltenen Krankheiten das Ausmaß, die Ursachen und die Folgen von spät gestellter Diagnose in Europa dokumentieren. 69 Patientenorganisationen aus 17 Ländern verschickten in 12 Sprachen verfasste Fragebögen an 18 000 Patienten.

5980 wurden beantwortet an Eurordis zurückgesendet (davon 5300 ausgewertet).

Es handelt sich um die erste Studie zu diesem Thema

Methodologie

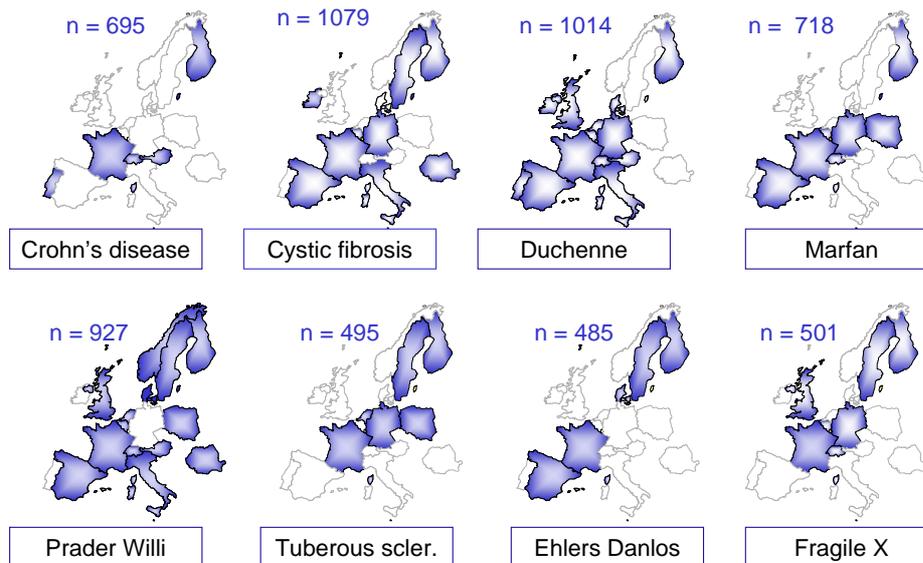
Tabelle x zeigt die Hauptmerkmale der Krankheiten:

Das Dilemma bei seltenen Krankheiten: Unfähigkeit der EU Gesundheitswesen die Leiden der Patienten zu diagnostizieren.

	<b>Genetics</b>	<b>Prevalence / 10 000</b>	<b>Main clinical aspects</b>
<b>Crohne</b>	<b>No</b>	<b>2-15</b>	<b>digestive</b>
<b>Cystic fibrosis</b>	<b>Inheritable</b>	<b>3</b>	<b>digestive, respiratory</b>
<b>Duchenne</b>	<b>Inheritable</b>	<b>1.2</b>	<b>neuromuscular</b>
<b>Ehlers Danlos</b>	<b>Inheritable</b>	<b>-</b>	<b>dermatologic, joints</b>
<b>Fragile X</b>	<b>Inheritable</b>	<b>1.5</b>	<b>cognitive</b>
<b>Marfan</b>	<b>Inheritable</b>	<b>2</b>	<b>cardiovascular, osteoart, OPH</b>
<b>Prader Willi</b>	<b>Sporadic</b>	<b>0.5</b>	<b>metabolic, cognitive</b>
<b>Tub. sclerosis</b>	<b>Sporadic/Inher.</b>	<b>1</b>	<b>neurologic, cognitive</b>

Abb. x zeigt pro Krankheit in welchen Ländern die Fragebögen an Patienten geschickt wurden.

Grafik 10



Je nach Krankheit variiert die Anzahl ausgefüllter Fragebögen von 485 (Ehlers-Danlos-Syndrom) bis zu 1079 (Zystische Fibrose) und die Anzahl beteiligter Länder von 5 für die Crohn-Krankheit und das Ehlers-Danlos-Syndrom bis zu 14 für das Prader-Willi-Syndrom.

### Auswahlgesamtheit

Die Auswahlgesamtheit (Befragte) war geographisch gleichmäßig verteilt. Ein Drittel stammt aus ländlichen Gegenden, ein Drittel lebt in kleinen oder mittelgroßen Städten und ein Drittel ist in Großstädten ansässig.

Die Befragten stammen aus allen Berufskategorien, mit einer leichten Übervertretung des Management- und Lehrersektors und einer Untervertretung von handwerklichen Berufen und Rentnern.

### Auswertung: Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der definitiven

25% der Patienten erhielten ihre Diagnose erst nach 1,5 Jahren bei Zystischer Fibrose, nach 3 bis 6 Jahren bei Duchenne Muskeldystrophie, beim Prader-Willi-Syndrom, beim Fragilen X-Syndrom und der Crohn-Krankheit, nach 11 Jahre beim Marfan-Syndrom und nach 28 Jahre beim Ehlers-Danlos-Syndrom!

**Diagnose** Je nach Krankheit unterscheidet sich diese Zeitspanne erheblich. Die meisten der Leiden wurden bei einem Viertel oder der Hälfte der Patienten sofort diagnostiziert. Leider mussten zahlreiche Patienten eine lange Zeit auf ihre Diagnose warten.

Das Warten auf die Diagnose war keineswegs eine ruhige Zeit, sondern ein ständiges Suchen. Die

Patienten mussten unzählige Ärzte aufsuchen. **Ein Viertel der Patienten, bei denen das Fragile X Syndrom diagnostiziert wurde, hatten zuvor mindestens 4 Ärzte aufgesucht, 6 beim Willi-Prader- und beim Marfan-Syndrom und 16 beim Ehlers-Danlos-Syndrom.**

40% der Patienten haben vor der definitiven Diagnose eine **Fehldiagnose** erhalten, 60% erhielten gar keine.

Die Häufigkeit einer Fehldiagnose hängt sowohl von der Krankheit (1/4 beim Marfan Syndrom gegen 1/2 beim Ehlers-Danlos-Syndrom), wie vom Land ab (1/3 in Finnland, Spanien, dem Vereinigten Königreich und Irland, gegen 1/2 in Österreich, Dänemark, Deutschland, Rumänien, Schweden und Polen).

Fehldiagnosen führen auch oft zu falschen medizinischen Behandlungen: Jedem dritten Patienten wurden falsche Medikamente verschrieben, jeder sechste unterzog sich einem chirurgischen Eingriff und jedem zehnten wurde eine psychologische Betreuung nahe gelegt.

Eine späte Diagnose bringt auch Folgen fürs Privatleben mit sich: Physisch, psychologische und intellektuelle Konsequenzen blieben nicht aus. Mehr als ein Viertel der Patienten mit Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom klagten über physische Schmerzen. Beim Prader-Willi-Syndrom, beim Fragilen X-Syndrom und bei der Tuberösen Sklerose handelte es sich um psychologische Schäden

sowie die Verschlechterung der kognitiven Entwicklung. Beim Marfan-Syndrom wird angenommen, dass die späte Diagnose sogar zum Tod von 6% der Patienten geführt habe.

Nebst den individuellen Folgen sind auch die familiären Folgen nicht zu unterschätzen: Die Geburt eines Geschwisters war für 8% der Patienten mit Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom eine harte Prüfung. Nichtakzeptables Verhalten seitens der Verwandten wurde je nach Krankheit (bei 7 Krankheiten) bei jedem zehnten bis zu jedem vierten Patienten beobachtet. Die Mitteilung der Diagnose verlief in den meisten Fällen auch nicht befriedigend: Bei 33% der Patienten wurde die Diagnose unter unbefriedigenden Bedingungen oder in nicht angebrachter Weise mitgeteilt, 12,5% der Patienten beschrieben die Mitteilungsform als unakzeptable. In 25% der Fälle wurde der genetische Ursprung der Krankheit weder dem Patienten noch dessen Familie erklärt. Angesichts der Tatsache, dass 80% der seltenen Krankheiten auf genetische Faktoren zurückzuführen sind, scheint dies unerklärlich.

Der Verlust des Vertrauens in die Medizin wurde bei 11 bis 17% der Patienten von allen Krankheiten feststellt.

### Schlussfolgerung

- Späte Diagnose existiert und kann schwere Folgen mit sich bringen.
  - Die Mitteilungsform der Diagnose muss verbessert werden: Ein Punkt, dessen sich die Ärzteschaft bewusst werden muss.

Grafik 11

# 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and young adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. In America alone, up to 1/2 million suffer from one of the 100 known Primary Immunodeficiency diseases. If you or someone you know are affected by two or more of the following warning signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- |   |   |    |   |
|---|---|----|---|
| 1 | eight or more new ear infections within one year.     | 6  | Recurrent, deep skin, or organ abscesses.                     |
| 2 | Two or more serious sinus infections within one year. | 7  | Persistent thrush in mouth or elsewhere in skin, after age 1. |
| 3 | Two or more months on antibiotics with little effect. | 8  | Need for intravenous antibiotics to clear infections.         |
| 4 | Two or more pneumonias within one year.               | 9  | Two or more deep-seated infections                            |
| 5 | Failing of an infant to gain weight or grow normally. | 10 | A family history of Primary Immunodeficiency.                 |

- Es gibt Unterschiede zwischen den Ländern. Es ist nicht klar, ob diese kulturell oder strukturell bedingt sind.
- Die richtige Diagnose zu ermitteln ist bloß die erste Hürde, welche die Patienten mit seltenen Krankheiten und deren Angehörigen auf ihrem Leidensweg überwinden müssen.

EuroardisCare® ist ein im 2002 von Eurodis initiiertes Forschungsprogramm, welches zusammen mit Patienten-Organisationen zur Überwachung und zum Vergleich der Behandlungsmethoden von seltenen Krankheiten in den verschiedenen Ländern der EU durchgeführt wird.

### Primäre Immundefekte: Ein klares Beispiel von später Diagnose

IPOPI - International Patients Organisation for Primary Immune-deficiencies, IPOPI

Schaubild 40, Bianca Pizzera Piantanida

Auswirkungen von später Diagnose bei Primären Immundefektkrankheiten (PID):

Primärer Immundefekt ist ein Überbegriff für mehr als 100 Krankheiten des Immunsystems. Diese mehr oder weniger schweren Leiden sind genetisch verursacht und decken die klinischen Merkmale von hartnäckigen, wiederholten Infektionen ab. Späte Diagnose und nicht zureichende Behandlung führen zu erhöhter Morbidität und Mortalität und treiben die medizinischen Kosten in die Höhe. Schlimmer noch, zu spät behandelte PID verursachen chronische Leiden, unwiderrufliche Organschäden und können in jedem Alter auftreten, ohne Achtung auf rassische oder ethnische Grenzen. Die Symptome werden häufig übersehen, weil sie oft denen von ganz gängigen Kinderkrankheiten ähneln: Nasen- und Ohrenentzündung, Lungenentzündung, Fieber und Bronchitis. Die Ärzte behandeln meist die Symptome ohne die tiefe Ursache zu ermitteln.

Gemeinsam haben die Organisationen, welche auf EU und internationaler Ebene von PID betroffene Personen wie Pflegepersonal, Patienten und Ärzte vertreten, einen Vorschlag zur Information des Europäischen Parlaments ausgearbeitet. Beteiligt waren The European Society for Immune-deficiencies (ESID), The International Nurses Group for Immune-deficiencies (INGID), The International Patient Organisation for Primary Immune-deficiencies (IPOPI), the European Federation of Immunological Societies (EFIS) und The Jeffrey Modell Foundation (JMF). "Wir fordern die GD Gesundheit und Verbraucherschutz der Europäischen Kommission auf, dringend Maßnahmen zu

ergreifen, um die PID Krankheiten auf die Prioritätenliste der Gesundheitspolitik des EU Programms für öffentliche Gesundheit im Bereich der seltenen Leiden zu setzen“.

## Erfahrungsbericht eines Patienten



**Marianna Lambrou**, Tuberous Sclerosis Association, Griechenland

Tuberöse Sklerose

Marianna Lambrou schildert ihre Erfahrung mit Tochter Katerina, welche an Tuberöser Sklerose leidet. Zuerst wurde ein angeborener Herzfehler diagnostiziert. Darauf folgte eine erfolgreich verlaufene Operation in den USA. Doch erst als Katerina im Alter von 3 Jahren ihren ersten leichten epileptischen Anfall hatte, erwähnte ein Arzt des Kinderspitals von Athen Tuberöse Sklerose, eine Krankheit, welche damals in Griechenland fast unbekannt war. Er sagte „wir“ hätten Glück im Unglück, weil Katerina nicht die gewöhnlichen, schlimmen Symptome der Krankheit aufwies (geistige Behinderung, schwere Epilepsie, Autismus und schwerwiegende Hautprobleme). Unter Behandlung gegen Epilepsie wuchs sie normal auf.

Als Katerina im Alter von 10 Jahren während einer Reise nach England ein erstes CT Scan machen ließ, wurde die Diagnose von Tuberöser Sklerose bestätigt und für die Krankheit typische Hirntumore gefunden. Sie litt an heftigen Kopfschmerzen und es wurde ein Hydrocephalus diagnostiziert. Anschließend erhielt sie ein Shunt System zum Absaugen der Flüssigkeit. Ihr Leben hat sich dadurch radikal verändert, denn es handelt sich um ein komplexes System und wir mussten regelmäßig zu Katerinas Neurochirurge nach England reisen. Sie war damals 12.

Bei der Blinddarmoperation wurde das Shunt System ausgeschaltet und eine weitere Reise nach England ließ sich nicht vermeiden.

Wegen Schmerzen und Entzündungen des Harntrakts suchten wir zahlreiche private und öffentliche Kliniken auf, doch ohne Erfolg. Katerina hatte außerdem Nierenprobleme. Und doch versuchte sie ein „normales“ Leben zu führen.

Die Tuberöse Sklerose machte sich auf aggressive Weise immer wieder im Leben von Tochter und Mutter bemerkbar und löste starke durch Blutungen verursachte Schmerzen und Nierenruptur aus. Dank chirurgischen Eingriffen durch Embolie konnte Katerinas einzige Niere bis jetzt fünfmal gerettet werden.

Die Gründung der Association of Tuberous Sclerosis in Griechenland im 1992 durch eine kleine Gruppe von Ärzten und Eltern war notwendig, um die Familien der Kranken zu informieren und ihnen ein Unterstützung zu bieten.

Die Griechische Tuberous Sclerosis Association ist Mitglied der Tuberous Sclerosis International, der Tuberous Sclerosis Europe und gehört seit 2000 auch Eurordis an, wo sie 2003 zur Gründung der Griechischen Allianz gegen Seltene Krankheiten beigetragen hat.

Es ist äußerst wichtig, sich immer auf dem neusten Stand zu halten und dies bei jeder Krankheit, nicht nur bei Tuberöser Sklerose. Katerina wurde insgesamt 15 Mal operiert und die Hälfte dieser Eingriffe hätte vermieden werden können, wenn die Ärzte über die letzten Entwicklungen und Forschungsergebnisse informiert gewesen wären.

Die europäischen Länder müssen unbedingt zusammenarbeiten, denn weder die Krankheit noch die Behandlung kennt Landesgrenzen.

## Erfahrungsbericht eines Mitarbeiters aus dem Gesundheitssektor



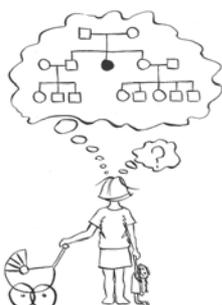
**Prof. Helena Kääräinen**, Abteilung für Medizinische Genetik, Universitätsspital Turku, Finnland

Die Bestätigung der Diagnose ist entscheidend, nicht nur um die richtige Behandlung zu bestimmen, was ja der wichtigste Teil unserer Aufgabe ist (Prognose, Behandlung, medizinische Versorgung, Pflege, Beratung zu Risiken einer genetischen Vererbung), aber ebenfalls um dem Patienten und seinen Angehörigen eine konkretes Krankheitsbild zu geben und die Forschung voranzutreiben.

Bei einer Fehldiagnose oder falls gar keine Diagnose gestellt wird, kann der Patient nicht richtig behandelt oder an die richtige Behandlungsstelle verwiesen werden.

Dabei beruht die Diagnose bei seltenen Erkrankungen auf ähnlichen Faktoren wie bei häufig auftretenden Krankheiten:

- Eine sorgfältige körperliche Untersuchung
- Die Histologie der Krankheit
- Die Krankengeschichte der Familien



Die technischeren Methoden wie z.B. genetische Tests können nur verordnet werden, falls klinische Hinweise bestehen. Es ist nicht möglich alle Tests durchzuführen, eine vorherige medizinische Untersuchung ist ausschlaggebend.

Die genetischen Informationen können mit dem Phänotypen und klinischen Schilderungen verglichen werden, indem in den Datenbanken nach Literatur über ähnliche Fälle gesucht wird. Es können klinische Genetiker und falls nötig auch Sachverständige aus dem Ausland zu Rate gezogen werden. Doch die Grundvoraussetzung bleibt eine sorgfältig durchgeführte Untersuchung des Patienten durch den behandelnden Arzt.

In manchen Fällen fällt die Diagnose äußerst schnell, eine Stunde nach der Geburt, was sich bei der Familie als emotional traumatisch auswirken kann. Die Mittel um eine korrekte ätiologische Diagnose zu erstellen haben sich in den letzten zwanzig Jahren stark verbessert, z.B. dank sehr effizienter Tools (Gentests, Datenbanken). Bei seltenen Dysmorphiesyndromen und Malformationssyndromen kann die Diagnose dank äußerst hilfreicher Datenbanken (LMD und POSSUM<sup>1</sup>) erstellt werden.

Doch zahlreiche seltene Krankheiten sind schwer zu diagnostizieren, weil die Symptome sehr gängig sind:

- Seltene Krankheiten verursachen hohen Blutdruck
- Seltene Krankheiten verursachen primäre Immundefekte (siehe Seite **x**) wovon schätzungsweise 70 bis 90% nicht diagnostiziert werden.
- Seltene Krankheiten verursachen Diabetes.
- Seltene Krankheiten verursachen nicht-syndromische geistige Behinderungen wovon schätzungsweise mehr als 50% nicht diagnostiziert werden.
- Seltene Krankheiten verursachen Taubheit, Netzhautdystrophie.

Konkrete Probleme stellen sich, wenn ein Patient weit entfernt von den medizinischen Zentren lebt (geografische Schranken) oder die Sprache nicht beherrscht (kulturelle Schranken).

### **Verzögerung der Diagnose in Europa und den USA**

Eine in den Staaten durchgeführte Studie bestätigt die Ergebnisse der EurordisCare2 Studie und führt zur sehr ähnlichen Schlussfolgerungen. In einer ausführlichen Studie hat die U.S. National Commission on Orphan Diseases (amerikanische Kommission für seltene Krankheiten) vor zehn Jahren die Probleme der Patienten mit seltenen Krankheiten aufgeführt:

- Bei 30% der Patienten vergingen 1-5 Jahre bevor die richtige Diagnose gestellt wurde
- 15% blieben ohne Diagnose während mehr als 6 Jahren

### **Diskriminierung**

Patienten mit seltenen Krankheiten leiden fast immer unter Diskriminierung seitens der Mitbürger, Arbeitgeber, Versicherungsfirmer, Banken, usw.

Auch das Gesundheitssystem zeigt sich manchmal diskriminierend gegenüber Patienten mit seltenen Krankheiten: Wissenslücken, Schwierigkeiten bei der Diagnose und der Behandlung, Unsicherheit der Mitarbeiter aus dem Gesundheitswesen auf Grund der schwachen Anzahl an Erfolgserlebnissen mit diesen Krankheiten.

### **Unzureichende Entschädigungen**

Trotz allen möglichen finanziellen Hilfen bleibt die Behandlung teuer und die persönlichen Ausgaben, welche eine solche Krankheit erfordert, sind hoch.

Vererbung ist nicht fair!  
Einige erben eine gute Gesundheit, gute Lebensfähigkeiten und sogar gutes Aussehen!  
Dies heißt aber nicht, dass alles fatalerweise von den Genen abhängig ist.  
Doch andererseits erben einige von uns Krankheiten, mit denen sie ein Leben lang umgehen müssen.

Unter dem Titel *Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues*<sup>2</sup> ([www.eshg.org](http://www.eshg.org)) hat die Europäische Gesellschaft für Humangenetik ihre politischen Empfehlungen veröffentlicht. Es wird hervorgehoben, dass soziale Rechte und Krankenversicherung zwei Grundelemente der sozialen Struktur einer Gesellschaft sind und auch wenn sie von Land zu Land verschieden sind, darf das Erbgut der Menschen keinen Einfluss auf diese Rechte haben.

<sup>1</sup> POSSUM ist ein von der Ärzteschaft verwendetes Computer-System zur Diagnostizierung von Symptomen [www.possu.net.au](http://www.possu.net.au)

<sup>2</sup> Empfehlungen der European Society of Human Genetics  
European Journal of Human Genetics (2003) 11, Beilage 2, S11–S12.

Die besprochenen Lösungsansätze betreffend, wies Prof. Kääriäinen darauf hin, dass die Gründung von spezialisierten Instituten keine definitive Lösung bietet und die Ausbildung und Weiterbildung auf allen Ebenen und bei allen betroffenen Berufen eines der Grundelemente der zu folgenden Strategie darstellt. Die Kontrolluntersuchungen müssen in der Nähe des Wohnortes der Patienten und in deren Muttersprache durchgeführt werden. Spezialisierte Zentren oder Referenzzentren helfen der Ärzteschaft die Patienten zu behandeln, bieten aber keine Lösung für die Behandlung im Alltag.

## Wie kann die Diagnose verbessert werden?

### Ein Netzwerk zur Verbesserung der Diagnose von X-gebundener mentaler Retardierung

Schaubild 118, Vincent des Portes, Neuropädiatrie, Hôpital Debrousse, Lyon.

X-gebundene  
mentale  
Retardierung

Der Begriff X-gebundene mentale Retardierung (XLMR) entspricht einer heterogenen Gruppe von mehr als 200 seltenen Krankheiten mit geistigen Behinderungen von verschiedenem Schweregrad und einer entweder dominanten oder rezessiven X-gebundenen Mendelschen Vererbung (zusätzliche Informationen finden Sie auf der XLMR Genes Update Webseite: <http://xlmr.interfree.it/home.htm> ).

Die Prävalenz von X-gebundener mentaler Retardierung (XLMR) beläuft sich auf etwa 1.8 / 1000 Männer. Ungefähr ein Drittel dieser Patienten leiden an einer nicht-spezifischen Form von XLMR, bei der die kognitiven Störungen nicht mit körperlichen Merkmalen wie Skelett-Abnormalitäten oder facialischer Dismorphie assoziiert sind.

Während den letzten fünf Jahren wurden mehr als fünfzehn XLMR Gene identifiziert und mit zunehmender Geschwindigkeit werden immer neue Gene entdeckt. In absehbarer Zeit sollen um hundert weitere Gene identifiziert werden. Dadurch, dass nur kleine Gen-Familien die Mutationen in jedem der nicht-spezifischen XLMR Gene, welche kürzlich entdeckt wurden, teilen, wurden nur sehr wenige klinische Daten veröffentlicht und die Kriterien für die klinische Diagnose ist nicht verfügbar, insbesondere bei vereinzelt Formen von mentaler Retardierung, welche keine unverkennbaren somatischen, metabolischen, radiologischen oder neurologischen Merkmale aufweisen.

Um die Diagnose von seltenen Krankheiten, wie nicht-spezifische geistige Retardierung, und die Definierung des Phänotyps auf klinischer Ebene zu verbessern, wurde ein multidisziplinäres Vorgehen ausgearbeitet. Daran beteiligt sind unter anderem Kinderneurologen, Neuropsychologen und klinische Genetiker, welche im Rahmen des nationalen Netzwerkes klinische Standards und psychologische Beurteilungen von verschiedenen MRX Familien erstellt haben. Dieses Forschungsprojekt wurde als Zusammenarbeit mit dem Europäischen Konsortium (EuroMRX) durchgeführt.

Außerdem erarbeiteten wir zur Optimierung von multidisziplinären Studien eine gesicherte Plattform zum Thema Geistige Retardierung, welche über das Internet abzurufen ist (Medical Data bases, HC Forum, Grenoble).

### Eine Datenbank für eine bessere Diagnose von Oro-Dentalen Anomalien<sup>3</sup>

Schaubild 75, Agnes Bloch-Zupan, Universität Louis Pasteur, Fakultät für Zahnmedizin, Frankreich.

<sup>3</sup> A. Bloch-Zupan<sup>1,2,3</sup>, J.C. Ennesser<sup>1,4</sup>, A.M. Musset<sup>1</sup>, M. Schmittbuhl<sup>1</sup>, P. Ashley<sup>2</sup>, S. Modi<sup>5</sup>, P. Crawford<sup>5</sup>, O. Cohen<sup>6</sup>

<sup>1</sup> : Faculty of Dentistry, Louis Pasteur University, Strasbourg; <sup>4</sup> : Picardie University, Jules Verne, France; <sup>2</sup> : Department of Paediatric Dentistry, Eastman Dental Institute, University College; <sup>3</sup> : ICH, London, UK; <sup>5</sup> : Division of child dental health, Dental School, University of Bristol, UK; <sup>6</sup> : Genetic Department, TIMC UMR CNRS 5525, Grenoble University and Hospital, France

Dentale Anomalien in Anzahl-From-Grösse, Struktur-Farbe und Eruption treten manchmal einzeln und manchmal in Zusammenhang mit anderen Syndromen auf und sind die Folge von gestörter Zahnbildung.

Die biomedizinische Datenbank kann über eine interaktive Webseite ([phenodent.org](http://phenodent.org)) abgerufen werden und soll das Integrieren von Daten im



medizinischen und allgemeinen Kontext zur Verbesserung einer multidisziplinären Behandlung der Patienten ermöglichen. Die Webseite soll zu einem besseren Kenntnis von Zahn- und Mundbiologie und assoziierten Störungen und Krankheiten führen und dadurch auf wissenschaftlichen Daten basierende Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten bieten. Außerdem soll es die Patientenwerbung fördern und eine Basis für die Molekularanalyse und anatomo-pathologische Untersuchungen bilden. Wir hoffen, dass zukünftig eine wachsende Anzahl von Patienten mit seltenen oro-dentalen Defekten an Forschungsprojekten mit folgenden Zielen, teilnehmen werden:

- Identifizierung der Mutationen in den Genen, welche bekanntlich bei der Zahnbildung und bei Störungen der Zahnbildung eine Rolle spielen
- Genotyp-Phänotyp-Korrelation
- Populationsgenetik, Identifikation von weiteren Genen
- Gen-Expression während der Odontogenese
- Korrelation Mensch/Maus

#### Dentale Anomalien

**D4** Diagnosing Dental Defects Database

Auf dieser Webseite werden Link zu anderen Datenbanken wie Orphanet, OMIM, und LDDB vorhanden sein. Als Bindeglied zwischen beteiligten klinischen Diagnosezentren und Forschungslabors soll die Webseite zu einem wertvollen Werkzeug für nationale (INSERM, GIS maladies rares – seltene Krankheiten Odontogenetik Netzwerk) und internationale (Europäisches COST B23 oro-faziale Entwicklung und Regeneration) Netzwerke werden. Die Webseite soll zu einem besseren Kenntnis von Zahn- und Mundbiologie und assoziierten Störungen und Krankheiten führen und dadurch auf wissenschaftlichen Daten basierende Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten bieten.

Diese Arbeit wurde teilweise vom INSERM "Réseau de Recherche Clinique ET Réseau de Recherche en Santé des populations 2003" (Netzwerk für klinische Forschung und Bevölkerungsgesundheits-Netzwerk 2003) und COST-STSM-B23-00900 finanziert.

### Eine spezialisierte Klinik für seltene Krankheiten: Die RD Outpatients' Clinic (RDOC) in Italien

Schaubild 03; Andrea Bartuli; Bambino Gesù' Kinderklinik, Italien.

#### Referenzzentren

Die RDOC wurde 2003 eröffnet. Die 13 Mitglieder des multidisziplinären Teams sind in folgenden Bereichen spezialisiert: Genetik, Neurologie, neuromuskuläre Störungen, Endokrinologie, Metabolismus, Psychologie, Immunhämatologie, Dermatologie, Orthopädie und Nephrologie. Es stellte sich heraus, dass diese multidisziplinäre Vorgehensweise ein wichtiger Fortschritt in der Behandlung der Patienten mit seltenen Krankheiten darstellte, da es sich um eine Lösung handelt, die das komplexe Problem von seltenen Leiden als Ganzes in Angriff nimmt und den logistischen Problemen der Familien entgegenwirkt.

Der erste Kontakt findet über ein Call Centre oder das Spitalportal ([www.rarimanonsoli.it](http://www.rarimanonsoli.it)) statt. Der RDOC Koordinator überprüft dann, ob eine multidisziplinäre Behandlung für die betroffene Krankheit in Frage kommt.

Vor der ersten Sprechstunde findet ein Gespräch mit einem Psychologen statt, der die Erwartungen und Bedürfnisse des Patienten und deren Familie ergründet. Ein „Fall-Manager“ führt dann klinische Untersuchungen durch bevor der Fall des Patienten dem gesamten Team zur Diskussion vorgelegt wird. Schlussendlich wird die Diagnose erstellt und der Familie ein Behandlungsvorschlag unterbreitet.

Die RDOC wurde bis jetzt von 815 Familien kontaktiert und hat 118 Patienten untersucht. Bei ihrer Ankunft hatten 34% der Patienten keine oder eine allgemeine Diagnose. Bei 34% der Patienten wurde

die bestehende Diagnose bestätigt, bei 19% wurde eine Behandlungsalternative vorgeschlagen und bei 47% wurde eine neue Diagnose erstellt.

Die am häufigsten vorkommenden Symptome waren:

Störungen an Haut/Bindegewebe	16,9 %
Endokrine/metabolische Störungen	16,1 %
Entwicklungsschaden mit geneitschen/Malformations-Syndromen	14,6 %
Skelett-Anomalien	13 %
Immunhämatologische Abnormalitäten	11%
Malformationen und Krankheiten des Nervensystems	10 %
Muskuläre/neuromuskuläre Störungen	6,1 %
Neuromotorische Entwicklungsstörungen	5,3 %
Nierenkrankheiten	3 %
Genetische/Malformationssyndrome ohne Entwicklungsschäden	1,5 %
Neurokutanes Syndrom	1,5 %
Kardiovaskuläre Störungen	1 %

Ein Grossteil der Patienten (92%) wiesen Symptome auf, welche die Kenntnisse von mehr als einem Spezialisten erforderten.

Patienten aus ganz Italien kamen in die RDOC (11% aus Norditalien, 55% aus Mittelitalien, 34% aus Süditalien). In einem Fragebogen bewerteten 66% der Familien die RDOC als SEHR NÜTZLICH, und 32% als NÜTZLICH. **Nicht befragt wurden die Familien, welche mit der RDOC Kontakt aufgenommen hatten, danach aber keine medizinische Untersuchung erhalten haben.**

## Selten, aber real

### Keine Codes, keine Namen, keine Existenz

Ein Grossteil der seltenen Krankheiten verfügt über keinen WHO Code.



[Annet van Betuw](#), Europäisches Chromosome 11q Netzwerk, Chromosome Help-Station

Die 11qter-Deletion ist eine chromosomale Störung, welche im Verlust des Endes des langen Arms des 11er Chromosoms resultiert. Es handelt sich um ein sehr seltenes Leiden und betrifft schätzungsweise nur 1/50 000 bis zu 1/100 000 Menschen.

Klinische Anzeichen dafür sind zum Beispiel Herzkrankheiten, Niereninsuffizienz, Blutungsstörungen, Hodenhochstand, Infektionen, Kleinwuchs, Schlupflider, Lern- und Verhaltensstörungen...

Die Eltern fühlen sich oft verloren und alleine gelassen, da nur wenig über diese Störungen veröffentlicht wurde und es dafür keine Codenummern gibt.

1996 wurde in den USA ein Netzwerk gegründet und ein Jahr später ein weiteres in Europa. Letzteres betrifft Leiden, welche durch partielle Tisomie, terminale Deletion, interstitielle Deletion oder unbalancierte Translokation verursacht werden.

Dieses Netzwerk bringt Personen, die an sehr seltenen chromosomalen Krankheiten leiden zusammen und ermöglicht es solide Grundlagen für die Forschung und ein gemeinsames Vorgehen zu erarbeiten.

Um die Forschung voranzutreiben, wurde 1998 in Europa eine erste Konferenz veranstaltet, wo 17 Familien aus 7 Ländern zusammenkamen. Die Hälfte der Teilnehmer war direkt oder indirekt vom 11qter-Deletion/Jacobsen-Syndrom betroffen. Das Treffen wurde vom Programm für Öffentliche Gesundheit der Europäischen Union unterstützt.

Später wurden dann Universitäten, Politiker, Familien, staatliche Krankenversicherungen und Vertretern der Industrie angeschrieben, um das Netzwerk auszubauen.



Dank der koordinierten und aktiven Kommunikation und des guten Verständnisses zwischen Eltern und Forschern, entstand eine hochwertige Zusammenarbeit.

Die Forscher vereinigten ihre Kräfte, um ein international funktionierendes Netzwerk zu gründen.

Dank dieser Anstrengungen konnten Studien, an denen sich über 110 Patienten mit 11qter-Deletion beteiligt hatten, in wissenschaftlichen Magazinen veröffentlicht werden.

Es ist wichtig, die Krankheiten zu kodifizieren, um ihnen einen offiziellen Namen und dadurch einen besseren Bekanntheitsgrad zu verleihen und die Zusammenarbeit voranzutreiben.

## Wozu sollen die seltenen Krankheiten kodifiziert werden?



**Dr. Ségolène Aymé**, Orphanet, Inserm SC11, Frankreich.

Dr. Ségolène Aymé erklärt, warum es wichtig ist, diese Krankheiten präzise zu kodifizieren.

In fast allen Mitgliedsstaaten werden die medizinischen Informationen registriert, um die Datensammlung und deren Gebrauch zu optimieren. Die Datenbanken werden ausgebaut, es entstehen Register für Forschung und Behandlungs-Protokolle, epidemiologische Kohorten-Studien, etc. Deshalb ist es absolut notwendig, für jede Krankheit einen genauen Code zu definieren.

Der notwendige Datenaustausch zum Aufbau einer auf Fakten basierenden Medizin ist ein weiterer Grund, warum universelle Codes etabliert werden müssen.

Zum Schluss benötigen wir für die Gesundheitsindikatoren eine Standardisierung der Namen und Codes der Krankheiten, sei es für die Auswertung, die Gesundheitspolitik, die Entscheidungsvorgehen oder das Benchmarking.

Die Kodifizierung und Klassifizierung seltener Erkrankungen ist äußerst wichtig, um folgende Ziele zu erreichen:

Medizinische Diagnostik für

- Epidemiologie/Überwachung
- Planungs-/Entscheidungshilfe
- Audit für Gesundheitsdienstleistungen
- Entwicklung von Fachkenntnissystemen

Ein universelles Codierung- und Klassifizierungssystem setzt eine Kompatibilität für die Interoperabilität voraus und erfordert eindeutig formulierte, auch für Laien verständliche Begriffe, da die Klassifizierung nicht nur von Fachleuten benutzt wird. Das System muss ebenfalls je nach Wissenstand nachtragbar sein (3 neue Krankheiten werden wöchentlich in der Fachliteratur beschrieben). Es muss allen Situationen Rechnung tragen, und sowohl nicht dokumentierte Diagnose wie auch den komplexen medizinischen Kontext berücksichtigen.

Bis vor kurzer Zeit wurde die Codierung von seltenen Erkrankungen weitgehend vernachlässigt:

- Die meisten seltenen Krankheiten haben keinen eigenen Code
- Es gibt keine Möglichkeit ungewöhnliche medizinische Situationen und Eigenschaften von seltenen Krankheiten wie gesunde heterozygote Erbträger und präsymptomatische Fälle zu kodieren

Die meist verwendeten Codierungs- und Klassifizierungssysteme sind:

- Internationale Klassifizierung der Krankheiten (Gesundheitsdata) durch die Weltgesundheitsorganisation WHO
  - Und deren spezialisierte Unterteilungen (Pädiatrie, Neurologie, Onkologie...)
- OMIM (Gene und genetischer Phänotyp)
- MeSH (Medical Subject headings, wird für Medline benutzt)
- Expertenklassifizierung (in kleinen Kreisen)
- Orphanet (Codierung aber keine Klassifizierung)

Wie funktioniert die Kodifizierung? Die Internationale Klassifizierung von Krankheiten - WOH

Grafik 13

Dies ist zweifelsohne die meist verwendete Klassifizierung, wenn sie auch für seltene Erkrankungen nicht ganz geeignet ist. Zahlreiche Kategorien sind zu allgemein und schließen zu viele mögliche medizinische Einheiten mit ein. Nur gerade 300 seltene Krankheiten haben einen eigenen ICD Code. Zum Beispiel für folgende Kategorie:

Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien (Q00-Q99) Nicht mit eingeschlossen sind: angeborene Stoffwechselkrankheiten (E70-E90)  
 - Siehe Abb. x für weitere Beispiele von Krankheiten, bei denen der ICD nur schlecht anwendbar ist.



Abb. x

#### Die Online Mendelian Inheritance in Man

wird oft als Referenz zur Kodierung von genetischen Störungen betrachtet, dabei handelt es sich eher um eine Auflistung von menschlichen genetischen Phänotypen und die damit verwandten Gene als um ein Klassifizierungssystem: 12 000 Begriffe werden aufgezählt, doch beschreiben diese keine 12 000 Krankheiten sondern 12 000 Verbindungen zwischen Phänotyp und Genotyp.

#### MeSH Tree Structure (Auszug)

Dies ist ein interessantes System, weil es von der National Library of Medicine in den USA verwendet wird. Jede Krankheit kann verschiedene Codes aufweisen:

Zum Beispiel das Kearns-Sayre-Syndrom tritt in verschiedenen Unterteilungen auf:

In der Unterteilung Muskuloskeletale Krankheiten [C05]:

Muskelerkrankungen [C05.651]

Mitochondriale Myopathie [C05.651.460]

Ophthalmoplegie chronisch, progressive, extern [C05.651.460.700]

*Kearns-Sayre-Syndrom [C05.651.460.700.500]*

Und dann noch einmal in der Unterteilung Erkrankungen des Nervensystems [C10]:

Hirnnervenerkrankungen [C10.292]

Erkrankungen der Augenmuskeln [C10.292.562]

Ophthalmoplegie chronisch, progressive, extern [C10.292.562.775]

*Kearns-Sayre-Syndrom [C10.292.562.775.500]*

Und schlussendlich noch in der Unterteilung Augenkrankheiten [C11]:

Erkrankungen der Augenmuskeln [C11.590]

Ophthalmoplegie chronisch, progressive, extern [C11.590.641]

*Kearns-Sayre-Syndrom [C11.590.641.500]*

Dies hilft zwar zu verstehen, welche Organe bei der Krankheit eine Rolle spielen, ermöglicht aber keine eindeutige Codierung.

Andere Klassifizierungen: durch Sachverständigengruppen

Diese Klassifizierungen werden von Sachverständigen erstellt und in wissenschaftlichen und medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht. Jede dieser Klassifizierungen verfolgt ein bestimmtes Ziel und folgt einer bestimmten Logik:

- Nach Lokalisierung (z.B.: *Periphere Nerven / Mononeuritis / Polyneuritis...*)
- Nach Ätiologie (z.B.: *Angeborene Fehlbildungen / genetische Syndrome / chromosomal / teratogenisch / unbekannt...*)
- Nach Mechanismus (z.B.: *Stoffwechselkrankheiten: Transporters / Zellzyklus / Reparaturdefekte....*)
- Nach medizinischen Unterteilungen (z.B.: *Nierenleiden / neurologische Leiden / neonatale Formen...*)
- Nach Schweregrad z.B.: *Lippen-Kiefer-Gaumenspalten / Gliedmaßendefekten...*

Folglich haben auch diese Klassifizierungen keinen universellen Charakter.

Orphanet Klassifizierung

Aktuelle Lage: Bindeglied zwischen ICD-10 und der OMIM Klassifizierung.

- Eine einheitlicher Benennung
- Keine Hierarchisierung
- Indexierung:
  - OMIM
  - ICD-10
  - Liste von Anzeichen/Symptomen

Neue Version in Bearbeitung (2006)

- Eine einheitlicher Benennung
- Indexierung :
  - Vererbungsweise
  - Erscheinungsalter
  - Gene
- Poly-Hierarchie
  - MeSH
  - ICD-10
  - Liste von Anzeichen/Symptomen
  - Klassifizierung durch Fachverständige

Schlussfolgerung:

- Ein spezielles Codesystem muss entwickelt und die Klassifizierungen von Sachverständigen zusammenzutragen werden.
- Die Zusammenarbeit aller Betroffenen ist unbedingt nötig (Sachverständige, Weltgesundheitsorganisation, National Library of Medicine)
- Informationstransfer (über alle existierenden Code Systeme) an alle potentiellen Endbenutzer zur Verbesserung der Interoperabilität aller Codes
- Diese Maßnahmen gehören auf den Arbeitsplans der Rare Disease Task Force

# Forschung und medizinische Versorgung

## Erforschung seltener Krankheiten in der EU



Prof. Hans Hilger Ropers, Max Planck Institute, Berlin

Prof. H.H. Ropers zieht einen Vergleich zwischen drei Mitgliedsstaaten der EU, was öffentliche Gelder angeht, welche für die Erforschung von seltenen Krankheiten zur Verfügung stehen:

- **Deutschland:** 10 nationale Netzwerke (90 Projekte), 5 Mio € pro Jahr seit 2003. Bundesministerium für Bildung und Forschung, Projektträger im DLR
- **Spanien:** 13 Netzwerke, 6.6 Mio € / pro Jahr seit 2002. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

**Frankreich (nur für Forschung):** 10 Mio € zwischen 2002-2004; 20 Mio € zwischen 2006-2008, plus Gelder von der AFM, vom GIS Institut des maladies rares; vom Ministerium und dem INSERM (Nationales Gesundheits- und Medizinforschungsinstitut).

Als Vergleich betragen die Gelder für Forschung an weit verbreiteten Krankheiten in Deutschland 135 Mio € für das Nationale Genomforschungsnetz (07/2004-06/2007), plus 225 Mio € für 17 klinische Kompetenznetze bis 2008 (Bundesministerium für Bildung und Forschung, Projektträger im DLR).

Die Anstrengungen, um die Gene zu identifizieren, welche Krankheiten auslösen, sind von höchster Wichtigkeit. Wie in der Tabelle x sichtbar wird, hat die Forschung an weit seltene Krankheiten auch positive Auswirkungen auf verbreiteten Erkrankungen: Einige, für seltene monogene Formen von verbreiteten Krankheiten verantwortliche Gene konnten identifiziert werden.

Monogene Form von komplexen Krankheiten		
Klinisches Krankheitsbild	Häufigkeit der monogenen Form	Identifiziertes Gen
Dickdarmkarzinom	3 – 6%	u.a MLH1, MSH2
Hypercholesterinämie	Etwa 4%	LDLR, APOB, FH3
Nicht insulinabhängige Diabetes Mellitus	> 5%	GCK, HFN4 alpha, HNF1 alpha, IPF1
Brustkrebs	5 - 10%	BRCA1, BRCA2
Alzheimer Krankheit	2%	APP, Presenilin1u.2
Amyotrophische Lateralsklerose	10%	SOD1, Alsin
Fronto-Temporaldemenz		

Tabelle x: nach dem Campion 2001. Monogene Form von komplexen Krankheiten

In anderen Worten hat die Forschung an seltene Krankheiten auch positive Auswirkungen auf verbreiteten Leiden und sollte deshalb auf jede mögliche Weise unterstützt werden. Weitere Argumente, welche die Forschung an seltenen Krankheiten fördern sollten, sind:

- Wichtige Forschungsrichtungen: die verantwortlichen Defekte identifizieren, die pathogenen Mechanismen verstehen
- Verfügbarkeit von neuen Techniken und Konzepten, um seltene Erkrankungen in einer systematischen Weise zu erklären
- Es könnte eine Interaktion mit Entwicklungsländern notwendig sein und die EU muss darauf vorbereitet sein
- Die Struktur der Genforschungsabteilungen in ganz Europa muss verbessert werden (EURORDIS Studie: praktische Folgen?)

Die Subventionspolitik der EU zeichnet sich durch folgende Merkmale aus:

- Begrenzte Mittel für die Forschung an seltenen Krankheiten, aber massive Subventionen für Forschung im Bereich der genetischen Risikofaktoren bei komplexen Erkrankungen
- Eine « à priori » Auswahl von Krankheitsgruppen, welche erforscht werden (FP6)

- Keine Gesamtstrategie oder Koordination

## ***Überwindung der Fragmentierung der Forschung***

### Eine multidisziplinäre Vorgehensweise



Prof. Anthony Holland, Abteilung für Psychiatrie, Universität von Cambridge, Vereintes Königreich

Prof. Anthony Holland's Vortrag beruhte auf seiner persönlichen Erfahrung. Er ist zugleich in der Forschung an seltenen Krankheiten tätig und arbeitet als Psychiater mit Patienten, die an Lernstörungen/geistiger Retardierung leiden. Als Kliniker wird er täglich mit den Problemen von Menschen, welche an Verhaltens- und Lernstörungen leiden, konfrontiert. Der Schlüssel zur Behandlung von Menschen ist das Verständnis der Faktoren, welche zu den vorhandenen Problemen geführt haben.

### **Das Ziel der Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten**

- Über die Entwicklungen von neuen Behandlungsverfahren und spezifischen Interventionsstrategien (Medikation, physische Behandlungen, psychologische Betreuung) zu informieren
- Information über Verfahrensweisen im klinischen, schulischen und sozialen Bereich, insbesondere Ausbildungsprogramme, welche den Kindern am besten helfen (Gute klinische Verfahren wie die schwedischen Richtlinien zur Benutzung von Wachstumshormonen beim Prader-Willi-Syndrom, Verbesserung der Lebensqualität, Ausbildungsstrategien)
- Die Forschungsprojekte sollten darauf untersucht werden, ob sie die politischen Entscheidungsberechtigten darüber informieren, welche Grundprinzipie etabliert werden müssen, um den Menschen am besten zu helfen. Sie sollen dazu beitragen, herauszufinden welche Ansprüche die Patienten haben und welche Unterstützung sie brauchen, und können sich als relevant entpuppen, wenn es um Rechtsfragen geht (in Prof. Hollands Abteilung werden Anwälte zu Rate gezogen).

### **Warum ist Forschung im Bereich von seltenen Krankheiten besonders problematisch?**

#### 1. Erstens wegen der **Seltenheit**

- **Forschungsgelder:** Im Kontext der Konkurrenz mit weit verbreiteten Erkrankungen wie Herzkrankheiten und Krebs, ist es äußerst schwierig Forschungsgelder für Erkrankungen aufzutreiben, die nur wenige Menschen betreffen.
- **Das Interesse der Forscher und Kliniker** an seltenen Erkrankungen ist geringer als an Krankheiten, welche mehr Menschen betreffen.
- **Die Akquise neuer Patienten für die Forschungsprojekte:** die Patienten müssen mitmachen. Die Forschung kann keine Resultate erzielen, wenn die Patienten, welche an den Symptomen leiden, sich nicht an den Projekten beteiligen.
- **Der Nutzen** scheint nur den wenigen von der Krankheit betroffenen Personen zuzukommen. In Wirklichkeit verhilft das Verständnis einer seltenen Erkrankung auch aber zu allgemeinen Kenntnissen für andere Krankheiten (z.B. das Verständnis der Essstörungen bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom ermöglicht es auch andere Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen besser zu verstehen)
- Die **Verbreitung der Neuentdeckungen.** Es muss sichergestellt werden, dass die Forschungsergebnisse in den öffentlichen Raum gelangen.

Eines der Problem, die sich bei Forschung im Bereich seltener Erkrankungen stellt, ist, dass wir zwar Gelder auftreiben können, es sich aber gezwungenermaßen um relativ kleine Summen handelt und diese Subventionen sehr begehrt sind. Wie wird darüber bestimmt und wer bestimmt darüber, für welche Forschungszwecke die Gelder eingesetzt werden? Die Forscher werden zum Beispiel sagen: „Es gibt nur eine logische Vorgehensweise bei Forschung im Bereich von seltenen Krankheiten.“ Wenn die Erkrankung identifiziert ist - nehmen wir beispielsweise das Prader-Willi-Syndrom - folgt man dem normalen epidemiologischen Forschungsprozess, Grundlagenforschung usw., um die Erkrankung zu charakterisieren. Doch die Familien sind sicher anderer Meinung: „Unser größtes Problem sind zum Beispiel die Verhaltensstörungen“. Als Psychiater bin auch ich davon direkt betroffen und weiß, dass eine der größten Sorgen der Familien meist psychologische, psychiatrische Störungen und Verhaltensschwierigkeiten sind. Dann kommt natürlich noch die Rolle der Regierungen im Bereich der Politik und der Praxis ins Spiel. Ich zitiere ein Beispiel aus dem Vereinigten Königreich, wo seit Jahren eine Debatte um die Rolle der MMR Impfung als mögliche Ursache von Autismus

geführt wird. Es wurden Gelder aus anderen Bereichen der Forschungsagenda für Autismus abgeleitet. Der Grund dafür sind starke Lobby-Gruppen, Politiker und andere Akteure, welche in die Problematik des Entscheidungsprozesses der Forschungsagenden involviert sind.

## 2. Zweitens wegen der **Komplexität dieser Krankheiten:**

- Komplexe Krankheiten betreffen mehrere Körperteile (intellektuelle Fähigkeiten, Herz, Haut...). Die Behandlung wird dadurch erschwert: **Multisystemerkrankung**.
- Komplexe Krankheiten erfordern eine **langfristige (oft lebenslängliche) Behandlung** zur Erhaltung der Lebensqualität des Patienten.
- Es müssen **verschiedene Blickwinkel** (biologische, psychologische und soziale) in Betracht gezogen werden, weil ein seltenes Leiden nicht ausschließlich mit Medikamenten behandelt werden kann.
- Außerdem müssen **spezifische ethische Richtlinien** gesetzt werden, damit die Patienten zur Einwilligung bereit sind.

## 3. Drittens wegen der Spannungen, die zwischen den verschiedenen Akteuren der Forschung im Bereich seltener Krankheiten existieren.

Um die Probleme der Forschung im Bereich von seltenen Krankheiten besser zu verstehen, müssen wir uns den verschiedenen Interessen der einzelnen Betroffenen bewusst sein.

- Die Patienten selbst stehen natürlich im Mittelpunkt
- Doch die Familien (und sonstige Angehörige) spielen ebenfalls eine wichtige Rolle
  - o um Informationen zusammenzutragen
  - o um bei den Forschungsprojekten mitzumachen, besonders im Fall von genetisch bedingten Störungen
- Forscher, Kliniker und deren Vereinigungen machen den wissenschaftlichen Fortschritt möglich
- Wohlfahrtsorganisationen
- Organisationen, welche die Forschung mitfinanzieren (sie haben oft ihre eigenen Prioritäten und ermöglichen Fortschritte in ganz bestimmten Bereichen)
- Die Industrie
- Die Regierungen
- Ethische Komitees, staatliche Forschungseinrichtungen.

## Der Inhalt der Forschung

- Nach der anfänglichen Identifizierung folgt der Forscher einer vorgegebenen Richtlinie für epidemiologische Studien, Grundlagenforschung zur Bestätigung der Merkmale der Krankheit. Danach stellt sich das Problem der Verteilung der Forschungsgelder.
- Die Familien leiden vor allem unter bestimmten Symptomen der Krankheit, welche ihre Lebensqualität beeinträchtigen, wie z.B. Verhaltensstörungen.
- Die Regierungen spielen eine wichtige Rolle in politischen und konkreten Rechtsentscheidungen.

## Zusammenfassung der Forschungsprobleme im Bereich von seltenen Erkrankungen

- Probleme im Zusammenhang mit der Seltenheit der Krankheit
- Verschiedene und widersprüchliche Meinungen was Forschungsprioritäten anbelangt
- Komplexität der Wissenschaft und Bedarf an neuen akademischen Perspektiven
- Forschungsgelder und Forschungsagenden

## Lösungsansätze

# Welches sind die Lösungsansätze?

## National and EU strategies for research and commitment

- Die Mitgliedsstaaten und die EU müssen sich für die Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten einsetzen
- Ausarbeitung eines Rahmenkonzepts zur Definierung einer bestimmten seltenen Krankheit (Forschungsagenda)
- Verteilung der Forschungsgelder zwischen den „Syndromgruppen“ und den Forschungsgruppen – Entwicklung von Netzwerken
- Zusammenarbeit sowie Entwicklung und Weiterentwicklung der notwendigen Mittel über die Zeit

Wie kommt man zu Geldern um den Forschungsprozess einzuleiten? Meistens spielen Patientenorganisationen dabei eine wichtige Rolle.

Die multidisziplinäre Vorgehensweise bei der Erforschung des Willi-Prader-Syndroms führte zu gesetzlichen und ethischen Debatten: worauf basiert unser Recht, einen Patienten, der am Willi-Prader-Syndrom leidet, daran zu hindern, soviel zu essen, dass er im erwachsenen Alter sehr wahrscheinlich an den Folgen sterben wird?

Wie kann aber eine längerfristige Finanzierung gewährleistet werden? Wie kann die Zeitspanne zwischen Ende des Forschungsprogramms und Eintritt der Ergebnisse in den öffentlichen Bereich überbrückt werden?

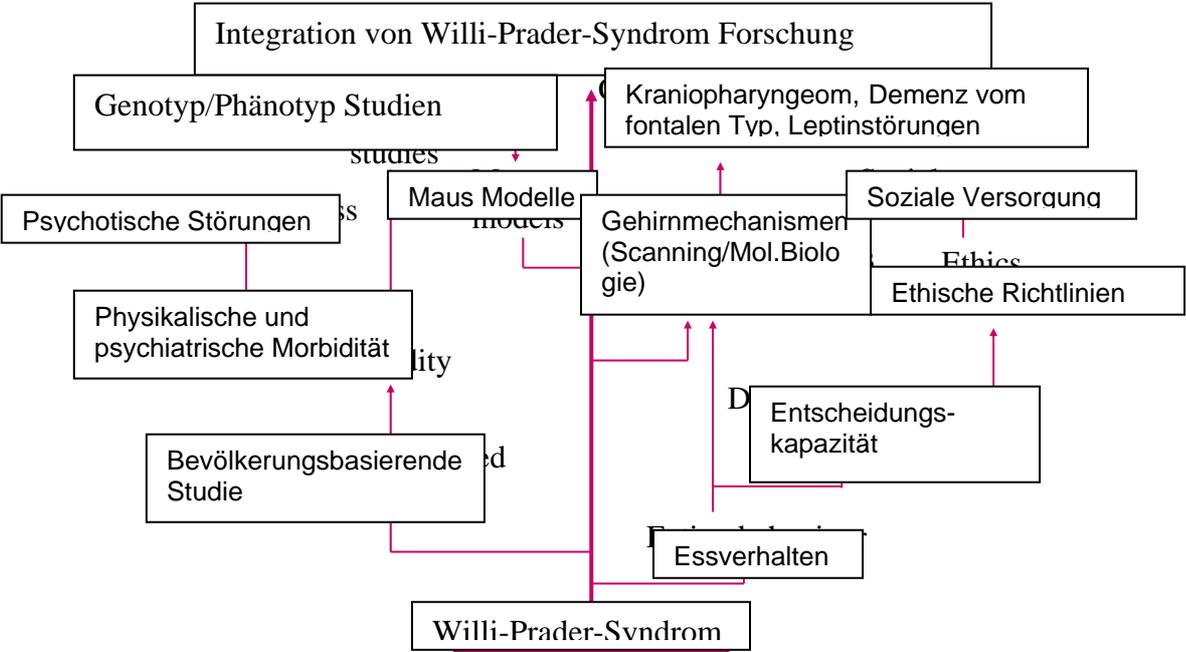
### Verbreitung der Forschungsergebnisse

Die Rolle der Patientengruppen und -vereinigungen darf nicht unterschätzt werden. Die Internettechnologie bietet einen direkten Zugang zu Informationen und jeder behandelnde Arzt hat die Möglichkeit mit wenig Zeitaufwand jede verfügbare Information über ein bestimmtes Syndrom abzurufen.

### Praxis und Politik

Die Zusammenarbeit zwischen Wahlwerbern, Klinikern und Forschern ist ein iterativer Prozess, der Schritt für Schritt aufgebaut werden muss. Die Rolle der Medien ist mit Vorsicht zu genießen. Manchmal kann sich eine Medienkampagne auch kontraproduktiv auswirken.

### Darstellung der Integration von Forschungsergebnissen am Beispiel des Willi-Prader-Syndrom



Eine bevölkerungsbasierende Studie führte zu Hypothesen über physische und psychiatrische Morbidität. Weitere Informationen über die Unterteilung der Krankheit wurden anschließend Genotyp- und Phänotypstudien entnommen.

Die Ergebnisse der Studie wurden an Knock-out-Mäusen (Versuchstiere) überprüft. Das Essensverhalten wurde von einem Team von Forschern aus der Radiologie und der Molekularanalyse untersucht mit dem Ziel die Hirnmechanismen zu ergründen. Dies verhalf zu einem besseren Verständnis von ähnlichen Problemen wie z.B. Kraniopharyngeom oder Demenz vom frontalen Typ. Die Studie führte ebenfalls zu gesetzlichen und ethischen Richtlinien: worauf basiert unsere Recht einen Patienten, der am Willi-Prader-Syndrom leidet, daran zu hindern, soviel zu essen, dass er im erwachsenen Alter sehr wahrscheinlich an den Folgen sterben wird?

Das Forschungsprojekt (Willi-Prader-Syndrom) wurde wie folgt aufgebaut:

- Es fing mit einem kleinen, auf lokaler Ebene finanzierten Projekt an
  - Ein oder zwei Forscher
  - PWSA (Vereinigtes Königreich)
- Daraus wurde ein nationales Projekt (finanziert durch nationale Forschungsgelder)
  - Ein kleines Team von Forschern (multidisziplinär)
  - PWSA (Vereinigtes Königreich)
- Schlussendlich entwickelt es sich zu einem EU Projekt (EU Gelder)
  - 11 akademischen Zentren (Grundlagenforschung, klinische Forschung)
  - PWSA Mitglieder aus Frankreich und dem Vereinigten Königreich
  - Andere nationale Vereinigungen

## Übergang von der akademischen Forschung zur industriellen Entwicklung

### Fc-EDA als ein neues Medikament bei einer seltenen Erkrankung (XLHED)



[Prof. Pascal Schneider](#), Sektion Biochemie, Universität von Lausanne, Schweiz  
Prof. Pascal Schneider präsentiert eine äußerst interessante Zusammenarbeit zwischen Forschern und privaten Partnern in der Entwicklung von potentiellen Medikamenten für die Behandlung von Hypohidrotischer, X-gebundener Ektodermaldysplasie (XLHED).

Abb. X führt die verschiedenen Etappen der Zusammenarbeit auf:

- Auf wissenschaftlichen Fakten beruhende Voraussetzungen müssen entweder bestehenden Studien entnommen oder an biologischen Modellen getestet werden. Dies zur Validation des Konzepts.
- Anhand der Ergebnisse können vertrauliche Diskussionen mit Partnern aus der Industrie geführt werden.
- Falls eine Übereinkunft gefunden wird, kann eine Machbarkeitsstudie geplant werden: Analyse der Marktlage, Überprüfung des geistigen Eigentum, Finanzplan, Abklärung von rechtliche Fragen und Zusammenarbeitsstrategie.
- Ist das Medikament zur Behandlung einer seltenen Krankheit bestimmt, kann die Firma den Orphan Drug Status beantragen. Bei Zuerkennung dieses Status ist die europäische Zulassungsbehörde verpflichtet, die Firma bei Design und Durchführung klinischer Studien für solche Arzneimittel zu unterstützen.
- Die vorklinische Entwicklung kann beginnen.
- Danach folgt die klinische Studie (Phase I, II und III).

Hypo-  
hidrotische,  
X-gebundene  
Ektodermal-  
dysplasie

#### Merkmale der Krankheit

XLHED ist eine gut bekannte Erkrankung. Erstmals beschrieben wurde sie 1875 von Charles Darwin (Toothless men of Scinde). Es handelt sich um eine X-gebundene, rezessive Erkrankung, welche fast ausschließlich Personen männlichen Geschlechts betrifft. Der Phänotyp wird durch Anomalitäten beim Haarwuchs, der Zahnbildung, den Schweißdrüsen usw. gekennzeichnet.

Es stehen Mäuse- und Hundemodelle für diese Krankheit zur Verfügung. Abb. X zeigt den Vergleich zwischen dem Schwanz einer Wildtypmaus und dem eines Mausmutanten mit dem Ektodysplasie A (EDA) Defekt.



#### Physiopathologie

Zähne, Schweißdrüsen und Haar werden von ähnlichen Zellengruppen, den so genannten Plakoden, hergestellt. Plakode steuern die Entwicklung des Ektoderms. EDA spielt

eine wichtige Rolle bei der Bildung von Plakoden und ein Defekt dieses Proteins verursacht XLHED.

Das Prinzip der von Prof. Schneider entwickelten Behandlungsmethode besteht darin, das genetisch defiziente EDA Protein durch ein rekombiniertes Protein zu ersetzen, bevor die EDA Rezeptoren-Expression einsetzt (*in utero* oder kurz nach der Geburt). Die Rezeptoren sind bereit, den Zellen zu signalisieren, Haut-, Haar- oder Schweißdrüsenzellen herzustellen, aber das Signal bleibt aus. Ohne dieses Signal, produzieren die Zellen nur Hautzellen statt Schweißdrüsen- und Haarzellen. Diese Aussage wurde bei trächtigen Mausmutanten nachgeprüft: EDA wurde der Mutter gespritzt und dem Embryo wie ein Immunglobulin noch in der Gebärmutter übertragen. Ergebnis: Abbildung x zeigt den Schwanz einer nicht behandelten Maus, während auf Abb. x, der Schwanz der behandelten Maus normal aussieht.



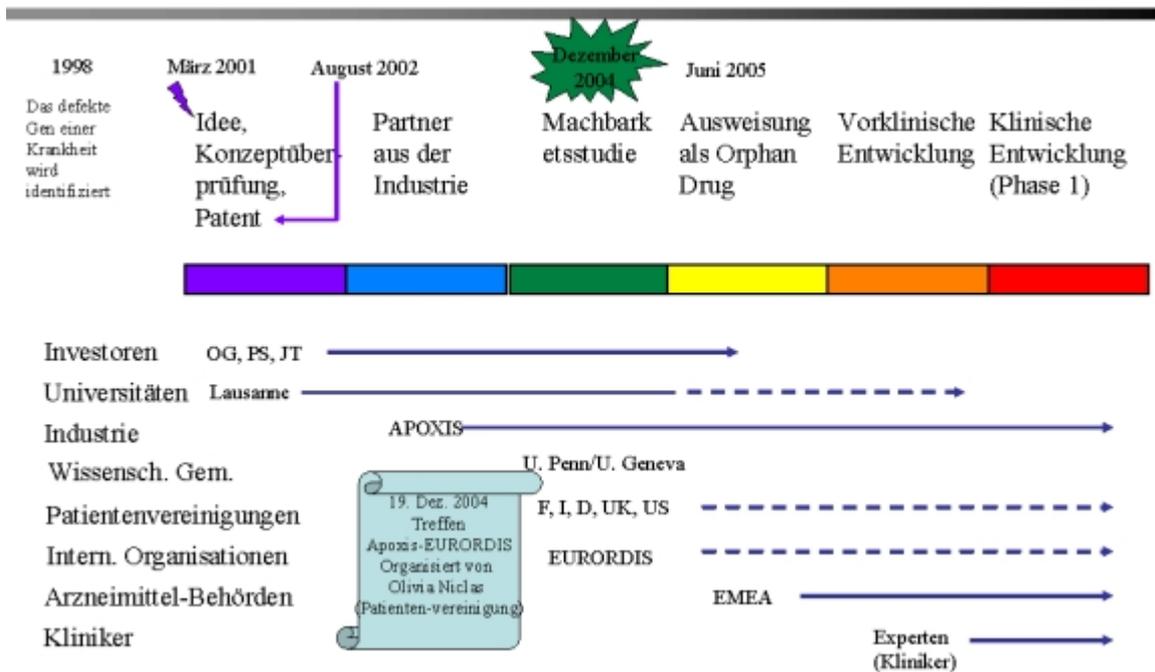
Andere Defekte, wie diejenigen der Schweißdrüsen, wurden in ähnlicher Weise verbessert.

### Das Verfahren: das Konzept wird zu einer möglichen Behandlung

1998 wurden die Gene (Abb.x) identifiziert und die vollständige Sequenz veröffentlicht. Im März 2001 kam die Idee auf, ein rekombiniertes Protein zu verwenden. Das Patent wurde im August 2002 erteilt. Im Jahre 2003 wurden erste Studien durchgeführt und anschließend veröffentlicht. Danach wurde ein Abkommen mit Apoxis, einem Partner aus der Industrie, unterzeichnet und Wissenschaftler der Universität von Pennsylvanien beteiligten sich an den Forschungsarbeiten.

Kurze Zeit später traf sich das Forscherteam mit Vertretern von Eurordis, um die Möglichkeiten einer Zuerkennung des Orphan Drug–Status zu besprechen. Im Juni 2005 wurde bei der COMP eine

### Von der akademischen Forschung zur industriellen Entwicklung



Beantragung der Zulassung gestellt. Apoxis S.A ist ein in der Schweiz niedergelassenes, biopharmazeutisches Privatunternehmen, welches innovative Behandlungsmethoden, vor allem gegen Krebsformen und Autoimmun-Erkrankungen, entwickelt. Die Firma arbeitet weltweit eng mit Vertretern von Ektodermaldysplasie-Patientenvereinigungen (u.a Olivia Niclas aus Frankreich) zusammen. Orphanet und Eurordis wurden ebenfalls regelmäßig zu Rate gezogen.

### Schlussfolgerung

- Eine therapeutische Behandlung gegen XLHED während der vorklinischen Entwicklung wird in Betracht gezogen.

- Um die Chancen möglichst groß zu halten, dass dieses Molekül den Interessen der Patienten dienen kann, benötigt es des Fachwissens aus verschiedenen Bereichen: Wissenschaft, Biotechnologie, Rechtskunde, Medizin...
- Es benötigt der Zusammenarbeit und dem gegenseitigen Verständnis der verschiedenen Partner
- Innovation ist meistens das Resultat von Interaktionen zwischen verschiedenen Bereichen. Innovation kann nicht geplant werden. Es ist aber wichtig, dass sie durch solche Treffen wie dieses unterstützt wird.

## Verstärkte Zusammenarbeit zwischen Bildungseinrichtungen und der Industrie



Valérie Thibaudeau, Orphanet, Inserm SC11

Es bestehen Bemühungen zur Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen Bildungseinrichtungen und der Industrie. Eines ihrer Ziele besteht darin, Hürden bei der Medikamentenentwicklung zu überwinden. Dr. Valérie Thibaudeau stellte einige dieser Bemühungen vor, die unter der Leitung von Orphanet unternommen wurden.

Orphanet hat einige Dienste zur Entwicklung von Informationswerkzeugen ins Leben gerufen, mit deren Hilfe diejenigen Faktoren verständlich und einheitlich angesprochen werden, die die Koordination der Forschung im Bereich seltener Krankheiten betrifft. Orphanet ist ein von der Europäischen Kommission geförderter Dienst mit dem Ziel,

- die Zusammenarbeit zwischen Forschungsgruppen zu verbessern
  - o Eine Auflistung der Forschungsprojekte: **über 2 000 nationale and europaweite Projekte**
- den Informationsfluss im Bereich der klinischen Tests zu seltenen Krankheiten zu verbessern
  - o Eine Auflistung der klinischen Tests: **über 135 nationale and europaweite klinische Studien**
- die Akquise neuer Patienten für klinische Tests zu erleichtern
  - o Ein Online-Service in 16 Sprachen, um sich leichter als Freiwilliger melden zu können: **über 540 registrierte Patienten** aus 22 Ländern, über 230 Krankheitsarten
- Die Medikamentenentwicklung zu fördern nach Vorstellung der Grundidee des Konzepts
  - o Das **orphanXchange-Projekt**

### Focus auf orphanXchange

OrphanXchange ist ein Werkzeug zur Beschleunigung der Entwicklung diagnostischer Methoden und therapeutischer Produkte. Es trägt zur Zusammenarbeit zwischen Bildungseinrichtungen und der Industrie bei.

OrphanXchange erkennt aussichtsvolle Projekte:

- Auswahl akademischer Forschungsprojekte
  - Auflistung im Orphanet
  - Benachrichtigung durch Technologietransfer-Abteilungen
- Überwachung zur Identifizierung von vermarkteten Produkten, die bei seltenen Krankheiten von potenziellem Interesse sind
- Industriepartner können direkt mit Forschungsprojektleitern in Kontakt treten, um genauere Informationen zu erhalten und damit neue potenzielle Medikamente für ihr eigenes Produktspektrum auszumachen.

Zurzeit sind:

- Mehr als 125 innovative Projekte in OrphanXchange aufgeführt
- 400 bis 600 Besuche pro Monat registriert
- 153 registrierte Benutzer vorhanden, davon:
  - o 50% aus den Bereichen Pharma – Biotech - Venture capital - Consulting
  - o 36% aus akademischen Bereichen
  - o 7% Patientenverbände
  - o 7% aus anderen Organisationen
- 47 Kontaktgesuche zwischen Industrie und akademischen Bildungseinrichtungen gezählt worden

Weitere Informationen zu diesem Projekt: [www.orphanxchange.org](http://www.orphanxchange.org).

### Öffentliche / private EU-Partnerschaften

- Zugang zu pharmazeutischen Bestandteilen, die sich in der Entwicklungsphase befinden oder entwickelt worden sind
- Zur vorklinischen akademischen Forschung im Bereich seltener Krankheiten
- Eine vom GIS-Institut für seltene Krankheiten koordinierte Initiative, gefördert von der „European Science Foundation“

Weitere Informationen zu diesem Projekt: [www.erditi.org](http://www.erditi.org).

#### **Andere Plattformen**

EPPOSI, die Europäische Plattform von Patientenverbänden, Wissenschaft und Industrie organisiert zahlreiche Konferenzen: Brüssel (2000), Paris (2001), Rom (2002), Den Haag (2003), Berlin (2004), und die kommende im Oktober 2005 in London mit dem Titel « Nicht mehr allein auf der Welt – Menschen mit seltenen Krankheiten ».

#### **Schlussfolgerung**

- Effiziente Dienstleistungen für genaue Informationen über laufende Aktivitäten und für eine verstärkte Zusammenarbeit
- Dienstleistungen, die für alle Nutzer von Interesse sind
- Ein Nutzen, der nach einigen Jahren neu zu bewerten ist
- Herausforderungen: Ausbau von Netzwerken und Partnerschaften, Optimierung existierender Ressourcen

#### **Forschungsnetzwerke finden durch einen Patientenverband zusammen**

ENRAH: gemeinsamer Kampf gegen Hemiplegia Alternans

[Dr. Tsveta Schyns](#), Koordinatorin, Europäisches Forschungsnetzwerk für Hemiplegia Alternans

Im Frühjahr 2003 legten die Mutter eines Betroffenen sowie ein Genetiker den Grundstein für das Europäische Forschungsnetzwerk für Hemiplegia Alternans, mit dem Ziel, Forschung und Entwicklung (F&E) zur Behandlung dieser seltenen, aber schwer verlaufenden Krankheit zu beschleunigen.

Die Hemiplegia Alternans im Laufe der Kindheit betrifft 1 bis 2 Millionen Menschen (200 bis 3000 Fälle weltweit), sie kommt nur sporadisch zum Ausbruch, und ihre Diagnose kann oft erst ab dem 20.ten Lebensjahr gestellt werden. Der Krankheitsverlauf ist bis heute noch nicht ganz klar und es gibt keine gezielten Behandlungs- oder Heilmöglichkeiten.

Kaum 2 Jahre später ist das ENRAH-Netzwerk (European Network for Research on Alternating Hemiplegia) gewachsen: Patientenverbände (ENRAH Österreich, Association Francaise de l’Hemiplegie Alternante Frankreich, Associazione Italiana per la Sindrome die Emiplegia Alternante Onlus und Associazione la Nostra Famiglia MEDEA Italien), Klinikzentren (Landeskrankenhaus Klagenfurt Österreich, Katholieke Universiteit Leuven Belgien, Charles University Prague Tschechische Republik, Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor Italien, Leiden University Medical Centre Niederlande, Hospital Sant Joan de Deu Spanien, University College London England, und die Universität von Heidelberg, Deutschland).

Ein vom FP6 unterstütztes Forschungsprojekt über zwei Jahre wurde mit 14 Teilnehmern aus 9 EU-Staaten, davon 9 Klinikzentren und 2 Patientenverbände, durchgeführt.

- ✓ Erstellung eines europäischen Patientenregisters
- ✓ Schaffung einer mehrsprachigen Webseite für Patienten
- ✓ Identifizierung relevanter kleiner und mittlerer Industrieunternehmen
- ✓ Integration dieser Unternehmen in das Netzwerk
- ✓ Förderung ihrer Teilnahme an FP6 und 7

Ein gemeinschaftliches Netzwerk, das Patienten und Forscher zusammenbringt, ist von großer Bedeutung: Ärzten und Forschern dient ein Patientenregister zum besseren Verständnis der natürlichen Hintergründe der Krankheit. Zudem ist es in der klinischen Forschung sowie in klinischen Versuchen hilfreich. Der direkte Nutzen für die Patienten besteht darin, dass sie eine genaue Diagnose und persönliche Beratung erhalten sowie die Gelegenheit, andere Menschen mit dem gleichen Krankheitsbild zu treffen.

# *Schlussfolgerungen aus EU-Rahmenprogrammen für die Forschung*

FP5 und FP6, sowie Entwürfe für FP7

Prof. Ketty Schwartz, Inserm, Frankreich

Dieser Vortrag ist der Abschlussbericht eines Workshops, der von der "European Commission Health Directorate – Major Disease Unit" organisiert wurde und vom 12. bis -13. April 2005 in Brüssel stattfand. Titel: Identifizierung des Forschungsbedarfs für Interessengemeinschaften seltener Krankheiten.

Die Teilnehmer waren aufgefordert, der Europäischen Kommission gezielte Ratschläge zur Verbesserung der Erforschung seltener Krankheiten in EU-Programmen zu geben. Die Teilnehmer stammten aus allen Bereichen:

- Europäische Kommission (DG SANCO, DG ENTR, DG RTD)
- Patientenrepräsentanten
- Koordinatoren und Teilnehmer der FP5- und FP6-Projekte
- Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA)
- Vertreter der biopharmazeutischen Industrie

Vorgeschichte

- Das vorhergehende Rahmenprogramm, FP5, hatte die Förderung von Kooperation, Teamwork und Wissensaufbau zum Ziel. Es ermöglichte 47 neue F&E-Projekte, deren Kosten sich auf 64 Mio € beliefen.
- FP6 sollte wissenschaftliche und technische Exzellenz fördern, um den Europäischen Forschungsraum wahr werden zu lassen.
  - o Erste inhaltliche Priorität war es, Daten aus Gensequenzen so umzuwandeln, dass sie in der Praxis zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit anwendbar werden.
    - Die ersten beiden Ausschreibungen führten zur Gründung von 26 Projekten zum Thema seltene Krankheiten mit einem Budget von insgesamt 93 Mio €
    - 2 weitere, sich im Gange befindlichen Ausschreibungen sollen Projekte für insgesamt 150 Mio € realisieren
  - o Inhaltliche Priorität Nr. 8 war es, die Formulierung und Einführung gemeingültiger Regeln zu unterstützen. Es wurden gegründet:
    - Deutschland: 10 Netzwerke, 5 Mio €/ Jahr über 5 Jahre seit 2003
    - Spanien : 13 Netzwerke, 6,6 Mio €/ Jahr über 3 Jahre seit 2002
    - Frankreich : GIS Institut des Maladies Rares, 10 Mio € für 2002-2004

Gleichzeitig führte die GD Gesundheit und Verbraucherschutz Programme zur Verbesserung der Volksgesundheit durch.

Aktionsprogramm 1999 – 2002: 24 F&E-Projekte zu 6,5 Mio € (60% des Budgets)

Aktionsprogramm 2003 – 2008: 3 F&E-Projekte, die 2004 ausgewählt wurden, Einrichtung einer Arbeitsgruppe für seltene Krankheiten.

Man war sich auf dem Workshop darüber einig, dass der Ansatz des FP6-Programmes, der sowohl die strikte Definition der Zielthemen als auch die Definition der für ein Thema zu verwendenden Mittel vorsieht, nicht auf die Hauptmerkmale von F&E abgestimmt ist, etwa auf die Menge der F&E-Projekte, auf deren geringe Verbreitung und Heterogenität.

Die Wünsche der Teilnehmer in den wichtigsten Stichworten:

- Flexibilität
- Neu entstehende Projekte
- Langzeitunterstützung
- Themen außerhalb des Bereichs "seltene Krankheiten"
- Infrastruktur
- (vor-) klinische Studien
- Industriepartner

Die wissenschaftlichen Prioritäten wurden als Empfehlungen aufgelistet:

- Natürliche Entstehung der Krankheiten
- Mendel'sches Erscheinungsbild bekannter Krankheiten
- Physiopathologie in F&E
- Vorklinische und frühe klinische Studien, die Phase I und II klinischer Versuche beinhalten

- Therapeutische Eingriffe mit Ermutigung möglicher industrieller Partner
  - o • Gentherapien
  - Zelltherapien
  - Medikamente (mit Ersatztherapien)
  - Geräte
- Soziales Wissen
  - soziale Wahrnehmung
  - Tägliche Erfahrung
  - Einfluss von Frühdiagnosen
  - Genetische Beratung

Zum Thema Infrastruktur wurde der Wunsch nach Zugang zu existierenden Strukturen laut, mit einem neuen Budget und/oder neuen Infrastrukturen, etwa:

- Genidentifikation und Haplotyping
- Protein-Pathways (Proteomics, 3D-Strukturen, Metabolic-Profiling, Molecular-Screening...)
- Tierversuche (Nematoden, Krallenfrösche, Zebrafisch, Maus, Ratte, Hund, NHP...)
- Datenmanagement (Hosting, Analyse)
- Biodatenbanken
- ...

Je nach Art und Umfang der Projekte wird die Wahl des geeigneten Instruments dem Konsortium überlassen (Exzellenz-Netzwerk, integrierte Projekte, gezielte Forschungsprojekte, spezielle Unterstützungsmaßnahmen...)

Gewünscht wird entsprechende Unterstützung für neue Projekte und Teams sowie Ausschreibungen für kleine Konsortien (z.B. 3 Partner mit einem Budget von 1 Mio €), sowie Unterstützung für „Projektbildungsworkshops“. In manchen Fällen sollte eine Langzeitunterstützung möglich sein.

## *Forschungsnetzwerke*

### Integriertes Europa Projekt zur Erforschung der Ataxia-Teleangiectasia

#### (EUROSCA)

Holm Graessner, Peter Bauer, Michael Bonin, Nicole Hirlinger, Olaf Riess, Universitätsklinik Tübingen  
Schaubild 5.

Ataxia-  
Teleangiectasia  
Entstehung des  
Krankheitsbildes,  
Tierversuche  
Behandlung  
Euroscas

Zweiundzwanzig europäische Gruppen aus neun Ländern mit Erfahrungen in klinischer, klinisch-genetischer und Grundlagenforschung zur Ataxia-Teleangiectasia (SCA) haben gemeinsam ein "integriertes Projekt" gegründet (2004-2008), um zu einer Definition der Entstehung des Krankheitsbildes zu kommen. So soll ein zentrales Evaluationsprogramm für Therapien ausgebaut und bestätigt werden sowie eine Behandlung für Patienten, die an dieser seltenen neurodegenerativen Erkrankung leiden, entwickelt werden.

Um den Datenerwerb zu standardisieren, wurde das Europäische SCA-Register geschaffen. Mittels dieses Instruments können europaweit kontinuierlich SCA-Patienten in das Register aufgenommen werden (2004 waren es schon 1400 Patienten) und somit Analysen von

Querverbindungen, Identifikationen neuer Ataxia-Gene und Studien zur natürlichen Entstehung der Erkrankung vorgenommen werden. Dieses Potenzial, das alle größeren europäischen SCA-Familien in die Analyse von Querverbindungen mit einschließt, führte zur Identifizierung neuer SCA-Fälle und zum Klonen neuer Ataxia-Gene.

Somit ermöglichen diese vereinten Anstrengungen eine systematische, breit gefächerte Suche nach genetischen Modifikationsfaktoren, um bessere Prognosen stellen zu können und um neue potenzielle Forschungsziele ausfindig zu machen.

EUROSCA kann man als den Prototypen eines Projekts ansehen, der das Problem einer seltenen, genetisch bedingten neurodegenerativen Erkrankung auf allen Bandbreiten angeht. Trainingsprogramme ergänzen die Forschungsbemühungen und die klinischen Arbeiten, indem sie etwa standardisierte Diagnosemethoden in ganz Europa verbreiten.

### Wilson-Krankheit: Erstellung einer europäischen klinischen Datenbank und Vorbereitung zufallskontrollierter klinischer Versuche.

Stuart Tanner und Samantha Parker von der University of Sheffield stellten im Interesse des EuroWilson Consortiums ein Netzwerk zur Wilson-Krankheit (WD) vor.  
Schaubild 70

Wilson-Krankheit  
EuroWilson-Projekt  
FP6

## Projektziele

Eine europäische Datenbank mit WD-Patienten:



1. Um die Verbreitung der Krankheit zu erfassen
2. Um die relative Häufigkeit klinischer Unterarten festzustellen (hepatitische, neurologische, präsymptomatische Unterarten)
3. Um die Machbarkeit zufallsorientierter klinischer Versuche abzuschätzen

Die Wilson-Krankheit stellt auf vielen Gebieten eine Herausforderung dar:

1. Das Erscheinungsbild der Erkrankung ist variantenreich. Die Krankheit bricht bei Menschen zwischen dem 3. und 60. Lebensjahr aus. Bei Kindern ist sie ausgeprägter, so dass es im schlimmsten Fall zu Nottransplantationen kommen kann. Sie kann ebenfalls einer akuten Hepatitis, oder aber einer Zirrhose mit Bluthochdruck der Portader gleichen. Erwachsene tendieren zu extrapyramidalen Syndromen, die je nach Alter bei Ausbruch der Krankheit, Geschwindigkeit des Krankheitsfortschritts und Ausprägung variieren kann.
2. Behandelt wird mit Penicillamin oder Zink, eine faktenbasierte Behandlungsstrategie fehlt jedoch, da keine zufallsorientierten klinischen Versuche existieren, die die unterschiedlichen Herangehensweisen vergleichen.
3. Bei Beginn der Behandlung kann es zu einer anfänglichen neurologischen Verschlechterung des Zustands kommen
  - Unterschiedliche Klinikzentren verwenden unterschiedliche Behandlungsmethode

Über das ganze Projekt hinweg sollte die Qualität der Beurteilung von WD verbessert werden. Eine elektronische Datenquelle kann Ärzte bei einer neurologischen Beurteilung unterstützen.

Es handelt sich hier um eine Partnerschaft verschiedener nationaler Organe: GeneMove, die französische Vereinigung zur Erforschung der Wilson-Krankheit, sowie die British Neurological Surveillance Unit.

Weitere Ziele sind die Erstellung eines Labor-Netzwerks für Molekulardiagnose zur DNA-Lagerung für spätere Studien von Modifier-Genen, die Schaffung einer Informationsquelle im Internet für Patienten und Professionelle, die kritische Überprüfung gängiger Behandlungen und ihrer Ergebnisse, sowie die Untersuchung der Genotyp-Phänotyp-Verbindung und der Modifier-Gene.

EuroWilson wurde vom EU-Rahmenprogramm FR6 in erster Priorität gegründet. Life Sciences, genomics and biotechnology for health Proposal Nr.:503430  
Es trägt die UK MREC Genehmigungsreferenz 04/MRE04/65

## EUGINDAT

Schaubild 76, Manuel Palacín, Universität Barcelona

Polyzystische  
Nierenerkrankungen,  
Nierensteine, erblich  
bedingte  
Aminoacidurie.  
EUGINDAT, FP6

Manuel Palacín stellte ein Schaubild zu einem großen Forschungsnetzwerk vor, das wissenschaftliches Knowhow über spezielle seltene Erbkrankheiten generieren soll (Aminoacidurie):

- Cystinurie
- lysinurische Proteinintoleranz
- Hartnup-Syndrom
- Iminoglycinurie und Dicarboxyl-Hyperaminoazidurie

EUGINDAT ist ein großes, speziell ausgerichtetes Forschungsprojekt der Europäischen Kommission, Rahmenprogramm 6 (FR6), das 19 Gruppen umfasst, davon:

- 4 klinische
  - 4 genetische
  - 3 physiologische
  - 4 molekularbiologische and biochemische
  - 1 bioinformatische
  - 1 Proteinstrukturgruppe
- zwei KMU (Laboratorios Rubio, ein pharmazeutisches Unternehmen, das sich Orphan drugs verschrieben hat, und Ingenium-Pharmaceuticals, ein Unternehmen, das ENU-Mäuse für Versuche zur Verfügung stellt).

EUGINDAT umfasst vier Handlungsbereiche: eine Klinikplattform, die eine PIA-Datenbank (Primary Inherited Aminoaciduria) zu Primär vererbter Aminoacidurie generieren soll, eine Tierversuchsplattform zur Züchtung einer PIA-Mausgeneration (Ausschusstiere und ENU-mutierte

Tiere) und forschungsrelevanter Aminosäuren- und Peptidtransporter für die Nieren-Reabsorption, eine 3D-Proteinstrukturplattform zur Lösung von Aminosäuren- und Peptidtransportstrukturen, sowie schließlich und endlich eine Genetik-Plattform zur Identifizierung von Mutationen, die PIA verursachen.

Ende März 2007 sollen die physiopathologischen Studien und die Entwicklungen neuer Behandlungen von Zystinurie und lysinurischer Proteinintoleranz Ergebnisse liefern.

## Netzwerke aufbauen: *Mehr Macht für die Myologie!*



**Dr. Serge Braun**, AFM (Association Française contre les Myopathies – Französische Vereinigung für Myopathie-Kranke, Evry, Frankreich)

Die Französische Vereinigung für Myopathie-Kranke verfügt über ein großes, fächerübergreifendes Netzwerk zur Ausrottung neuromuskulärer Erkrankungen. Spezialisten aus höchst unterschiedlichen Gebieten bringen ihr Wissen in das Netzwerk ein: Wissenschaftler der Grundlagenforschung, Genetiker, Mediziner aus dem Klinikbereich, Veterinärmediziner sowie Spezialisten aus der Industrie treffen sich an den Schnittstellen von Anatomie, Physiologie, Biochemie, Neurologie, Kardiologie, Pädiatrie und Physiotherapie.

An medizinischen Fakultäten werden neuromuskuläre Erkrankungen immer noch der Neurologie zugeordnet, dabei kann man sie einem eigenen medizinischen Gebiet unterordnen: der Myologie. So gesehen gehören diese Krankheiten zu den seltenen Erkrankungen. Man zählt heute 117 identifizierte neuromuskuläre Erkrankungen mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit, Genetik, klinischen Erhebungen, und einer Fülle von Organisationen.

Seltene Einzelfälle dieser Erkrankungen haben oft nicht die Durchschlagskraft, um das öffentliche Interesse auf regionaler oder nationaler Ebene auf sich zu ziehen. Daher ist die Entwicklung solcher Netzwerke wünschenswert.

Seit ihrer Gründung 1958 organisiert die AFM die jährliche TV-Spendenshow "Telethon", die im Jahresdurchschnitt 100 Millionen € einbringt.

### Resultate

Folgende Fortschritte und Entdeckungen wurden gemacht:

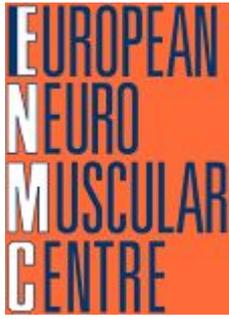
- wie im Jahr 2004 wurden aus 815 Genen, die spezielle Krankheiten verursachen
  - o 185 mit Hilfe der AFM/Telethon identifiziert.
  - o Durch die Mittel konnte im Bereich der Genetik neues Wissen zu 746 Krankheiten erworben werden (wie im Oktober 2001)
  - o 14 DNA-Banken werden von AFM in Frankreich, Europa and Nordafrika unterstützt
  - o es werden 500 Forschungsprojekte gefördert

Natürlich gehören neuromuskuläre Erkrankungen zu denjenigen Krankheiten, deren auslösendes Gen mit Hilfe der AFM/Telethon gefunden worden ist, doch dies ist auch bei anderen Krankheiten wie Prostatakrebs, manchen Diabetes-Arten, Schizophrenie, dem Rett-Syndrom usw. der Fall.

Zudem ist das menschliche Genom nun entschlüsselt, und somit konnten mit der Unterstützung der AFM über 30 klinische Tests gestartet werden. Darunter befand sich auch der erste Gentransferversuch bei einem Duchenne-Muskel-Dystrophie-Fall. Es entstehen neue Therapien auf Basis genetischen Wissens. Andere Bemühungen drehen sich um gezieltere Maßnahmen gegen seltene Erkrankungen (Teilnahme an der Arbeitsgruppe Nationalplan Seltene Erkrankungen, Einsatz für ein Behinderungsentschädigungsgesetz).



Um einen eigenen medizinischen Bereich zu etablieren, wurde 1997 das Myologie-Institut eröffnet. Es entstand ursprünglich aus der Zusammenarbeit der Patientenvereinigung AFM, verschiedener Forschungseinrichtungen (INSERM, CEA, CNRS), der Universität Paris VI, einer Krankenversicherung und industrieller Partner (Klinische Versuche, Protokolle).



Das Institut verfügt über genetische und diagnostische Angebote, ein Klinikbereich für klinische Auswertungen, Muskelpathologie und genetische Beratung ist ambulant zugänglich (2 700 Beratungsgespräche zur Myologie, 2 200 zu genetischen Fragen and 1 400 ambulante Aufnahmen).

AFM/Telethon unterstützt ebenfalls das in Baarn in den Niederlanden ansässige ENMC. Dieses neue Forschungsnetzwerk verfolgt ehrgeizige Ziele: Beitrag zur Auslöschung neuromuskulärer Erkrankungen, Verbesserung der Effizienz der europäischen Neuromuskulärforschung, Kommunikationserleichterung und -unterstützung europäischer (und internationaler) Forscher und Klinikspezialisten.

Das ENMC ist gemeinsam mit AFM aktiv in die Europäischen Rahmenprogramme mit eingebunden

- Im vorangegangenen 5. Europäischen Rahmenprogramm: Ein Drei-Jahres-Projekt zum Thema Myocluster (2, 4 Mio €) für die Emery-Dreifuss-Muskel-Dystrophie, die kongenitale Muskel-Dystrophie sowie die Bethlem-Myopathie.

Im Verlauf des 6. Europäischen Rahmenprogramms zielten die unterstützten Projekte auf seltene Störungen der Mitochondrien (Eumitocombat-Gruppe, ein Konsortium des ENMC), auf sinnvolle Behandlungsstrategien, sowie auf MYORES, das erste europäische Exzellenz-Netzwerk, das normale und anormale Muskelbildungsfunktionen und –reparaturmechanismen untersucht.

Für Serge Braun bestehen die nächsten Herausforderungen in Lösungsfindungen:

- zur Koordination neuer Technologien (genbasierte Therapien oder Stammzellentherapien)
- zur Zusammenarbeit von NMD-Zentren zwecks gleichzeitiger klinischer Versuche in mehreren Zentren
- zur Homogenisierung der Resultatsbewertungen und der Patientenregister
- zur Absicherung der finanziellen Unterstützung der Versuche
- zur Organisation einer Teilnahme der Patienten an Entwurf und Durchführung klinischer Versuche
- zur Zusammenarbeit mit anderen internationalen Plattformen, die sich dem Informationsaustausch in der weltweiten Forschung verschrieben
- zur weltweiten Kontaktaufnahme zwischen Ärzten und Spezialisten der Myologie
- ENMC unterstützt zu Hundert Prozent aktuelle Kommentare zur nächsten Ausschreibung im Rahmenprogramm FP6.

Neue Ansätze in der Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen wie etwa Gentherapie, Zelltherapie, Genreparatur, Exon-Skipping und medizinische Produkte

- Entwicklung von Tierversuchen zum Test dieser Therapien
- Patientenregister und Biobanken
- Abkommen zu existierenden klinischen Ergebnisbewertungen
- Entwicklung neuer nicht-invasiver Methoden zur Effizienzbewertung (z.B. medizinische Bildauswertung)
- Ausgereifte Netzwerke zur Zusammenarbeit zwischen ENMC, AFM und anderen Netzwerken, sowie zwischen industriellen Partnern, Akademikern, Patienten und Medizinforschern

## Forschung und Success-Stories

### Klinische Versuche: Erforschung spezifischer Bereiche/Pathologien, der ESCAPE-Versuch<sup>4</sup>

Kinder mit  
chronischem  
Nierenversagen  
Escape-Versuch  
FP5

SCHAUBILD 64, Elke Wühl, Universitätskinderklinik, Universität Heidelberg, Germany.

Bei Kindern mit einer chronischen Kidney-Krankheit ist der Weg zum Nierenversagen im Endstadium durch eine hohe Morbidität und geringe Lebensqualität gekennzeichnet. Bei Erwachsenen sinkt die Rate des fortschreitenden Nierenversagens durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems. Dieser Vorgang ist bei Kindern noch unbewiesen, bei denen chronisches Nierenversagen (CRF) öfter durch hypo/dysplastische Fehlbildungen hervorgerufen wird als durch erworbene Glomerulopathien, die bei chronischen Kidney-Krankheiten Erwachsener typisch sind. Inhalt des Projekts ist die Bewertung genetischer und molekularer Mechanismen sowie kardiovaskulärer Folgen bei fortgeschrittener CRF sowie die Entwicklung einer Strategie für den pharmakologischen Schutz der Niere bei Kindern. Fast 400 Kinder mit CRF aus 33 Europäischen Pädiatrischen Nierenzentren nahmen an dem Versuch teil. Kurzfristig gesehen führte die Behandlung mit Ramipril zu einer sichtbaren Senkung des Blutdrucks und der Proteinurie, und dies unabhängig der zugrunde liegenden Nierenerkrankung. Endgültige Ergebnisse über die Auswirkungen auf Nieren- und Herzschutz bei einer Langzeitbehandlung mit Ramipril sowie die Analysen der biochemischen und genetischen Risikoprofile zum Fortschritt von Nieren- und Kardiovaskulärkrankheiten werden im Sommer 2006 erhältlich sein.

Gegründet von der Europäischen Kommission, 5. Rahmenprogramm (FP5), Lebensqualität und Management lebender Ressourcen (QLG1-CT-2002-00908), Boehringer Ingelheim Stiftung und Aventis Pharma.

### Seltene heilbare Infektionskrankheiten

Whipple-Krankheit-  
Infektionskrankheiten  
FP5

Europäisches Projekt zur Whipple-Krankheit  
Schaubild 73, Gerhard E. Feurle, DRK Krankenhaus, Deutschland

Die Whipple-Krankheit (WD) ist eine durch die Aktinomyzeten *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*) hervorgerufene Infektion. Obwohl *T. whipplei* weit verbreitet ist, kommt WD eher selten vor (geschätzte Häufigkeit 0,4/Mio). Da es auch Fälle gesunder Träger der Krankheit gibt, werden Wirt-Faktoren als wichtig eingestuft. Zu den Symptomen der Krankheit gehören Arthropathie, Gewichtsverlust und Durchfall, doch auch andere Organe, insbesondere das zentrale Nervensystem, können betroffen sein. Wird WD nicht behandelt, kann dies fatale Folgen haben, wohingegen eine Antibiotika-Therapie die Bakterie zum Verschwinden bringen kann.

Dieses 4-Jahres-Projekt wurde von der Europäischen Kommission, Rahmenprogramm 5 (QLG1-CT-2002-01049) gegründet und im November 2002 gestartet. Zehn Zentren aus fünf europäischen Ländern arbeiten über verschiedene Forschungslisten zusammen.

- Eine zentrale Gewebe-Datenbank wurde im Koordinationszentrum des Charité Campus Benjamin Franklin in Berlin eingerichtet.
- Das Vorkommen von *T. whipplei* in Abwasser und gleichzeitig bei gesunden Mitarbeitern von Kläranlagen wird in Wien untersucht.
- Das Immunsystem infizierter Personen wird in Berlin und Pavia unter die Lupe genommen.
- In Berlin nutzt man die Microarray-Technik, um die Infektionsanfälligkeit zu testen.
- *T. whipplei* wird in Marseille in vitro gezüchtet.
- Die Krankheitspathologie wird in Leuven untersucht.
- Der erste zufallgesteuerte Behandlungsversuch der Welt wird in Neuwied organisiert: Untersuchung der Erstbehandlung von Morbus Whipple (SIMW). Dies ist ein eingetragener klinischer Versuch, bei dem die intravenöse Antibiotika-Therapie mit Ceftriaxon mit der Meropenem/Imipenem-Therapie verglichen wird. Auf diese erste

<sup>4</sup> Molekularmechanismen im Krankheitsverlauf und nierenschützende pharmakologische Therapie bei Kindern mit chronischem Nierenversagen, Der ESCAPE-Versuch. Elke Wühl, Otto Mehls, Franz Schäfer und die ESCAPE-Versuchsgruppe, Universitätskinderklinik Heidelberg

Therapie folgen 2-mal Co-trim forte über 1 Jahr. 42 Patienten wurden per Zufallssystem ausgewählt; danach sind noch einmal 3 Jahre Therapiedauer veranschlagt. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wird ein weiterer, nicht zufallgesteuerter Versuchsweig initiiert.

- Ein weiteres Ziel besteht in der Verbreitung von Forschungsdaten sowie allgemeiner Informationen: Denn es ist wichtig, dass all die erkrankten Personen in Europa und anderswo Informationen zu Diagnosen und aktuellen Behandlungsempfehlungen erhalten können. So können Patienten auch leichter für die Teilnahme an Behandlungsversuchen gewonnen werden, zudem können Gewebeproben für Laborforschungen gesammelt werden. Hierfür wurde eigens eine Webseite eingerichtet, die ein öffentliches Meinungsforum, sowie einen zugangsbeschränkten Bereich für die Netzwerk-Partner enthält: ([www.whipplesdisease.info](http://www.whipplesdisease.info)).

## Sammeln und Teilen von Gewebe und DNA-Proben: die EuroBioBank

Das Europäische DNA-Netzwerk, Zell- und Gewebebanken

Dr. Veronica Karcagi, Fodor Jozsef NCPH, Budapest, Ungarn



Dr. Veronica Karcagi stellte eine weitere europäische Initiative vor: Die Einrichtung und der Ausbau einer Bank für DNA-, Zell- und Gewebeproben.

Wozu nutzt eine solche Datenbank?

Seltene menschliche Proben nutzen sowohl in Medizin als auch in Forschung: entweder sie passen zu der Probe eines anderen Patienten, dessen Diagnose schon bekannt ist, oder man verwendet sie zur Prüfung der Sensibilität eines bestimmten Gewebes für einen bestimmten Medikamentenversuchskandidaten, oder aber man untersucht mit ihnen, welche Gene für welches Erscheinungsbild einer Krankheit verantwortlich sind, etc.

Die 12 Banken, die Teil der EuroBioBank sind, enthalten insgesamt annähernd 54 000 DNA-Proben und 39 000 Gewebeproben.

Das Bild **x** unten zeigt die Netzwerkaktivitäten von 2004: Gesamtzahl der gelagerten und ausgegebenen Proben von EBB-Mitgliedern.

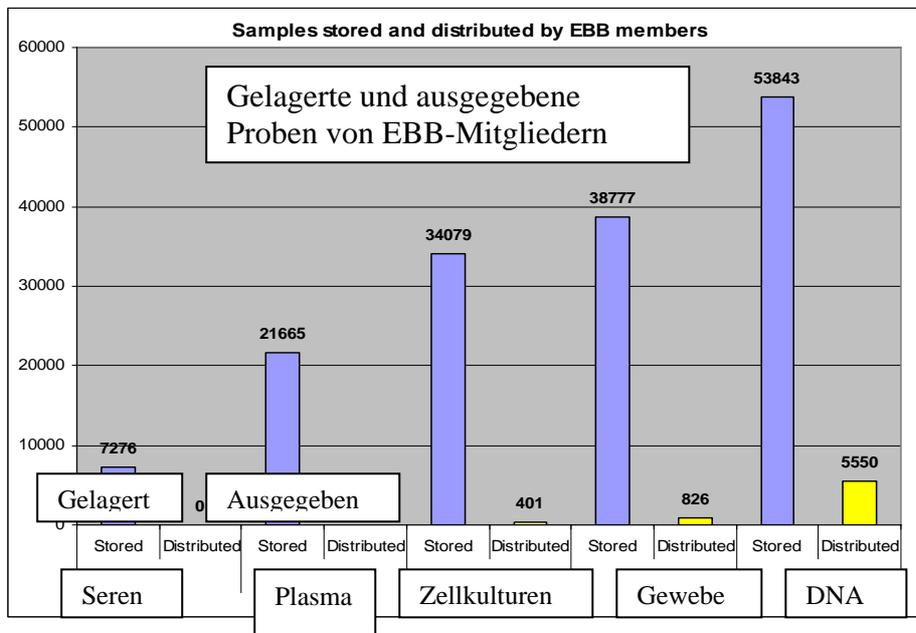


Bild **x**:

Gesamtzahl der gelagerten und ausgegebenen Proben von EBB-Mitgliedern.

Die Dienste des Netzes umfassen:

- DNA- Extraktion aus zahlreichen Zelllinien
- Muskel-Biopsien zum Anlegen von Kulturen

- Gute Laborprotokolle für Zellkulturtechniken (Keimfreiheits- und Sicherheitsaspekte bei Zellkulturen), Inaktivierung durch Hitze und entsprechende Tests, Einfrieren, Speicherung durch sehr tiefe Temperaturen, Lagerung und Reaktivierung von Zelllinien, Entdeckung von Erregern...
- Fibroblasten-, Lymphozyten-Zellkulturen...

#### Errungenschaften

- Eine öffentliche Webseite für Forscher und Patienten mit einem zugangsbeschränkten Bereich speziell für die Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen Netzwerk-Partnern (EBB Intranet). Die Webseite ist die zentrale Drehscheibe des Netzwerks, die Informationen über erhältliches Material und über die Aktivitäten des Netzwerks anzeigt.

Seit dem 29. August 2005 ist der Inhalt zweier Banken (ISC III in Spanien and AFM in Frankreich) / 12 online abrufbar ([www.eurobiobank.org](http://www.eurobiobank.org)).

ZELLEN	DNA	GEWEBE
<b>31 Sammlungen</b>	<b>333 Sammlungen</b>	<b>72 Sammlungen</b>
<b>4277 Personen</b>	<b>31747 Personen</b>	<b>516 Personen</b>

- Informationen zum EBB-Netzwerk werden durch Flugblätter, Patientenzeitschriften und Poster und/oder mündliche Weitergabe sowie internationale Kongresse verbreitet. Auch einige Wissenschaftsblätter haben EBB schon anerkannt.
- EBB ist von der Europäischen Kommission als 3-Jahresprojekt für Forschung & Entwicklung gegründet worden, 2003-2005 (QLRI-CT-2002-02769).

Das EBB-Netzwerk ist ein erfolgreiches und gut funktionierendes Vorbild für unterstützten wissenschaftlichen Austausch und Zusammenarbeit. Es wurde im Rahmen des zu Ende gehenden "Newropeans Democracy Marathon 2003" mit dem "Newropeans 2004 Grand Prix" für Forschung und Technologie ausgezeichnet für seinen signifikanten Beitrag zur Demokratisierung der Europäischen Union durch den Lückenschluss zwischen Europäern und dem Aufbau der EU.

#### EBB Partner:

1. EURORDIS (Europäische Organisation für seltene Erkrankungen)
2. AFM (Association Française Centre les Myopathies) - Paris – Frankreich
3. INNCB (Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta) - Mailand - Italien
4. Fundación CSAI Carlos III (Fundación para la Cooperación y Salud Internacional Carlos III) - Madrid - Spanien
5. Généthon (Généthon III) – Evry - Frankreich
6. UCL (Université Catholique Louvain, Centre de Génétique Humaine) - Brüssel - Belgien
7. University of Ljubljana (Medizinische Fakultät) - Ljubljana - Slovenien
8. UOM (Universität Malta) - Malta
9. MTCC, „Muscle Tissue Culture Collection“ (Muskelbank) am Friedrich-Baur-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität - München - Deutschland
10. NHMGB (Neapel Menschliche Genmutationsbank, Universität Neapel II) - Neapel – Italien
11. NCPH (Fodor József Nationales Zentrum für Volksgesundheit) - Budapest – Ungarn
12. Ospedale Maggiore Policlinico - Hauptpoliklinikum IRCCS (Universität Mailand, Abteilung für Neurologie) – Mailand -Italien
13. NMTB (Universität Padua, Abteilung für Neurologie und Psychiatrie) - Padua – Italien
14. B.E.T. (Bio Expertise Technologies) - Marseille – Frankreich
15. UJF (Universität Joseph Fourier) - Grenoble 1 - Frankreich
16. TEAMLOG SA – Montbonnot - Frankreich

Eine der ältesten und größten wissenschaftlichen DNA-Banken der USA, die DNA- und Gewebebank des Zentrums für Humangenetik, kann im Vergleich dazu folgende Zahlen vorweisen:

- Sie enthält Proben von 127500 Personen
- Sie hat mehr als 65000 Zelllinien aufgebaut
- Sie enthält eine Datensammlung über mehr als 10000 Familien (inklusive Familiengeschichte und klinischer Daten)

## Datensammlung für das Europäische Netzwerk zu Gehirn-Demyelinisierungskrankheiten ENBDD

Prof. Odile BOESPFLUG-TANGUY, INSERM UMR 384, Clermont-Ferrand, Frankreich

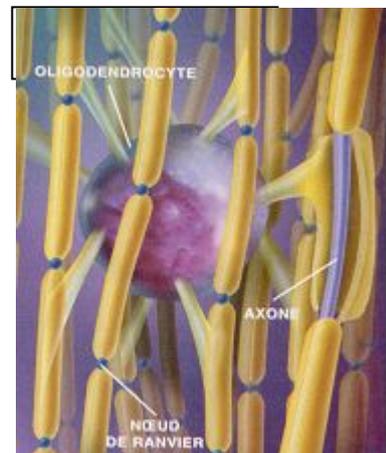


Bild x: Demyelinisierungskrankheiten, Kontinuitätsverlust der Myelinummantelung, die die Weiterleitung des Nervenimpulses beeinträchtigt.

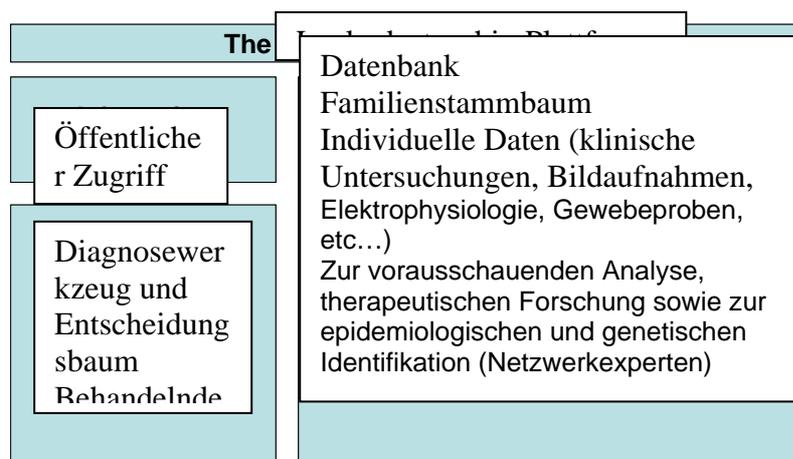
Dies kann zahlreiche Krankheiten verursachen wie etwa Leukodystrophien, eine heterogene Ansammlung genetischer Störungen, die die weiße Hirnsubstanz befällt.

Leukodystrophien sind ein Beispiel für schwer zu erfassende Krankheiten: seine klinische und genetische Heterogenität lässt nur schwer eine Beschreibung und Symptomererkennung zu. Es handelt sich um eine Krankheit, die mehrere Organe befällt und somit einen multidisziplinären Ansatz erfordert, um die Diagnose stellen zu können.

Unterschiedliche Daten wie medizinische und klinische Daten, Gewebeproben, Forschungsergebnisse sowie Informationen über den Patienten und seine Familie müssen einheitlich verwaltet werden, um die medizinischen und wissenschaftlichen Kenntnisse vertiefen zu können. Diese Informationssammlung muss im Interesse und Einverständnis des Patienten sein und dem Datenschutz unterliegen.



Im Rahmen des Netzwerks hat man sich dafür entschieden, eine Datenbank zu schaffen, die für Patienten, Ärzte und Medizin-Experten zugänglich sein soll. Die Daten können für die Beratung bei jedem Arztbesuch genutzt werden, aber auch, um Forschungshypothesen aufzustellen und um wissenschaftliche Publikationen zu realisieren. Die Webseite ist eine Plattform zur Datensammlung und zum Datenaustausch im Rahmen der Humangenetik: <https://hcforum.imag.fr/index.html>.



Um Informationen über Familienmitglieder des Patienten weiterzugeben, kann online ein Familienstammbaum erstellt werden: klinische Untersuchungen, Schwangerschaften, neonatale Entwicklung, Biochemie, Elektrophysiologie, Gewebebank, Gentests, Bildaufnahmen, Histophysiologie und behandelnde Ärzte...(siehe Bild x)

Die Plattform wird von der "Fondation pour la Recherche Médicale – GIS Maladies Rares", Medizinische Forschungsstiftung für seltene Krankheiten, der Inserm und der Europäische Leukodystrophie-Vereinigung unterstützt.

Bild x: die Leukodystrophie-Plattform.

## Sammlung und gemeinsame Nutzung registrierter Daten



Prof. José Luis Oliveira, Universität Aveiro, Portugal

José Luis Oliveira hat ähnliche Wege erforscht: Wie können Gendaten und medizinische Informationen einheitlich dargestellt werden? Die Informationsquellen sind schließlich vielfältig und zahlreich. Für Forscher und behandelnde Ärzte ist die Auswahl der wichtigsten, aktuellen und geprüften Informationen von größter Bedeutung.

Unter den bestehenden Informationsquellen wurden folgende öffentlich zugängliche Datenbanken ausgewählt:

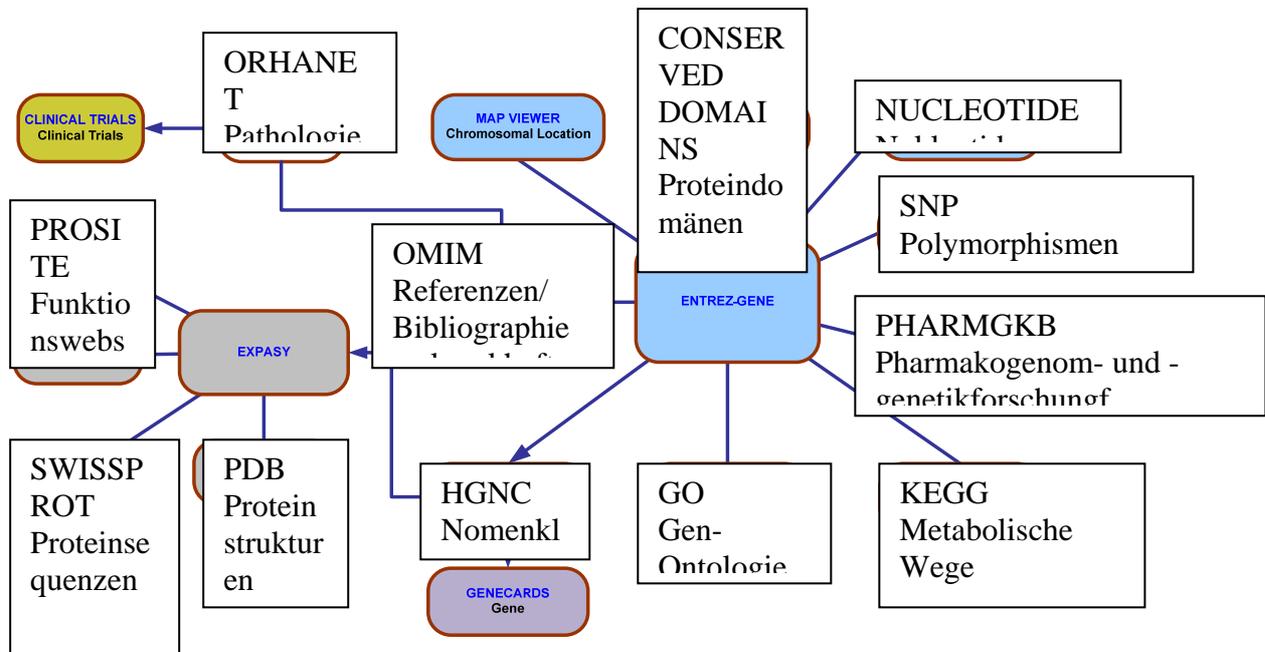
Orphanet ist eine Datenbank mit Informationen zu seltenen Erkrankungen und Medikamenten ([www.orpha.net](http://www.orpha.net))

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) stellt den Kontakt zwischen Patienten und medizinischer Forschung in den USA her ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- OMIM, „Online Mendelian Inheritance in Man“, ist eine Datenbank zum Thema Humangenetik und genetischen Fehlfunktionen ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM))
- Das „National Centre for Biomedical Information“ (Nationales Zentrum für Biomedizinische Informationen) in den USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Das „European Molecular Biology Laboratory“ EMBL (Europäisches Molekularbiologisches Labor) ([www.embl-heidelberg.de](http://www.embl-heidelberg.de))
- „Entrez Gene“ ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez))
- „Swiss-Prot“ (<http://ca.expasy.org/sprot/>)
- „ProDom“ ist eine umfassende, von den SWISS-PROT- und TrEMBL-Sequenzdatenbanken automatisch generierte Proteindomänensammlung an (<http://protein.toulouse.inra.fr/prodom/current/html/home.php>)
- KEGG, „Kyoto Encyclopaedia of Genes and Genomes“ (Kyoto-Enzyklopädie der Gene und Genome) ([www.genome.ad.jp/kegg](http://www.genome.ad.jp/kegg))
- „GeneCards“, eine Datenbank zu menschlichen Genen, ihren Produkten und zu ihrem Einfluss auf Krankheiten ([www.genecards.org/](http://www.genecards.org/))
- PubMed ist das frei zugängliche digitale Archiv des „U.S. National Institutes of Health (NIH)“, des amerikanischen Nationalen Gesundheitsinstituts, mit Zeitschriften und Literatur zu Life Science und Biomedizin ([www.pubmedcentral.nih.gov/](http://www.pubmedcentral.nih.gov/))
- PharmGKB, Das PharmGKB ist eine einheitliche Informationsquelle zu der Frage, wie Variationen in den menschlichen Genen zu Variationen bei der Verträglichkeit des Menschen von Medikamenten führen können ([www.pharmgkb.org/](http://www.pharmgkb.org/))
- HGNC, HUGO Nomenklatur-Komitee ([www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/](http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/))
- EDDNAL, „European Directory of DNA Diagnostic Laboratories“ (Auflistung der europäischen DNA-Diagnose-Labors) ([www.eddnal.com/](http://www.eddnal.com/))
- GO, „Gen-Ontologie“ Das Gen-Ontologie-Projekt liefert gezielte Stichworte zur Beschreibung von Genen und Genprodukteigenschaften in jeglichen Organismen ([www.geneontology.org/](http://www.geneontology.org/))

Die Benutzung verschiedener Quellen wird in einem Navigationsprotokoll strukturiert, das im untenstehenden Bild x zusammengefasst dargestellt ist.

CLINICAL  
TRIALS

MAP  
VIEWER  
Chromosomen-  
I agebestim



Zu jeder Sucheingabe (Name der Krankheit) soll die Informationsabfrage prinzipiell automatisch durch das vordefinierte Protokoll an den richtigen Ort geleitet werden. So kann man folgende Suchaktionen starten:

- OMIM zu verwandten Genen befragen;  
Informationen in „Entrez Gene“ zu Proteindomänen, Nukleotidsequenzen, Polymorphismen abfragen

oder je nach Art der Information, die der Nutzer sucht (Metabolische Wege, Funktionswebseite, etc.), eine andere Datenbank aussuchen

Wichtigstes Ziel war die automatische Erstellung eines Registers für jede Krankheit, welches alle wichtigen Informationen aus den verschiedenen öffentlichen Datenbanken, die im Navigationsprotokoll definiert sind, in sich vereint. Das Navigationsprotokoll kann problemlos verändert werden, um auch neue Datenbanken bewältigen zu können. Dieses System beruht vollständig auf öffentlichen, geprüften Informationsquellen, die Daten vom Phänotypen bis zum Genotypen liefern. Es ist im Internet-Portal <http://www.diseasecard.org> erhältlich.

Diese Arbeit wird von der Universität Aveiro, InfoBioMed IST NoE, Instituto de Salud Carlos III, unterstützt, sowie vom „Institute of Electronics and Telematics Engineering“ in Aveiro (IETA).

## Erstellung einer Technologie-Plattform: “Centre National de Génotypage” (Nationales Zentrum für Genotyp-Analyse)

Dr. Judith Fischer MD, PhD. (Genotyp-Analyse) (CNG), Evry, Frankreich



Die CNG ist eine gemeinnützige Forschungsorganisation im Genopol in Evry bei Paris. Sie stellt akademischen Forschungsgruppen die nötige Infrastruktur bereit, um genetische Ursachen für menschliche Krankheiten herauszufinden.

Die CNG wurde 1998 als GIP (Public Interest Group – Gruppe öffentlichen Interesses) vom französischen Forschungsminister ins Leben gerufen; sie übernahm die Genom-Forschungsprojekte von Généthon, einer Organisation, die mit der Unterstützung der „French Muscular Dystrophy Association“ AFM genetische Studien

in Frankreich eingeführt hatte.

Folgende Forschungsinstitute beteiligen sich an der Technologie-Plattform:

- INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) Nationales Gesundheits- und Medizinforschungsinstitut

- CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) Nationales Zentrum für wissenschaftliche Forschung
- INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) Nationales argrarwissenschaftliches Forschungsinstitut
- CEA (Commissariat à l'Energie Atomique) Atomenergie-Kommission
- FIST (France Innovation Scientifique et Transfert, der Technologietransfer-Flügel des CNRS – Nationales Zentrum für wissenschaftliche Forschung)

Eines der Hauptziele besteht in der Entwicklung und Anwendung von Genotyp- und verwandten Genom-Technologien zur Identifikation derjenigen Gene, die für Erbkrankheiten mitverantwortlich sind, ein anderes wichtiges Ziel der Plattform besteht darin, Forschungsgruppen, Labors und Forschungszentren in Frankreich und in anderen Ländern zu fördern und zu stärken, die an der Genidentifikation aller Krankheiten arbeiten.

Die Informationsquellen befinden sich in einer vollautomatischen Genotyp-Plattform und in einer Sequenz-Plattform. Zurzeit werden 76 seltene Erkrankungen erforscht.

Die **Clinical Network Coordination** (klinische Netzwerk-Koordination) hat DNA und Zellen zahlreicher Genodermatosen-Patienten (z.B. mit Ichthyosis) erhalten, die gespeichert werden. Dieses Netzwerk ganzer Patientengruppen umfasste zahlreiche medizinische Teams aus der Mittelmeerregion (insgesamt 248, davon 85 in Algerien, 81 in Frankreich, 25 in der Türkei, 15 in Marokko, 11 in Tunesien, 11 in Italien, 7 in Portugal, 5 in Kolumbien, 3 in den afrikanischen Ländern unterhalb der Sahara, 2 in Syrien, 2 in Spanien und 1 im Libanon).

Die DNA wird daraufhin genotypisch analysiert und sequenziert zur Identifizierung und Lokalisierung der Gene, die für die betreffende Krankheit eine Rolle spielen.

Zur seltenen Ichthyosis-Krankheit sind neue Gene gefunden worden (siehe Tabelle x unten): Die Projekte zu seltenen Genodermatosen sind in Zusammenarbeit mit Généthon (DNA-Extraktion sowie Speicherung von DNA- und Zellstrukturen) and CNG (Positions-Klonen, Genotyp-Analyse, Sequenzierung, etc). realisiert worden. Sie wurden AFM/Généthon, CNG, Inserm und GIS/Maladies Rares unterstützt.

	OMIM	Übertragung	Gen	Genprodukt	Name	Identifikations-jahr
Lamelläre Ichthyosis, LI1	242300	AR	14q11.2	TGM1	Transglutaminase 1	1995
Nicht-bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie NCIE1	242100	AR	14q11.2	TGM1?	Transglutaminase 1	1997/1998
Lamellär Ichthyosis, LI5	606545	AR	17p13 17p13	ALOXE3 ALOX12B	Lipoxygenases	2002
Lamelläre Ichthyosis, LI2	601277	AR	2q33-q35	ABCA12	ABC Transporter	2003
Lamelläre Ichthyosis, LI3	604777	AR	19p12-q12			
Nicht-lamelläre und nicht-erythrodermische kongenitale Ichthyosis NNCI LI/NCIE	604781	AR	19p13.2-13.1			
		AR	5q33	ichthyin	Receptor?	2004
Chanarin-Dorfman-Syndrom (Neutrallipidspeicher erkrankung) NCIE2	275630 604780	AR	3p21	CGI-58	Esterase/lipase/thioesterase	2001

---

AR: Autosomal rezessiv

Zusammenfassung:

- Die Infrastruktur des CNG bietet Spitzentechnologie für gemeinsame Projekte zur Erforschung genetischer Grundlagen von Krankheiten. Durch die am CNG entwickelte Technologie-Plattform können wissenschaftliche und klinische Gruppen umfassende länderspezifische, europaweite oder weltweite Programme ins Leben rufen.
- Heute existieren zahlreiche externe Kollaborationen, die verschiedene Krankheitsfelder abdecken.
- Ihr Ziel besteht in der Lokalisierung und Identifikation der für Krankheiten verantwortlichen Gene, sowie in der Entdeckung von Polymorphismen in Versuchsgenen oder in der High-Throughput-SNP-Genotyp-Analyse.
- Um ein Forschungsprojekt einzureichen, schreiben Sie uns bitte eine E-Mail an: [project-manager@cng.fr](mailto:project-manager@cng.fr)

# Gesundheitliche Versorgung: Behandlung und Pflege

## Ausrichtung der Forschung zur Verbesserung der Lebensqualität



Prof. Stanislas Lyonnet, Prof. Arnold Munnich  
 Abteilung Genetik und Forschungseinheit für genetische Behinderungen bei Kindern  
 (INSERM U-393), Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, Frankreich

Die Wichtigkeit einer präzisen und einfachen Diagnostizierung:

*Tabelle x: Die zweite Kolonne listet für jede der seltenen Krankheiten die Prävalenz auf. In der dritten Kolonne sind die „etablierten“ Methoden zur Diagnostizierung aufgeführt.*

*Der vierten Kolonne ist zu entnehmen, ob DNA Tests vorhanden sind, welche die Diagnose vereinfachen oder verbessern. Die etablierten Methoden sind meistens etwas invasiv und weniger präzise.*

Krankheit	Prävalenz	Etablierte Methode	Heute: DNA Test
DMD	1/ 4 000	Muskelbiopsie	+
Zystische Fibrose	1/ 2 500	Schweißtest	+
Spinale Muskelatrophie	1/ 6 000	Muskelbiopsie	+
Hämochromatose	1/ 5 000	Leberbiopsie	+
Fragile X	1/ 5 000	Karyotyp	+
Myotonische Dystrophie	1/ 5,000	Muskelbiopsie	+
Huntington Krankheit	1/10,000	Klinische Präsentation	+
Incontinentia Pigmenti	1/10,000	Hautbiopsie	+
Achondroplasie	1/10,000	Röntgenstrahlen	+

Die große Anzahl an genetischen Faktoren, welche Krankheiten auslösen, macht es sehr schwierig vorauszusehen, ob und falls ja, wann die Krankheit bei genetisch prädisponierten Personen zum Ausbruch kommen wird.

Klinische Studien gehören nicht zur Forschungsaktivität. Sie sind Teil der Verwaltung der Patientendaten oder der Daten von Eltern, welche Träger des kranken Gens sind, ohne die Symptome aufzuweisen. Die wissenschaftlichen Kenntnisse sollen Patienten und Eltern bei ihren Entscheidungen helfen. Diese Tests gehören zur medizinischen Tätigkeit und sollten daher von klinischen Einrichtungen organisiert und nicht nur im Rahmen von Forschungstätigkeiten durchgeführt werden.

## Therapeutische Lösungsansätze für genetische Krankheiten

Obwohl in den letzten Jahren vor allem auf die Gentherapie gesetzt wurde und diese ein vielversprechendes Gebiet ist, gibt es auch andere Lösungsansätze. Die meisten davon basieren auf der Kenntnis des menschlichen Genoms, werden aber nicht als Gentherapie als solche bezeichnet:

- Ernährungsmanagement
  - Stoffwechselkrankheiten, welche auf Vitamine ansprechen
  - Transplantationen / Zelltherapie
  - Protein Engineering / Arzneimittelherstellung
  - Enzymtherapie
  - Gentherapie: die ersten Schritte...
  - Konventionelle Pharmakologie
  - Ernährungsmanagement bei angeborenen Stoffwechselstörungen
    - Proteinarme Diät: Phenylketonurie (PKU), Hyperornithinämie
    - Cholesterinreiche Diät: Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
    - Mannose: CDG1b Syndrom (Congenital Disorders of Glycosylation) (Phosphoglukose-Isomerase-Mangel)
- Normalerweise stellt der Körper aus Fruktose und Glukose Mannose her. Beim CDG1b Syndrom kann die Mannose nicht umgewandelt werden, weil keine Phosphoglukose-Isomerase Enzyme vorhanden sind. Die klinischen Symptome beinhalten

u.a. Leberinsuffizienz, Profuse Diarrhoen, Hypoglykämie.  
 Eintrittsalter: 3 Monate – 6 Jahre. Oral zu verabreichende  
 Mannose korrigiert den Mangel wie folgt:

Mannose Diät (0.2 g/kg/Tag in CDG1b PMI Mangel)			
	T0	2 Monate	5 Monate
Mannose (µmol/l)	<10	100	200
ASAT	290	95	60
Factor XI	5%	46%	76%
Hypoglykämie	+++	0	0
Diarrhoen	+++	0	0
Erbrechen	+++	0	0

- Vitamin-/Cofaktor-/Substratabhängige Stoffwechselkrankheiten
  - Biotine (B8) biotinabhängiger Carboxylasemangel
  - Pyridoxine (B6) abhängige Homocystinurie
  - Tocopherol (E) abhängige pseudo-Friedreichsche Ataxie
  - Carnitin abhängige responsive Lipidmyopathie / Kardiomyopathie
  - Creatin abhängige geistige Behinderung. Das Arginin wird nicht mehr in Creatin umgewandelt und ruft Muskel- und Gehirnschäden hervor. Eine Behandlung auf Basis von Creatin Monohydraten (1mg/kg/Tag), eine Ernährung, bei der das Arginin kontrolliert verabreicht wird und eine Ornithinreiche Diät, konnten die Syndrome der Krankheit teilweise beseitigen (keine extrapyramidale Syndrome, Verbesserung der Epilepsie, Verbesserung der kognitiven Störungen)
- Transplantationen / Neo-Organen / Zelltherapie
  - Nieren: polyzystische Nierenerkrankung (PKD), Nephronophthose, Alport
  - Leber: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Atresie der Gallengänge, Stoffwechselkrankheiten
  - Herz: obstruktive Kardiomyopathie, Energiemangel-Syndrom
  - Knochenmark: Schwerer kombinierter Immundefekt, Speicherkrankheiten
  - ZNS: Hirn „pacemaker“  
 Die Torsionsdystonie (DYT1), welche bei Pantothentate-Kinase-Mangel, bei der Huntington-Krankheit oder bei mitochondrialen Krankheiten beobachtet wurde, konnte durch chirurgische Eingriffe (Prof. Coubes PhD, Neurochirurgie, Universitätsklinik von Montpellier), durch Implantation von Elektroden in den posteroventraler Nucleus des Globus Pallidum (Ansa lenticularis) durch NMR Stereotaxie (siehe Abb. X) erfolgreich verbessert werden.

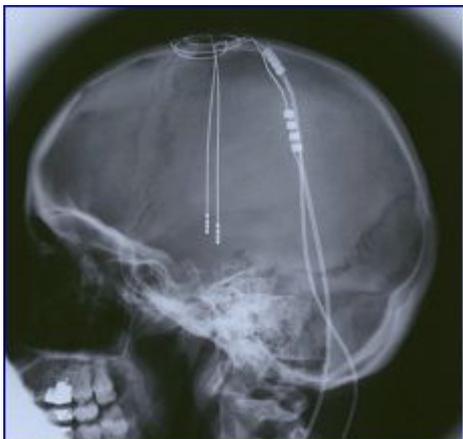


Abb. X: Zweiseitige Implantation von Elektroden zur Stimulierung des Nucleus durch Verwendung von Batterien, die bis zu fünf Jahren halten.

Kongenitale adrenale Hyperplasie:

- Protein Engineering / Medikamenten Engineering
- Hämophilie: Faktor VIII
- Diabetes mellitus: Insulin
- Wachstumshemmung: Wachstumshormone
- Steroiden

- Enzyme Therapie (Genzyme, TKT)
  - Fabry-Syndrom
  - Gaucher-Krankheit

Hurler-Krankheit  
Pompe-Krankheit

- Gentherapie, die ersten Schritte...
  - Grosse Differenz zwischen den Versprechungen und den Resultaten
  - Zahlreiche ungelöste technische Probleme
  - Eine beschränkte Anzahl von Indikationen
    - Immundefizienz: selektive Vorteile
    - Netzhautdystrophie: Gewebe-spezifisch
    - angeborene Stoffwechselstörungen
  - Eine schwierige Aufgabe:
    - Toxizität (Adenovirus, OTC, USA)
    - Insertionsmutagenese (Retrovirus, SCID, Paris)
- Konventionelle Pharmakologie

Splicing-Korrektur: Spinaler Muskelatrophie, Duchenne Muskeldystrophie: Möglichkeit durch den Gebrauch von einer Antisense Oligotherapie von einer schwerwiegenden Form (Duchenne Dystrophie) zu einer weniger schlimmen Form (Becker Dystrophie) zu gelangen

Korrektur der Translation: Gentamicin (in manchen Fällen von Zystischer Fibrose)

Ausdruck eines fötalen Gens: Hydroxyurea (Sichelzellenkrankheit)

Beseitigung/Neutralisierung von Giftstoffen: Benzoate, Cysteamin für Isovalerialanazidämie

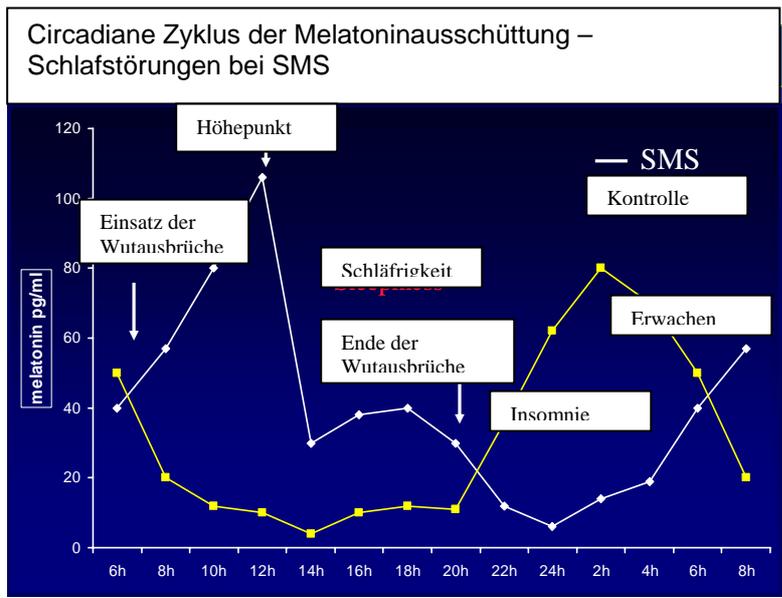
Den Pathway blockieren: NTBC (Tyrosinämie Typ 1)

Den Pathway aktivieren: Fibrate, Colchicin

Die Funktion hemmen: Bisphosphonate (Osteogenesis Imperfecta)

Die Funktion ersetzen: Melatonin (Smith-Magenis-Syndrom): Deletionen in der Chromosomenregion 17p11.2. Die Patienten sind geistig behindert, lernen verspätet sprechen, neigen zu Autoaggression, Verhaltensproblemen, Hyperaktivität und erheblichen Schlafstörungen. Wie Abb x zeigt, ist der circadiane Zyklus der Melatoninausschüttung bei Kindern, die an SMS leiden, nicht richtig geregelt. Durch die Einnahme von Melatonin kann der normale Zyklus wiederhergestellt werden und die Angstzustände und Wutausbrüche des Kindes kontrolliert werden.

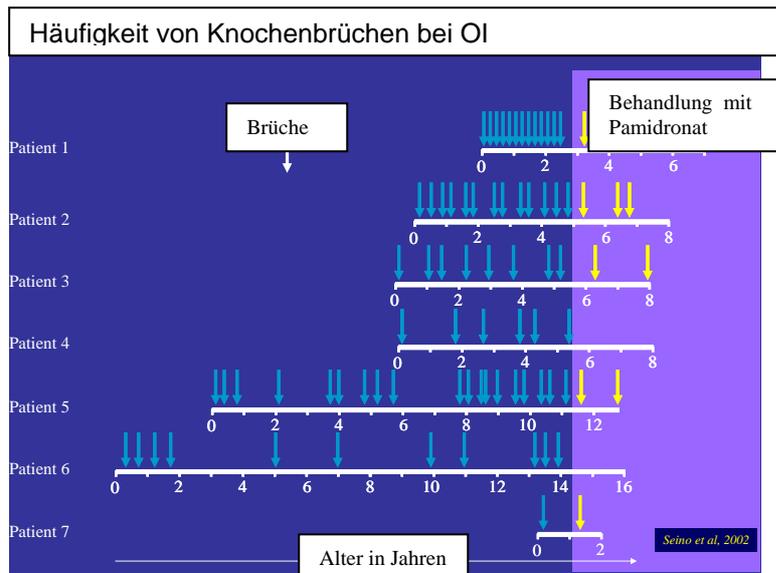
Schutz der Funktion: Idefenone (Friedreich-Ataxie)



Beim Smith-Magenis-Syndrom erfolgt eine Störung des Melatoninausschüttungs-Zyklus wie auf Abb. x zu sehen ist:

Biphosphonate sind hilfreich bei der Behandlung von Osteogenesis Imperfecta (OI), wie die Abb. x zeigt:

Abb. x: Ohne Behandlung können Kinder, welche mit Osteogenesis Imperfecta auf die Welt kommen, zwischen 10 und 100 Knochenbrüche pro Jahr erleiden (blaue Skleren). Nach der Behandlung durch Biphosphonat, welches die Knochen abbauenden Osteoklastzellen längerfristig hemmt, kommt es viel weniger zu Frakturen (1 bis 2 in 5 Jahren).



## Schlussfolgerungen

- Die Identifizierung des/der krankheitserregenden Gens/Mutation ist weder für die Diagnose, noch für die Behandlung unbedingt notwendig
- Der Patient leidet nicht unter der Mutation, sondern unter deren funktionellen Folgen
- Die Identifizierung des krankheitserregenden Mechanismus hilft bei der Auswahl der bestmöglichen therapeutischen Behandlung
- Die Identifizierung des krankheitserregenden Mechanismus führt manchmal zu schlüssigen und effizienten therapeutischen Lösungen
- Die Identifizierung des mutanten Genotyps könnte sich schon bald als hilfreiches Werkzeug für eine molekulare « à la carte » Behandlung entpuppen (Exon skipping, Nonsense-Mutationen...)
- Die Herausforderung besteht darin, die Krankheiten auszumachen, welche heute theoretisch schon "behandelbar" wären.
- Die Forschungsgelder sind wichtig, genügen aber nicht: «Eine Entdeckung kann nicht auf Bestellung erfolgen» Lavoisier
- Vorsicht vor Versprechungen, Engstirnigkeit und Dogmatismus: *Ein teilweise effizientes Medikament ist besser als gar keines...* und *Kein Weg sollte ausgelassen werden.*
- Eine Krankheit ist nie selten für denjenigen, der an ihr leidet.

## Behandlung mit seltenen Arzneimitteln [orphan drugs]

### 5 Jahre Orphan-Drug-Verordnung: Lagebericht und positive Auswirkungen im Gesundheitssektor



Melanie Carr im Auftrag von Josep Torrent-Farnell, MD, PhD

In ihrer Präsentation hat Melanie Carr, im Namen von Prof. Josep Torrent Farnel über die Errungenschaften der Orphan-Drug-Verordnung, die Protokoll-Assistenz, die Marktzulassungen und die positiven Auswirkungen der Verordnung im Gesundheitssektor berichtet.

Die Europäische Orphan Drug Gesetzgebung besteht aus zwei Verordnungen:

- Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs)
- Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission vom 27. April 2000

Im April 2000 erhielt die EMEA (Europäische Arzneimittel-Agentur) den ersten Antrag auf Zuerkennung des Orphan-Drug-Status.

Patienten, die an einer seltenen Krankheit leiden, haben dasselbe Recht auf Behandlung, wie alle anderen Patienten.

Die Verordnung sieht vor, dass die Gesetzgebung nach fünf Jahren noch einmal überarbeitet werden soll. Zu diesem Zweck hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene

Krankheiten COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) einen Bericht zuhanden der Kommission verfasst. Dieser wird auf der EMEA Webseite zu lesen sein.

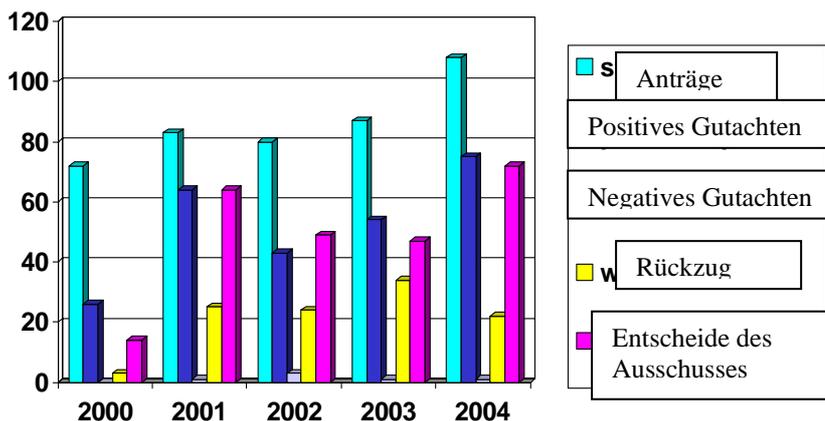
Die wichtigsten Empfehlungen, welche aus diesem Bericht zu entnehmen sind, bilden die Grundlage für folgenden Vortrag.

Das Ziel der Orphan-Drug-Verordnung ist es, die zur Zeit nicht abgedeckten medizinischen Bedürfnisse von Patienten, welche in der EU an seltenen Krankheiten leiden, zu definieren und ihnen das gleiche Recht auf Zugang zu Arzneimitteln zuzusprechen, wie Patienten mit gängigen Krankheiten. Es ist Aufgabe der EG, seltene Krankheiten als Priorität in ihre Politik aufzunehmen.

Die Verordnung schafft Anreize für die Pharmaindustrie und weckt das Interesse der Öffentlichkeit an seltenen Arzneimitteln.

### Welche Anreize zur Förderung von seltenen Arzneimitteln hat die EU geschaffen?

- Alleinvertriebsrecht für eine Dauer von 10 Jahre nach der Marktzulassung eines Produktes auf EU-Ebene
- Zentralisiertes Verfahren: Direkte Zulassung zum zentralisierten Verfahren der EMEA für die Beantragung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines seltenen Arzneimittels
- Unterstützung bei der Erstellung des Prüfungsplans (Protocol Assistance): Kostenlose fachgerechte Beratung zur Optimierung der Entwicklung des Medikaments
- Gebührenermäßigung: Über EU-Sondermittel gewährt die EMEA Minderungen der Regulierungsgebühren (bis heute stellt dies eine Summe von 12 Millionen Euros dar)
- EU-Fördergelder für Forschung aus den Programmen der Mitgliedstaaten und der Europäischen Gemeinschaft.



### Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (COMP)

EMEA Ausschuss: 31 Mitglieder + Vorsitzender

- 1 Mitglied pro Mitgliedstaat
- 3 Vertreter von Patientenorganisationen
- 3 von der EMEA ernannten Mitglieder

Aufgaben der COMP:

- Erstellen von Gutachten über die Zuerkennung des Orphan-Drug-Status
- Beratung zu allgemeinen Fragen zur EU Politik in diesem

Bereich

- Aufbau der internationale Kooperation

### Errungenschaften: Zuerkennungen des Orphan-Drug-Status

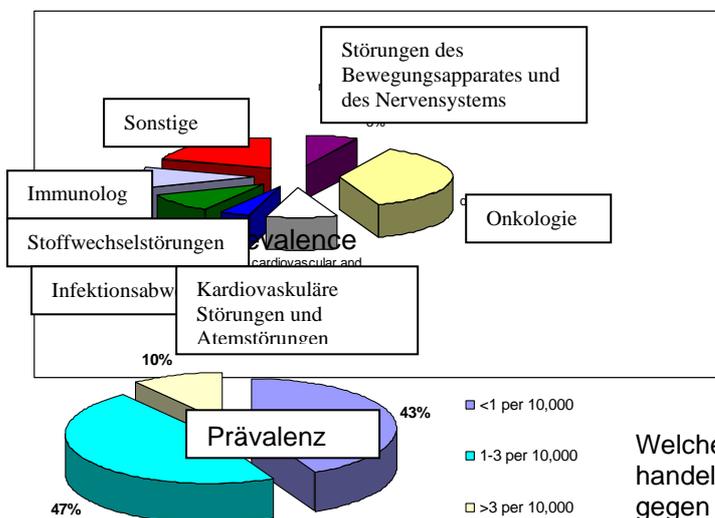


Abb. x fasst die Tätigkeit des COMP seit Ende 2004 zusammen: Mehr als 480 Anträge auf Zuerkennung des Orphan-Drug-Status (kumuliert seit 2000), wovon 270 bewilligt wurden.

2004 wurde mit 108 Anträgen ein Rekord erzielt.

2005 scheint ebenfalls ein aktives Jahr zu sein, 25 Anträge in den letzten Monaten (bis Mai 2005).

Während des Treffens im Mai 2005 verabschiedete der Ausschuss seine 300. Ausweisung eines Arzneimittels für seltene Krankheiten.

Welche Art von Produkten wird zugelassen? Mehrheitlich handelt es sich um Medikamente in der Onkologie oder gegen Stoffwechselkrankheiten, kardiovaskuläre Krankheiten

<1 pro 10 000
1-3 pro 10 000
>3 pro 10 000

und Störungen der Atemwege um nur einige zu nennen (siehe Abb. x).

Was die Prävalenz angeht, handelt es sich bei 90% der Ausweisungen um Krankheiten, welche weniger als 3 / 10 000 Patienten betreffen (siehe Abb. X). Dies ist weit weniger als die 5 / 10 000 (oder 230 000 Personen), welche für die epidemiologische Definition von seltenen Leiden festgelegt wurde. 21% der zugelassenen Produkte waren Biotech-Produkte.

Innovation war ein weiteres Kriterium und der Ausschuss konnte erfreut feststellen, dass 47% der Produkte innovative Arzneimittel waren: Neue Chemikalien, Produkte für die Gen- und die Zelltherapie.

### **Erstellen eines Prüfungsplans (Protocol Assistance)**

Die Protocol Assistance besteht hauptsächlich aus einer wissenschaftlichen Unterstützung bei der Entwicklung der Orphan Arzneimittel. Vor allem für kleine und mittlere Unternehmen ist dies wichtig, weil es ihnen den Zugang zu Sachverständigen der Regulierungsbehörden und der wissenschaftlichen Gemeinschaft verschafft, und dadurch die Diskussion mit Sponsoren im frühesten Stadium der Entwicklung ermöglicht.

In den meisten Fällen ermöglicht die Protocol Assistance eine mündliche Erklärung, wo zusätzliche und spezifische Expertise (Ärzte/Patienten) hilfreich sein kann. Bei mehr als 50% der Anträge hat der COMP eine Protocol Assistance empfohlen. Bei seltenen Arzneimitteln ist die Ermäßigungen der Gebühren beträchtlich (zurzeit 100% = kostenlos). Dieses finanzielle Entgegenkommen soll in den nächsten Jahren weiterverfolgt werden.

Bis im Mai 2005 sind 99 Anträge für eine Protocol Assistance eingegangen. Bei der Hälfte der Anträge (50%) handelte es sich um Beratung für klinische Aspekte der Produktentwicklung, 34% betrafen nicht-klinische Aspekte, 11% Biotechnologien und 5% Qualitätsfragen.

### **Genehmigung für das Inverkehrbringen seltener Arzneimittel**

Bis im April 2005 wurden zentralisierte Marktzulassungen für folgende 20 Produkte erteilt:

- Fabrazyme bei Fabry Krankheit
- Replagal bei Fabry Krankheit
- Glivec bei chronisch-myeloischer Leukämie
- Tracleer bei pulmonaler Hypertension
- Trisenox bei akuter promyelozytischer Leukämie
- Somavert bei Akromegalie
- Zavesca bei Gaucher-Krankheit
- Carbaglu bei Hyperammonämie
- Aldurazyme bei Mukopolysaccharidose
- Busilvex bei hämatopoetischer Stammzellen-Transplantation
- Ventavis bei pulmonaler Hypertension
- Onsenal bei familiärer adenomatöser Polypose
- Litak bei Haarzellenleukämie
- Lysodren beim adrenokortikalen Karzinom
- Pedeia beim Persistierenden Ductus Arteriosus
- Photobarr bei Barrett-Ösophagus
- Wilzin bei Wilson-Krankheit
- Xagrid bei Thrombozythämie
- Orfadin bei hereditärer Tyrosinämie Typ 1
- Prialt bei chronischen Schmerzen, welche eine intraspinale Injektionen erfordern

Drei Erweiterungen von Indikationen wurden bewilligt (Glivec bei Gastrointestinalen Stromatumoren GIST, als Erstbehandlung bei Chronischer myeloischer Leukämie CML, zum pädiatrischen Gebrauch bei CML).

Fünfzehn zentralisierte Applikationen werden zurzeit untersucht, zwei Marktzulassungen wurden durch Gegenseitigkeitsabkommen bewilligt.

Im Ganzen belaufen sich die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von seltenen Arzneimitteln auf 22.

### **Positive Auswirkungen im Gesundheitssektor**

- 22 Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Orphan Medicinal Products oder OMP) wurden bewilligt

Die Auswirkungen der EU-Verordnung über seltene Arzneimittel sind nicht einfach zu bewerten, weil verschiedene Bereiche davon betroffen sind. Was die Überlebenschancen, die Lebenserwartung und -qualität anbelangt, ist es noch zu früh, um die Auswirkungen der Verordnung zu beurteilen.

Was die anderen ausgewiesenen Produkte anbelangt:

- Einer vor kurzem durchgeführten EMEA-Studie zur Überwachung der Sponsoren zufolge:
  - befinden sich 33% der Orphan Produkte im letzten Stadium der klinischen Entwicklung (Phase III)
  - etwa 40% der Hersteller haben vor, die Genehmigung für das Inverkehrbringen in den nächsten 3 Jahren anzufordern

Bisher erreichte Ziele:

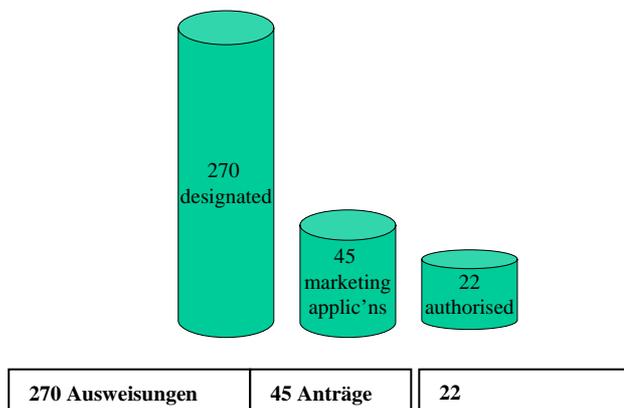
- Zusammenarbeit mit Patientengruppen: Der Dialog mit den Patientengruppen hatte positive Auswirkungen auf die Strukturierung von Netzwerken auf EU-Ebene
- Auswirkungen auf die Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten
- Transparenz und proaktiver Dialog mit allen Betroffenen
- Die wissenschaftliche Gemeinschaft und die Öffentlichkeit sind sich der seltenen Leiden immer bewusster
- Gründung eines Expertennetzwerks (350 Experten)
- Internationale Verbindungen mit anderen Regulierungsbehörden, mit der Weltgesundheitsorganisation und mit Nichtregierungsorganisationen, die sich mit seltenen Krankheiten befassen

### Herausforderungen für die Zukunft

- Den Zugang zu OMP für alle Patienten zu sichern
- Kostenrealismus und langfristige Unterstützung von Orphan Drugs Initiativen
- Langfristige Sprechung von öffentlichen Geldern der EU und der nationalen Institutionen
- Verbesserung der epidemiologischen Kenntnisse zahlreicher seltener Leiden
- Verstärkung der frühzeitigen Planung der Pharmakovigilanz und der Risikomanagement-Strategien
- Förderung von nationalen Anreizen

Zum Schluss können wir die Auswirkungen auf den Gesundheitssektor in ein paar Zahlen zusammenfassen: 270 Ausweisungen von Arzneimitteln für seltene Krankheiten, 45 Anträge zu Marktzulassungen wurden gestellt und 22 Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln bewilligt. Von diesen Medikamenten können potentiell insgesamt mehr als 1 0430 00 Patienten profitieren.

Insgesamt können mehr als 1 0430 00 Patienten von diesen Medikamenten profitieren.



# *Behandlung mit seltenen Arzneimitteln [orphan drugs] – Der akademische Standpunkt*



Dr. Bruce Morland, Pädiatrische Onkologie, Kinderspital Birmingham, UK

Dr. Bruce Morland ist im Vereinigten Königreich als behandelnder Onkologe tätig und gehört einem Netzwerk an, welches an der Entwicklung von neuen Medikamenten gegen Krebs arbeitet. Dr. Morland ist außerdem akademisches Mitglied einer COMP-Untergruppe, der Arbeitsgruppe mit Interessengruppen.

Dr. Morlands beginnt seine Präsentation mit einer Frage: Gibt es irgendetwas in der Orphan-Drug-Verordnung, das für uns Akademiker von Interesse ist?

Für die Pharmaindustrie schafft die Verordnung Anreize: Zentralisierte Verfahren für die Ausweisung von seltenen Arzneimitteln, die Bewertung von Orphan Drugs und nicht zuletzt deren Marktexklusivität.

Nicht selten hört Dr. Morland Vorwürfe wie "Diese Verordnung wurde für die Industrie und nicht für die Wissenschaft erarbeitet".

Doch in Wirklichkeit ist die Verordnung auf die Interessen der Patienten ausgerichtet, mit dem Ziel, den Patienten die Rechte auf "...Behandlung von gleicher Qualität" einzuräumen, ein Schema für "...Qualität, Sicherheit und Effizienz der Produkte" zu erstellen und die "...Forschung in Diagnose, Vorbeugung und Behandlungsmethoden" zu fördern, etc.

Immerhin kümmern sich klinische Akademiker auch um die Behandlung von Patienten!

## **Förderung der Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten**

In der Grundlagenforschung kann die Wissenschaft gute Leistungen vorweisen: Die Konzepthypothesen können in Reagenzglas tests und dann in Tierversuchen überprüft werden. Doch nur selten kommt es zu Tests bei Menschen. Nur wenige akademische Institutionen in Europa (wenn überhaupt) sind fähig Medikamente zu entwickeln. Die Akademiker bringen die Wissenschaft weiter, doch die Entwicklung eines Medikaments ist Aufgabe der Pharmaindustrie.

Deshalb ist die Zusammenarbeit zwischen der Wissenschaft und der Industrie so wichtig:

- Wissenschaft (für die Sammlung von biologischen Proben, das Anwerben von Patienten, etc.)
- Pharmaindustrie (Entwicklung/Herstellung von Arzneimitteln)

Es ist der Verdienst der Verordnung, Vertreter der Wissenschaft und der Pharmaindustrie zusammengebracht zu haben und dadurch eine Zusammenarbeit zu ermöglichen.

Die akademischen Netzwerke sind sehr stark und arbeiten zusammen. Doch auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten gibt es nur sehr wenige Forschungszentren. Wie viel Zusammenarbeit ist überhaupt möglich, wenn es nur ein oder zwei Zentren gibt, welche eine bestimmte seltene Krankheit erforschen?

Glücklicher(- oder unglücklicher)weise herrscht in der Wissenschaft ein harter Konkurrenzkampf: „Ich will der erste sein, der dieses Gen identifiziert, nicht Sie?“ Dr. Morland mag diesen Wettbewerb als gesund empfinden. Andere sehen in ihm eine Hürde für den Fortschritt.

Die Forschung beschränkt sich nicht auf die Entwicklung von Medikamenten, sondern beinhaltet auch Bereiche wie Epidemiologie, Diagnostik, Vorbeugung, etc., in denen die akademischen Forschungszentren eine große Rolle spielen.

## **Forschungsgelder**

Die finanziellen Mittel sind der Lebensnerv der akademischen Forschung. Aus politischen Gründen werden die Gelder aber hauptsächlich für „häufige Krankheiten“ eingesetzt, insbesondere für kardiovaskuläre Krankheiten, Alterskrankheiten, geistige Gesundheit und Krebs. Die Erforschung von seltenen Krankheiten kann als „orphan“ (Waisenkind) bezeichnet werden. Heute ändert sich dieser Tatbestand langsam aber sicher.

EU Subventionen sind verfügbar: Das vorbereitende FP6 für seltene Krankheiten finanziert ein paar neue Forschungsprojekte auf einer „ad hoc“ Basis. Das FP6 hat die Notwendigkeit der Erforschung seltener Krankheiten erfasst. Das kann nur begrüßt werden. Große Summen wurden investiert, aber wir werden ein paar Jahre warten müssen, bevor wir die Auswirkungen der Verordnung auf wissenschaftliche Fragen und für die Patienten beurteilen können. Vorläufig ist es noch zu früh, um Schlussfolgerungen zu ziehen.

## **Zukünftige EU-Forschungsgelder, FP7**

Dank des erfolgreichen Einflusses des COMP sind die Vorzeichen für das FP7 sehr ermutigend. Eurordis verfasste ebenfalls einen Bericht zu diesem Thema, wo die folgenden Prioritäten hervorgehoben werden:

- Deskriptive und analytische Epidemiologie
- Genetische/molekulare Charakterisierung
- Pathophysiologie
- Verbesserung der Diagnostizierung
- Therapeutische Forschung
- Forschung in Human- und Sozialwissenschaften

Die EU-Subventionen sind wichtig. Doch sie machen nur 5% des gesamten Forschungsbudgets der Europäischen Gemeinschaft aus. Die Rolle der Mitgliedsstaaten darf nicht unterschätzt werden, da die nationalen Regierungen, zusätzlich zu der nationalen Forschungspolitik, Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs auf Landesebene schaffen können. Diese unterscheiden sich von Land zu Land erheblich. Das Inventar der Fördermaßnahmen ist nicht vollständig. Es soll veröffentlicht und nachgeführt werden, doch ist es nicht einfach, die Daten zusammenzutragen.

Auch in diesem Bereich ist die Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie einer der Schlüssel zur Steigerung des Forschungsbudgets. Wohlfahrts- und Patientenorganisationen finanzieren ebenfalls Forschungsprojekte, doch handelt es sich dabei um Ausnahmefälle, welche meistens auf Initiative von Patienten erfolgen und nur vergleichbar kleine Geldsummen aufbringen können.

## **Förderung der klinischen Studien bei seltenen Krankheiten**

Wie können klinische Studien im Bereich von seltenen Krankheiten effizient durchgeführt werden?

Wir sprechen hier über eine geringe Anzahl Patienten: Konventionelle wissenschaftliche Methoden genügen nicht, um seltene Krankheiten zu erforschen. Einige dieser neuen Studienmethoden, welche nur 20 Patienten einbeziehen, müssen noch validiert und von einer breiteren wissenschaftlichen Gemeinschaft und den Regulierungsbehörden akzeptiert werden.

Auch für klinische Studien sind Netzwerke wichtig. Im Bereich von Krebs kann die Situation als „luxuriös“ bezeichnet werden, da etablierte Netzwerke zahlreiche Tests durchführen können. Die Tatsache, dass auf diese Weise zahlreiche Orphan-Drugs-Ausweisungen für Krebsmedikamente erteilt wurden, kann nicht dem Glück zugeschrieben werden, sondern ist der Verdienst dieser Netzwerke.

Forschungsgelder sind auch im Bereich der klinischen Studien ein Thema. Die EU-Rahmenprogramme waren weitgehend auf die Grundlagenforschung und nicht auf klinische Studien aufgebaut, obwohl klinische Versuche vital für die Entwicklung von neuen Behandlungsmethoden sind. Um sie durchzuführen, braucht es finanzielle Mittel.

Im Bereich der seltenen Krankheiten trifft die Pharmaindustrie auf Schwierigkeiten. Es ist nicht einfach, die richtigen Mitarbeiter zu finden und zu beurteilen, wie viele Mitarbeiter für die Entwicklung eines Produktes nötig sind. Es ist ebenfalls eine Herausforderung mehrere Forschungszentren in ein Projekt einzubeziehen. Wir arbeiten zurzeit in einer „harmonisierten“ Forschungsarena. Klinische Studien in diesem Bereich werden nicht unbedingt gefördert.

Zahlreiche Hürden müssen überwunden werden und alle haben sie ihre Berechtigung:

- Einhalten der EU-Richtlinien über klinische Studien
- Ethische Aspekte
- Medizinische Verordnungen
- Local Investigational Review Board /R&D approval
- Humanforschungsgesetz
- Datenschutzgesetz

Alle Beteiligten stehen unter Zeitdruck. Bei Studien über seltene Leiden müssen Kliniker für ein oder zwei Patienten die gleichen aufwendigen bürokratischen Verfahren durchlaufen, wie bei Studien über häufige Krankheiten mit fünfhundert beteiligten Patienten. Dabei wäre es gerade bei seltenen Krankheiten richtig, das Verfahren zur Durchführung von klinischen Studien zu vereinfachen.

## **Die Orphan-Drug-Verordnung**

Die Verordnung stellt zweifellos einen großen Schritt nach vorne dar, sowohl für Kliniker, wie auch für die Patienten.

Für eine wachsende Anzahl von Krankheiten wurden Behandlungsmethoden gefunden. Doch bei einem Drittel davon handelt es sich um Krebsformen und die anderen zwei Drittel betreffen die Pädiatrie.

Was die anderen Krankheiten anbelangt, fragt sich Dr. Morland wie die Waisenkinder unter den Waisenkindern, die Orphan Drugs, welche noch nicht erforscht wurden, gefördert werden könnten?

### **Schlussfolgerungen**

Die Orphan-Drug-Verordnung bringt die Arzneimittel zu den Patienten. Ob dies nun schnell genug geschieht, bleibt offen. Die Schwierigkeit ist es sicherzustellen, dass Neuentdeckungen auch wirklich in Arzneimittel umgesetzt werden. In diesem Bereich können Fördermaßnahmen den Unterschied machen: Koordinierte Subventionen, Förderung von Studien-Netzwerken. Die Vereinfachung der bürokratischen Verfahren für klinische Studien kann ebenfalls zur Verbesserung der Lage beitragen. Zum Schluss muss noch daran erinnert werden, dass die Orphan-Drug-Verordnung weder mit akademischem Prestige, noch mit industriellem Profit etwas zu tun hat. Ihr Ziel ist es den Patienten Zugang zu besseren und sichereren Behandlungsmethoden zu verschaffen.

## **Die Orphan-Drug-Verordnung – Erfahrungen eines Patientenvertreters**



**Yann Le Cam**, Chief Executive Officer, Eurordis, und Patientenvertreter, Stellvertretender Vorsitzender COMP

In seiner Einführung wies Yann Le Cam darauf hin, dass die Fortschritte, welche bis jetzt dank der Orphan-Drug-Verordnung erreicht wurden, weitergeführt und ausgebaut werden sollten. Die Verordnung brauche fünf Jahre nach ihrer Verabschiedung nicht grundlegend geändert zu werden. Einzelne Punkte müssten angepasst werden, aber sonst funktioniere sie bestens.

### **Fünf erfolgreiche Jahre**

Die wichtigsten Errungenschaften

- Steigende Anzahl und bessere Qualität der Anträge für den Orphan-Drug-Status
- 300 positive Gutachten zu Anträgen auf Zuerkennung des Orphan-Drug-Status!
- Bei Leiden mit niedriger Prävalenz wurden dank innovativer Medikamente bedeutende Verbesserungen von bestehenden Behandlungsmethoden erreicht, und dies immer häufiger dank EU-Forschungsprojekten
- 22 Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Produkten
- Bis zu 1 Million Patienten in ganz Europa könnten potentiell davon profitieren

In diesen fünf Jahren hat uns die Pionierarbeit der Patientenvereinigungen in den Regulierungssystemen und der Dialog zwischen allen Betroffenen ein großes Stück weiter gebracht. Leider ist die Politik der Mitgliedsstaaten im Bereich der Arzneimittel für seltene Leiden nicht so weit fortgeschritten wie erwartet und wie dies von der EU Orphan-Drug-Verordnung gewünscht wurde.

Die Teilnahme von Patientenvereinigungen als Mitglieder des COMP und der COMP-Arbeitsgruppe mit Interessengruppen stellt einen wichtigen politischen Schritt dar: Die Patienten beteiligen sich ebenso am Entscheidungsprozess wie alle anderen Experten. Die EMEA ist die einzige Agentur für Beurteilung von Arzneimitteln, in der die Patienten eine dermaßen aktive Rolle spielen.

Die Patienten beteiligen sich außerdem in folgender Weise an den Regulierungsverfahren:

- Patientenvereinigungen als externe Experten für den COMP und bei der Protocol Assistance.
- Patientenvereinigungen als Mitglieder der EMEA/CHMP-Arbeitsgruppe mit Patientenorganisationen und auch des EMEA-Management Boards.
- Patientenvereinigungen als zukünftige Mitglieder des Committee for Paediatric Medicines (Ausschuss für Pädiatrische Medizin) und des Committee for Advanced Therapies (Ausschuss für neuartige Therapien)
- Patientenvereinigungen werden bei der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu Rate gezogen, um die Risiken/Nutzen eines Produktes zu bewerten und die Packungsbeilagen zu verfassen.

Trotz diesen Erfolgen, müssen wir feststellen, dass sowohl auf EU- als auch auf nationaler Ebene im Bereich der seltenen Arzneimittel keine einheitlichen politischen Richtlinien bestehen. Wir fordern alle Betroffenen und die Entscheidungsberechtigten auf, mit vereinten Kräften zur Verbesserung der Lage beizutragen.

## **Fünf Herausforderungen für die Zukunft**

### **1. Herausforderung: Weitere Arzneimittel für seltene Leiden, die noch nicht behandelt werden, zu entwickeln**

Neben den 200 Krankheiten, für die Behandlungen existieren, gibt es noch viel mehr Leiden, die nicht behandelt werden können.

Lösungsvorschlag:

- Politische Richtlinien im Bereich von seltenen Krankheiten auf nationaler und EU-Ebene (Forschungspriorität, Forschungsagenda, Forschungsgelder)
- Progressive Erarbeitung eines "Inventars der nicht gedeckten medizinischen Bedürfnisse" und regelmäßige Bedarfsermittlungen (Call for Interest) auf dem therapeutischen Gebiet durch den COMP.

### **2. Herausforderung: Verbesserung der Erfolgsrate der klinischen Entwicklung und der Umsetzung von ausgewiesenen Orphan-Produkten in bewilligte Medikamente.**

Bis heute wurden 300 medizinische Produkte als seltene Arzneimittel ausgewiesen und nur 22 davon werden heute vermarktet. Es ist noch zu früh, um die Situation in Europa mit den USA zu vergleichen, wo ein Viertel der ausgewiesenen Produkte auf den Markt kommen. Doch müssen wir einen Weg finden, die Erfolgsrate in Europa zu verbessern. Aus Hoffnungsträgern muss Wirklichkeit werden.

Lösungsvorschlag:

- Gründung eines EU-Programms für klinische Forschung im Bereich von Orphan Drugs. Dieses Programm sollte von der EMEA und dem COMP verwaltet und mit Geldern aus dem FP7 der DG Forschung unterstützt werden. Der Ausschuss für Orphan Drugs der amerikanischen FAD (Food and Drug Administration) verfügt über ein Jahresbudget von 15 Millionen Dollars zur Unterstützung von vorklinischen Studien oder Studien in der Phase I und II. Europa könnte eine ähnliche Vorgehensweise in Betracht ziehen.

### **3. Herausforderung: Den Patienten in allen Mitgliedsstaaten der EU den Zugang zu Arzneimitteln für seltene Leiden zu erleichtern**

Es ist nicht akzeptabel, dass zahlreiche Medikamente zwei Jahre nach ihrer Marktzulassung in bestimmten Mitgliedstaaten immer noch nicht erhältlich sind.

Lösungsvorschlag:

- Die Mitteilung der Kommission vom Juli 2003 in die Tat umsetzen und die Informationen über bewilligte Arzneimittel bekannt machen (Verfügbarkeit dieser Medikamente in jedem Mitgliedstaat, Vertriebskanäle in allen Ländern, z.B. über die Spital- oder Gemeinschaftsapotheken, Registrierung der Anzahl von behandelten Patienten).
- Gründung einer Arbeitsgruppe zum Thema Verfügbarkeit von Arzneimitteln für seltene Leiden, im Rahmen der DG Unternehmen. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe sollten auf ehrenamtlicher Basis die Mitgliedsstaaten, den COMP und einige Patientenvereinigungen vertreten, um den therapeutischen Mehrwert (TAV) der Produkte zu beurteilen und in Zusammenarbeit mit den Herstellern eine europaweite Preisliste (Katalog) aufzustellen. Es handelt sich um ein Pilotprojekt. Die Vertreter der Industrie behaupten, eine Einheitspreis-Politik sei für den europäischen Markt angebracht. Lasst es uns also versuchen!

### **4. Herausforderung: Die Debatte über die Preispolitik auf dem Gebiet der Arzneimittel für seltene Leiden zu beenden.**

Einige behaupten seltene Arzneimittel seien teuer, wenn nicht sogar zu teuer. Aber was ist mit „zu teuer“ genau gemeint? Heißt es, dass nicht alle Patienten ein Recht auf Behandlung haben? Sind sie es nicht wert? Was bedeutet eine wissenschaftliche Beurteilung, welche das Verhältnis zwischen Risiko und Nutzen als positiv einschätzt, wenn es genügt, dass ein Mitentscheidender findet, ich sei als Patient dem Produkt nicht würdig? Dieser ungerechten Debatte sollte ein Ende bereitet werden.

Bevor das zentralisierte Verfahren eingeführt wurde, waren schon 200 aus den USA importierte Arzneimittel auf dem EU Markt verfügbar. Der Preis war nie ein Thema. Jetzt, wo solche Produkte in Europa hergestellt, beurteilt und vermarktet werden, und die Gewinne nicht mehr in die amerikanische, sondern in die europäische Wirtschaft einfließen, soll der Preis plötzlich zu einem Problem werden? Europa schießt damit ein Eigentor!

Außerdem waren die in den letzten fünf Jahren bewilligten seltenen Arzneimittel nicht teurer als andere innovative Produkte, welche in derselben Zeitspanne auf den Markt kamen (s. Alcimed-Bericht z.H der Europäischen Kommission)

5. Herausforderung: **Internationale Lösungsansätze für die Ausweisung von Orphan Drugs, für die Protocol Assistance, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und den Zugang zu den Arzneimitteln für die Patienten.**

Die klinische Entwicklung von seltenen Arzneimitteln muss gesamthaft in Angriff genommen werden, egal wie selten die Fachzentren, die Patienten und die Forschungsgelder auch sein mögen. Es ist ein Kampf um Leben und Tod. Die von den Regulierungsbehörden behandelten Fragen sollten in den USA und in Europa die gleichen sein und sowohl die klinische Entwicklung wie die Post-Marketing-Studien betreffen.

Lösungsvorschlag:

- Eine proaktive EMEA/FDA Unterstützung (Protocol Assistance) für seltene Arzneimittel, im Falle, dass beidseitig schon eine Ausweisung besteht
- Überprüfung und Förderung der Möglichkeiten von parallelen Verfahren zur Beantragung der Ausweisung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten

## Die Orphan-Drug-Verordnung – Erfahrungen eines Repräsentanten der Pharmaindustrie



**Dr. Catarina Edfjäll, PhD**, Leiterin der Global Regulatory Liaison, Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Als Vertreterin von EuropaBio und von Emerging BioPharmaceutical Enterprises EBE, zwei Verbänden, welche einen Grossteil der seltenen Arzneimittel in Europa herstellen, hebt Catarina Edfjäll hervor, dass es **noch zu früh sei, um die Auswirkungen der Orphan-Drug-Verordnung** zu beurteilen. Doch die ersten Anzeichen sind vielversprechend und die Pharmaindustrie sollte die Verordnung unterstützen. Diese Stellungnahme wurde im Industry White Paper zusammengefasst.

Die Studie kommt zum Schluss, dass seltene Leiden jetzt zu den **Prioritäten** der Gesundheitspolitik der europäischen Gemeinschaft zählen. Doch müssen die Mitgliedstaaten die Grundprinzipien der Verordnung besser verstehen lernen um **eine aktivere Politik zu führen und Anreize auf nationaler Ebene** zu schaffen. Die Alcimed-Studie bestätigte die Vermutung, dass der Preis von OMP (Arzneimittel für seltene Krankheiten) in Europa von der **Seltenheit der Krankheit** und vom **Gesundheitssystem** abhängt.

Die Verordnung fokussiert nicht auf **Forschungsprogramme** oder **Zugang zu Arzneimitteln**. In der EU wurden bis jetzt nur **wenige Maßnahmen** getroffen, um die Entwicklung von seltenen Arzneimitteln (OMP) voranzutreiben.

Die Erfahrungswerte aus den USA und Japan zeigen, dass die Aussicht auf **Marktexklusivität** den effizientesten Anreiz für die Industrie bietet, um in die Entwicklung und Vermarktung von OMPs zu investieren.

Die Vertreter der Industrie listeten 9 Empfehlungen zur Verbesserung der Verordnung auf (s. Industry White Paper):

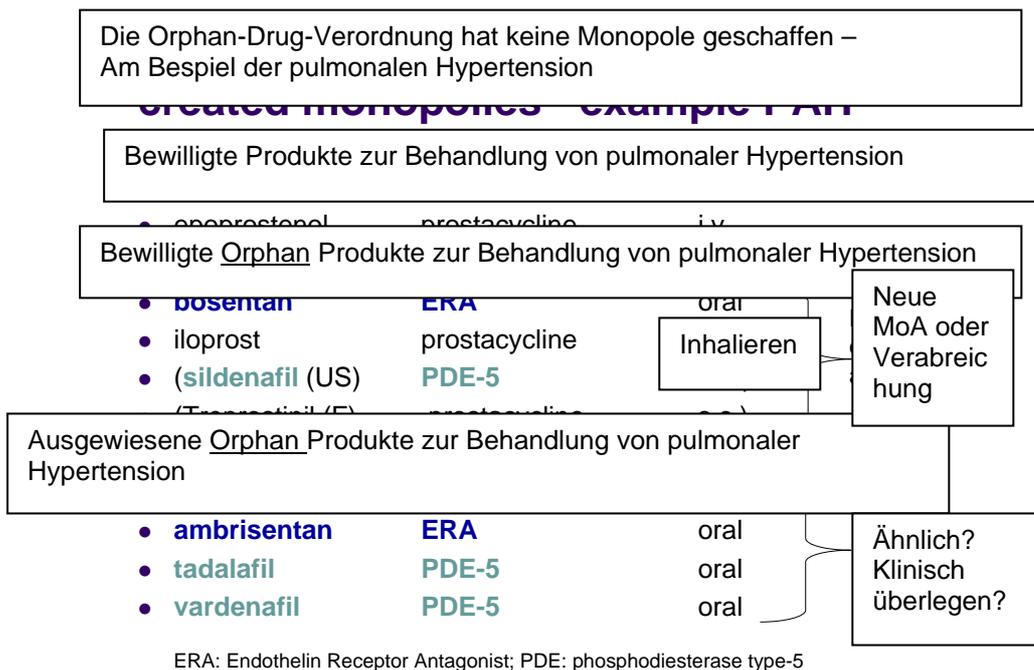
1. Ausarbeitung eines Programms zur **Information der Öffentlichkeit über seltene Krankheiten** in Europa, sowohl auf EU-Ebene wie auch auf nationaler Ebene.
2. Gründung eines **EU-weiten Netzwerks für Diagnostizierung von seltenen Krankheiten** → rechtzeitiges Handeln für Patienten.
3. Förderung eines europaweiten Benutzersystems für einen besseren **Zugang zu seltenen Arzneimitteln (OMP)** für alle Patienten.
4. Verbessertes **Verständnis der Verordnung innerhalb der Gesundheitssysteme** und Beseitigung der Widersprüche zwischen den nationalen Gesetzgebungen.
5. Überarbeitung der **Anreize** für die OMP Entwicklung in den Mitgliedsstaaten (Artikel 9).
6. **Beseitigung der Unklarheiten** bezüglich der 10 Jahres Marktexklusivität (Artikel 8(2)) und korrekte Übersetzungen.
7. Überarbeitung der **Disincentives**, welche auf nationaler Ebene hemmend auf die Entwicklung von seltenen Arzneimitteln (OMP) wirken, z.B zusätzliche Erfordernisse für **klinische Daten und Daten zur Kosteneffektivität**.
8. Vereinfachung der **klinischen Studien im Bereich der seltenen Krankheiten**, im Rahmen der EU-Richtlinie über klinische Studien, und Überarbeitung der Kostenverteilung der Verpflichtungen, welche nach der Markteinführung aufkommen.
9. **Koordinierung und Rationalisierung der EU-Forschung** im Bereich von seltenen Krankheiten und Entwicklung von Behandlungstherapien innerhalb der Kommission und in Zusammenarbeit mit der EMEA und der FDA.

Diese Empfehlungen sollten von der Kommission bearbeitet und in die Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten integriert werden.

Was die 6. Empfehlung anbelangt, erklärte Catarina Edfall, dass die Marktexklusivität den effizientesten Anreiz der EU-Verordnung darstellt und deshalb unbedingt beibehalten werden sollte. Catarina Edfall zufolge sollte die Marktexklusivität nur auf Basis der Ausweiskriterien in Frage gestellt werden können.

Falls die Verwirrung um die Marktexklusivität andauern sollte, besteht die Gefahr, dass dieser Anreiz nicht mehr wirkt. Ihrer Meinung nach hat die Marktexklusivität keine Preiserhöhung zur Folge, es ist die Seltenheit der Krankheit, welche diese bewirkt.

Wie Abb. x zeigt, schafft die Marktexklusivität **kein Monopol**: Gegen pulmonale Hypertension existieren zahlreiche therapeutische Optionen, wovon einige den Orphan-Drug-Status besitzen. Schlussendlich schafft die Marktexklusivität eine Teilexklusivität für **ähnliche** Produkte: Ähnliche Produkte und Konkurrenzprodukte müssen **klinisch überlegen** sein.



Die Frage ist, ob die Marktexklusivität den Forschern, welche Pionierarbeit leisten, einen guten Schutz bietet.

- Die Orphan-Drug-Verordnung sollte die Entwicklung von neuen Medikamenten gegen Krankheiten vorantreiben, für welche keine Behandlungsmöglichkeit besteht.
- Erster Schritt: Forschung in neuen therapeutischen Bereichen, welche Pionierarbeit benötigen (neue Tiermodelle, noch nicht validierte Endpunkte, unbekannte Sicherheitsprofile...)
- Erfordert große Investitionen und Risikonahme
- Muss stimuliert und belohnt werden
- Setzt die Marktexklusivität in diesem Kontext wirklich effiziente Anreize?

### Schlussfolgerungen

Die Verordnung muss **weitergeführt** und vorläufig nicht geändert werden.

Die Verordnung muss innerhalb der Mitgliedsstaaten effizienter umgesetzt werden, vor allem was **Anreize für die Entwicklung und Zugang** zu Arzneimitteln anbelangt.

Die Anreize, insbesondere die Marktexklusivität, müssen klarer definiert werden.

Der Bereich der seltenen Krankheiten muss sehr ernst genommen werden. Er führt zu einer individuelleren Medizin.

### Verfügbarkeit von Arzneimitteln für seltene Krankheiten in Europa



François Houyez, Eurordis, Beauftragter für Gesundheitspolitik

Ziel der Eurordis Studie war es zu überprüfen, wie es sich mit dem Zugang zu seltenen Arzneimitteln nach deren Genehmigung für das Inverkehrbringen durch die Kommission für die Patienten in Europa verhält.

Nur ein Teil der betroffenen Patienten haben Zugang zu Arzneimitteln, wenn solche überhaupt existieren: Die Prävalenz einer Krankheit kann als Richtwert für die Anzahl Patienten gesehen werden, doch nicht alle Fälle werden diagnostiziert. Und sogar bei den diagnostizierten Fällen entspricht die Behandlungsindikation nicht allen Patienten (z.B. bei Kindern, wenn es nur eine Rezeptur für Erwachsene auf dem Markt gibt ohne Indikationen für die Dosierung bei Kindern). Die Nebenwirkungen, z.B. Leber- oder Nierenbeschwerden, stellen ein weiteres Problem dar. Patienten, welche eine Behandlung benötigen, sehen sich häufig gezwungen, längere Zeit auf die Marktzulassung eines bestehenden Medikaments zu warten.

Diese Wartefrist lässt sich durch mehrere Faktoren erklären (wenn auch nicht rechtfertigen):

- Preisfestlegung (Verhandlungen zwischen den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen und den Behörden der betroffenen Mitgliedsstaaten).
- Entscheidung über Rückerstattung (bei Arzneimitteln für seltene Krankheiten wird der potentielle Nutzen des Produkts zum Zeitpunkt der Ausweisung von der COMP beurteilt. Nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen überprüft die COMP, ob der Nutzen noch immer gleichwertig ist. Der therapeutische Mehrwert sollte automatisch zu Rückerstattung durch Krankenkassen in jedem Mitgliedstaat/ EWR-Staat führen).
- Den behandelnden Ärzten fehlt es an Erfahrungswerten mit den Produkten. Sie sind deshalb nicht immer gewillt, diese Medikamente zu verschreiben. Dies ist häufig der Fall, wenn ein Arzt sich nicht an den klinischen Studien beteiligt hat oder wenn in seinem Land keine klinischen Studien durchgeführt wurden.
- Das Fehlen von konsensbringenden Behandlungsempfehlungen/Richtlinien.

Das Problem dieser Wartefristen ist bekannt: Bereits 1999 wurde ein Audit über die Leistungen der EMEA und der europäischen Regulierungsbehörden durchgeführt und bei den ersten 96, durch das zentralisierte Verfahren bewilligten Produkten (1995-1999) wurde auf diese langen Wartefristen hingewiesen.

Siehe Abb. x. Zu der Zeit betrug die durchschnittliche Wartefrist 190 Tage und überschritt damit die gesetzlich festgelegte Frist von 180 Tagen. Bei einigen Produkten vergingen bis zu 708 Tage bevor sie auf den Markt kamen. Im Bereich der seltenen Krankheiten wollten die betroffenen Personen wissen, wie es sich mit den Wartezeiten verhielt. In den Ländern, in denen die seltenen Krankheiten zu den Prioritäten der Gesundheitspolitik zählen, erfolgte die Markteinführung schnell. Falls aber auf politischer Ebene keine solchen Prioritäten gesetzt werden, sind auch bei seltenen Krankheiten längere Wartezeiten zu erwarten.



#### Wozu Mitgliedsstaaten/EWR-Staaten überprüfen?

Eurordis ist berechtigt, die Verfügbarkeit von Medikamenten zu überprüfen, da dies im Interesse der Patienten erfolgt und die Richtlinie 89/105/EC des Europäischen Rates die Frist zwischen Marktzulassung und Markteinführung festsetzt:

- Richtlinie vom 21/12/1988 des Europarates betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei

*Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme (89/105/EWG).*

- Artikel 2
  - Falls Fragen aufkommen, kann die Frist von 90 Tagen auf 180 verlängert werden
- Artikel 6
  - Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste der unter das Krankenversicherungssystem fallenden Arzneimittel innerhalb von 90 Tagen

- Die Dauer der beiden Verfahren zusammen darf die Frist von 180 Tagen nicht übersteigen (mögliche Verlängerung falls Fragen abzuklären sind)

### Ergebnisse der Eurordis Studie

Abb. x listet die 12 OMP, welche vor dem 31. Dezember 2003 bewilligt wurden (ab Anfang 2000, als

<b>Fabrazyme</b>	<b>Genzyme</b>	<b>Fabry Disease</b>
	<b>Europe</b>	<b>Fabry Disease</b>
en-Leukämie	<b>Therapeutics</b>	<b>Acute promyelocytic leukaemia</b>
ension	<b>Actellon</b>	<b>Pulmonary arterial hypertension</b>
<b>Glivec</b>	<b>Novartis</b>	Chronischer myeloischer Leukämie Gastrointestinalen Stromatumoren
<b>Somavert</b>	<b>Pharmacia</b>	Akromegalie
<b>Zavesca</b>	<b>Oxford GlycoSciences/ Actellon</b>	<b>Gaucher disease</b>
<b>Carbaglu</b>	<b>Orphan Europe</b>	Gaucher-Krankheit
<b>Aldurazyme</b>	<b>Genzyme</b>	N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangel
<b>Busilvex</b>	<b>Pierre Fabre</b>	C Mukopolysaccharidose Typ 1
<b>Ventavis</b>	<b>Schering</b>	P Pulmonale Hypertonie
<b>Onsenal</b>	<b>Pharmacia-Pfizer</b>	Familiäre adenomatöse Polypose

das erste seltene Arzneimittel auf den Markt kam). Für die Auflistung der Produkte verwendete Eurordis folgende Quellen: IMS-Health, Verkaufsstatistiken in Musterapotheken in jedem Mitgliedsstaat (mit Ausnahme von Dänemark)/EWR Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (sog. Marketing Authorisation Holders oder MAH)

- Patientenvereinigungen, Überprüfung der tatsächlichen Verfügbarkeit der Produkte
- Auf nationaler Ebene zuständige Zulassungsbehörden

Die Daten wurden bis am 6. Dezember 2004 zusammengetragen; In 341 Tagen oder 11 Monate und 6 Tage vom 31. Dezember 2003 an.

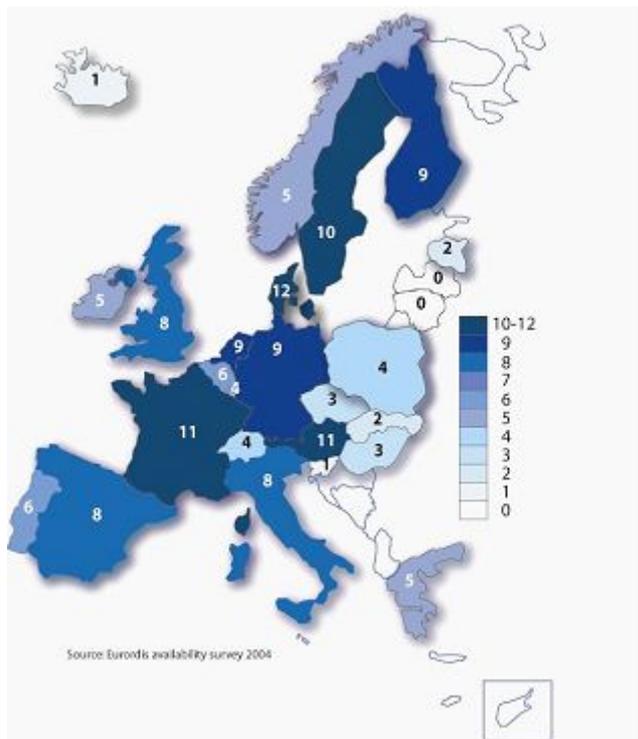
Abb. x zeigt die Anzahl der OMP, welche zu Ende der Datensammlungsphase in den verschiedenen Mitgliedsstaaten erhältlich waren.

Mit Ausnahme von Dänemark, wurden ein Jahr oder mehr nach der Marktzulassung in keinem Mitgliedsstaat alle 12 Produkte auf dem Markt eingeführt. Im Durchschnitt wurden 5 von 12 Produkten Inverkehr gebracht.

Eine erste Gruppe von Mitgliedsstaaten/Ländern der EWR steht über dem Durchschnitt: Österreich und Frankreich (11), Schweden (10), Finnland, Deutschland und die Niederlande (9), Italien, Spanien und das Vereinigte Königreich (8).

In einer zweiten Gruppe von Staaten waren zum Zeitpunkt der Studie nur die Hälfte der Produkte oder sogar weniger auf dem Markt erhältlich: Irland, Portugal, Norwegen, Belgien, Luxemburg und Griechenland.

Die letzte Gruppe, welche hauptsächlich aus Staaten besteht, die der Europäischen Gemeinschaft erst im Jahre 2004 beigetreten sind, führten zwischen 0 und 4 Produkten auf den Markt ein.



### Debatte

Ein erster Kommentar betrifft die Schwierigkeit Informationen über die Verfügbarkeit von Produkten zu erhalten. Alle zur Verfügung stehenden Quellen wurden konsultiert, aber es kann gut sein, dass zahlreiche Daten fehlen, da jede Datenquelle ihre Grenzen hat:

- Musterapotheken: Diese Methode ist nicht unbedingt genau genug, um den Verkauf von OMP zu überwachen auch wenn eine relativ große Anzahl von Testapotheken an der Studie teilgenommen hat. In Frankreich verkaufen zum Beispiel nur 3 Spitäler Fabrazyme (bei einer Gesamtanzahl von 1200 Spitalapotheken). In den 300 Musterapotheken wurde dieses Produktes nicht verkauft.
- Pharmaindustrie: Trotz anfänglicher Beteiligungseinwilligung, haben 6 von den 10 Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die angeforderten Daten über 9/12 Produkten vollständig oder teilweise

geliefert (Actelion, Cell Therapeutics, Genzyme, Novartis, Orphan Europe, und Pfizer), 1 MAH hat sich von der Studie zurückgezogen (TKT) und 2 haben nie geantwortet (Pierre Fabre, Shering Plough).

- Patientenvereinigungen: Die Kontaktpersonen wissen nicht immer, wo die Informationen zu finden sind.
- Pharmazeuten (direkt von Eurordis kontaktiert)
  - Spitalapotheken, in welchen alle 12 OMP erhältlich sind, sind äußerst selten.
  - Um repräsentativ zu sein, muss eine solche Studie eine sehr große Anzahl von Pharmazeuten einbeziehen
- Auf nationaler Ebene zuständige Zulassungsbehörden: Die Behörden geben Auskunft über den Stand der Verhandlungen um Preis und Rückerstattungsbedingungen, verfügen aber nur über wenige Daten, was die Verfügbarkeit eines Produktes auf dem Markt oder dessen Gebrauch anbelangt.

### Zahlreiche mögliche Erklärungen für die langen Wartefristen

Die von den nationalen Regulierungsbehörden festgelegte Preispolitik unterscheidet sich von einem Land zum anderen. In einigen Ländern wird der Durchschnittspreis von den in anderen Staaten (Referenzländern) ausgehandelten Preisen abgeleitet. In diesem Fall muss das Ende der Verhandlungen im Referenzland abgewartet werden, um den Durchschnittspreis zu berechnen.

<i>Country</i>	<i>Reference Countries</i>	<i>Basis of calculation</i>	Neu kalkulierte Preis
Greece	Lowest price in Europe	Lowest price in Europe	Nein
Ireland	Denmark, France, Germany, Netherlands, UK	Lowest of average and UK price	Nein
Italy <sup>1</sup>	All EU states	average	Ja
The Netherlands	Belgium, France, Germany, UK	average	Ja
Portugal	France, Italy, Spain	Lowest	Nein

*Vermerk 1: Nur für die Preisfestlegung von einigen Produkten verwendet. Der Preis von neuen und innovativen Präparaten wird von Panos Kanavos, (LSE Health and Social Care 2001) ausgehandelt.*

Erstens werden die Medikamente nicht in allen Ländern über die gleichen Kanäle vertrieben: Komplex benannte, patientenbasierende Systeme, von Fall zu Fall Rückerstattungsraster, Spezialfonds für schwere Krankheiten, private und öffentliche Käufer etc. Jedes dieser Systeme (in manchen Regionen bestehen mehrere Systeme nebeneinander) setzt ein komplexes, oftmals nicht sehr durchsichtiges Entscheidungsverfahren voraus.

Zweitens sind seltene Krankheiten in den meisten der 25 Mitgliedsstaaten und den 3 Ländern des EWR trotz der Verordnung, welche den nationalen Regierungen nahe legt, Anreize zur Entwicklung von OMP zu schaffen, noch immer keine Priorität der öffentlichen Gesundheitspolitik.

Drittens ist es nicht die Preisfestlegung, die diese Verzögerung verursacht, sondern die Funktionsweise der Apotheken.

- Die Spitalapotheken müssen den Kauf von neuen Medikamenten in ihr Budget für das folgende Jahr aufnehmen, egal ob es sich um ein großes oder ein kleine Verkaufsvolumen handelt:
  - Kein „unbeschränktes“ Budget
- Falls der Einkauf von Präparaten in einem Jahresbudget entschieden wird, müssen die Entscheidungsbefugten der Apotheke eine Auswahl an Patienten treffen, für welche sie sich Medikamente leisten können:
  - Bei einem OMP, welches 150 000 € pro Patient und pro Jahr kostet, braucht es 600 000 € um 4 Patienten zu behandeln
  - Mit der gleichen Summe, können pro Jahr 50 HIV-Patienten behandelt werden

### Vorschläge zur Vereinfachung des Verfahrens

- Gründung eines neuen EU Ausschusses oder einer Untereinheit des EU-Ausschusses für die Durchführung der Richtlinie 89/105/EWG (Transparency Committee)
  - Zur Beurteilung des therapeutischen Mehrwerts (Therapeutic Added Value oder TAV) für jedes Arzneimittel für seltene Krankheiten
  - Ausarbeitung eines vernünftigen Preiskatalogs auf Europaebene in Zusammenarbeit mit den MAH (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
- Erarbeitung eines europaweiten Verfahrens in freiwilliger Zusammenarbeit von Mitgliedsstaaten, um die wissenschaftlichen Kenntnisse über seltene Arzneimittel zu bündeln
- Empfehlungen
  - Keine obligatorischen Einheitspreise auf Europaebene. „Referenz TAV“ (therapeutischer Mehrwert) und „Referenzpreise“, welche den Mitgliedsstaaten als Richtlinie in ihrem Entscheidungsprozess behilflich sein können. Die Notwendigkeit für eine neue Gesetzgebung besteht nicht.

### **Der nächste Schritt: Eine bessere Dokumentation über die Verfügbarkeit von bewilligten Produkten**

In der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, wird die EMEA damit beauftragt, die Anwendung der bereits eingeführten Arzneimittel zu dokumentieren:

- Artikel 13: Auf Aufforderung der Agentur, insbesondere zu Zwecken der Pharmakovigilanz, stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Agentur alle Daten im Zusammenhang mit dem Umsatzvolumen des Arzneimittels in der Gemeinschaft, aufgeschlüsselt nach Mitgliedsstaaten, sowie alle dem Inhaber vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen zur Verfügung.

### **Schlussfolgerungen**

Ganz offensichtlich vermochten die meisten Mitgliedsstaaten es nicht, die zugelassenen seltenen Arzneimittel innerhalb der legalen Frist anhand des zentralen Verfahrens auf dem Markt einzuführen. Aus unserer Studie geht hervor, dass es keine einheitlichen oder leicht zugänglichen Quellen über die Verfügbarkeit von Arzneimitteln auf dem Markt gibt.

Die Vertriebskanäle für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten sind komplex, sogar die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels haben Schwierigkeiten Informationen über ihr eigenes Produkt zu erhalten (Definition der Verfügbarkeit, Co-Marketing, Vertrieb, Import...).

Es ist notwendig ein strukturiertes Datensammlungssystem zu erarbeiten und in diesem Bereich könnte es eventuell zu einer Zusammenarbeit mit EuroMedStat kommen.

Zum Schluss muss gesagt werden, dass der Zugang zu bestehenden und bewilligten Produkten für die Patienten die erste Priorität darstellt. Allzu oft verzögern Verhandlungen um den Preis und die Rückerstattungsbedingungen diesen Zugang.

### **Beispiel eines Gesundheitssystems: Die NICE-Programme im Bereich seltener Krankheiten**



[Prof. Peter Littlejohns](#), Direktor für öffentliche Gesundheit, National Institute for Clinical Excellence, UK.

#### **Was ist das NICE?**

Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ist eine unabhängige Organisation, welche nationale Richtlinien zur Förderung der guten Gesundheit, zur Prävention und zur Behandlung von Krankheiten verfasst.

Das Institut wurde am 1. April 1999 gegründet, mit dem Ziel die Qualitätsstandards in der medizinischen Versorgung zu verbessern und neue Behandlungsmethoden auf gerechte Weise ins nationale Gesundheitswesen (National Healthcare System oder NHS) aufzunehmen. Teure neue Behandlungsmethoden wurden den Patienten nicht schnell und gleichberechtigt genug zur Verfügung gestellt.

NICE besteht aus drei Einheiten:

- **Das Centre for Public Health Excellence verfasst Richtlinien**

- Fragen zur öffentlichen Gesundheit, für Einzelpersonenbasierte Aktionen
- Programme im Bereich der öffentlichen Gesundheit, für bevölkerungsbasierte Aktionen
- **Das Centre for Health Technology Evaluation beurteilt die Kosteneffektivität und Sicherheit von Arzneimitteln**
  - Beurteilung Technologie
  - Interventionsverfahren
- **Das Centre for Clinical Practice**
  - Klinische Richtlinien zum Patientenmanagement
- Evidenz-basierte Gesundheitsversorgung (Sicherheit, Effizient und vor allem Kosteneffektivität). NICE beurteilt nicht die Kosten, da dies zu den Regierungsaufgaben gehört. NICE bewertet den Nutzen einer Behandlungsmethode im Vergleich zu den Nebenwirkungen sowie den allgemeinen Mehrwert einer Behandlung für die medizinische Versorgung.
- Transparenz (wissenschaftliche und soziale Werte): Da solche Entscheidungen von großer Wichtigkeit sind, sind alle Gruppen zur Mitsprache berechtigt.
- Einschließlich (alle Betroffenen)

### Hintergrund zu NICE-Programmen im Bereich der seltenen Krankheiten

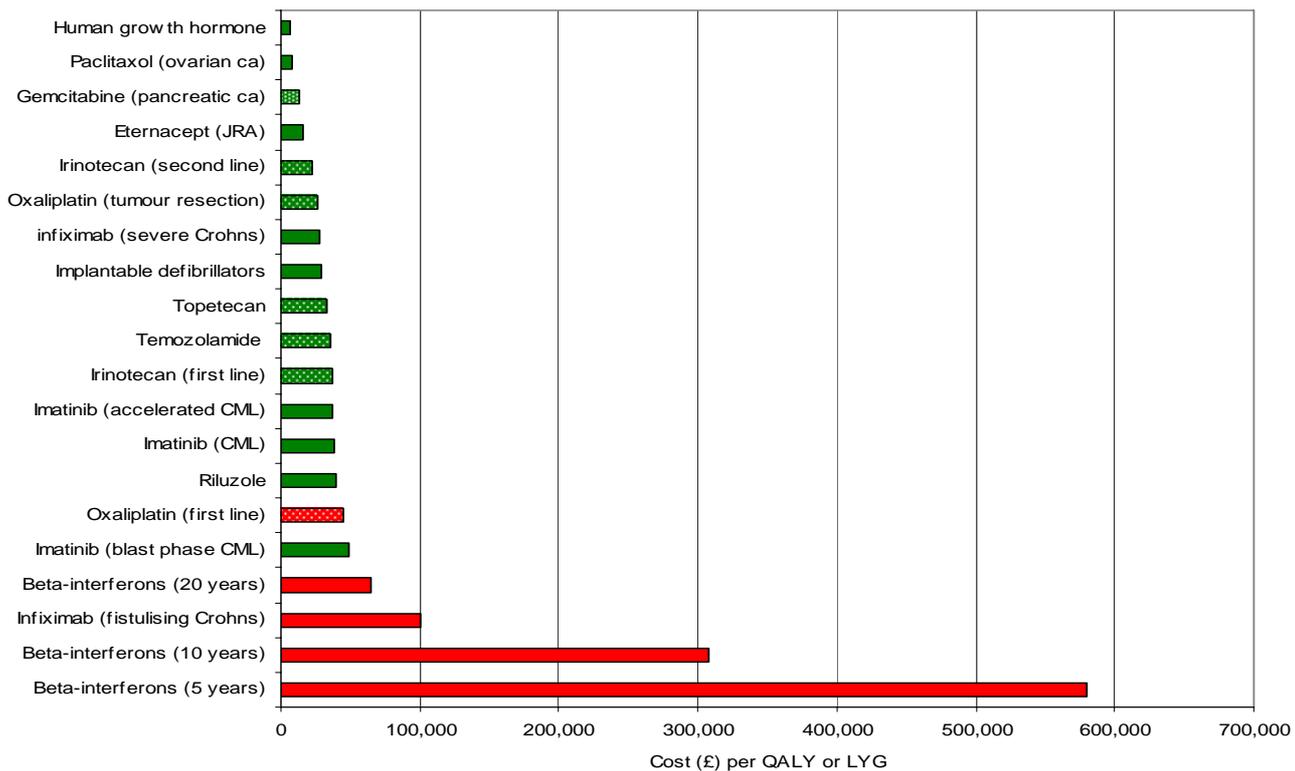
“Das Gesundheitsdepartment und die Walisische Regierungsversammlung wollten von NICE wissen, welche Vorgehensweise bei der Beurteilung von seltenen Arzneimitteln zu empfehlen sei.“

Die Methode

Land	Anzahl betroffener Personen	Prävalenz (pro 10,000 Bewohnern)
Vereinigte Staaten von Amerika	<200,000	7.5
Japan	<50,000	4.0
Australien	<2,000	1.1
Europäische Union	<215,000	5.0

Im Verlauf der letzten sechs Jahre hat NICE die in folgender Abbildung **x** aufgelisteten, seltenen Arzneimittel beurteilt. Einige davon wurden als nicht kosteneffektiv bewertet und von NICE nicht unterstützt (rote Balken), andere waren nicht weniger teuer, aber dafür sehr kosteneffektiv und wurden von NICE unterstützt (grüne Balken). Die Kosten werden in £ pro QALY quality-adjusted life-year<sup>5</sup> (lebensqualitätsgewichtete Lebenserwartung) oder pro LYG life years gained (Überlebenszeit) aufgestellt.

<sup>5</sup> - Hat sowohl die Verbesserung der Lebensqualität, wie auch die Verlängerung der Lebensdauer in Betracht gezogen. Dieser Wert berechnet die **Lebenserwartung** und misst die **Qualität der verbleibenden Lebensjahre**.



Gibt es Interventionen, welche gleichzeitig sehr teuer und sehr selten sind? Für die sehr seltenen Krankheiten (Ultra-Orphan-Drugs) entschied NICE Interventionen zu bewilligen, welche einer genaueren Definition entsprechen:

“Produkte gegen Krankheiten mit einer Prävalenz von 50 000 oder weniger” oder anders formuliert “Produkte gegen Erkrankungen, an denen im Vereinigten Königreich weniger als 1000 Personen leiden.”

Dies war der Fall bei folgenden seltenen Arzneimitteln:

Krankheit	Behandlung	Fälle im Vereinigten Königreich
Phenylketonurie	Ernährungsumstellung	500
Hämophilie B	Nonacog alfa	380
Gaucher-Krankheit (Typ 1)	Imiglucerase Miglustat	200
Fabry-Syndrom	Fabrazyme Miglustat	70-140
Mukopolysaccharidose Typ 1	Laronidase	500

Die Kosteneffektivität beurteilt den Wert eines Produkts für die Lebensqualität der Patienten. Es gilt keine verbindliche Grenze für die Kosteneffektivität, keine bestimmte Geldsumme, welche nicht überschritten werden darf damit ein Produkt als kosteneffektiv eingestuft wird. Doch je höher die Kosten, desto wichtiger werden andere Faktoren als Kosteneffektivität: z.B. die Frage ob ein Arzneimittel gerecht und fair zu den Patienten kommt, ob es die einzige Behandlung für ein bestimmtes Leiden ist oder ob es eine Alternative gibt... Diese nicht wirtschaftlichen Werte werden nicht anhand von Zahlen berechnet, sondern in einer offenen Debatte, in der alle Betroffenen ihren Standpunkt verteidigen können, ausdiskutiert.

### Die NICE-Methode

- Interner Orphan-Drugs-Workshop zum besseren Verständnis des oben beschriebenen Verfahrens (Feb. 2004) und um zu verstehen, wie die NICE Experten während der vergangenen 6 Jahre bei der Beurteilung von Arzneimitteln vorgegangen sind.



- NICE Konferenz am Royal College of Physicians (Okt. 2004), an der auch Patienten teilgenommen haben.
- Öffentliche Bürgerforen stellten das Thema Orphan-Drugs zur Debatte (Nov. 2004) und diskutierten über eine eventuelle Mitfinanzierung durch Steuergelder.
- NICE-Patienten-Treffen (Dez. 2004)
- Machbarkeitsstudien, u.a. das Meeting des Bewertungsausschusses (März 2005).

Aus der Befragung der Bürger konnten hilfreiche Schlüsse gezogen werden:

Die Öffentlichkeit erwartet, dass das NHS (Nationale Gesundheitswesen) die in einem vernünftigen Rahmen bleibenden Kosten für teure Behandlungen von sehr seltenen Krankheiten übernimmt. Zwei Bedingungen wurden formuliert:

- Der Verkaufspreis des Herstellers muss sich in einem vernünftigen Rahmen bewegen
- Die Opportunitätskosten müssen tolerierbar sein.

In Zusammenarbeit mit der Industrie wurde eine Machbarkeitsstudie durchgeführt, um zu überprüfen, ob diese Voraussetzungen realistisch sind. Die Studie beinhaltete folgende Phasen:

- Beurteilung des klinischen Nutzens und der Kosteneffektivität bei Einsatz der Enzyme Replacement Therapy in der Behandlung der Gaucher-Krankheit Typ 1.
- Organisation eines Bewertungsmeetings, welches zusätzlich zu den normalen Programmen durchgeführt wurde
- Die Hersteller
  - wurden beim Beurteilungsverfahren und bei der Berichtverfassung miteinbezogen
  - nahmen am Meeting des Bewertungsausschusses als Beobachter und externe Experten teil
- Da es sich um ein Pilotprojekt handelt, verfasste NICE keine Richtlinien
- Die Resultate der Machbarkeitsstudie werden von NICE an das Gesundheitsministerium weitergeleitet

### Schlussfolgerungen

- Es gibt weder wissenschaftliche, noch technische Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status (seltene Arzneimittel weisen tendenziell einen höheren Quotienten der inkrementalen Kosten und der inkrementalen Effektivität oder ICER auf und werden deshalb genauer untersucht)
- Bei Arzneimitteln für Krankheiten mit einer Prävalenz von mehr als 1 zu 50 000 wird ein normales NICE Verfahren angewandt
- Bei sehr seltenen Arzneimitteln (ultra-orphan) muss ein neues Verfahren erarbeitet werden (hohe Anschaffungskosten, nur bei sehr seltenen und bei schweren lebenslangen Krankheiten einzusetzen)
- Ein Vorschlag wird dem Gesundheitsministerium unterlegt

### Beispiel einer Nationalen Behörde: Die italienische Arzneimittel-Agentur

Dr. [Domenica Taruscio](#) im Auftrag von Dr. Nello Martini.



Die italienische Arzneimittel-Agentur baut ihre Forschungsstrategie im Bereich von seltenen Krankheiten auf folgende Maßnahmen auf:

- Ein Spezialfond für seltene Leiden (Paragraph 19 von Artikel 48 des Gesetzes, welches der Gründung der Italienischen Arzneimittel-Agentur zugrunde liegt).
- Ein Prozentsatz dieses Fonds muss für die Erforschung der Anwendung von Arzneimitteln eingesetzt werden.
- 50% soll in einen Nationalfond für seltene Arzneimittel und noch nicht bewilligte Arzneimittel einfließen, mit dem Ziel neue Therapiemethoden für schwere Krankheiten zu entwickeln
- Die restlichen 50% werden für folgende Zwecke eingesetzt:
  - Gründung eines Nationalen Zentrums für unabhängige Informationen über Arzneimittel
  - Ausarbeitung eines Programms für aktive Pharmakovigilanz mit dem Ziel Allgemeinärzte und Pädiater zu informieren und zu beraten

- Erforschung der Anwendung von Arzneimitteln, insbesondere der Vergleich von verschiedenen Produkten zur Beurteilung des therapeutischen Mehrwerts auch bei seltenen Arzneimitteln

Zurzeit werden 9, auf europäischer Ebene vermarktete, seltene Arzneimittel in Italien von den Krankenkassen zu 100% zurückerstattet: **Somavert** (*Pegvisomant*), **Zavesca** (*Miglustat*), **Aldurazyme** (*Laronidase*), **Carbaglu** (*Carglumsäure*), **Ventavis** (*iloprost*), **Fabrazyme** ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-), **Trisenox** (*Arsentrioxid*), **Tracleer** (*Bosentan*), und **Glivec** (*Imatinib*).

## Beispiel Spanien: Anreize auf nationaler Ebene zur Förderung der Erforschung und der Entwicklung von seltenen Arzneimitteln

Maßnahmen für eine bessere Verfügbarkeit und Erforschung von seltenen Arzneimitteln, Verbesserung der Information und Unterstützung von Patienten mit seltenen Leiden.

Schaubild 53, Bonet F(1), Salinas C(1), Alsina C(1), Bel E(1) und Mitglieder von GITER und REPIER(2).

- (1) Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Barcelona. España
- (2) Consejería de Sanidad y Consumo, Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria, Servicio de Epidemiología de la Junta de Extremadura.

Der Sprecher stellt die direkten oder indirekten Förderungsmassnahmen vor, welche in Spanien die Erforschung und Verfügbarkeit von seltenen Arzneimitteln, sowie die Information über Behandlungsmethoden, Prävention und Diagnose von seltenen Leiden verbessern sollen. Die spanische Gesetzgebung sieht eine Unterstützung von „bestimmten Gruppen von Patienten“ vor, doch seit der EG-Verordnung 141/2000 werden vor allem seltene Krankheiten mit einer wachsenden Anzahl von Maßnahmen unterstützt.

Im Bereich der seltenen Krankheiten setzt die nationale Gesetzgebung die Richtlinien. Die Auslegung und Erweiterung dieser Gesetze unterliegt den autonomen Regionen und die getroffenen Maßnahmen sind verschieden je nachdem, welche Politik eine Region im Bereich der seltenen Leiden verfolgt. Einige Regionen haben die Rechte der Patienten ausgebaut.

Aufgrund der Regionalisierung der Gesundheitspolitik, und weil nicht alle Maßnahmen veröffentlicht wurden, ist es äußerst schwierig, zu Informationen zu gelangen.

Informationen zur Erforschung von seltenen Krankheiten	
Nationale Bestimmungen	Maßnahmen
Ministerielle Verordnung 3158/2003 vom 07/11/2003, BOE 14/11/2003	Gründung des Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (Institut zur Erforschung von seltenen Krankheiten) Verantwortlich für die Erforschung von seltenen Erkrankungen und für das Informationssystem für Patienten und Mitarbeiter des Gesundheitswesens.
Verordnung 24/07/2002, BOE 31/07/2002.	Programm PROFARMA II, zur Förderung von pharmazeutischer Forschung, mit der Priorität seltene Krankheiten
Ministerielle Verordnung 2446/2004 vom 19/07/2004, BOE 22/07/2004	Finanzielle Unterstützung von sehr wichtigen Maßnahmen im Bereich der medizinischen Versorgung. Bei der Durchführung von Tagungen, Workshops oder anderen Aktivitäten gehören die seltenen Erkrankungen zu den Prioritäten
Ministerielle Verordnung 709/2002 vom 22/03/2002, BOE 30/04/2002	Finanzielle Unterstützung bei der Entwicklung von Forschungsnetzwerken. Gründung des REPIER (Epidemiologisches Netzwerk für die Erforschung von seltenen Krankheiten)
Regionale Bestimmungen	
Galizien: Verordnung 15/03/2002, DOGAL 04/04/2002	Regionaler Plan für Forschung, Entwicklung und Innovation (2002-2005), mit der Priorität seltene Krankheiten
Extremadura: Verordnung 14/05/2004,	Erstellen eines Informationssystems über seltene Krankheiten. Epidemiologische Informationen und natürliche Geschichte von

DOE 15/05/2004.	seltene Krankheiten.
-----------------	----------------------

<b>Verfügbarkeit der Arzneimittel und andere soziale Maßnahmen</b>	
<b>Nationale Bestimmungen</b>	<b>Maßnahmen</b>
Königliche Dekret 1348/2003 vom 31/10/2003, BOE 04/11/2003	Anpassung an die ATC-Klassifikation. Zahlreiche Arzneimittel werden auf die Liste von nicht rückerstatteten Produkten gesetzt. Bei seltenen Arzneimitteln können Ausnahmen gemacht werden. Vor diesem Dekret bezog man sich auf die Angabe "bestimmte Gruppen von Patienten" im Gesetz Nr. 25/1990 über Arzneimittel (Art. 94) und auf das Königliche Dekret 83/1993 über die Rückerstattung von Arzneimitteln.
Ministerielle Verordnung 3461/2003 vom 26/11/2003, BOE 12/12/2003	Integrierung der Richtlinie 2001/83 in die spanische Gesetzgebung einschließlich Genehmigungen für das Inverkehrbringen von seltenen Arzneimitteln.
Ministerielle Verordnung vom 30/04/1997, BOE vom 14/05/1997	Regelt die Ernährungspolitik. Nimmt Stoffwechselkrankheiten in die Liste von Erkrankungen auf, deren Behandlung rückerstattet wird.
Ministerielle Verordnung vom 03/03/1999	Regelt die Anwendung von Sauerstofftherapie beim Patienten zu Hause, einschließlich Aerosoltherapie bei Zystischer Fibrose.
Ministerielle Verordnung vom 02/06/1998, BOE vom 11/06/1998	Regelt den Einsatz von enteraler Ernährung zu Hause bei Patienten mit Zystischer Fibrose, Multipler Sklerose, Sklerodermie und anderen seltenen Leiden.
Verordnung 17/09/2004, BOE 10/11/2004	Finanzielle Unterstützung von verschiedenen Nichtregierungsorganisationen. Einschließlich Unterstützung der Federacion Espanola de Enfermedades Raras (Spanische Föderation für Seltene Krankheiten). Jedes Jahr wird neu über die Unterstützung entschieden.
<b>Regionale Bestimmungen</b>	
Galizien: Gesetz 7/2003 vom 09/12/2003, BOE 19/12/2003	Gesetz für Gesundheitsversorgung. Legt fest, dass Patienten mit seltenen Leiden das Recht auf spezifische Gesundheitsprogramme haben, welche in öffentlichen Gesundheitszentren durchgeführt werden.
Kantabrien: Gesetz 7/2002 vom 10/12/2003, BOCant 18/12/2003	Gesetz für Gesundheitsversorgung. Garantiert die Durchführung von spezifischen Programmen zur Koordinierung der Gesundheitsversorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen.
Balearen: Verordnung 11/04/2002, BOIB 23/04/2002	Regelt die Unterstützung zur Durchführung von Projekten, welche vom Instituto Balear de Asuntos Sociales geleitet werden. Bei der Entscheidung, welche Projekte finanziell unterstützt werden, bevorzugt die regionale Regierung Projekte im Bereich der seltenen Krankheiten.
Katalonien: Verordnung 10/12/2002, DOG 19/12/2002	Zystische Fibrose: Regelt die Anwendung von Sauerstofftherapie beim Patienten zu Hause. Setzt Zystische Fibrose auf die Liste der Sozialversicherungen.
Valencia: Verordnung 31/07/2001, DOGV 14/08/2001	Zystische Fibrose: Regelt die Gründung einer Spezialeinheit für pharmazeutische Produkte. Zystische Fibrose steht auf der Prioritätenliste.
Katalonien: Verordnung	Multiple Sklerose: Schließt die verschiedenen beratenden Gremien

16/10/2002, DOG 29/10/2002	zusammen. Verantwortlich für die Festlegung von Kriterien im Bereich der pharmazeutischen Produkte.
Galizien: Dekret 13/2005 vom 03/02/2005, DOGAL 07/02/2005	Alpha-1–Antitrypsin Mangel: Gründung eines beratenden Gremiums Verantwortlich für die Festlegung von Kriterien im Bereich der pharmazeutischen Produkte.
Extremadura: Verordnung vom 17/02/2003, DOE vom 08/03/2003	Multiple Sklerose: Sozialprojekte für behinderte Patienten. Unterstützungsprojekte für Patienten.
Extremadura: Verordnung 21/02/2005, DOE 08/03/2005	Autismus: Abkommen über die Ausbildung von Sozialhelfern. Unterstützung von bestimmten Projekten.
Castilla-La Mancha: Dekret 138/2002 vom 08/10/2002, DOCLM 11/10/2002	Autismus: Spezielle Ausbildung. Gründung spezialisierter Ausbildungsteams
Balearen: Dekret 54/2001 vom 06/04/2001, BOIB 12/04/2001	Autismus: Regelung der Aufnahme in spezialisierten Institutionen. Einschließlich der Autisten, welche in diesen Zentren aufgenommen werden können.
Baskenland: Verordnung 24/07/1998, BOPV 31/08/1998	Autismus: Aufstellung eines speziellen Lehrplans Stellt einen speziellen Lehrplan für autistischen Menschen auf.
Navarra: Verordnung 10/02/2003, BON 11/04/2003	Stoffwechselkrankheiten: Reform des Screenings nach angeborenen Stoffwechselkrankheiten bei Neugeborenen.
Valencia: Verordnung 01/03/2000, DOGV 27/04/2000I	Stoffwechselkrankheiten: Regelt die Ernährungspolitik auf diesem Gebiet.
Katalonien: nicht veröffentlichtes Rundschreiben der katalonischen Regierung	Zystische Fibrose: Rückerstattete Behandlungsmethoden Die Behandlung ist kostenlos, wenn sie in öffentlichen Spitalapotheken dispensiert wird.
Extremadura: nicht veröffentlichter Bericht der regionalen Regierung	Compassionate Use: Protokoll zur Verabreichung Regelt den Gebrauch von experimentellen Medikamenten bei Einzelpatienten

## Zugang zur entsprechenden Pflege – Organisation der Pflege

### Behinderung: Eignen sich finanzielle Kompensationen für seltene Krankheiten?

Die Bedürfnisse der Patienten mit seltenen Krankheiten werden ungenügend berücksichtigt und oft unzureichend rückerstattet.



Rosa Sánchez de Vega, Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

Laut Rosa Sanchez de Vega werden finanzielle Kompensationen nicht an seltene Krankheiten angepasst, da für die meisten kein ausreichendes medizinisches Wissen vorliegt. Patienten mit seltenen Krankheiten haben spezielle Bedürfnisse, deren Kosten vom öffentlichen Gesundheitswesen übernommen werden sollten.

In den meisten Ländern der EU werden finanzielle Kompensationen entsprechend des Schweregrads der Behinderung zugesprochen. Falls der Schweregrad der Behinderung nicht ausreichend beurteilt werden kann, weil der behandelnde Arzt mit der Krankheit nur unzureichend vertraut ist (Ursprung, Prognose, Behandlung, Beeinträchtigung, akute/chronische Phasen) erhält der Patient keine ausreichende finanzielle Kompensation oder die ihm zustehenden Sozialleistungen.

Sie listete einige der unterschiedlichen Typen von Pflege auf, die Patienten mit seltenen Krankheiten zu beliebigen Zeitpunkten ihres Krankheitsverlaufs beanspruchen werden müssen. Diese Liste wirft sofort die Frage nach der Kostenübernahme durch Krankenversicherungen und soziale Systeme in der EU auf.

#### Direkt medizinische Bedürfnisse

- Krankenhaus- und Arztbesuche in einem Expertenzentrum oder anderen medizinischen Einrichtungen
- Biologische und genetische Tests, kostenlose Untersuchungen
- Behandlung
  - Chirurgisch
  - Medizinprodukte (rezeptpflichtige und rezeptfreie)
    - Verbände
    - Cremes
  - Augentropfen
  - Diät und Lebensmittel mit erweitertem Nutzen
  - Psychologische Betreuung und Beschäftigungstherapie
  - Physiotherapie
  - Sprachtherapie
  - Alternative und unterstützende Therapien
- Krankenhausaufenthalte
  - Kurzer, mittlerer, langer Krankenhausaufenthalt
  - Tägliche Krankenhausgebühren
- Hospitalisierung zu Hause
- Wohn- und Pflegezentrum, Betreuungseinrichtung, Wohnheime, Ausbildungszentrum

#### Indirekt medizinische Bedürfnisse

- Transport
- Angepasste Geräte
- Rollstuhl
- Kinderbetreuung
- Die indirekten Kosten:
  - Lohnausfall
  - Produktionsausfall aufgrund vorzeitigen Altersruhestands
- Ausrüstung und Geräte
- Ehrenamtliche Pfleger

In Spanien wurde für sechs seltene Krankheiten (Aniridie, Ataxie, Epidermolysis bullosa, Leukodystrophie, kongenitaler Riesenpigmentnävus und Wegener-Granulomatose (systemische Vasculitis) eine qualitative Umfrage durchgeführt.

### **Aniridie**

Aniridie ist eine kongenitale Augenkrankheit, die zu einem schwachen Sehvermögen führt. Das klinische Nichtvorhandensein der Iris steht in Verbindung mit schweren Erkrankungen wie Katarakt, undurchsichtige Hornhaut, Glaucoma, Nystagmus, Hypoplasie der Makula und des Sehnervs. Für Aniridie gibt es keine spezifische Behandlung.

<b>Für Patienten unverzichtbare Art von Pflege</b>	<b>Rückerstattungsgrad</b>	<b>Kommentar</b>
Unterstützung in der Schule und bei der Arbeit	Rückerstattet vom nationalen Blindenverband	
Technische und Sehhilfen	Rückerstattet vom nat. Blindenverband	
Therapeutische Farbkontaktlinsen, Sonnenbrillen	0%	<b>Kein ästhetisches, aber ein medizinisches Bedürfnis, um eine Verschlimmerung des Auges wegen der fehlenden Iris zu verhindern.</b>
Spezifische Augenoperationen	0%	

### Ataxie

Bei der Ataxie handelt es sich um die Unfähigkeit, gewollte Muskelbewegungen zu koordinieren, was zu ungleichmäßigen Bewegungen und einem schwankenden Gang führt. Ataxie ist eine heterogene Gruppe von Störungen, die sich durch eine langsam fortschreitenden Ataxie des Gangs, Stehens und der Glieder, Dysarthrie und/oder okulär-motorischen Störungen aufgrund der Degenerierung des Zerebellums ohne weitere Begleitkrankheiten kennzeichnet. Die Degenerierung kann sich auf das Zerebellum beschränken oder sich auch auf Retina, Sehnerv, pontomedulläre Systeme, Basalganglien, Kortex, Rückenmarksabschnitt oder peripheren Nerven erstrecken.

<b>Für Patienten unverzichtbare Art von Pflege</b>	<b>Rückerstattungsgrad</b>	<b>Kommentar</b>
Lebenslange Physiotherapie	0%	
Technische Hilfen	Hängt von der Region und dem Einkommen ab	
Ergonomische Einrichtungen zu Hause	Hängt von der Region und dem Einkommen ab	
Unterstützung in der Schule und bei der Arbeit	Hängt von der Region ab	

### Epidermolysis bullosa

Das ist eine Gruppe von Hautfragilitäten, bei der Blasen und Hautdefekte entweder spontan oder nach milden Trauma auftreten. Es gibt mehrere Formen kongenitaler und hereditärer Epidermolysis bullosa sowie erworbene Formen. Zu den Hauptmerkmalen gehören übermäßige Hautläsionen und die sich als Folge davon bildenden Narben können Verwachsungen und Verkürzungen der Haut oder sogar der Sehnen verursachen. Es kann zu Wachstumshemmungen kommen und bei Erwachsenen treten häufig Verwachsungen aller Finger und Zehen zu handschuhartigen Deformitäten, oesophageale und anale Stenosen sowie Störungen der Augen auf.

<b>Für Patienten unverzichtbare Art von Pflege</b>	<b>Rückerstattungsgrad</b>	<b>Kommentar</b>
Dermatologische Cremes	0%	
Physiotherapie	Hängt von der Region und dem Einkommen ab	
Verbände	Hängt von der Region und	

	dem Einkommen ab	
Augentropfen	60%	
Spezielle Operationen	0%	

### Leukodystrophie

Die Symptome beziehen sich auf eine fortschreitende Demyelinisierung des zentralen Nervensystems (ZNS) (Gehirn und/oder Wirbelsäule) und eine peripheren Adrenalininsuffizienz (Addison-Krankheit). Die ersten Symptome sind mäßige kognitive Defizite, gefolgt von einer fortschreitenden Demyelinisierung des zentralen Nervensystems mit einer verminderten Sehschärfe, zentraler Gehörlosigkeit, zerebellärer Ataxie, Hemiplegie, Konvulsionen und Demenz, die innerhalb einiger Jahre zu einem neurovegetativen Zustand oder Tod führen.

Mit Knochenmarktransplantationen, die in einem frühen Krankheitsstadium durchgeführt werden, kann die zerebrale Demyelinisierung bei Knaben mit zerebraler Form stabilisiert und sogar rückläufig gemacht werden. Bis jetzt haben sich keine anderen Behandlungsmöglichkeiten (Lorenzo-Öl, Immunsuppressoren und Interferon-Beta) als wirksam erwiesen.

### Kongenitaler Riesenpigmentnävus

Bei der Geburt erscheinen braune Flecken. Es handelt sich um eine Hauterkrankung, die sich über 10% - 90% der Haut des Babys erstreckt.

Es ist eine Operation notwendig, die normalerweise in einer anderen Region oder sogar einem anderen Mitgliedstaat durchgeführt wird. Zu den zusätzlichen und nicht rückerstattungs-fähigen Kosten gehören nicht nur die spezifische Operation und Behandlung, sondern auch die Pflege während der Reise sowie der Aufenthalt nach der Operation und entsprechende Hilfeleistungen.

### Wegener-Granulomatose (WG) – systemische Vasculitis

Bei der WG handelt es sich um eine nekrotisierende Entzündung der Blutgefäße. Ihre komplette Form wird klinisch durch Symptome der Ohren, Nase und Hals unter Einschluss der Lungen und Nieren beschrieben. Das durchschnittliche Eintrittsalter liegt bei 45 Jahren. WG ist eine schwere Krankheit, die zum Tod führen kann, falls sie unbehandelt bleibt. Mit derzeit erhältlichen Behandlungen können der weitere Verlauf kontrolliert und die meisten Fälle sogar geheilt werden, auch wenn die Rückfallsrate hoch bleibt.

#### Kritische Phasen

Schwierigkeiten, einen angemessenen Invaliditätsgrad oder Sozialleistungen zu erhalten.

Art des Problems	Kommentar
Pharmazeutische Behandlung	<b>Kann 80% des minimalen Haushaltseinkommens ausmachen</b>
Fernbleiben von der Arbeit	<b>Entlassungsrisiko</b>
Sozialleistungen oder Invaliditätsgrad	<b>Bei fortschreitender Erkrankung mit spontanen Ausbrüchen oder akuten Episoden ist die Behinderung inkonsistent und der Invaliditätsgrad zwischen zwei Episoden lässt sich nur schwer beurteilen.</b>

#### Schlussfolgerung

Es ist offensichtlich, dass für den Patienten unverzichtbare Leistungen wegen ungenügender Rückerstattung nicht verfügbar sind. Desweiteren führen unterschiedliche Rückerstattungsgrade anhand des Wohnsitzes und/oder des Haushaltseinkommens zu Ungleichheiten beim Zugang zu Pflege.

	Dänemark	Deutschland	Frankreich	Niederlande	Griechenland	Spanien
Lebenslange Physiotherapie	100%	51-99%	51-99%	1-49%	1-49%	0%
Pflege in Referenzzentren	100%	51-99%	51-99%	1-49%	1-49%	0%
Spezifische Behandlung	51-99%	51-99%	50%	1-49%	1-49%	0%
Technische Hilfen	100%	51-99%	51-99%	1-49%	1-49%	0%
Unterstützung in der Schule	100%	100%	51-99%	1-49%	1-49%	0%
Unterstützung bei der Arbeit	100%	100%	50%	1-49%	1-49%	0%
Unterstützung zu Hause im Alltag	100%	100%	50%	1-49%	1-49%	0%

Es war interessant, die Vorschriften für Rückerstattungen zwischen den unterschiedlichen EU-Mitgliedstaaten zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurde ein qualitativer Fragebogen an die National Rare Disease Alliances in Dänemark (Rare Disorders Denmark), Deutschland (B.A.G.H), Frankreich (Alliance Maladies Rares), den Niederlanden (VSOP), Griechenland (Greek Rare Disease Alliance) und Spanien (Federación Española de Enfermedades Raras) gesandt.



Tabelle x: Vergleich von Rückerstattungen für spezifische Arten von Pflege in 5 EU-Mitgliedstaaten.

Für jede Art von Pflege gaben die Befragten an, ob diese Art von Pflege rückerstattet wird und zu welchem Prozentsatz. Rückerstattungen waren am höchsten in Dänemark und Deutschland, niedriger in Frankreich und den Niederlanden und noch niedriger in Griechenland und Spanien.

Allgemein zusammengefasst sagte Rosa Sanchez de Vega, dass finanzielle Kompensationen weder von der subjektiven Beurteilung des Arztes, der die Invaliditätsbeurteilung ausfüllt, noch von der Region oder des EU-Mitgliedstaats, in dem der Patient wohnt, abhängen sollte.

Regionalisierungen des Gesundheitswesens führen zu bedeutenden Nachteilen: Rückerstattungen und somit Zugang zu Pflege hängen vom Wohnort ab (vom EU-Mitgliedstaat und innerhalb des Mitgliedstaats von der Region).

Das Haushaltseinkommen ist ebenfalls ein Parameter, der den Zugang zu Pflege und Gleichheit der Pflege festsetzt.

## Klinische Netzwerke als Reaktion auf den Mangel an Datenbanken und Richtlinien für beste Praktiken



Dr. Cornelia Zeidler, Severe Chronic Neutropenia International Registry, Medical School Hannover Deutschland

Um zusammenzufassen, was über den Nutzen klinischer Netzwerke vorgetragen wurde, stellte Dr. Cornelia Zeidler vor, wie wichtig es für Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie ist, von einem gut organisierten Netzwerk zu profitieren. Wichtig ist die Vollständigkeit der Datenerfassung und es ist eine ausreichende

Patientenzahl erforderlich für:

- Epidemiologische und demographische Analysen
- Ein zunehmendes Wissen über den natürlichen Krankheitsverlauf
- Untersuchungen an Subgruppen und neuen Erkrankungen
- Das Verstehen des Vererbungsmusters - Index der Gendefekte in der Familie
- Die Überwachung später Folgeerscheinungen und begleitenden Symptomen
- Die Beurteilung der Behandlungsreaktion und des Ergebnis
- Die Beurteilung der Auswirkung auf die Lebensqualität

Allgemein bleibt das Ziel, die Diagnose, Behandlung und Prognose zu verbessern.

### Was war 1980 über die schwere chronische Neutropenie bekannt?

- 1956 beschrieb Rolf Kostmann ein autosomales rezessives Merkmal mit schwerer Neutropenie in Nordschweden "Morbus Kostmann"
- Bei Diagnosen betrug die absolute Neutrophilenzahl (ANC) weniger als 500 pro mm<sup>3</sup> oder fehlten sogar im peripheren Blut (normal sind 1500 per mm<sup>3</sup>)
- Schwere bakterielle Infektionen waren häufig und traten oft bereits in den ersten Lebensmonaten auf
- Trotz Antibiotikabehandlungen starben die meisten Patienten an bakteriellen Infektionen im frühen Kindesalter
- In der Literatur wird von Fällen berichtet, bei denen es zu malignen Transformationen in Leukämie kam.
- Stammzelltransplantationen waren die einzige verfügbare Behandlung

#### 1994: Erstellung eines Verzeichnisses

- Erste klinische Studie mit dem hämopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyt - Kolonie-stimulierender Faktor) wurde eingeleitet.
- 1994: Das Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) wurde erstellt.
- 1994 – 2000: SCNIR wurde von Amgen Inc. gegründet, um die der FDA jährlich gemeldeten Sicherheitsdaten zur Behandlung mit G-CSF (Filgrastim) zu erfassen.
- 2000: Nach dem endgültigen Bericht der FDA über die Sicherheit wurde die kontinuierliche finanzielle Unterstützung abgebrochen und das SCNIR wurde eine unabhängige US-amerikanische Stiftung.
- Seit 2000: Die Datenerfassung wurde erweitert, um Subdiagnosen und unbehandelte Patienten einzutragen, aber die finanzielle Unterstützung der europäischen Zweigstelle von Amgen wurde heftig verringert.

#### Die Unterstützung der Europäischen Kommission

Damit das Verzeichnis weitergeführt werden kann, erhielt das Projekt die Unterstützung der Europäischen Kommission vom 31. Dezember 2001 bis zum 31. Dezember 2004 (Programme on Community action on rare diseases Directorate - General Health & Consumer Protection).

Ziele des Projekts waren:

- Aufbau und Erweiterung eines europäischen Netzwerks für SCN
- Verbreitung von Ärzte- und Patientenschulungen
- Verbesserung von Diagnose und Behandlung

#### Europäische Registrierungen

Derzeit sind insgesamt 329 Patienten registriert. Diese verteilen sich auf folgende Länder:

Land	Patienten	Land	Patienten
Österreich	12	Marokko	1
Belgien	25	Niederlande	11
Tschechische Republik	3	Norwegen	13
Frankreich	6	Polen	4
Deutschland	128	Portugal	1
Großbritannien	62	Russland	1
Griechenland	10	Serbien-Montenegro	2
Irland	10	Spanien	19
Israel	11	Schweden	26
Italien	35	Schweiz	5
Luxemburg	2	Türkei	5

#### Datenerfassung: Zusicherung einer per Internet abrufbaren Datenbank

##### Datenerfassung auf Jahresbasis:

- Infektiöse und nicht infektiöse Ereignisse, physische Untersuchungen, Behandlungen, Schwangerschaft und Tod
- Untersuchungen (Knochenmark, Zytogenese, Knochendichte)

##### Spezifische Fragebögen für:

- Leukämie, Knochenmarktransplantationen, Schwangerschaft, Osteoporose, Splenektomie, Vasculitis, Glomerulonephritis, Tod

### Wie trugen alle diese Angaben zu besseren Kenntnissen der Krankheit bei?

Dank diesem Register lernte die wissenschaftliche Gemeinschaft, dass:

- die kongenitale Neutropenie in der Population aller EU-Mitgliedstaaten auftritt
- das Vorkommen bei etwa 2 Fällen pro Million Einwohner liegt (0,2/100 000 Einwohner) weitere epidemiologische Forschungen notwendig sind
- unter dem Begriff CN unterschiedliche genetische Störungen zusammengefasst werden:
  - Rezessives Merkmal aus Nordschweden – M. Kostmann
  - Blutsverwandte Familien in südeuropäischen Ländern, rezessiver Gendefekt
  - Dominante Vererbung in Familien aus nordeuropäischen Ländern
  - Spontanes Vorkommen bei der Mehrheit der Patienten
  - Für einige Subgruppen wurden die genetischen Defekte identifiziert, doch sind sie für andere Subgruppen der CN immer noch unbekannt
- Neue Subgruppen anhand von Begleitsymptomen identifiziert werden, die beim Beginn des Registers noch nicht bekannt waren, z.B. Wachstumsverzögerung, Organdefekte
- Bei der Mehrheit der Patienten die tägliche Verabreichung von G-CSF eine genügende Anzahl Neutrophiler bewirkt, um bakterielle Infektionen zu verhindern
- Bei Untergruppen der CN das Risiko für eine maligne Transformation in Leukämie um etwa 15% höher ist
- Osteopenie / Osteoporose bei etwa 30-50% der CN-Patienten gemeldet wird, bei denen die Knochenmasse untersucht wird

### Die Subdiagnose, die ebenfalls verfolgt und dokumentiert wurde

#### 1) Kongenitale Neutropenie

- Kostmann-Syndrom
- Shwachman-Diamond-Syndrom
- Glykogenese Typ Ib
- Barth-Syndrom
- Sonstige

#### 2) Zyklische Neutropenie

### Ergebnisse: Richtlinien für beste Praktiken

Voraussetzungen:

- Kenntnisse über den natürlichen Krankheitsverlauf, späte Folgeerscheinungen, Reaktion auf die Behandlung und Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung
- Eine ausreichende Anzahl Patienten, was oft auf nationaler Ebene nicht erreicht werden kann

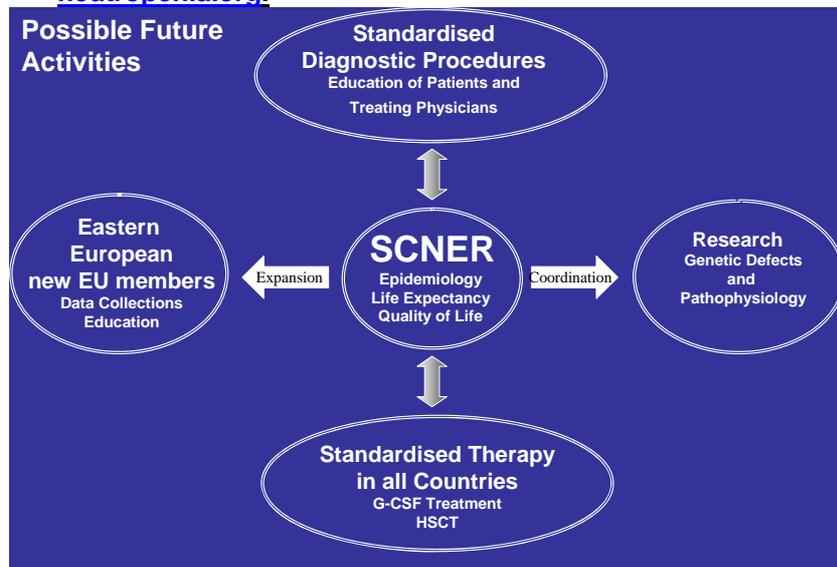
Für Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie:

- Unterschiedliche Subtypen je nach heterogenen Vererbungsmustern und klinischen Phänotypen und
- Empfehlungen für spezifische Behandlungen
- Vorkommen maligner Transformationen bei den Subtypen der kongenitalen Neutropenie: Gefährdete Patienten werden genau überwacht
- Behandlungsergebnisse für Leukämie: Knochenmarktransplantation (BMT) und nicht Chemotherapie wurde zur Behandlung erster Wahl und es wurde ein europäisches BMT-Protokoll an die EBMT eingereicht.

### Beschränkungen eines Netzwerks seltener Krankheiten

- Es ist eine kontinuierliche finanzielle Unterstützung erforderlich, um eine gute Qualität des Verzeichnisses zu erhalten
  - Unterhaltung einer europäischen Datenbank
  - Regelmäßige Treffen mit Partnern, um Informationen auszutauschen
  - Organisieren von Schulungen und Workshops
  - Veröffentlichungen und wissenschaftliche Vorträge
- Seltene Krankheiten sind für die meisten nationalen oder internationalen Subventionen nicht anspruchsberechtigt
- Stiftungen für seltene Krankheiten fehlen die finanziellen Mittel, um Verzeichnisse oder Netzwerke weiterhin zu unterhalten

Mögliche zukünftige Aktivitäten, von Studien zur Lebensqualität und zur Lebenserwartung, Erweiterung auf andere Länder, über Schulungen und Bildungsprogramme bis zu Forschung an genetischen Defekten, sind unten abgebildet. Besuchen Sie [www.severe-chronic-neutropenia.org](http://www.severe-chronic-neutropenia.org).



## Zugang zu und Verfügbarkeit von Molekulargenetiktests: Freilegen der Gründe für grenzüberschreitende Tests

Dr. Elettra Ronchi, OECD



Dr. Elettra Ronchi hob die Schwierigkeiten und Herausforderungen von Molekulargenetiktests aus einer Umfrage der OECD, die im Jahr 2005 veröffentlicht wurde und auf der Website der OECD eingesehen werden kann<sup>6</sup>, hervor. Obwohl die Daten von der OECD erfasst wurden, entsprechen die auf der ECRD2005 vorgestellten Ansichten der Auswertung der Daten von Dr. Ronchi.

Es sind Daten von 827 Labors aus 18 Ländern verfügbar: Österreich, Belgien, Kanada, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, Türkei, Großbritannien und USA.

### Ein Wort zur OECD

Die OECD wurde 1961 als Teil des Marshall-Plans gegründet. Derzeit hat die OECD 30 Mitgliedstaaten und weitere 70 Staaten, hauptsächlich Entwicklungsländer, sind Partner.

Die OECD ist ein einzigartiges Forum für ökonomische und sozialpolitische Angelegenheiten in Bezug auf Gesundheit, Umwelt und Bildung.

### Gentests und seltene Krankheiten

Bei der Mehrheit der identifizierten seltenen Krankheiten handelt es sich um genetische Erkrankungen, weshalb Gentests ein wichtiger Bestandteil der Diagnose ausmachen.

Tabelle x führt einzelne genetische Erkrankungen und Genziele auf, für die in Europa Instrumente zur in-vitro-Diagnostik kommerziell erhältlich sind.

Tabelle x: Tabelle x führt einzelne genetische Erkrankungen und Genziele auf, für die in Europa Instrumente zur in-vitro-Diagnostik kommerziell erhältlich sind<sup>7</sup>.

Alpha-1-Antitrypsin  
Apolipoprotein E  
Bloom-Syndrom  
Brustkrebs (hereditär)  
Canavan-Syndrom

Multiple endokrine Neoplasie 1  
Methylentetrahydrofolatreduktase-Defekt  
Mucopolidosis IV  
Neiman-Pick-Krankheit  
Neurofibromatose Typ II

<sup>6</sup> Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Report of a Survey on 18 OECD Member Countries. [www.oecdbookshop.org](http://www.oecdbookshop.org)

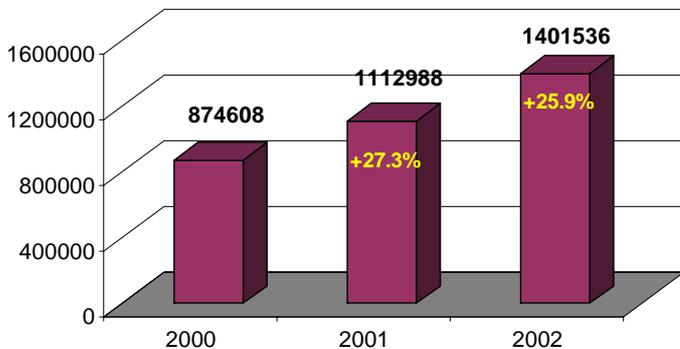
<sup>7</sup> Rob Elles, 2004.

Charcot-Marie-Syndrom  
 Dickdarmkrebs (hereditär)  
 Connexin 26  
 Zystische Fibrose  
 Di George-Syndrom  
 Duchenne-Muskeldystrophie  
 Factor V Leiden  
 Dysautonomie  
 Fanconi-Anämie  
 Marker-X-Syndrom  
 Gaucher-Krankheit  
 Glykogenspeicherkrankheit  
 Hämochromatose  
 Rezeptor von Lipoproteinen niedriger Dichte  
 Marfan-Syndrom

Ornithincarbonyltransferase  
 Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom  
 Veranlagung zu kolorektalem Karzinom  
 Veranlagung zu Thrombose  
 Protein C  
 Prothrombin-Mutation  
 Retinoblastom  
 Rett-Syndrom  
 SHOX  
 SOTOS-Syndrom  
 Spinale Muskelatrophie  
 Tay-Sachs-Syndrom  
 Thiopurinmethyltransferase TPMT Exon 7/10  
 Lipoprotein von sehr hoher Dichte  
 Williams-Syndrom

Wie in Abbildung x gezeigt, werden jedes Jahr mehr Tests durchgeführt. Bei der stufenweisen Zunahme handelt es sich um +25% neuer Tests, die jährlich seit 2000 durchgeführt wurden.

### Molekulare Gentests, pro Jahr 19 OECE-Länder



Eines der Hauptergebnisse der Umfrage war die bedeutende geographische Ungleichheit bei der Verfügbarkeit von Tests unter den OECD Nationen (siehe Abb. x).

Diese geographische Ungleichheit lässt sich nicht nur durch eine unterschiedliche Krankheitsverbreitung erklären. Ein wichtiger Faktor ist der ökonomische Kontext.

Abb. x zeigt die Ausgaben für das Gesundheitswesen nach Land. Im Jahr 2003 wurden in den OECD Nationen 8,6% des BIP für Gesundheitskosten ausgegeben. Der staatliche Anteil der Ausgaben für das Gesundheitswesen beträgt 72%. Da alle Regierungen Maßnahmen zur Kosteneindämmung ergreifen, werden Budgets gekürzt und Gentests eingeschränkt.

Die Vorschriften zur Vorschriften im Eine weitere Tatsache ist das Art, auf die Regierungen können.

Eine andere Tatsache ist der und beim verbesserten Wissen Krankheiten. Die vielen und das Bedürfnis, für jede hindern die einzelnen Länder diagnostischen Tests für alle bekannten genetischen Erkrankungen anzubieten.

Viele Tests sind weltweit nur von einem einzigen Labor erhältlich. Das ist eine akzeptierte Tatsache, für die wir Lösungen suchen müssen.

Regulierung von Gentests sind anderen Gesundheitswesen sehr ähnlich. Ausbleiben einer klaren und vernünftigen Kosten in diesem Sektor kontrollieren

Fortschritt beim menschlichen Genom über den genetischen Hintergrund der unterschiedlichen genetischen Störungen einen spezifischen Assay anzubieten, daran, ein vollständiges Angebot von

### Ergebnisse

Aus der Umfrage geht hervor, dass 64% der befragten Labors Proben aus anderen Ländern erhielten. Tatsache ist, dass auf internationaler Ebene andauernd Proben ausgetauscht werden. 74% dieses Probenaustauschs ist für seltene Krankheiten und 24% für Forschungszwecke. Mehr als 18 000 Proben wurden im Jahr 2002 unter den 18 Teilnehmern ausgetauscht.

### Wichtige Beschränkungen bei diesem Austausch

1. Es gibt kein strategisches Bezugssystem für eine internationale Bezeichnung für Zentren zum Testen seltener Krankheiten. Das geht mit der Debatte über Referenzzentren und deren Kriterien einher.
2. Es gibt keine offiziellen Systemüberweisungen, sondern nur inoffizielle Netzwerke unter den Fachleuten. Dennoch sind Qualität und Verfügbarkeit der Tests im ökonomischen Kontext wichtig, um doppelte Tests zu vermeiden.
3. Keine Rückerstattungen.

## Schlussfolgerungen und Lösungen

- Der internationale Austausch ist ein weitverbreitetes Merkmal der Vorkehrung zum Testen seltener Krankheiten. Internationalisierung der Tests ist eine Tatsache und wird es auch bleiben.
- Die Mehrheit der Labors beteiligt sich an grenzüberschreitenden Tests.
- Eines der größten Bedenken der Entscheidungsträger ist das Fehlen einer internationalen guten Praxis zur Qualitätssicherung. Wenn eine Probe in einem anderen Labor in einem anderen Land ankommt, sollte sie mit denselben Qualitätsanforderungen behandelt und gehandhabt werden.
- Für Tests, die sich als medizinisch nützlich erweisen, sollten Anstrengungen für eine bessere Verfügbarkeit, Kostenübernahme und Rückerstattung unternommen werden. Es gibt jedoch keine allgemein gültige Beurteilung für die medizinische Nützlichkeit eines Tests, was eine Hauptaufgabe auf nationaler und internationaler Ebene ist.

## Schlussbemerkung

Die OECD wird im Anschluss an diesen Fragebogen Ende 2006 Richtlinien für beste Praktiken zur Qualitätssicherung für genetische Tests veröffentlichen. Anfang 2006 wird eine öffentliche Erhebung eingeführt.

## Schwerpunkt auf dem täglichen Leben



Elisabeth Wallenius, Sällsynta Diagnoser, the Swedish Association of Rare Disorders

Am 7. November 1998 wurde in Schweden der Landesverband für Menschen mit seltenen Krankheiten gegründet. Ziel des Verbands ist die Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit seltenen Krankheiten, diesen Menschen Aufmerksamkeit zu schenken und durch Zusammenarbeit deren Situation zu verbessern.

Dazu führte Sällsynta Diagnoser eine Umfrage zur Beurteilung der Wahrnehmung und

Auswirkung seltener Krankheiten im täglichen Leben durch.

Ziele der Umfrage waren die Beurteilung:

- der alltäglichen Situation der Mitglieder
- der Probleme, denen sie im Alltag gegenüber stehen
- des Schweregrads der Probleme
- der Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Diagnosen

Es wurde ein Fragebogen an schwedische Patienten versandt, und 1660 füllten ihn aus (Antwortrate: 60 %). Unter den Antwortenden waren 30 unterschiedliche Diagnosen vertreten.



### Konsequenzen der Krankheit für die Familie

Praktische und zeitbezogene Konsequenzen.

Einige seltene Krankheiten sind enorm zeitaufwändig, z.B. Ichthyose, eine Hautkrankheit, für die es zwar Salben gibt, deren Auftragen aber sehr zeitaufwändig ist und das Reinigen und Waschen einen großen Teil des Tages in Anspruch nehmen.

Ebenfalls berücksichtigt werden muss die Zeit zum Ausfüllen der Formulare, um Rückerstattungen zu erhalten sowie für Telefonanrufe, um einen

Arzttermin oder eine spezielle Untersuchung zu erhalten.

Die Umfrageteilnehmer erwähnten ebenfalls emotionale, soziale und finanzielle Konsequenzen, und es sollte mehr Forschung auf diesem Gebiet betrieben werden, um die Auswirkungen seltener Krankheiten besser zu dokumentieren.

Die an den Patienten selbst gerichteten Fragen bezogen sich auf spezielle Pflege, Rehabilitation, Kranken- und Zahnversicherung und die Zufriedenheit mit diesen Services.

Bei Unzufriedenheit meldeten die Patienten:

- als häufigsten Grund, dass die Ärzte die Diagnose nicht kennen
- dass sie nicht ernst genommen werden
- dass angenommen wird, dass alle Symptome auf die Diagnose zurückzuführen sind und daher "nichts dagegen unternommen werden kann"

Wiederum wurde die Wichtigkeit betont, so früh als möglich eine exakte Diagnose zu erhalten.

# Nationale Richtlinien für seltene Krankheiten

## Zusammenfassender Vergleich nationaler Pläne und Praktiken



Dr. Domenica Taruscio, National Centre for Rare Diseases, Italien

Dieser Vortrag beruht auf Informationen, die anhand eines spezifischen Fragebogens von der EMEA und von Dr. Ségolène Aymé für die Rare Disease Task Force zusammengetragen wurden sowie von einer Umfrage, die vom NEPHIRD Projekt durchgeführt, vom Public Health Programme of DG Health and Consumer Protection unterstützt und von Dr. Domenica Taruscio koordiniert wurde.

Der Vergleich nationaler Initiativen war für einige, aber nicht alle Mitgliedstaaten möglich: Belgien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden und das Vereinigte Königreich.

### Keine standardmäßige Definition von "selten"

Während die EU-Richtlinie 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden eine Krankheit als seltene Krankheit anhand der epidemiologischen Schwelle von 5/10 000 definiert, verwenden einige Länder andere Schwellen: 1/10 000 in Schweden, 1/50 000 im Vereinigten Königreich.

### Hauptmerkmale der nationalen Pläne nach Mitgliedstaat

Mitgliedstaat	
Belgien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>8 Zentren für Humangenetik</b> an Universitäten angeschlossen</li> <li>- <b>6 öffentlich finanzierte Abteilungen in Universitätskrankenhäusern</b> für angeborene Stoffwechselstörungen</li> <li>- Der <b>National Fund for Scientific Research</b> hat eine Kontaktgruppe für seltene Krankheiten</li> </ul>
Dänemark	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>11 Arbeitsgruppen</b> wurden geschaffen, um Behandlungsprogramme als Modelle für 11 spezifische seltene Krankheiten einzurichten</li> <li>- Vom National Board of Health geschaffene Arbeitsgruppen, um <b>Empfehlungen für die Organisation von Diagnose und Pflege</b> abzugeben</li> <li>- Zwei Referenzzentren</li> <li>- Referenzprogramme für einzelne oder Gruppen von seltenen Krankheiten</li> <li>- Komitee für Arzneimittel für seltene Leiden</li> </ul>
Estland	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Estonian Science Foundation bietet Forschungsgelder an (ca. 40 bis 50 000€ über 4 Jahre)</li> <li>- Neonatale DNA-Diagnosen, Untersuchung der Neugeborenen</li> <li>- Jährliche Unterstützung der Patients' Association of Estonia durch die Regierung.</li> <li>- Patientenorganisationen können die Ressourcen aus der Glücksspielsteuer für unterschiedliche Projekte anwenden</li> <li>- Mitglied des Orphanet</li> </ul>
Frankreich	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nationaler Plan für seltene Krankheiten 2005-2008 (siehe Vortrag unten von Alexandra Fourcade)</li> </ul>
Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nationales <b>Finanzierungsprogramm für Forschung an seltenen Krankheiten</b>: begann im Jahr 2003, 5 Millionen Euro im Jahr 2004</li> <li>- Finanzierung von <b>10 Netzwerken für seltene Krankheiten</b> für erste 3 Jahre mit einer möglichen Verlängerung nach 2 Jahren</li> <li>- Ebenfalls besteht ein öffentlich finanziertes Programm für klinische Studien und innovative Therapien</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arzneimittel für seltene Leiden in öffentlichen Datenbanken (AMIS)</li> <li>- Die deutsche Gesetzgebung über Medizinprodukte fördert eine <u>schnelle Zulassung</u> von Medizinprodukten von großem Interesse für das öffentliche Gesundheitswesen, worunter auch Medizinprodukte zur Behandlung seltener Krankheiten fallen</li> <li>- <u>Zugang zu Arzneimitteln für seltene Leiden vor deren Zulassung</u> wird durch eine Ergänzung des deutschen Arzneimittelgesetzes voraussichtlich im Oktober 2005 in Kraft gesetzt</li> </ul>
Italien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 Nationale Gesundheitspläne 1998-2000 und 2003-2005</li> <li>- Regionale Gesundheitspläne</li> <li>- <b>Nationales Netzwerk für seltene Krankheiten (2001-fortdauernd)</b></li> <li>- Abkommen zwischen dem Gesundheitsministerium und den Regionen (2002 -fortdauernd)</li> <li>- Nationales Komitee für seltene Krankheiten</li> <li>- Nationale Forschungsprojekte für seltene Krankheiten</li> <li>- Internationale Forschungsprojekte für seltene Krankheiten</li> <li>- Nationaler Forschungsfonds für Arzneimittel für seltene Leiden</li> </ul> <p>Das nationale Netzwerk für seltene Krankheiten, Erlass 279/2001, besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dem Einsatz vorbeugender Maßnahmen (z.B. Folsäure)</li> <li>- Der Entwicklung epidemiologischer Überwachung</li> <li>- Dem Einsatz diagnostischer und pflegerischer Maßnahmen</li> <li>- Der Verbreitung der Patientenaufklärung und Ärzteschulung</li> <li>- Dem National Registry for Rare Diseases des Istituto Superiore di Sanità</li> <li>- Etwa 500 seltenen Krankheiten, die voll gedeckt sind (Diagnose und Behandlung)</li> <li>- Mehreren Netzwerken für seltene Krankheiten (z.B. Zystische Fibrose)</li> </ul>
Niederlande	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Vorstand der Arzneimittel für seltene Leiden:</li> <li>- wurde <b>2001</b> gegründet (Gesundheitsminister)</li> <li>- <b>zur Entwicklungsförderung von Arzneimitteln für seltene Leiden</b></li> <li>- zur Verbesserung der Situation von <b>Patienten mit seltenen Krankheiten</b></li> <li>- Klinische Referenzzentren:</li> <li>- Die <b>8 akademischen Krankenhäuser</b> sind die hauptsächlichen klinischen Referenzzentren</li> <li>- Es können auch andere Krankenhäuser als Zentrum dienen (z.B. 16 Hämophilie-Zentren, 1 für Gaucher- und Fabry-Krankheit )</li> <li>- Finanzielle Mittel vom Ministerium für Gesundheit, Wohlfahrt und Sport um ein <b>Programm für seltene Krankheiten und Arzneimittel für seltene Leiden</b> vorzubereiten</li> <li>- bei der Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) (bis zu 250.000 €)</li> <li>- <b>Anreizprogramm für innovative Forschung (1996-2011):</b></li> <li>- Gewährte Projekte für seltene Krankheiten: - 7% (50 / 729 Projekten insgesamt) zwischen 1998 und 2004</li> <li>- Jahresbudget von 9-10 Millionen Euro</li> <li>- <b>Forschungsprogramm für Gentherapie (2005-):</b></li> <li>- 2 Projekte werden seltenen Krankheiten zugewiesen</li> <li>- Budget von 2 Millionen Euro</li> <li>- <b>Neues Programm für seltene Krankheiten und für Arzneimittel für seltene Leiden, Gesundheitsministerium (2005/2006):</b></li> <li>- Vorbereitung des Programms</li> <li>- Budget von 250.000 Euro</li> <li>- BioPartner FSG/STIGON Programm:</li> <li>- Um Businesses von höchster Technologie in der Biowissenschaft inklusive Medizinprodukte für chronische und seltene Krankheiten,</li> </ul>

	<p>einzurichten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Von mehreren Ministerien und wissenschaftlichen Institutionen finanziert (Budget von ca. 9 Millionen Euro).</li> <li>- Der Vorstand der Arzneimittel für seltene Leiden gewährt Gelder für die Forschung an seltenen Krankheiten (50.000 Euro)</li> <li>- Im Jahr 2005 begann eine <b>Entwicklung der Arzneimittel für seltene Leiden</b>, um die niederländische akademische Forschung und die pharmazeutischen Unternehmen zu stimulieren, Arzneimittel für seltene Leiden zu entwickeln</li> <li>- Das Projekt wird vom Gesundheitsministerium während 4 Jahren finanziert</li> <li>- <b>Für Informationen:</b></li> <li>- <a href="http://www.orphandrugs.nl">www.orphandrugs.nl</a>: allgemeine Informationen über seltene Krankheiten und Arzneimittel für seltene Leiden</li> <li>- <a href="http://www.erfocentrum.nl">www.erfocentrum.nl</a>: Informationen über spezifische seltene Krankheiten</li> <li>- Der Vorstand der Arzneimittel für seltene Leiden dient als Informationszentrum für seltene Krankheiten und Arzneimittel für seltene Leiden</li> <li>- Der niederländische Patientenverband VSOP begann im Jahr 2000 mit einer Arbeitsgruppe für seltene Krankheiten und dient als Informationszentrum für Personen mit seltenen Krankheiten</li> <li>- Der Stichting Fonds PGO subventioniert nationale Patientenorganisationen, inklusive spezifische und Dachorganisationen für seltene Krankheiten. Diese Stiftung wird vom Gesundheitsministerium finanziert.</li> </ul>
Spanien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1999-2003</li> <li>- Gesundheitsforschung der Nationalagentur: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Projekte</li> <li>- RETICS (Forschungsnetzwerke)</li> </ul> </li> <li>- Projekt "Spezielle Bedürfnisse der seltenen Krankheiten" (Ministerium für soziale Angelegenheiten)</li> <li>- National Research Rare Diseases Institute (Instituto de Salud Carlos III)</li> <li>- Europäische Projekte</li> <li>- 2004 - fortdauernd</li> <li>- Nationales Zentrum für seltene Krankheiten (Ministerium für soziale Angelegenheiten)</li> <li>- 12 Forschungsnetzwerke (z.B. Fanconi-Anämie)</li> <li>- Es wird über eine neue nationale Strategie für seltene Krankheiten diskutiert</li> <li>- <b>National Research Rare Diseases Institute</b> (Instituto de Salud Carlos III)</li> <li>- <b>Der Vorstand der seltenen Krankheiten (12 Netzwerke)</b></li> <li>- Liste der auf der <b>REpIER Website</b> erhältlichen Arzneimittel für seltene Leiden</li> <li>- Nationales Untersuchungsprogramm der Neugeborenen</li> <li>- Verzeichnis der Diagnosezentren von genetischen und metabolischen Krankheiten (<b>INERGEN Website, REC-GEN</b>)</li> <li>- Öffentliche und private Mittel zur Unterstützung von Patientenorganisationen (<b>FEDER</b>)</li> <li>- Diskussionen über Referenzzentren</li> </ul>
Schweden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kriterien für "selten": 100 / 1 Million (1 / 10.000)</li> <li>- Der Swedish Research Council Medicine unterstützt die Forschung für seltene Krankheiten (1,1 M € / 2005)</li> <li>- <b>National finanzierte Aktionen:</b></li> <li>- Die Swedish Rare Disease Information Database (Swedish National Board of Health and Welfare): Informationen über seltene Krankheiten, Services, etc. (<a href="http://www.sos.se/smkh">www.sos.se/smkh</a>)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The Swedish Information Centre for Rare Diseases Smågruppscentrum, Sahlgrenska academy, Gothenburg University (<a href="mailto:smagrupscentrum@sahlgrenska.gu.se">smagrupscentrum@sahlgrenska.gu.se</a>)</li> <li>- Ågrenska AB (<a href="http://www.agrenska.se">www.agrenska.se</a>): Ågrenskas Newsletter; Bildungsprojekte</li> <li>- <b>Maßnahmen zur Prävention/ frühe Diagnose/ Behandlung seltener Krankheiten:</b></li> <li>- Nationale Untersuchung der Neugeborenen auf PKU, Galaktosämie, kongenitalen Hypothyroidismus, kongenitale adrenogenitale Hyperplasie</li> <li>- Zentren: Referenzzentren sind in einem nationalen Verzeichnis aufgeführt</li> <li>- <b>Nationale Koordination:</b></li> <li>- Arbeitsgruppe für <u>angeborene Stoffwechselstörungen</u> (The Swedish National Association for Paediatricians)</li> <li>- Nordisches Netzwerk für <u>Zystische Fibrose</u></li> <li>- <b>"Sällsynta Diagnoser" (seltene Diagnosen) Schwedische Dachorganisation für seltene Krankheiten</b>, Partner von EURORDIS, erhält Unterstützung vom Swedish Board of Health and Welfare, 110 000€/Jahr (für etwa 40 seltene Krankheiten)</li> <li>- Weitere Patientenorganisationen für seltene Krankheiten</li> </ul>
Vereinigtes Königreich	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine allgemeine Kategorie für "seltene Krankheiten"</li> <li>- Viele regionale Initiativen, keine nationalen Projekte</li> <li>- National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG) Programm für Referenzzentren für sehr seltene Krankheiten:</li> <li>- <b>Definition: Auftreten 1: 50 000 oder seltener</b></li> <li>- Notwendigkeit für Planung auf nationaler Ebene</li> <li>- Services für <b>32</b> sehr seltene Krankheiten oder Behandlungen (z.B. wichtige Organtransplantationen) werden speziell finanziert und überwacht (das System steht seit mehr als 15 Jahren im Einsatz)</li> <li>- Die Services werden entsprechend der Konsultation mit Ärzten, Patientengruppen und den Entwicklungsstandards für Services gestaltet</li> <li>- Sorgfältige Aufmerksamkeit auf fünf grundlegende Punkte bei der Qualitätsüberwachung, inklusive <b>Umfragen zur Patientenzufriedenheit</b> und <b>Aufzeichnen der Zugriffsraten von abgelegenen Gebieten</b></li> </ul>

**Zusammengefasst:**

HANDLUNGEN	BE	DE	DK	EE	ES	FR	IT	NL	SW	UK
Nationale Pläne / Nationale Zentren			2		X	X	X			
Nat. Netzwerke / Nat. Verzeichnisse		X			X	X	X		(X)	
Öffentlich finanzierte Strukturen für seltene Krankheiten (spezifische seltene Krankheiten oder Gruppen)	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Vorstand der seltenen Krankheiten auf Ministeriumsebene						X	X			
Vorstand der Arzneimittel für seltene Leiden			X			X	X	X		

Datenbanken von seltenen Krankheiten				X	X	X	X	X	X	
Datenbanken von Arzneimitteln für seltene Leiden		X			X	X	(X)	X		
Forschung: Spezifische Programme	X	X				X	X	X		
Forschung: Seltene Krankheiten als Priorität				X	X	X			X	
Öffentliche Unterstützung für Patientenorganisationen			X	X	X	X	X	X	X	

### Schlussfolgerungen

- Unterschiedliche Mitgliedstaaten, unterschiedliche Vorgehen:
  - Variabilität bei den Richtlinien
  - Unterschiedliche Beurteilung der nationalen Bedürfnisse
- Viele Länder haben öffentlich finanzierte Strukturen
- Wenige Länder haben nationale Pläne
- Knappe epidemiologische Daten/Informationen auf EU-Ebene
- Bedarf an zielgerichteten Forschungsprogrammen auf EU-Ebene (E-Rare)
- Nationale Richtlinien sollten den Patientenorganisationen entsprechende Aufmerksamkeit schenken

## Flandern

### Initiativen zur Verbesserung der Pflege von seltenen Krankheiten: das flämische Modell



Dr. Annick Vogels, Centre of Human Genetics, Leuven-Belgien

Das Centre of Human Genetics bringt unterschiedliche Hauptaktivitäten zusammen:

- klinische Arbeit (Abteilung klinische Genetik)
- Zusammenarbeit mit Patienten/Pflegeorganisationen
- molekulare Arbeit (Zytogenetiker und Molekulargenetiker)
- wissenschaftliche Forschung
- Unterricht

#### Klinische Aktivitäten



Die Genetic Clinic of Leuven bietet einen **auf mehreren Disziplinen beruhenden Beratungsdienst** mit speziellem Interesse an syndromischen Formen seltener Behinderungen an (z.B. integrierter Service für 60 Personen mit Prader-Willi-Syndrom, mehr als 200 Personen mit 22q11-Deletion-Syndrom). Dieser Service wurde vor 20 Jahren geschaffen.

Diese Genetic Clinic ist ein Treffpunkt für alle, die sich für seltene genetische Krankheiten interessieren. Das Centre for Human Genetics of Leuven dient **als Ort für alle Disziplinen**

mit einem gemeinsamen Interesse an seltenen genetischen Krankheiten und ermöglicht es diesen Beteiligten, **sich zu treffen und zusammen zu arbeiten** und involviert genetische Wissenschaftler, Angestellte des Gesundheitswesens, Molekularwissenschaftler, Psychologen, Krankenpfleger und Sozialarbeiter. Das Centre führt die Menschen zusammen, die sich für die klinischen, ethischen und sozialen Aspekte seltener genetischer Krankheiten interessieren.

#### Forschungsaktivitäten

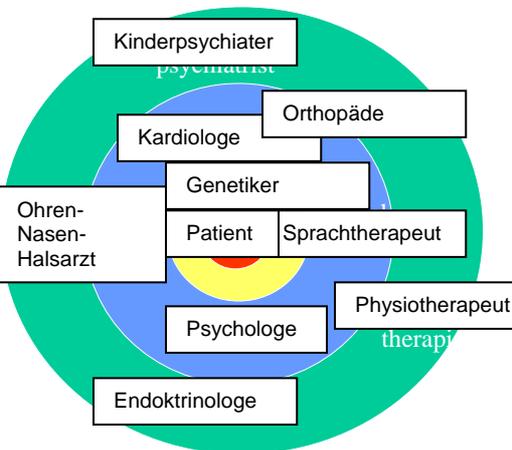
Das Department of Clinical Genetics des Centre for Human Genetics ist eine internationale Autorität bei:

- der **Identifizierung neuer Missbildungssyndrome** (Dysmorphologie)

- der **Identifizierung von Genen**, die bei der Pathogenese kongenitaler Missbildungen, mentaler Verzögerungen (hauptsächlich X-bezogene Formen) und allgemeinen Entwicklungsbehinderungen (hauptsächlich Autismus) beteiligt sind.

### Unterricht / Bildung

Das Zentrum fördert Unterricht und Forschung auf dem Gebiet seltener genetischer Krankheiten durch Schulung der Doktoranden- und Post-Doc-Studenten, genetische Bildung der Angestellten im Gesundheitswesen, Seminare, Treffen, Berichte und Publikationen



### So funktioniert das Zentrum: Das Velo-Cardio-Facial-Syndrom: eine multidisziplinäre Vorgehensweise

Die Vorgehensweise im Zentrum konzentriert sich auf den Patienten selbst: Bei dieser genetischen Krankheit ist der Genetiker der Spezialist, der mit dem Patienten in engem Kontakt steht.

Ein weiterer Kreis von Spezialisten beteiligen sich an der Pflege: Ein Kardiologe, ein Ohren-Nasen-Halsarzt, ein Sprachtherapeut und ein Psychologe. Je nach Bedarf kann auch ein weiterer Kreis von Spezialisten herbeigezogen werden: Ein Orthopäde, ein Kinderpsychiater, ein Physiotherapeut oder ein Endokrinologe.

Ergänzend zur klinischen Pflege bietet das Zentrum auch folgende Dienstleistungen:

- Gruppenunterricht für **Eltern und Pfleger** (Ernährung, körperliche Gesundheit, emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung) und für **Kinder** (Ernährung, Bildung emotionale Probleme)
- Besuch der Schule oder des Instituts
- Zusammenarbeit mit dem Verband der Eltern (alltägliche Probleme, Treffen, Forschung, Informationen)

Dasselbe Vorgehen gilt für einige andere Krankheiten: Fragiles X-Syndrom, Williams-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Neurofibromatosis, myotonische Dystrophie, Smith-Magenis-Syndrom, Turner-Syndrom, Angelman-Syndrom und Rett-Syndrom.

### Schlussfolgerung

Die Integration von Pflege, Forschung und anderen, für Patienten und Pflegepersonal wichtigen Services in derselben Anlange, hat sich als hilfreich erwiesen. Die Interaktion zwischen klinischer Arbeit, molekularer Arbeit, Forschung, Unterricht und Zusammenarbeit mit dem Verband der Eltern ist erfolgreich. Die Patienten sind zufrieden und werden früh diagnostiziert: In den vergangenen zwanzig Jahren wurden in Belgien alle Kinder, außer einem, mit dem Prader-Willi-Syndrom unter 2 Jahren diagnostiziert und ihr Gewicht gut überwacht.

## Dänemark

### Referenzzentren in Dänemark



Torben Grønnebak, President of Rare Disorders; Dänemark

Referenzzentren sind nur ein Teil der allgemeinen Organisation des Gesundheitswesens, aber ein wichtiger. Zusammen mit vielen anderen Institutionen sind sie Teil des Puzzles. Im Jahr 1993 startete der dänische Gesundheitsausschuss einen Bericht, der besagt, wie sich die Pflege seltener Krankheiten am besten organisieren lässt.

Zwischen 1994 und 1996 wurden **11** Arbeitsgruppen ernannt, um Pflegeprogramme auf modernstem Stand für 11 spezifische Krankheiten einzurichten, die als Modelle funktionieren sollten. Von dieser Betrachtung aus wurden Richtlinien auf modernstem Stand abgeleitet:

- Beste Praktiken für Diagnose, Behandlung und Überwachung der Pflege
- Datenerfassung, wissenschaftliches Wissen und Koordination
- Beschreibungen sozialer, psychologischer, bildungs- und berufsbezogener Probleme wurden ebenfalls eingeschlossen

Im Jahr 1997 stellte der Gesundheitsausschuss eine Arbeitsgruppe zusammen mit dem Mandat, Empfehlungen für die zukünftige Organisation von Diagnose und Behandlung seltener Krankheiten abzugeben. Die Arbeitsgruppe bestand aus Angestellten des Gesundheitswesens und Vertretern der Patienten.

#### **Zu diesen Empfehlungen gehörten:**

- die Schaffung zweier Zentren für seltene Krankheiten, eines in Ost- und eines in Westdänemark
- die Entwicklung von hochmodernen Referenzprogrammen für spezifische seltene Krankheiten oder für Klassen seltener Krankheiten
- eine Verteilung der Verantwortung zwischen den Referenzzentren und den regionalen/lokalen Krankenhäusern:
  - Regionale Krankenhäuser
    - Erste Kontaktstelle, vorläufige Diagnose, Überweisung an Referenzzentrum
    - Überwachung des Patienten (besonders bei Kindern) was das Wachstum und den Gesundheitsstatus angeht, inklusive Kontakt mit den lokalen Sozial- und Ausbildungsbehörden
    - Durchführung regelmäßiger Untersuchungen
    - Akute Probleme
    - Kontakt mit dem Hausarzt
  - Referenzzentren
    - Spezielle Diagnose, Behandlung und Überwachung
    - Allgemeine Planung und Überwachung der Patientenbehandlung
    - Koordination der Handlungen, die von den unterschiedlichen Spezialisten des multidisziplinären Teams unternommen werden sowie Koordination zwischen zentraler und regionaler Ebene
    - Beratung inklusive genetischer Beratung
    - Erfassung, Eintragung und Weitergabe von Wissen für die Diagnose und Behandlung
    - Forschung und Entwicklung, Qualitätsentwicklung, Schulung
    - Entwicklungs- oder Referenzprogramme für andere Krankheiten
    - Internationale Zusammenarbeit

Einige dieser Verantwortungen benötigen weitere Abklärungen:

- Wer trägt die Verantwortung für die allgemeine Organisation der Pflege (Diagnose, Behandlung, Inhalt und Planung der Untersuchungen, etc.)?
  - Wer trägt die Verantwortung für die *Koordination* der Pflege?



#### **Die heutige Situation in Dänemark**

Dänemark hat zwei Referenzzentren:

- Das Zentrum für seltene Krankheiten am Universitätskrankenhaus in Aarhus
- Die Klinik für seltene Krankheiten am Universitätskrankenhaus in Kopenhagen

Es gibt noch Probleme zu lösen, da nicht alle Probleme unmittelbar gelöst werden konnten, als die Zentren eingerichtet wurden: Im Jahr 2003 führte Rare Disorders Denmark eine Umfrage unter 900 Personen durch, die an seltenen Krankheiten leiden. Patienten aus 24 Organisationen nahmen daran teil und die Antwortrate lag bei 71 Prozent. Die Umfrage bezog sich auf den Umfang der medizinischen Versorgung, die Personen mit seltenen Krankheiten angeboten wird, und deren allgemeine Zufriedenheit mit dem Behandlungsverlauf.

Die Teilnehmer berichteten positive Ergebnisse: Die Patientenzufriedenheit war höher, wenn die Patienten an einem der beiden Zentren behandelt wurden.

- Individuelle Handlungspläne verbesserten die Patientenzufriedenheit
- Koordination und Kohärenz wurden als extrem wichtig betrachtet
- Die Kohärenz der Organisation der Behandlung erforderte einen persönlichen Koordinator

Es wurden auch weniger positive Ergebnisse gemeldet:

- Die Referenzprogramme beschränken sich immer noch auf 11 Krankheiten
- Es bestehen keine Abkommen zwischen Zentren und lokalen Behörden
- Es wurden keine regionalen Koordinatoren bestimmt
- Nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit seltenen Krankheiten hat einen persönlichen Handlungsplan

## Schlussfolgerungen

- Es dauerte neun Jahre, um einen Bericht zu erfassen
- Der Bericht kann so übernommen werden, wie er ist und mit geringen Änderungen auf andere nationale Situationen übertragen werden, da eine Neufassung noch länger dauern würde!
- Regierungsbehörden haben die Realisierung nicht überprüft
- Das Management der zwei Universitätskrankenhäuser, die die Zentren enthalten, hat den Anliegen des Berichts keine Aufmerksamkeit geschenkt
- Das Personal der Zentren sollte besser geschult sein: Bei der Koordination der Pflege, Planung, und dem Dialog mit lokalen Ärzten sind Verbesserungen notwendig
- Bei der Realisierung wurden Patientenorganisationen keine offizielle Rolle zugewiesen
- Es handelt sich um eine Aufgabe wie die Kindererziehung: Kleine Kinder brauchen ständig Aufmerksamkeit, jeden Tag, jede Minute....

## Frankreich

### Referenzzentren: Eine wichtige Handlung für den französischen nationalen Plan für seltene Krankheiten 2005 - 2008



Dr. Alexandra Fourcade, Department for Health Care Organisation, Gesundheitsministerium

Die Organisation der Pflege für seltene Krankheiten ist einer der 5 nationalen strategischen Pläne, die aus dem Gesetz des öffentlichen Gesundheitswesens gewählt wurden, das im August 2004 angenommen wurde (andere Prioritäten waren Krebs, Sicherheit im Straßenverkehr und Unfallverhütung, Behinderung und Umweltgesundheit). Ziel Nr. 90: "Qualitätssicherung beim Zugriff auf Diagnose, Behandlung und Pflege".

Projektmanagement durch das Gesundheitsministerium, inklusive: Patientenorganisationen, Angestellte des Gesundheitswesens und wissenschaftliche Vertreter, nationale und private Krankenversicherer sowie das Forschungsministerium.

- Ein **Mangel an Wissen und Informationen** der Angestellten des Gesundheitswesens und der Patienten ist für die unpräzisen Diagnosen verantwortlich
- **Keine globale Strategie des Gesundheitswesens** für seltene Krankheiten: Klinische Wege beruhen auf **individueller Wahl**, anstatt auf **organisierten spezialisierten Wegen**.
- **Unterschiede** bei der Rückerstattung, Kompensation und dem **Zugriff auf Medizinprodukte...**
- Fehlende **epidemiologische Überwachung** dieser Krankheiten
- Fortdauerndes Inventar aktueller **Forschungsprojekte** (Scientific Interest Group, Pr A. FISCHER).
- Fehlende Anpassung zwischen **therapeutischen Innovationen** und deren **Finanzierung** (Reform der Krankenhausfinanzierung).

#### Strategie

- Organisation des Gesundheitswesens (Pr. L.GUILLEVIN, Hôpital Cochin, - Cochin Hospital, Paris)
- Informationen, Bildung (Dr S.AYME, ORPHANET)
- Forschung (Pr. A. FISCHER, GIS - Institut des maladies rares – Institut für seltene Krankheiten)
- Epidemiologische Überwachung (Dr. J. BLOCH, INVS)
- Untersuchungsstrategien (Pr. D. SICARD, National Committee on Ethics)
- Soziale und psychologische Unterstützung und Zugriff auf Medizinprodukte (Alliance Maladies Rares, Eurordis)

#### 10 Achsen

- Verbesserung des Wissens über die Epidemiologie seltener Krankheiten

- Bestätigung der Spezifität seltener Krankheiten (Registrierung auf der Liste langanhaltender Krankheiten)
- Verbesserung der Informationen für Patienten, Angestellte des Gesundheitswesens und die Öffentlichkeit
- Verbesserung der Schulung der Angestellten des Gesundheitswesens
- Organisation des Screenings und Zugriffs auf Diagnostiktests
- Verbesserung des Zugriffs auf Systeme des Gesundheitswesens und gute Pflege
- Aufrechterhaltung der Bemühungen zur Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden
- Berücksichtigung spezieller Patientenbedürfnisse in Form von Reformen für Behinderte
- Verbesserung von Forschung und Innovation
- Verbesserung der Entwicklung auf nationalen und europäischen Partnerschaften

#### Finanzierung

<b>Priority 1</b> <b>Increase knowledge of the epidemiology of rare diseases</b>	<b>2 million €</b>
<b>Priority 2</b> <b>Acknowledge the specificity of rare diseases (registration on the list of chronologic long term disorders)</b>	
<b>Priority 3</b> <b>Develop information for patients, health professionals and the general public concerning rare diseases</b>	<b>3.2 million €</b>
<b>Priority 4</b> <b>Train health care professionals to better indentify them</b>	<b>0.4 million €</b>
<b>Priority 5</b> <b>Organise screening and access to diagnostic tests</b>	<b>20 million €</b>
<b>Priority 6</b> <b>Improve access to the health care system and to quality health care</b>	<b>30 million €</b>
<b>Priority 7</b> <b>Keep up with Orphan Medicinal Product (OMP) development efforts</b>	<b>22.5 million €</b>
<b>Priority 8</b> <b>Respond to the specific needs of rare diseases patients</b>	<b>0.6 million €</b>
<b>Priority 9</b> <b>Promote the advancement of research and innovation</b>	<b>20 million €</b>
<b>Priority 10</b> <b>Develop national and European partnerships</b>	<b>0.16 million €</b>
<b>TOTAL</b>	<b>98.86 million €</b>

Referenzzentren

- Das Gesundheitswesen um einige wenige "**Referenzzentren**" herum organisieren:
  - ♦ **Führende Zentren**, die mit anderen Pflegeorganisationen vernetzt sind, inklusive gesundheitliche und soziale Unterstützung
  - ♦ **Führende Zentren für wissenschaftliche Expertise** (klinische Forschung, Evidenzbasierte Medizin)
    - **18 Gruppen seltener Krankheiten**, die von einem Expertenkomitee gewählt wurden
    - **90 bis 100 Referenzzentren**, nach Abschluss des Plans.
    - **Expertenzentren für eine oder eine Gruppe seltener Krankheiten**
    - **Subnationale, nationale oder europäische Ebene.**

#### Aufträge

- **Zweitmeinung** zur Erstellung oder Bestätigung der Diagnose
- Produktion und Verbreitung **klinischer und organisatorischer Richtlinien**
- **Informierung und Schulung** von Angestellten des Gesundheitswesens, Patienten und deren Familien
- **Überwachung von Forschung und Epidemiologie**
- **Koordination** gesundheitlicher und sozialer Netzwerke.

#### Beurteilungskriterien

- **Aktivität** (Anzahl Patienten)
- **Organisation des medizinischen Managements**
  - ❖ **Multidisziplin**, Expertise
  - ❖ **Verschreibungen** und Nachsorge der **teuren Arzneimittel für seltene Leiden**
  - ❖ **Technologische Plattform** (hochspezialisierte biologische Tests, Molekularbiologie)
  - ❖ **Koordinierung des Netzwerks**
  - ❖ **Informationen/Schulung** (Patienten, Angestellte des Gesundheitswesens, Netzwerke)
- **Forschung:**
  - ❖ Publikationen
  - ❖ Finanzierte klinische und Forschungsprojekte
    - **Erstellung von Richtlinien für gute Praktiken**
    - **Epidemiologische Überwachung, Entwicklung relevanter Gesundheitsindikatoren**

Ausgewählte Zentren: Keine geographischen Kriterien

- Ausgewählte **seltene Krankheiten**
  - ♦ Eine sehr seltene Krankheit: Ondine-Syndrom (1 national anerkanntes Referenzzentrum)
  - ♦ oder neuromuskuläre Erkrankungen: 2 Zentren wurden 2004 anerkannt. Bis zum Ende des Plans sollten weitere 10 anerkannt werden.

Abb. x: Zentren zum Management seltener Krankheiten, innerhalb Universitätskrankenhäuser



### Schlussfolgerungen Zentren für seltene Krankheiten:

- ♦ eine Möglichkeit, um einen **klinischen Weg** für Patienten und deren Familien einzuschlagen
- ♦ ein Ort für die **Definition und Verfassung klinischer und organisatorischer Richtlinien**,
- ♦ ein Ort für die **erste Verschreibung** von Arzneimitteln für seltene Leiden
- ♦ ein **Netzwerk von Experten in seltenen Krankheiten**, das die nationalen Krankenversicherungen in Frankreich berät

**Referenzzentrum**  
Hereditäres  
Angioödem

## Bulgarien

### Die Wichtigkeit von Referenzzentren als Förderer des Bewusstseins seltener Krankheiten in Europa

Schaubild 1, Dr. Rumen Stefanov, MD, PhD, Information Centre for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICRDOD), Bulgarien.

Die Anzahl spezialisierter Zentren für seltene Krankheiten in Europa ist sehr beschränkt, doch sind deren Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit enorm:

1. Sie liefern Patienten, Verwandten und Ärzten aktuelle Informationen über die Krankheit von höchster Qualität.
2. Sie entwickeln Datenbanken von Krankenhauseinrichtungen, genetischen und klinischen Labors und prominenten medizinischen Begriffen.
3. Sie liefern Informationen über die Epidemiologie seltener Krankheiten.
4. Sie dienen als Brücke zwischen den Patienten und dem öffentlichen Gesundheitswesen, indem sie sich für das Recht auf Pflege von hoher Qualität einsetzen.

Das Information Centre for Rare Diseases and Orphan Drugs in Bulgarien wurde im Oktober 2004 gegründet. Es ist das erste in Osteuropa, wird auf Bulgarisch und Englisch geführt und liefert Patienten, Verwandten und Angestellten des Gesundheitswesens kostenlos Informationen. Das ICRDOD erstellt Datenbanken für Ärzte, Vereine, klinische Zentren und Teams, für Patienten mit seltenen Krankheiten und fördert dadurch den Kontakt, um Selbsthilfegruppen zu gründen, setzt sich ein für eine entsprechende nationale Gesundheitspolitik für seltene Krankheiten und für eine nationale und internationale Zusammenarbeit und Netzwerke.

Eine Expertengruppe reichte beim bulgarischen Gesundheitsministerium einen offiziellen Antrag ein für die Gründung eines nationalen Programms für seltene Krankheiten und Arzneimittel für seltene Leiden.

Zusammen mit der Foundation for Prevention and Treatment of Fatal Angioedematous Disease (Ungarn), wurde der erste Workshop über das Ererbte Angioödem (HAE) in Bulgarien organisiert. Als Folge davon wurde ein HAE Zentrum eröffnet, Immuntests gespendet und mehrere Ärzte ausgebildet, um die Qualität der Gesundheitsversorgung zu verbessern.

Die erste osteuropäische Konferenz zu seltenen Krankheiten und zu Arzneimitteln für seltene Leiden fand am 27. Mai 2005 in Plovdiv statt, um das Bewusstsein der Regierung und der Öffentlichkeit in Osteuropa für seltene Krankheiten und für Arzneimitteln für seltene Leiden zu fördern.

14 Redner, 132 Anmeldungen, 97 Besucher (Vertreter aus der Wissenschaft (73%), Regierung (14%), Patientenverbänden (85) und der Industrie (5%)) nahmen an der Konferenz teil. Die Union of Bulgarian Philatelists gab eine Jubiläumsausgabe des ersten Tages und eine spezielle Briefmarke heraus.

Solche Ereignisse sind wichtig, um das Bewusstsein für seltene Krankheiten zu verbreiten. Diese Konferenz hatte große Auswirkungen auf die Öffentlichkeit.

Als abschließende Bemerkung sollte in jedem Mitgliedstaat die Gründung von Zentren für seltene Krankheiten unterstützt werden, da die einzelnen Mitgliedstaaten sehr unterschiedlich sind (in Bezug auf das Gesundheitssystem, Sprache, Ökonomie und Traditionen) und sich ein einheitliches Vorgehen auf europäischer Ebene als schwierig erweist.

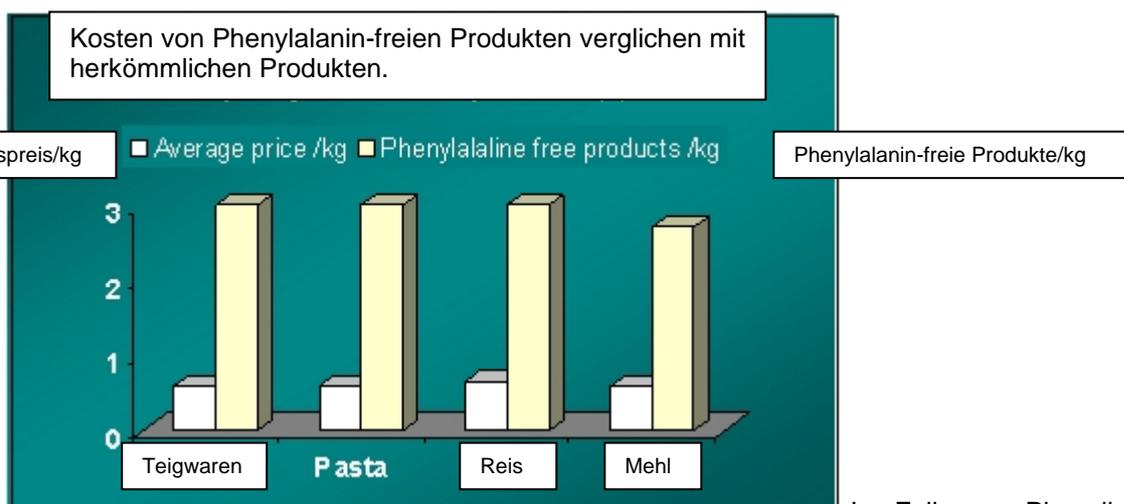
## Spanien

Organisation des Gesundheitswesens: Regionalisierungen können sich für Patienten als nachteilig erweisen.

Schaubild 57, Cristina Salinas, Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

Die Autoren untersuchten die Konsequenzen von Regionalisierungen in Bezug auf den Zugang zu Pflege.

Die Spanische Verfassung von 1978 erklärt im Artikel 2 die Anerkennung der Autonomie der Regionen. Artikel 148 listet die Kompetenzen auf, die die autonomen Gemeinden ausführen müssen, worunter auch das Gesundheitswesen fällt. Artikel 149, Paragraph 16 definiert die exklusiven Kompetenzen des Staates in Bezug auf das Gesundheitswesen: "Ausländisches Gesundheitswesen, grundlegende und allgemeine Koordination des Gesundheitswesens; Gesetzgebung über pharmazeutische Produkte."



Im Falle von Phenylketonurie als Beispiel für die Regionalisierung des Gesundheitswesens ist ein früher Nachweis in Neugeborenen wichtig, um weitere Komplikationen wie schwere mentale Verzögerungen und Gehirnschädigungen, mentale Krankheiten, Anfälle und Zittern und kognitive Probleme zu verhindern. Als sekundäre Prävention kann eine spezifische Diät mit einer Proteinrestriktion ab dem ersten Lebensjahr verordnet werden (Patienten erfordern Phenylalanin-freie Produkte).

Bei dieser angepassten Diät handelt es sich nicht um ein pharmazeutisches Produkt, weshalb sie nicht unter die Kompetenz des Staates fällt. Dennoch sind Phenylalanin-freie Produkte sehr viel teurer als herkömmliche Produkte (siehe Abb. x). Produkte, die speziell mit einem geringeren Phenylalanin-Gehalt hergestellt werden, sind mit zusätzlichen Kosten verbunden und haben ökonomische Auswirkungen für die betroffenen Familien. Erhältlichkeit und Zugriff (Rückerstattung) sind je nach Region unterschiedlich.

Abb. x: Kosten von vier Phenylalanin-freien Produkten verglichen mit herkömmlichen Produkten. Die unterschiedlichen Regionen in Spanien haben unterschiedliche Verteilungsmuster für solche Produkte: Genossenschaftsähnliche Apotheke, teilweise Rückerstattung oder nicht... Selbst wenn die Produkte zum Selbstkostenpreis erhältlich sind, sind sie immer noch teurer als herkömmliche Produkte.

## Luxemburg

### Organisation therapeutischer Interventionen in der Vorschule und der Schule in Luxemburg



**Liz Gondoin-Goedert**, Präsident der "Association Luxembourgeoise pour les personnes Atteintes de maladies Neuromusculaires et de maladies rares" ALAN asbl

Liz Gondoin-Goedert erklärte, wie die soziale Betreuung von Kindern mit einer seltenen Krankheit in Luxemburg organisiert ist. Nachdem die Probleme eines Kindes im Krankenhaus beurteilt wurden, kontaktieren dessen Eltern eine Selbsthilfegruppe oder einen Sozialarbeiter, die/der sie über ihre Rechte informiert.

Zu diesen Rechten gehören eine Verdopplung des Steuerfreibetrags für Familien (finanzielle Kompensation), in einigen Fällen können die Eltern mehr Freitage beantragen oder haben die Möglichkeit einer Steuersenkung.

#### Frühe medizinische Intervention für Kinder in Luxemburg

Kinder können einige Tage im Krankenhaus bleiben, wo eine frühe Intervention beginnen kann. Wenn das Kind nach Hause kommt, übernimmt ein Team einer medizinischen Organisation (Krankenhaus, Rehabilitationszentrum oder Verband für frühe Interventionen) die Verantwortung für das Kind.

Im Alter von 4 Jahren wird das Kind in eine Ausbildungsinstitution eingetragen.

Bei der frühen Therapie handelt es sich um eine Methode einer systematischen Lehrzeit, bei der die Entwicklung unterschiedlicher Funktionen wie Mobilität, Wahrnehmung und Kommunikation durch Sprache und Denken schrittweise entsprechend des Therapieprogramms erlernt und trainiert wird.

Für diese Kinder stehen viele Services zur Auswahl: Es stehen mehrere Services zur Auswahl für Kinder mit speziellen Bedürfnissen im frühen Kindesalter. Es gibt Services für funktionelle oder pädagogische Therapie.

- Der Service for Preschool Therapy and Help for Children
- Der Service for Ortho-pedagogic Preschool Intervention (SIPO)
- Study and Help Group for Child Development (GEADE)
- Service for Preschool Education of the Speech Therapy Centre
- Ambulant Services for Early Therapeutic Intervention at school (SREA)

Wichtig ist, dass diesen Kindern schon früh Therapien vorgeschlagen werden.

Der **Service der Therapie im Vorschulalter** involviert verschiedene Spezialisten (Ärzte und paramedizinisches Personal: Kinderärzte, Physiotherapeuten, Sprachtherapeuten, Ergotherapeuten, Pädagogen und Psychologen), die für Babies und Kinder im Alter von 0-4 Jahren verantwortlich sind, die eines oder mehrere der folgenden Probleme haben:

- Motorische Schwierigkeiten
- Sensorische Schwierigkeiten
- Verhaltensschwierigkeiten
- Entwicklungsschwierigkeiten
- Kommunikations- und Sprachprobleme
- Schluckprobleme

Ziel des **ortho-pädagogischen Interventionservices im Vorschulalter**, der 1980 gegründet wurde, ist es, Babies und Kleinkindern mit motorischen Störungen oder Behinderungen eine pädagogische Stimulierung innerhalb der Familie anzubieten. Die frühe Intervention richtet sich an Kinder (0-4 Jahre), die in einem oder mehreren Bereichen (Bewegungsvermögen, Verhalten, Sprache, Wahrnehmung) Entwicklungsbehinderungen oder Mängel aufweisen.

Ein anderer Service ist die **Studien- und Hilfsgruppe für die Kinderentwicklung**. Ziel dieses Services ist es, Entwicklungsprobleme in Bezug auf das soziale und Familienumfeld so früh als möglich (zwischen 0 und 4 Jahren) zu verringern und zu verbessern: Informationen - die Services beantworten alle Fragen in Bezug auf die Probleme eines Kleinkindes und es werden Spielgruppen mit ausbildungsfördernden Aktivitäten angeboten.

Der **Service für Ausbildung im Vorschulalter des Sprachtherapiezentrums** richtet sich an Kinder im Alter von 2-4 Jahren und konzentriert sich auf Sprach- und Hörprobleme.

Die **Ambulanten Services der frühen therapeutischen Intervention in der Schule (SREA)** arbeiten mit unterschiedlichen Services früher Interventionen zusammen. Der ambulante Service beginnt, wenn das Kind die Schule beginnt. Dieser Service bestimmt, ob das Kind das Potential hat, einem normalen Schulprogramm zu folgen.

Mit diesem Service kann ein Kind 3-12 Stunden Unterricht erhalten.

- bildungserzieherische Unterstützung
- pädagogische Unterstützung
- Unterricht zur Förderung der Integration des Kindes in die Schule

Ziel dieses Services ist es, den Kindern zu helfen, eine normale Schule zu besuchen (von der Vorschule bis zur Universität).

Kinder, die paramedizinische Hilfe benötigen, um die Blase zu leeren oder um Schlauchleitungen zu reinigen, etc., können in den Pausen entsprechende Unterstützung bekommen.

Physiotherapeuten bieten ihre Dienste für Kinder in der Schule an, brauchen aber eine Erlaubnis für die Intervention vom Lehrer, Vorsteher oder dem Bürgermeister des Dorfs oder der Stadt.

Physiotherapeuten können ihre Dienste auch in Kinderkrippen anbieten, falls folgende Interventionen notwendig sind: Atemtherapie, Therapie für Kinder mit Plexus Facialis sowie Therapie für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen.

### **Finanzielle Aspekte**

Im Allgemeinen haben diese Verbände mit dem Staat Luxemburg einen Vertrag unterzeichnet, so dass laut dieses Vertrags die Kosten für die meisten angebotenen Services übernommen werden.

### **Spezielle Geräte und medizinische Ausrüstung**

In zahlreichen Fällen wird Patienten eine riesige Auswahl an speziellen medizinischen Geräten angeboten (die Nachbarländer bieten eine große Auswahl an). Auch die Ärzte kennen nicht immer die gesamte Auswahl davon.

Wenn das neue Gerät ausgewählt ist, sehen sich die Patienten den Schwierigkeiten der Finanzierung gegenübergestellt, wenn die Kosten des Geräts nicht von der Versicherung übernommen werden.

Selbst wenn Versicherungen sehr offen sind und gerne neue Erfindungen und Techniken anbieten, die sich für die Patienten als hilfreich erwiesen haben, dauert es sehr lange, bis die administrativen Verfahren abgeschlossen sind und das Gerät im offiziellen Katalog der rückerstattungspflichtigen Geräte erscheint.

Die Rolle einer Patientenorganisation ist hier wichtig, da die Organisation der Familie mit der zu bewältigenden Administration behilflich ist, um das erforderliche medizinische Gerät zu erhalten, und dann, um dieses rückerstattet zu bekommen.

### **Schlussfolgerungen**

Allgemein wünschen wir uns, dass sich alle anderen Services zusammenschließen würden, um Behandlungsinterventionen während der Mittagspause oder dem Sportunterricht zu fördern.

Es ist sehr wichtig, dass wir diesen Kindern helfen, ein normales Sozialleben zu entwickeln und dass sie wie andere Kinder an Freizeitaktivitäten teilnehmen können.

Wir wünschen uns, dass mehr, wenn nicht alle Schulen, an diesem Programm teilnehmen.

## **Region Veneto**

### **Das italienische Gesetz 279/2001**

Schaubild 116, Paola Facchin, Epidemiology and Community Medicine Unit, Department of Paediatrics, University of Padua

Das italienische Gesetz 279/2001 schuf eine spezielle Ordnung von Sozialleistungen für Patienten, die an seltenen Krankheiten leiden. Gemäß dieser Bestimmung liegt die Verantwortung bei den Regionen, anhand der bestehenden Strukturen und der sich erwiesenen hervorragenden Leistung in Bezug auf Pflege und Forschung ein Netz von Krankenhäusern für Patienten mit seltenen Krankheiten zu schaffen.



Seit 2000 verfügt die Region Veneto, im Nordosten Italiens mit 4,5 Millionen Einwohnern, über ein gebietsbezogenes Überwachungssystem für seltene Krankheiten. Dieses System liefert:

- Spezifische Behandlungen und Pflege für Patienten mit seltenen Krankheiten anhand eines Netzes von Gesundheitsdiensten, von denen jeder für eine bestimmte Gruppe seltener Krankheiten spezifisch ist
- Kostenlose Diagnosegeräte, Arzneimittel für seltene Leiden und andere pharmazeutische Produkte
- Ein Informationssystem, das Krankenhäuser, lokale Gesundheitsdistrikte, Apotheken, 3500 Allgemeinmediziner und Kinderärzte mit einem online Krankenbericht des Patienten verbindet
- Services, die direkt zu Hause beim Patienten angeboten werden
- Epidemiologische Daten, die Entscheidungsträger bei der Planung des Gesundheitswesens und des Beurteilungsverfahrens unterstützen.

### Das System

#### Technisches Bezugssystem

Die ausgewählten Zentren für seltene Krankheiten, die sich in Universitäts- und regionalen Krankenhäusern befinden, werden mit einem Intranet mit 55 lokalen Gesundheitsdistrikten, pharmazeutischen Services, und 3500 Allgemeinmedizinern verbunden und diese bestücken eine einzigartige zentrale Oracle-Datenbank durch eine 3-Level-Architektur mit einer Web-Browser Java-Applikation.

#### Inhalt, Fluss und Management der Informationen

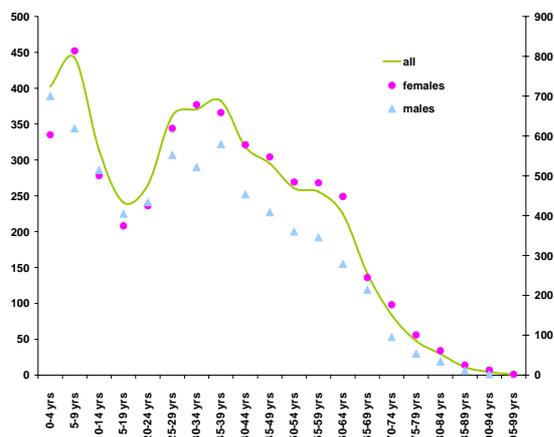
Alle erfassten Daten richten sich auf die Patienten. Jeder neu identifizierte Patient wird anhand der Diagnose und der Meldung seiner/ihrer Krankheit im System eingetragen. Das ist der Beginn seines/ihrer Krankenberichts. Informationen zum klinischen und pflegerischen Plan, wie sie vom Zentrum für hervorragende Leistung definiert werden sowie alle anderen klinischen Daten, stehen den Gesundheitsdistrikten, Allgemeinpraktikern und den Patienten durch einen spezifischen individuellen Tastencode unmittelbar in Echtzeit zur Verfügung. Medikamente und verschreibungspflichtige Diätprodukte werden an den Patienten nach Hause verschickt. Alle gesammelten Informationen werden aufgelistet und verbessern die Kenntnisse über den natürlichen Verlauf der seltenen Krankheiten.

### Aktivitäten

Von 2000 bis zum Oktober 2004:

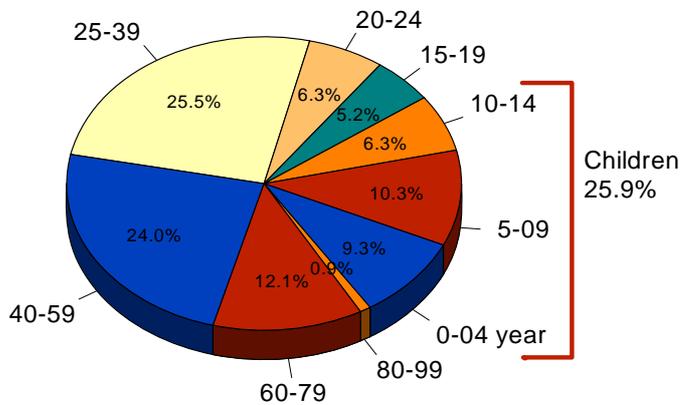
- 4,5 Millionen Einwohner überwacht
- 8961 Patienten eingetragen
- 8012 Krankenberichte und Behandlungspläne online einsehbar
- 4234 Verschreibungen für Medikamente/Diätprodukte

Abb. 1. Verzeichnis der seltenen Krankheiten in der Region Veneto: Altersverteilung (alle gemeldeten Patienten – grüne Linie; Männer – blaue Dreiecke; Frauen – rosafarbene Kreise)



Die Altersverteilung der 8691 gemeldeten Patienten, wie in Abb. 1 gezeigt, umfasste Patienten im Alter von wenigen Tagen bis zu 96 Jahren und wies zwei Scheitelpunkte auf: von 5 bis 9 Jahre (10% der gemeldeten Patienten) und von 25-39 Jahre (25%). Das durchschnittliche Alter bei der Meldung beträgt 33 Jahre. Im Verzeichnis machen pädiatrische Patienten (0-18 Jahre) 30,2% aller Patienten mit seltenen Krankheiten aus.

Altersverteilung – 9000 Patienten mit seltenen Leiden



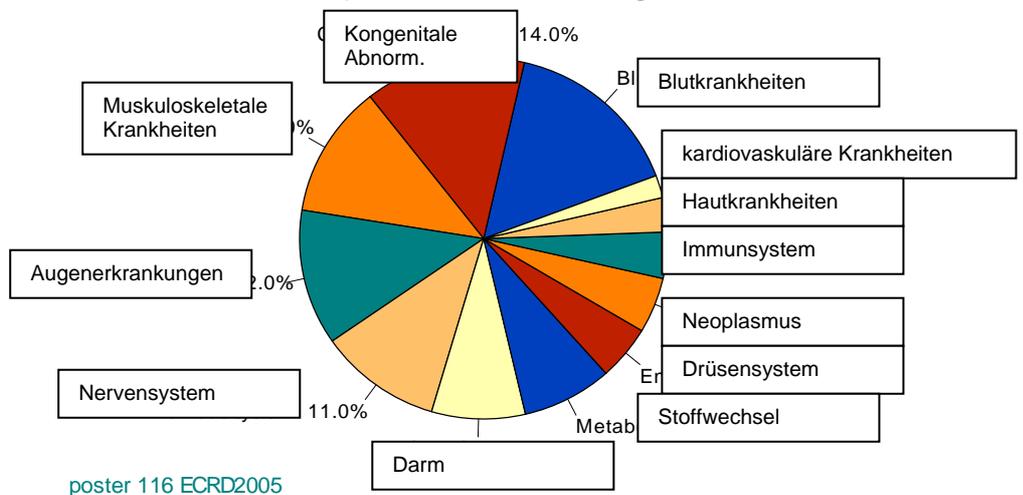
Die Altersverteilung ist in Abb. x gezeigt. Im Verzeichnis machen die pädiatrischen Patienten 24,9% aller Patienten mit seltenen Krankheiten aus. Die jungen Erwachsenen (15-39 Jahre) machen 37% der Fälle aus.



Seit Oktober 2004 bis jetzt, mit der Schaffung der Wide Area (WA), die den seltenen Krankheiten gewidmet ist (unter Einschließung der Regionen Friaul-Julisch Venetien und Trient-Südtirol (Provinzen Trento und Bolzano)):

- 7 Millionen Einwohner überwacht
- 14.141 Patienten eingetragen

Verteilung der Krankheiten  
9000 Patienten mit seltenen Leiden  
9000 rare disease patients - veneto region 2001-2004



poster 116 ECRD2005

## Patienten-Netzwerke

## Leben mit einer seltenen Krankheit: Die Rolle der Patientenvereinigungen

AMSN (Association des Malades atteints du Syndrome Néphrotique)

Schaubild 8, Philippe Juvin, Nicole Lhermitte, Gérald Genthon-Troncy

Das **Idiopathische Nephrotische Syndrom (NS)** kennzeichnet sich durch eine massive Proteinurie. Die Prävalenz beläuft sich auf etwa 16/100 000 bei Kindern und etwas weniger bei Erwachsenen. Die Ursachen des idiopathischen nephrotischen Syndroms sind noch unbekannt, doch weist vieles darauf hin, dass es sich um eine Störung der T-Zellen handelt, welche zu einer glomerulärer

Podozytdysfunktion führt. Genetische Studien bei Kindern mit angeborenem NS haben es ermöglicht, Mutationen in Genen zu identifizieren, welche wichtige Podozyproteine kodieren.

### Behandlungsmethode

Um die schweren Folgen einer Proteinurie zu verhindern, werden bei der Behandlung des NS unter anderem Corticosteroide, Levamisole, Cyclophosphamide, Mofetil und Cyclosporine verwendet. Die Reaktion auf Corticosteroide hängt vom histologischen Typ des Nephrotischen Syndroms ab. Diese Medikation kann schwere Nebenwirkungen verursachen: Eine hohe Dosierung von Corticosteroide kann zum Beispiel zu Fettleibigkeit führen; geistige Behinderung und steigende Anfälligkeit für Infektionen, Hochdruck, Osteoporose, Katarakt und Diabetes Mellitus gehören ebenfalls zu möglichen Komplikationen.

### Die Zielsetzung der AMSN

Die Vereinigung wurde im Januar 2003 mit folgendem Ziel gegründet:

- Den NS Patienten aus ihrer Isoliertheit zu verhelfen und miteinander in Kontakt zu bringen.
- Den Dialog und Informationsaustausch über Unannehmlichkeiten und Nebenwirkungen der Behandlung zu ermöglichen
- Zusammen für eine bessere medizinische Versorgung und Forschungsunterstützung zu kämpfen.

### Die AMSN-Projekte

- Verfassen eines Informationsblatt zuhanden der Nephrologie-Abteilungen.
- Ein praktisches Handbuch für die Familien.
- NS-Forschungseinrichtungen (Forschungsgelder, Förderungspreise).
- Maßnahmen in Zusammenarbeit mit den Behörden und Labors mit dem Ziel, dass die NS Medikation anerkannt wird und die Arzneimittel rückerstattet werden (z.B. Wachstumshormon bei durch Einnahme von Corticosteroide bedingten Wachstumsstörungen).
- Gemeinsam wachsam: Wenig rentable Produkte wie Levamisole dürfen nicht aufgegeben werden.
- Ein jährliches Informationsmeeting zwischen Familien, Ärzten und Forschern.

## Schulung und Information

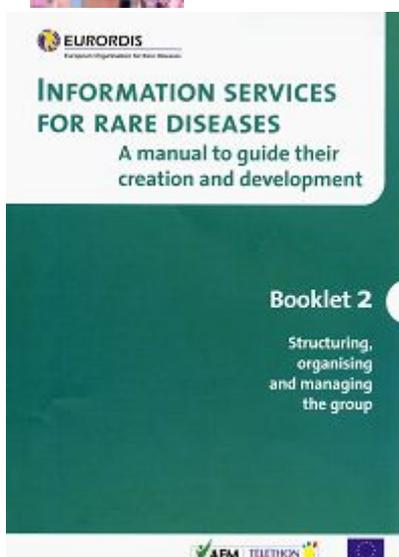
### Beste praktische Richtlinien für Versorgung und Management: Helplines und schriftliches Informationsmaterial



**Lesley Greene**, Climb, Nationales Informations- und Beratungszentrum für Stoffwechselkrankheiten

Wenn Eltern oder Patienten die schmerzliche Erfahrung einer seltenen Krankheit machen, gibt es ein paar Punkte, über die sie unverzüglich informiert werden wollen:

- Verlässlichkeit der Diagnose
- Wird die Krankheit zurzeit erforscht?
- Wo findet man Spezialisten oder spezialisierte Zentren/Referenzzentren?
- Welche Behandlungsalternativen sind vorhanden?
- Wie sehen die Zukunftsaussichten aus?



Wer braucht diese Informationen?

Jeder Patient und jeder Elternteil ist anders: Andere Krankheit, andere Kultur, andere Sprache, anderer Ort, etc.

Um den Bedarf der Patienten an Informationen zu erfassen, hat Eurordis im 2003 mit der Unterstützung des Programms für Seltene Krankheiten der Direktion C „Öffentliche Gesundheit und Risikobewertung“ und der AFM (Association Française Contre les Myopathies - Französische Vereinigung gegen Myopathien) das PARD3 Projekt gestartet.

**Programme und Maßnahmen für seltene Krankheiten (PARD 3):**

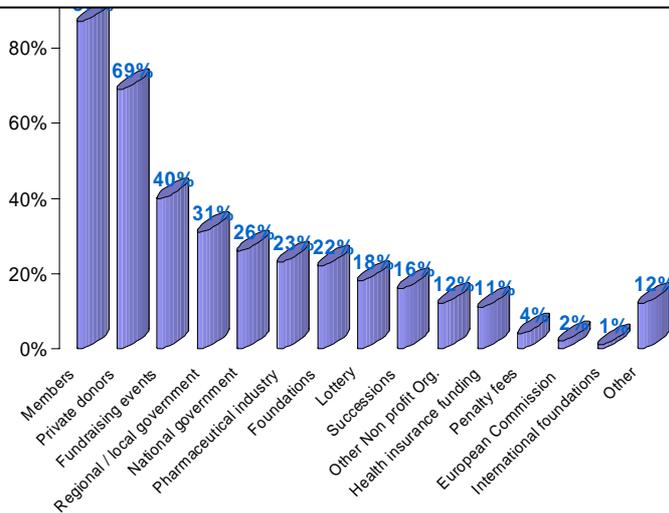
- Eine qualitative Studie, bei der 31 Vereinigungen befragt wurden
- Eine quantitative Studie. 372 Fragebögen aus 18 Ländern wurden ausgewertet: Übersicht über die Bedürfnisse, Informationsquellen, Werkzeuge, Dienstleistungen und Erwartungen.

**Lösung Eins:** Ein Handbuch und Richtlinien (s. Abb. x)

Eines der Hauptziele war es, die notwendige Informationsbasis für die Helplines zusammenzutragen. Dafür standen zwei Hauptquellen zur Verfügung: Ein Facharzt und medizinische Berater. Die Netzwerke für seltene Krankheiten kamen gleich danach (s. Abb. x). Webseiten wurden erst an vierter Stelle genannt. Der „Hausarzt“ und öffentliche Organisationen konnten nur spärlich über seltene Krankheiten Auskunft geben: Dies zeigt wie groß der Mangel an Informationen im Bereich von seltenen Krankheiten ist.

Die Studie untersuchte ebenfalls die Herkunft der Gelder zur Finanzierung der verschiedenen Dienststellen: Die Organisationen wurden hauptsächlich von den Mitgliedern oder privaten Geldgebern unterstützt, gefolgt von karitativen Veranstaltungen. Private und öffentliche Verwaltungen stellen eine

**Finanzquellen: Prozentsatz der von den Organisationen genannten Quellen**



zweitrangige Finanzierungsquelle dar. In den Ländern mit regionalen Regierungen (Spanien, Italien) erwartet man, dass die Region Subventionen zuteilt. In Westeuropa, wo die Unterstützung der Forschung durch Konzerne groß ist, bietet der Industriesektor eine finanzielle Unterstützung an. Regierungsorganisation und Europäische Institutionen stehen weit unten auf der Liste. Mangel an Geldern bedeutet, dass jede Dienststelle früher oder später Überlebensschwierigkeiten antrifft und die effiziente Weiterführung ihrer Arbeit in Frage gestellt wird. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Studie bestand darin herauszufinden, wie qualitative hochgestellte Helplines erstellt und überwacht wurden.

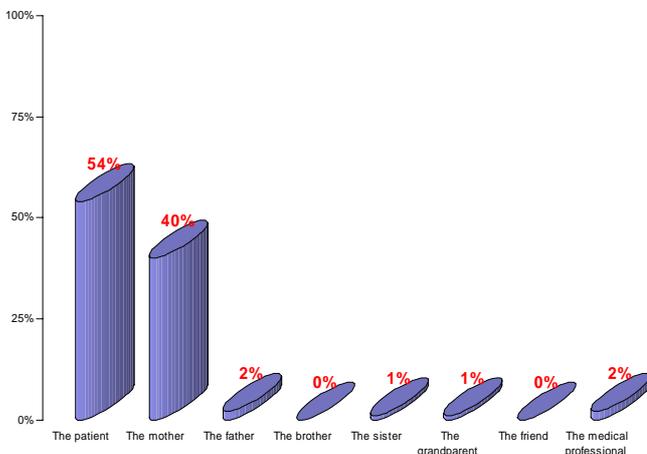
63% der Helplines wurden von ehrenamtlichen Mitarbeitern betrieben, und bei 81% der Helplines wurde die Dienstleistung auf vertraulicher Basis durchgeführt. Bei 86% der Helplines versuchten die Mitarbeiter mit den Anrufern in Kontakt zu bleiben um eine vertrauliche Beziehung aufzubauen.

### Wer holte diese Auskünfte ein?

Die Patienten selbst suchen aktiv nach Informationen: Sie machen 54% der Fragenden aus, obschon seltene Krankheiten oft stark behindernd sind. Zwischen den Müttern und den Vätern von Patienten gibt es einen großen Unterschied: Die Mütter übernehmen die Rolle des Pflegers, die Väter kümmern sich darum, das Einkommen der Familie zu sichern. Manchmal neigen die Väter auch dazu, die Krankheit zu verdrängen.

### Inwiefern sind Helplines zugänglich?

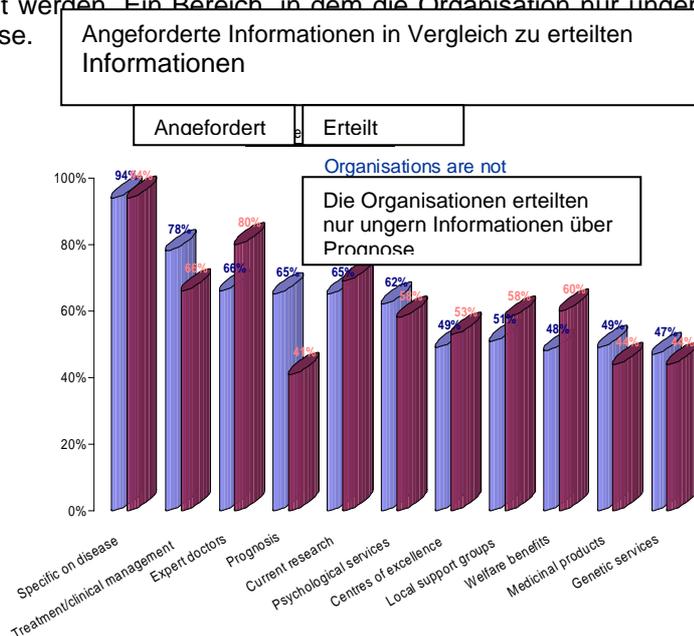
Die Helplines, welche von freiwilligen Personen von zu Hause aus geführt werden, sind 24



Stunden am Tag zu erreichen. Sobald das Personal bezahlt wird, sind die Helplines nur noch während der Büroöffnungszeiten zu erreichen (sehr wahrscheinlich weil dann die e-force mit Webseite usw. angeboten wird).

### Inwiefern werden die Bedürfnisse der Anrufer abgedeckt?

Im Großen und Ganzen konnten die Bedürfnisse der Anrufer abgedeckt und deren Fragen beantwortet werden. Ein Bereich, in dem die Organisation nur ungenutzte Informationen preisgab, war die Prognose.



### Welche sind die Auswirkungen des Mangels an Information?

Einige negative Auswirkungen des Mangels an Information sind in folgender Liste aufgeführt:

Auswirkung	Von % der Befragten angegeben
Isolierung/unangebrachte Pflege	63%
Fehlentscheidungen	59%
Frustration	58%
Hilflosigkeit	49%
Angst	48%
Unzureichende finanzielle Unterstützung	36%
Wut	32%

### Schlussfolgerungen

Helplines und schriftliches Informationsmaterial sind die wichtigsten Datenquellen, welche von Patientenorganisation zur Verfügung gestellt werden. Diese werden hauptsächlich von den Patienten selbst oder deren Mütter benutzt.

**Qualität der Helplines:** Um diese zu sichern, müssen folgende Punkte beachtet werden:

- Die ehrenamtlichen und bezahlten Mitarbeiter müssen ausgebildet werden, die Auskunftsgabe muss überprüft und kontrolliert werden
- Helplines müssen ein gemeinsames Arbeits-Werkzeug entwickeln
- Die „alteingesessenen“ Dienste können den neu gegründeten zu Rate kommen
- Die nationalen Regierungen und die EG müssen diese Dienstleistungen mitfinanzieren, um deren Kontinuität und Langlebigkeit zu garantieren

Um den **Zugang zu den Helplines zu sichern:**

- Müssen die Patientengruppen, als Hauptinformationsquelle, ihre Netzwerke ausbauen
- Interessierte Fachleute brauchen eine zentrale Stelle, wo sie verlässliche Informationen erhalten können
- Die Informationsblätter müssen einheitlich gestaltet werden, hochqualitative Auskünfte geben und in einer verständlichen Sprache verfasst werden (Landessprache, ans Bildungsniveau der Zielgruppe angepasste Formulierung)
- Die Webseiten müssen benutzerfreundlich gestaltet und untereinander vernetzt sein für eine bestmögliche Information

### Lösung zwei: Eine neue Eurordis Initiative, das Rhapsody Projekt

**Rhapsody:** Rare Disease Patient Solidarity (das Projekt wurde bei der 2005 Ausschreibung für EG-Programme für öffentliche Gesundheit eingereicht).

Das Projekt verfolgt das Ziel, den Zugang und die Qualität der wichtigsten Dienststellen auf EU-Ebene zu verbessern. Es werden unter anderem auch Maßnahmen zur Förderung von Helplines für seltene Krankheiten auf EU-Ebene (CARHE) geplant:

- Gründung eines EU-Netzwerkes für Helplines für seltene Krankheiten (bezahlte und ehrenamtliche Mitarbeiter)
- Entwicklung eines Standardwerkzeugs zur Sammlung von Profilen
- Piloten-Schulung für Helpline Berater
- Gründung eines Europäischen Observatorium zur Bündelung von Daten über Behandlungsverfahren und Patienten
- Aufbau eines Systems zur Identifizierung und für den Zusammenschluss in Netzwerken von besonders isolierten Patienten

## Internet-Quellen für die Gemeinschaft betreffend seltene Krankheiten



Prof. Jörg Schmidtke, Orphanet- Koordinator für Deutschland, Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover

Internet ist ein einzigartiges Werkzeug, sowohl für

- die Verbreitung von Informationen
  - an alle Betroffenen
  - in einer angebrachten Form
- weltweite Suche
- den Aufbau von virtuellen Netzwerken
  - zur Beendigung der Isolierung
  - zur Förderung der Zusammenarbeit
  - zur Gründung von Gemeinschaften

Zwischen 1997 und 2004 hat die DG Gesundheit und Verbraucherschutz Netzwerke unterstützt, welche hauptsächlich über das Internet kommunizieren. Um nur einige dieser Netze zu nennen, die ohne das Internet nicht funktionieren würden:

- Netz für seltene **Lungenkrankheiten**: Gibt Diagnosekriterien und Referenz/Schulungszentrum an (Prof. Popper, Österreich)
- Informationsnetzwerk für **Immundefekte** (Prof. Vihinen, Finnland)
- Euromusclenet: **Muskelkrankheiten** als Musterbeispiel für seltene und behindernde Krankheiten: Gründung eines europäischen Informationsnetzwerks (Prof. Spuler, Deutschland)
- **Schwere chronische Neutropenie**: Europäisches Netzwerk für Epidemiologie, Pathophysiologie und Behandlungsmethoden (Dr. Schwinzer, Deutschland)
- **Pädiatrische Rheumatologie**: Europäisches Informations-Netzwerk (Prof. Martini, Italien)
- Erfahrungsaustausch im Bereich von **Stoffwechselkrankheiten** bei Erwachsenen (Prof. de Valk, Niederlande)
- Seltene **kongenitale Anämie**: Europäisches Informations-Netzwerk (Prof. Vives Corrons, Spanien)
- CHARGE-Vereinigung und **Usher-Syndrom** in Europa (Mr. Hawkes, Vereinigtes Königreich)
- Seltene Formen von **Demenz** (Alzheimer Europe)

Alle von Fachleuten geleiteten Projekte folgen mehr oder weniger der gleichen Vorgehensweise:

- Information zuhanden der Patienten und der Angestellten des Gesundheitssektors
- Verzeichnis der Dienststellen (Kliniken, Labors, Supportgruppen)
- Web-Systeme zur Bündelung von epidemiologischen Daten
- Diskussionsforen für Fachleuten

Einige Internet Adressen für Informations- und Schulungswerkzeuge

- [www.eshg.org](http://www.eshg.org) (ESHG)
- [www.genetests.org](http://www.genetests.org) (Gentests)
- [www.kumc.edu/gec/prof/genecour](http://www.kumc.edu/gec/prof/genecour) (University of Kansas)
- [www.humgen.umontreal.ca/int/](http://www.humgen.umontreal.ca/int/) (Prof. Bartha M. Knoppers)
- [www.vh.org](http://www.vh.org) (Virtual Hospital)
- [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM) (OMIM)

### Grenzen des Internets als Informationsquelle

Oft genannte Nachteile des Internets als mögliche Informationsquelle

- Nicht zu wenig, sondern zuviel Information
- Keine gültigen Richtlinien

- Braucht manchmal viel Zeit, um die gesuchte Information zu finden
- Kann zu einer frustrierenden Erfahrung werden

Deshalb ist es wichtig, folgende Frage zu stellen...

**Wie SURFT man am effizientesten im Bereich der seltenen Krankheiten?**



- Das Orphanet bietet eine befriedigende Lösung an:
- Ein einziger Eingang für alle Dokumente über seltene Krankheiten
  - von Fachleuten überprüfte Informationen
  - alljährlich überarbeitet
  - regelmäßig nachgeführt

Das Orphanet sieht sich nicht bloß als Informationsquelle. Sein ambitioniertes Ziel ist es, auszumachen, wo im Kampf gegen seltene Krankheiten Lücken bestehen und die Information so zu strukturieren, dass sie die Zusammenarbeit und den Kontakt zwischen allen Betroffenen erleichtert. Ein Beispiel:

Behandelte Fragen	Informationsquelle
Mangel an Information	<b>Enzyklopädie der seltenen Krankheiten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artikel und Auszüge aus Magazinen</li> <li>• Expertenberichte</li> <li>• Von Fachleuten überprüft</li> <li>• Mehr als 1300 Krankheiten aufgelistet</li> </ul>
Spärliche Expertise	<b>Expertenverzeichnis</b>
Zu wenig Partner- und Zusammenarbeit	<b>Verzeichnis der Forschungsprojekte (OrphanXchange, s. infra)</b>
Schwierigkeiten beim Anwerben von Freiwilligen für klinische Studien	<b>Verzeichnis der klinischen Studien Online Anwerbedienst</b>

Das Orphanet beinhaltet ebenfalls Verzeichnisse über folgende Dienststellen in 20 Ländern:

- Kliniken
- Tests
- Forschungsprojekte
- Supportgruppen
- Netzwerke
- Register
- Klinische Studien

Aus finanziellen Gründen, schlossen sich die beteiligten Länder dem Projekt nur nach und nach an:

1997: Frankreich

2001: Belgien, Italien, Schweiz, Deutschland

2002: Spanien, Österreich

2003: Portugal

2004: Irland, Vereinigtes Königreich, Finnland, Dänemark, Estland, Lettland, Rumänien, Griechenland, Türkei, Bulgarien, Niederlanden, Ungarn

**Orphanet-Benutzertypologie**

12.000 Benutzer pro Tag im März 2005					
<b>Patienten und Familien</b>	<b>33.3%</b>	<b>Angestellte des Gesundheitssektors</b>	<b>51.6%</b>	<b>Sonstige</b>	<b>15.1%</b>
Patienten	14.1%	Ärzte	30.4%	Sonstige	7.3%

				Berufe	
Eltern	8.3%	Nicht-Ärzte	16.0%	Sonstige	7.8%
Familie	10.9%	Medizinstudenten	5.2%		

### Inhalt der Datenbank

- 3 713 Krankheiten und Synonyme
- 2 463 Auszüge (laufende Übersetzungen)
- 624 Artikel aus Fachzeitschriften
- 751 Diagnostiklabors für 943 Krankheiten
- 1 952 Forschungsprojekte über 1 154 Krankheiten
- 858 Patientenorganisation in Zusammenhang mit 1 431 Krankheiten
- 1 312 spezialisierte Kliniken
- 4 832 Angestellte des Gesundheitssektors
- 4 379 andere Webseiten

### Zukünftige Entwicklungen

- Mehr Ausführlichkeit der Daten
- Verfassen einer Enzyklopädie für Laien
- Anschaffung von zusätzlichen Geldern auf nationaler Ebene
- Herausgabe und Vertrieb von länderspezifischer schriftlicher Dokumentation
- Auftritt als Partner für alle von seltenen Krankheiten betroffenen Menschen auf nationaler Ebene

## Schulung von Familien und Pflegern in Norwegen

Britta Nilsson, Frambu Zentrum für seltene Krankheiten, Norwegen



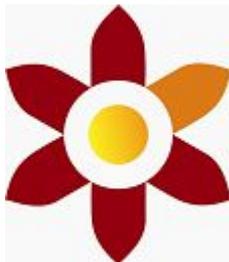
### Ein paar Worte über Frambu

- Frambu ist ein nationales Zentrum für seltene Krankheiten
- Es deckt ungefähr 60 seltene Leiden ab
- Es bietet Dienstleistungen an für Patienten, Familien und Fachleute auf lokaler/regionaler Ebene
- Es bietet ebenfalls Dienstleistungen an für Sozial- und Gesundheitseinrichtungen

Gesundheitseinrichtungen

- Es wird vom Ministerium für Gesundheit und Gesundheitswesen finanziert
- Frambu ist eines von 17 Zentren für seltene Krankheiten in Norwegen

Norwegen hat eine lange Erfahrung mit nationalen Programmen für seltene Krankheiten. Das erste solche Programm wurde 1990 gestartet und bis 1993 weitergeführt. Das letzte dauerte von 1994 bis 1997.



### Vom Frambu Zentrum abgedeckte Krankheitsgruppen

- Genetische Syndrome und Krankheiten mit Entwicklungsverzögerung
- Geschlechtschromosomale Erkrankungen
- Großwuchssyndrome
- Muskelkrankheiten mit Erscheinen im Kindesalter
- Progressive Enzephalopathien
- Neurokutane Syndrome

« Im Frambu Zentrum kann jeder die ganze Nacht aufbleiben, diskutieren, weinen, sich Mut machen, Unterstützung holen und lebenslange Freundschaften schließen.»

### Ein Ort des Dialogs

Frambu ist ein Ort des Dialogs für Patienten, Familien, Geschwister und Fachleute. Patienten/Familienangehörige können ihre Kenntnisse verbessern, Fachleute befragen, Erfahrungen austauschen, über diverse Themen diskutieren, sich körperlich betätigen, sich mit ihrer Situation und ihrer Beziehung zu der Krankheit beschäftigen, ihre Selbstachtung wiedergewinnen, Kraft schöpfen und Freundschaften schließen...

### Hausinterne Beschäftigungen

Frambu bietet eine große Auswahl an Dienstleistungen an:

- Informationskurse für Patienten und Familien
- Sommerlager
- Schule und Kindergarten
- Saisonale Treffen für Vertreter der Patientenorganisationen
- Workshops, Seminare und Tagungen

### **Wie viele Menschen beteiligen sich an den Frambu-Tätigkeiten?**

**Informationskurse** für Familien und Patienten: 2004 verbrachten im Ganzen 1 160 Personen Zeit in Frambu: 453 Patienten, 499 Elternteile und 208 Geschwister.

Im Jahre 2004 wurden vier verschiedene Sommerferienlager organisiert. Daran nahmen 101 Kinder im Alter von 10 bis 16 Jahren und 74 Erwachsene zwischen 17 und 30 Jahren teil. Diese Lager dauerten jeweils zwei Wochen und die Teilnehmer besuchten sie alleine, ohne ihre Eltern oder Geschwister.

### **Seminare**

Kurse für Patienten und Familien

Die meisten dieser Informationskurse betreffen die Diagnostizierung. Doch auch andere Themen werden angeboten: Soziale Rechte, Prognose, Genetik und Krankheit im Alltag. Die Kurse bestehen aus einem zweiwöchigen Einführungskurs gefolgt von einem einwöchigen Workshop über die Themen Schule, Sozialrechte, Freundschaft, Rückkehr nach Hause, technische Hilfe, Freizeitvergnügungen... Während die Eltern den Seminaren beiwohnen, an Diskussionsrunden teilnehmen oder sich von Experten beraten lassen, gehen die Kinder in die Schule oder den Kindergarten. Sowohl in der Schule, wie auch im Kindergarten werden die kranken Kinder zusammen mit ihren Geschwistern aufgenommen. Seit mehr als zwanzig Jahren arbeiten wir mit ausgebildetem Fachpersonal zusammen.

### **Auswärtige Tätigkeiten / Seminare**

Informationsseminare, Zusammenarbeit und Beratung in der Umgebung des Wohnorts des Patienten:

- Workshops und Seminare in verschiedenen Regionen, Gemeinden
- Zusammenarbeit mit klinischen Institutionen und Forschungsinstituten

Im Verlauf des Jahres 2004 konnten insgesamt 150 Patienten und deren Betreuer vom Frambu besucht werden. Meistens verbringen zwei Betreuer, z.B. ein Arzt und ein Fachbetreuer, ein oder zwei Tage am Wohnort des Patienten, um die auf lokaler oder regionaler Ebene, die Angestellten des Gesundheitswesens zu informieren und eine Zusammenarbeit aufzubauen.

- Genetische Syndrome und Krankheiten mit Entwicklungsverzögerung
- Geschlechtschromosomale Störungen
- Großwuchssyndrome
- Muskelkrankheiten mit Erscheinen im Kindsalter
- Progressive Enzephalopathien
- Neurokutane Syndrome



### **Forschung**

- Datensammlung über Alltagserfahrungen
- Forschungsprojekte

### **Dokumentation und Information**

- Internet und Intranet
- Publikationen – Handbücher, Broschüren, Bücher
- Videos
- Videokonferenzen
- Online Informationen (Telefon, Internet)

**Um mehr über Frambu zu erfahren:**

[www.frambu.no](http://www.frambu.no). Ein Grossteil der Webseite gibt es nur auf Norwegisch.

## **Die Ågrenska Stiftung: Ein Familienprogramm**



Anders Olauson, Vorsitzender der Ågrenska, Göteborg

Die Behinderung eines Kindes betrifft die ganze Familie. Aus Grund richtet sich das Familienprogramm der Ågrenska Stiftung an Familienmitglieder. Das Familienprogramm bietet den Familienangehörigen eine einmalige Chance, andere von der gleichen Krankheit betroffene Menschen kennen zu lernen und Erfahrungen auszutauschen.

Während des Aufenthalts in der Stiftung können die Eltern an einem Programm teilnehmen, um über die neusten medizinischen und psychologischen Entwicklungen informiert zu werden, und Auskünfte über die Folgen der Krankheit und die von der Gesellschaft angebotene Unterstützung zu erhalten.

“Um zu verstehen, was ein Elternteil eines behinderten Kindes empfindet, muss man selbst ein Elternteil eines behinderten Kindes sein!”  
Åke Martinsson

diesem  
alle

Die Fachbetreuer aus dem Wohngebiet des Patienten können dem Elternprogramm während zwei Tagen beiwohnen. Den kranken Kindern und den Geschwistern wird ein an ihre Bedürfnisse angepasstes Programm angeboten.

Um den an einer seltenen Krankheit leidenden Kindern eine bestmögliche Integration in die Gesellschaft zu gewährleisten, müssen die Lernmittel als Teil der Behandlung angesehen werden.

Das Ziel des Familienprogramms der Ågrenska Stiftung in Schweden ist es, Informationen über die Folgen einer Krankheit in der schulischen Entwicklung des Kindes zu erhalten und diese an die Lehrerschaft und an alle Personen, welche mit dem Kind im Alltagsleben zu tun haben, weiterzuleiten.

#### **Methode**

- Verwendung von kontrolliertem und validiertem Informationsmaterial, welches von der Universität von Göteborg überprüft wurde.
- Systematische Beobachtung von Kindern mit **der gleichen Diagnose** bei der Schultätigkeit während des Familienprogramms am Ågrenska Institut.
- Erläuterungen der Syndrome für Eltern und die das Kind betreuenden Fachleute.
- Berichterstattung und Zusammenarbeit mit den Lehrern des Kindes.

#### **Ergebnisse**

- Zwischen 1990 und 2004 wurden an der Ågrenska Stiftung Patienten mit 140 verschiedene seltene Krankheiten beobachtet
- Die Patienten kamen aus allen Teilen Schwedens
- Mehr als 2 200 Familien nahmen teil
- Mehr als 3 300 Eltern kamen zu Besuch
- Mehr als 2 400 Kinder/Jugendliche, welche an einer seltenen Krankheit leiden, wurden aufgenommen
- Fast 3 000 Geschwister haben die Stiftung besucht

#### **Ergebnisse aus der Sichtweise der Familien**

- Die Eltern fühlen sich wieder “normaler”
- Die Familien fühlen sich “stärker”, treffen andere Menschen in der gleicher Situation
- Die Eltern lernen, wie sie ihr Leben unter Kontrolle bringen können
- Die kranken Kinder treffen andere Kinder, welche an der gleichen Krankheit leiden
- Geschwister lernen andere Geschwister kennen

#### **Überblick über das Familienprogramm, Herbst 2005**

Woche 35	Achondroplasie
Woche 37	Usher-Syndrom, Typ 1
Woche 38	Osteogenesis imperfecta (OI)
Woche 40	22q11-Deletion-Syndrom
Woche 41	Neurofibromatose Typ 1
Woche 43	Spastische Paraplegie
Woche 45	Dysmelie - Gliedmaßenfehlbildung
Woche 46	Langerhans-Zell-Histiozytose
Woche 48	Hydrozephalie (ohne Myelomeningozele, MMC)
Woche 49	Analatresie

#### **Newsletter**



# Patientenrechte: Freier Verkehr, gesundheitliche Versorgung im Ausland. Entscheidungen des Europäischen Gerichtshofs.

## Grenzüberschreitender Zugang zu gesundheitlicher Versorgung: Ansicht des Europäischen Gerichtshofs.

Dr. Piet van Nuffel, Rechtsanwaltssekretär Gerichtshof der Europäischen Gemeinschaft, Luxemburg



### Zusammenfassung

Die Zuständigkeit für Gesundheitswesen und Soziale Sicherheit liegt zwar primär bei den nationalen Regierungen, doch bei der Organisation des Gesundheitswesens müssen die Mitgliedsstaaten der EU die Grundprinzipien des Europäischen Gesetzes (z.B. Recht der Patienten auf freien Verkehr) mit einbeziehen. In einer Reihe von Gerichtsurteilen, angefangen mit dem Kohll und Decker-Fall, hat der Europäische Gerichtshof klargestellt, dass ein nationales Gesetz, welches die Rückerstattung von medizinischen Erzeugnissen und medizinischer Versorgung im Ausland von der Genehmigung des Trägers der sozialen Sicherheit abhängig macht, nur geltend gemacht werden kann, wenn die Entscheidung entweder durch den Verstoß gegen das allgemeine Interesse, wie z.B. die Gefährdung des finanziellen Gleichgewichts der Systeme der sozialen Sicherheit, oder die Notwendigkeit der Erhaltung des Gleichgewichts des Spitaldiensts offen für alle, begründet werden kann.

Während die vorherige Genehmigung der sozialen Sicherheit bei Spitalversorgung im Ausland berechtigt ist, verhält es sich anders bei der ambulanten ärztlichen Versorgung. In diesem Fall wäre die Notwendigkeit einer vorherigen Genehmigung eine unbegründete Einschränkung des freien Zugangs zu Gesundheitsleistungen, unabhängig davon, ob das Versicherungsland ein Kostenerstattungsprinzip oder ein Sachleistungsprinzip vorsieht.

Auch wenn die Europäische Gesetzgebung die Möglichkeit einer vorherigen Genehmigung für die Kostenerstattung eines Spitalaufenthalts im Ausland nicht ausschließt, sieht sie vor, dass dies nach objektiven und nicht-diskriminierenden Kriterien erfolgen muss. Unter dieser Bedingung steht es den Mitgliedsstaat frei, zu bestimmen, welche Behandlungen von der sozialen Sicherheit übernommen werden. Falls die vorherige Genehmigung von der Notwendigkeit einer Behandlung im Ausland abhängt, kann der Genehmigungsantrag nur dann abgelehnt werden, wenn die gleiche oder eine gleichwertige Behandlung ohne unnötige Verzögerung im Versicherungsland erhalten werden kann. Der Genehmigungsantrag kann nicht aus dem einzigen Grund abgelehnt werden, dass im Heimatland eine Warteliste besteht, denn dies bedeutet Unterkapazität. Die Existenz von Wartelisten spielt eine zentrale Rolle im Watts Fall. Der Gerichtshof statuierte darüber, ob die Notwendigkeit eines Zuspruchs von Ressourcen für medizinische Prioritäten es rechtfertigen könne, dass einem Patienten der Anspruch auf Behandlung im Ausland auf Kosten des nationalen Gesundheitssystems verweigert werde.

### Anspruch auf gesundheitliche Versorgung im Ausland nach dem EG-Gesetz:

- ✓ Falls der Versicherte einer ärztlicher Behandlung im Aufenthaltsland bedarf (Formular E111)
- ✓ Falls der Versicherte über eine Genehmigung zur Behandlung im Ausland verfügt (Formular E112)
  - Berechtigung auf Sachleistungen unter den Bedingungen des Gastlandes
  - Die Genehmigung darf vom Versicherungsland nicht abgelehnt werden wenn:
    - die Sachleistungen im Versicherungsland übernommen werden
    - wenn die Behandlung im Versicherungsland nicht innerhalb einer Frist erhalten werden kann, welche medizinische zu verantworten ist.

Anspruch auf gesundheitliche Versorgung im Ausland unabhängig vom EG-Gesetz:

**Der Kohll und Decker-Fall: Der Patient hat vor der Behandlung in einem anderen Mitgliedsstaat als seinem Heimatland keinen Genehmigungsantrag gestellt**

Eine nationale Regelung, nach der ein Träger der sozialen Sicherheit eines Mitgliedstaats einem Versicherten eine pauschale Kostenerstattung für eine Brille mit Korrekturgläsern, die dieser bei einem Optiker in einem anderen Mitgliedstaat gekauft hat, mit der Begründung versagt, dass der Erwerb medizinischer Erzeugnisse im Ausland der vorherigen Genehmigung bedarf, verstößt gegen die Artikel 28 und 30 des EG-Vertrags (ehemalige Artikel 30 und 36 des Vertrags).

- ♦ Überprüfung der Genehmigungsanforderung:
  - Kann sie als Hinderung des freien Waren- und Dienstleistungsverkehr angesehen werden?
  - Kann sie begründet werden? Mitgliedsstaaten vertreten im Allgemeinen die Auffassung, dass ohne solche Genehmigungen
    - das finanzielle Gleichgewicht der Systeme der sozialen Sicherheit gestört werden könnte
    - und so das Prinzip eines für alle Bürger zugänglichen Medizin- und Spitaldienstes gefährden könnte.

Art. 22 der EWG Verordnung 1408/ 71 ermöglicht es einem Versicherten, der vom zuständigen Träger die erforderliche Genehmigung erhalten hat, sich in das Gebiet eines anderen Mitgliedstaats zu begeben, um dort eine seinem Zustand angemessene Behandlung zu erhalten. *Artikel 22 regelt hingegen nicht den Fall, dass die Kosten für eine in einem anderen Mitgliedstaat ohne vorherige Genehmigung erbrachte Behandlung zu den Sätzen erstattet werden, die im Versicherungsstaat gelten, und hindert die Mitgliedstaaten daher nicht an einer solchen Erstattung.*

Die Obligation einer vorherigen Genehmigung muss als Hindernis des freien Verkehrs von Waren angesehen werden, denn sie treibt die Versicherten dazu, ärztliche Erzeugnisse in ihrem Wohnstaat und nicht in einem andere Mitgliedstaat zu kaufen, was einen Rückgang von deren Einfuhr zur Folge haben kann.

Sie kann nicht durch das Risiko einer Störung des finanziellen Gleichgewichts der Systeme der sozialen Sicherheit gerechtfertigt werden, da eine pauschale Kostenerstattung für eine Brille mit Korrekturgläsern, welche in einem anderen Mitgliedsstaat gekauft wurde, keine bedeutenden Auswirkungen auf die Finanzierung oder das Gleichgewicht der Systeme der sozialen Sicherheit zur Folge hat. Sie kann auch nicht auf Grund der öffentlichen Gesundheit zur Qualitätserhaltung von medizinischen Erzeugnissen, welche der Versicherten in einem anderen Mitgliedsstaat ersteht, begründet werden, denn die Bedingungen geregelte Berufe betreffend wurden in Verordnungen der EWG festgelegt.

**Genehmigungsanforderung für Spitalkosten (Smits/Peerbooms Fall und Van Riet Fall)**

Die Notwendigkeit einer Genehmigung bei Spitalaufenthalten ist begründet da die Auswirkungen in diesem Fall bedeutend sein können:

- ✓ Notwendigkeit der Planung beim Bau von Spitälern (Anzahl, geographische Verteilung, Organisation, Einrichtungen und angebotene Leistungen)
- ✓ Kostenkontrolle und Vorbeugung gegen Verschwendung von finanziellen, technischen und menschlichen Mitteln
- ✓ Sicherung eines genügenden und laufenden Zugangs zu qualitativ hoch stehender Spitalversorgung

**Voraussetzungen für die Genehmigung**

- ✓ Die Kostenerstattung des Spitalaufenthalt erfolgt von der Versicherung im Heimatland (Smits/Peerbooms)
- ✓ Es muss eine "Notwendigkeit" für eine Behandlung im Ausland bestehen (Smits/Peerbooms)
  - ♦ Keine Notwendigkeit wenn die gleiche oder eine gleichwertige Behandlung ohne unnötige Verzögerung im Versicherungsland erhalten werden kann
- ✓ Sind Wartelisten relevant? (Müller-Fauré/Van Riet; Watts)

**In welchen Fällen wird eine medizinische Versorgung im Ausland von der Versicherung übernommen?**

- ✓ Behandlung während eines Auslandsaufenthalts

- ♦ Genehmigungspflicht entfällt (E111)
  - ♦ Erstattungen nach den Bedingungen des Aufenthaltslandes
- ✓ Ambulante Behandlung im Ausland
  - ♦ Genehmigungspflicht Formular E112: Erstattungen nach den Bedingungen des Aufenthaltslandes
  - ♦ Ohne vorherige Genehmigung: Erstattung nach den Bedingungen des Versicherungslandes
- ✓ Spitalaufenthalt im Ausland: Genehmigung erforderlich
  - ♦ Falls genehmigt mit Formular E112: Erstattungen nach den Bedingungen des Aufenthaltslandes
  - ♦ Erstattung nach Bedingungen des Versicherungslandes falls anderwärtig genehmigt

#### **Freier Verkehr für Patienten: Eine Herausforderung für das Gesundheitswesen?**

- ✓ Administrative Komplikationen
- ✓ Ansporn für strukturelle Änderungen?
- ✓ Wird der Gerichtshof Richtlinien zuhanden der politischen Vertreter verfassen?

#### **Schlussfolgerung**

Das Fall-Recht des Gerichtshofs hat die Kommission dazu veranlasst, in ihrem Vorschlag für eine Richtlinie über Dienstleistungen im Binnenmarkt, Vorkehrungen betreffend die Patientenmobilität aufzunehmen. Im aktuellen politischen Kontext ist es alles andere als sicher, dass die Debatte über den „Bolkenstein Vorschlag“ eine Kodifizierung des Fall-Rechts des Gerichtshofs zur Folge haben wird. Doch eine rechtliche Regelung auf diesem Gebiet würde zu mehr Transparenz und gesetzlicher Klarheit für alle Betroffenen führen.

## **Strategien zur Vorbeugung von Krankheiten**

## **Strategien zur Bewertung von epidemiologischem Beweismaterial**

Prof. Helen Dolk, EuroCat, Universität von Ulster

Vorbeugung gegen seltene Krankheiten ist bis zu einem gewissen Grad möglich:

- Primäre Vorbeugung besteht aus:
  - Vor Ausbruch der Krankheit
    - Bekämpfung der Ursachen der Krankheit
    - Anpassen des Umfelds, Verbesserung der Widerstandsfähigkeit
- Sekundäre Vorbeugung besteht aus:
  - Nach Ausbruch der Krankheit, bevor die Symptome eintreten
    - Symptome früh wahrnehmen und behandeln, um den Verlauf der Krankheit zu hemmen
      - z.B. Phenylketonurie-Screening bei Neugeborenen
- Tertiäre Vorbeugung besteht aus:
  - Die Krankheit ist symptomatisch geworden
    - Komplikationen beheben, überwachen und vorbeugen

Epidemiologie in Zusammenhang mit primärer Vorbeugung:

- Welches ist die Inzidenz der Krankheit in der Bevölkerung?
- Welches sind die Faktoren, die ausmachen, dass jemand an einer Krankheit leidet oder nicht?
  - Alter, Geschlecht, Ort, Sozialschicht
- Welche Faktoren lösen die Krankheit aus?
  - Umfeld, Gene, deren Interaktion
  - Causal pathways und Netzwerke
- Inwiefern und aus welchen Gründen unterscheiden sich die Bevölkerungsgruppen in Bezug auf die Inzidenz?
- Wie viele Fälle könnten dank einer effizienten Vorbeugungsstrategie verhindert werden?

- Inwiefern würden die Vorbeugungsstrategien die Ungleichheiten bei der Inzidenz einer Krankheit beeinflussen?
- Wie erfolgreich war die Durchführung der Vorbeugungsstrategie in Zusammenhang mit dem Potential zur Verminderung von Krankheiten und der Beseitigung der Ungleichheit vor der Krankheit?

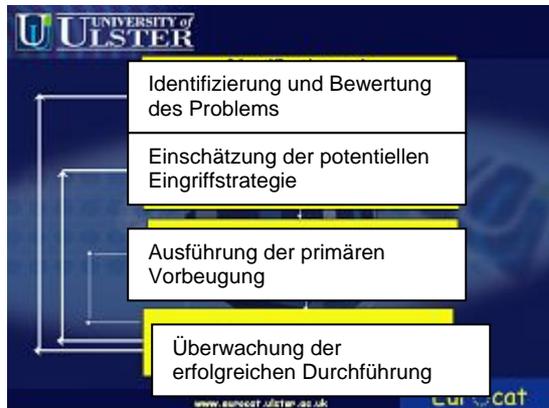


Abb. x: Ein Aktionsplan zur Vorbeugung, von der Problemerkennung bis zur Überwachung der erfolgreichen Durchführung.

EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies.

- Europäisches Netzwerk zur bevölkerungsbasierten Registrierung der epidemiologischen Überwachung von kongenitalen Anomalien.
- 1979 gegründet, heute wird Eurocat vom EU-Programm für öffentliche Gesundheit finanziert
- Überwachung von mehr als 1.2 Millionen Neugeborenen pro Jahr in Europa
  - 40 Register in 19 Ländern
  - Überwachung von 30% der Geburten in Europa
  - Qualität auf Kosten der Vollständigkeit der geographischen Abdeckung

Mögliche Strategien zur primären Vorbeugung

- Verabreichung von Folsäure vor der Schwangerschaft
- Impfung gegen kongenitale Röteln
- Vorschwangerschaftliche Behandlung von Frauen mit hohen Risikofaktoren z.B. mit Diabetes, Epilepsie
- Genetische Beratung von Risikofamilien
- Reduzierung des Drogen/Alkohol-Konsums
- Medikamenten-Tests, Pharmakovigilanz und Überwachung durch Gesundheitstechnologie
- Gefährdeten Personen sollten sich so wenig wie möglich schädlichen Umwelteinflüssen aussetzen, Umwelt-Vigilanz

Schlussfolgerung:

- Epidemiologische Studien untermauern das Planen und die Bewertung der Vorbeugung auf allen Ebenen
- Primäre Vorbeugung von seltenen Krankheiten ist genauso eine Frage der Gleichberechtigung wie sekundäre und tertiäre Prävention
  - Schwangerschaftsabbruch nach einer pränatalen Diagnose kann nicht als Alternative zu primärer Prävention betrachtet werden
  - Maßnahmen, von denen die gesamte Bevölkerung betroffen ist, können manchmal notwendig sein, um seltene Krankheiten einzudämmen
- Bevölkerungsbasierte Register, sowie Netzwerke auf europäischer Ebene, sind Mittel zur Ausführung von epidemiologischer Forschung und Kontrolle der Prävention

## Vorbeugung von genetischen Krankheiten



Prof. Stanislas Lyonnet, Hôpital Necker, Frankreich.

Zur Vorbeugung des klinischen Ausbruchs von spät erscheinenden genetisch bedingten Krankheiten

Gen	Krankheit	Behandlung
BRCA1-2	Brustkrebs	Brustamputation
RET	MEN	Thyreoidektomie
MHC1-L	Hämochromatose	Eisenchelator
Myosin	Kardiomyopathie	Überwachen
n ...	Taubheit/Blindheit	Spezialschulen

Das Aufspüren der genetischen Risiken erfolgt am besten innerhalb der Risikofamilien, z.B. wenn unter den Angehörigen schon andere Fälle aufgetreten sind. So kann die Krankheit am besten individuell überwacht werden. Bei Personen, die schädliche Gene aufweisen, wie z.B. solche, die für Taubheit oder Blindheit verantwortlich sind, kann eine frühe Entdeckung, auch wenn keine Behandlung existiert, die Vorbereitung auf das neue Leben der Person ermöglichen, lange bevor die Krankheit/Behinderung symptomatisch wird. Die Schule kann zum Beispiel nach den Bedürfnissen des Kindes ausgewählt werden.

Voraussicht oder Kopf in den Sand?

- Wer will es schon im Voraus wissen?
  - Auch wenn die Patienten oder gefährdeten Personen im Voraus über die Nützlichkeit von Tests informiert werden, unterziehen sie sich nicht alle den Gentests. Bei der Chorea Huntington z.B. machen nur 18% der Risikopersonen oder derjenigen, die den Arzt mit der Absicht einen Gentest zu machen aufsuchen, dann schlussendlich den Test.
- Was genau wissen wir? Modifier-Gene<sup>8</sup> können aufgespürt werden. Sie lösen die Krankheit zwar nicht aus, können aber die Symptome verstärken oder die Expression der schädlichen Gene fördern. Dann wird es schwierig, den Verlauf der Krankheit vorauszusehen.
- Welches sind die sozialen Auswirkungen einer vorzeitigen Diagnose? Versicherungsfirmer, Arbeitgeber könnten Gentests von ihrem ursprünglichen medizinischen Zweck abbringen.

Pränatale und Präimplantations-Gentests.

---

<sup>8</sup> **Modifier-Gene** – Gene, welche eine schwache quantitative Auswirkung auf die Expression eines anderen Gens haben

Anstatt den Effekt eines anderen Gens zu unterdrücken, verändern einige Gene die Expression des Gens. Bei Mäusen wird die Farbe des Felles durch das B Gen kontrolliert. Das B Allele steht für Schwarz und ist dominant gegenüber dem b Allel, welches die braune Farbe erzeugt. Die Intensität der Farbe, Schwarz oder Braun, wird durch ein anderes Gen, das D Gen, bestimmt. Bei diesem Gen, kontrolliert das dominante D Allel die volle Farbe, während das rezessive d Allele eine abgeschwächte Expression der Farbe des B Gens ausmacht. Wenn man jetzt Mäuse, welche B<sup>d</sup>D sind untereinander kreuzt, erhält man die folgende Phänotyp-Verteilung:

- 9 B<sub>-</sub>D<sub>-</sub> (schwarz)
- 3 B<sub>-</sub>d<sub>d</sub> (abgeschwächtes Schwarz)
- 3 bbD<sub>-</sub> (braun)
- 1 bbdd (abgeschwächtes Braun)

Das D Gen unterdrückt das B Gen nicht, aber ändert dessen Expression.

Phil McClean, Ph.D. Colorado State University

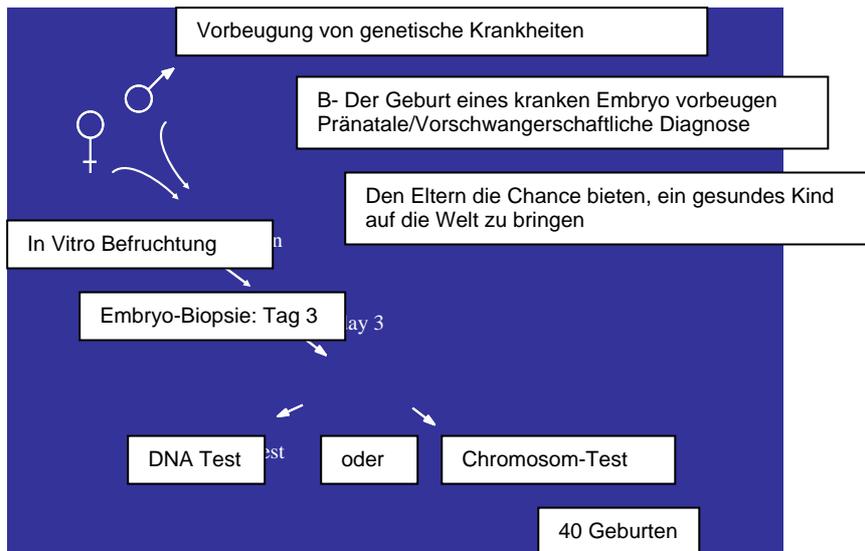


Abb. x: Präimplantations-Tests haben nichts mit dem Klonieren zu tun. Es handelt sich um eine In-Vitro-Befruchtung für Eltern, bei denen das Risiko ein krankes Kind auf die Welt zu bringen, sehr hoch ist. Es wird eine Zellprobe entnommen (Embryo-Biopsie) und analysiert (DNA-Tests, Chromosom-Tests) und wenn das Gen gesund ist, wird der entsprechende Embryo in die Gebärmutter implantiert. Bis heute wurden 40 Geburten, bei denen ein Präimplantations-Test durchgeführt wurde, am Necker Spital registriert.

## Schlussreden

### Vorwärts Europa!



Dr. Ségolène Aymé

Meine erste Botschaft ist einfach: "Europa, Europa und Europa". Ich bin nicht gerade stolz darauf, aus einem Mitgliedsstaat zu stammen, der vor ein paar Wochen mit der Ablehnung des Verfassungsentwurfs, die Chance Europa nicht ergriffen hat. Auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten besteht kein Zweifel darüber, dass wir nur auf Europa-Ebene Bedeutendes erreichen können. Auch wenn nicht alle Europabürger die Botschaft verstanden haben, müssen wir weiter auf europäischer, oder noch besser auf

weltweiter Ebene zusammenarbeiten.

Als Angestellte des Gesundheitssektors, möchten wir mehrere Botschaften an die Kommission richten:

- An die DG Gesundheit und Verbraucherschutz: Wir sind sehr zufrieden mit der Unterstützung und den Initiativen auf dem Gebiet der Information und der Überwachung und diese Anstrengungen müssen weitergeführt werden. Wir erwarten jedoch ebenfalls Lösungen für eine langfristige Unterstützung und Finanzierung, denn die meisten Initiativen im Bereich der seltenen Krankheiten betreffen die Datensammlung und den Informationsaustausch und müssen auf lange Frist geplant werden. Wenn die Finanzierung nur auf 2 oder 3 Jahre sichergestellt wird, lohnt es sich nicht immer, das Projekt überhaupt zu starten.
- An die DG Forschung: Im Verlauf der letzten Jahre wurden nur sehr wenige Projekte auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten unterstützt. Im 7. EU-Rahmenprogramm (FP7) werden Finanzmittel für neue Forschungsprojekte im Bereich der seltenen Krankheiten erwartet. Wir müssen sicherstellen, dass keine Budgetkürzungen diesem guten Willen entgegenwirken. Falls das Forschungsbudget gekürzt werden sollte, hoffen wir, dass die Projekte im Bereich der seltenen Krankheiten davon nicht betroffen sind.
- Vorläufig werden die seltenen Krankheiten in den Forschungsprogrammen unter der Genomforschung eingereiht. Die Genomforschung ist ein wichtiger Teil der Forschung, doch deckt sie nicht alle Bedürfnisse der an seltenen Krankheiten leidenden Menschen ab. Epidemiologie, ärztliche Versorgung und medizinische Dienstleistungen sind ebenfalls von größter Wichtigkeit.

- Die Erwartungen der von seltenen Leiden betroffenen Menschen sind sehr hoch und manchmal stimmt die Forschungsagenda nicht mit den Bedürfnissen der Patienten und Familien überein. Die unmittelbaren Bedürfnisse der Patienten sollten aufgelistet werden.
- Es wird zunehmend über seltene Krankheiten informiert und dies ist zu begrüßen. Doch manchmal ist die Information nicht für alle verständlich. Paramedizinische Berater, Patienten und deren Vertreter brauchen entsprechendes Informationsmaterial. Zusammen- und Partnerarbeit zwischen den verschiedenen Informationsquellen gehören zu den Lösungsansätzen für dieses Problem.
- Wir brauchen etwas mehr Fantasie: Sogar die komplexesten Probleme haben eine Lösung. Sogar wenn die Krankheit schon bei der Geburt zuschlägt, können therapeutische Lösungen gefunden werden, um die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Es sind noch lange nicht alle Alternativen erforscht worden.
- Botschaften der Task Force zu seltenen Krankheiten: Die DG Gesundheit und Verbraucherschutz hat diese Arbeitsgruppe gegründet und wir heißen diese Initiative willkommen. Finanzmittel wurden aufgebracht und ein Newsletter informiert über die Fortschritte. Dies ist ein wichtiges Bindeglied zwischen allen Betroffenen. Falls sie sich noch nicht eingetragen haben, sollten sie dies unter der URL [www.rdtf.org](http://www.rdtf.org) tun. Falls sie über Informationen verfügen, die für alle Betroffenen von Interesse sein könnten, lassen sie diese dem Newsletter-Team zukommen.
- Die Arbeitsgruppe hat sich für die kommenden Jahre einige ambitionöse Ziele gesetzt: Die Kodierung und Klassifizierung von seltenen Krankheiten ist eines davon. Jede seltene Erkrankung soll einen eigenen Code bekommen, so dass sie von den Gesundheitssystemen wahrgenommen werden kann. Wir werden uns mit dem Thema der Gesundheitsindikatoren befassen, um die Resultate in den verschiedenen Mitgliedsstaaten zu vergleichen und die besten Praktiken in Europa zu bewerten. Natürlich werden wir ebenfalls als Berater der Europäischen Kommission fungieren und dazu brauchen wir Ihre Beteiligung. Ohne Ihre Hilfe sind wir nicht halb so stark.

## Eine Gesellschaft, wo die Seltenheit einer Krankheit, die Chancengleichheit nicht in Frage stellt



Christel Nourissier, Eurordis

Unsere Vision für die Zukunft im Bereich der seltenen Krankheiten beinhaltet Europäische Gesundheitswesen, wo:

- Gut ausgebildete Ärzte und Pädiater imstande sind, die Symptome von seltenen Krankheiten unverzüglich zu deuten,
- Diagnoselabors die Möglichkeit haben, Blutproben, Gewebeproben, DNA und die Ergebnisse von Analysen in der ganzen EU auszutauschen,
- Radiologen in der Lage sind medizinisches Bildmaterial digital von Pflegezentren an spezialisierte Zentren zu versenden,
- Dank der Telemedizin, so früh wie möglich eine präzise Diagnose erstellt werden kann,
- Falls nötig, das Kind und die Familie sich ins Referenzzentrum begeben können, ohne Rücksicht auf Grenzen,
- Administrative Verfahren zur Anforderung von finanziellen Kompensationen, ärztlicher Versorgung, usw. vereinfacht werden,
- Finanzielle Aspekte mit der Unterstützung von Sozialarbeitern gehandhabt werden,
- Familien von lokalen Patientengruppen unterstützt werden und in Kontakt mit anderen von der gleichen Krankheit betroffenen Familien kommen.

Dieser Traum kann noch weitergeführt werden:

- Notwendige Unterstützung der Patienten unverzüglich nach der Diagnose, während den kritischen Situationen und bis ans Lebensende
- Gebrauch von Behandlungs- und Versorgungsrichtlinien bei der medizinischen und paramedizinischen Pflege
- Notfalleinheiten, welche immer auf dem neusten Stand sind und mit überprüften Informationen von medizinischen Webseiten, Helplines arbeiten,
- Anpassung der Information und Ausbildung in der Schule, am Arbeitsplatz und zu Hause.

Um diesen Traum zu verwirklichen, brauchen wir Europa:

- Für die Koordination der öffentlichen Gesundheits- und Forschungsprogrammen, zur Sicherung der Kontinuität der getroffenen Maßnahmen,
- Zur Bündelung von epidemiologischen Informationen (Arbeitsgruppe Morbidität und Mortalität / Task Force zu seltenen Krankheiten)
- Für eine laufende Unterstützung eines Netzwerks aller Europäischen Referenzzentren als Bindeglied für alle nationalen und regionalen Referenzzentren
- Zur Verfassung von Richtlinien zur Verbesserung der medizinischen Versorgung, der Integration der Kinder in die Schule und der Erwachsenen am Arbeitsplatz
- Zur Ausarbeitung einer Kartographie der bestehenden Einrichtungen: Spitäler, Erholungspflege, Sommerlager, Identifizierung von dringenden Bedürfnissen in Zusammenarbeit mit Patientenvereinigungen
- Zur Schaffung eines starken europäischen Umfelds für innovative Behandlungsmethoden und innovative Medizin.

All diese Anstrengungen werden nicht nur den seltenen Krankheiten zugute kommen. Die Fortschritte im Bereich der seltenen Krankheiten können als Katalysator für andere Gebiete dienen:

- Europäische Netzwerke für Biobanken, Patientenregister und Zentren für klinische Forschung
- Seltene Krankheiten als Pilotenprojekt für häufige Krankheiten
- Pluridisziplinäre Forschung zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit seltenen Krankheiten
- Innovative Methoden für klinische Studien, innovative Medikamente
- Beteiligung von Patientengruppen, welche stark, aktiv und gut unterstützt sind

Unsere Rolle:

- Auf nationaler Ebene: Patientengruppen und nationale Verbindungen stärken,
- Auf europäischer Ebene: die Vertretung aller von seltenen Krankheiten betroffenen Menschen bei EURORDIS und anderen Institutionen,
- Unsere Gemeinschaft betreffend seltene Krankheiten wird im Rahmen der nächsten Konferenz über Seltene Krankheiten **im Oktober 2007 in Lisabon, Portugal** erneut zusammenkommen, um über die erreichten Fortschritte zu sprechen und die Zukunft zu planen.

Unsere Strategie:

- Beteiligung der Patientennetzwerke am Entscheidungsprozess, durch deren Integration in die Forschungs-, Diagnose- und Behandlungsstrukturen,
- Bester Gebrauch der aktuellen Kenntnisse der medizinischen und paramedizinischen Versorgung, der Ausbildungs- und Rehabilitationsschemen
- Verfassung und Veröffentlichung der Richtlinien für beste Praktiken, falls solche existieren
- Miteinbezug der Patienten in allen Phasen: Protokolle der klinischen Studien, Bekanntmachung der Forschungsergebnisse und der Studienergebnisse.

Wie können wir dahin gelangen?

- Unterstützung von nationalen Maßnahmen im Bereich der seltenen Krankheiten
- Unterstützung von Informationszentren durch zusätzliche öffentliche Gelder,
- Aus- und Weiterbildung der Angestellten des Gesundheitssektors, der ehrenamtlichen und bezahlten Mitarbeiter von Patientengruppen,
- Gründung und Unterstützung von nationalen oder regionalen Referenzzentren für seltene Krankheiten,
- Vereinfachter Zugang zu medizinischer und paramedizinischer Versorgung, Einrichtungen und Leistungen,
- Besserer Zugang zu bereits vermarkteten seltenen Arzneimitteln, Förderung der Entwicklung von neuen seltenen und pädiatrischen Arzneimitteln,
- Bessere Kompensation von Behinderungen: Fachpersonal und technische Hilfen
- Verstärkte Unterstützung der Patientengruppen, um eine bessere Information und Aufklärung der Patienten zu ermöglichen.

## Das Schlusswort der Europäischen Kommission



**John F. Ryan**, Leiter der Einheit Gesundheitsinformation, Direktion Öffentliche Gesundheit und Risikobewertung, DG Gesundheit und Verbraucherschutz, EG

Die Kommission möchte sich beim Organisationskomitee der Konferenz, bei Eurordis und allen beteiligten Partnern, sowie bei der Regierung von Luxemburg und insbesondere beim Gesundheitsminister Mars di Bartolomeo für die Organisation dieser Veranstaltung bedanken. Diese Konferenz kann zweifellos als Erfolg auf EU-Ebene bezeichnet werden.

Ganz besonders herzlich möchte ich die kulturellen Einlagen komplimentieren, welche allesamt ausgezeichnet, sehr professionell und inspirierend waren.

Unseren anderen Sponsoren möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen. Sie haben uns die Durchführung dieser Konferenz in Zusammenarbeit mit dem EU Gesundheitsprogramm ermöglicht.

Während 2 Tagen haben wir einen Überblick über die Arbeit erhalten, die auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten laufend geleistet wird. Die Teilnehmer konnten sich eine genauere Idee darüber machen, wo die Probleme wirklich liegen.

Die Ergebnisse der Eurordis-Studie über die Verzögerung der Diagnose zeigen, dass manchmal eine lange Zeit verstreicht, bevor eine seltene Krankheit diagnostiziert und, falls möglich, richtig behandelt wird.

Es fand ebenfalls eine Diskussion statt über Initiativen zur Bewertung und Verbesserung der medizinischen Versorgung, zum Vergleich der nationalen Programme, sowie zu den Praktiken im Bereich des grenzüberschreitenden Zugangs zu ärztlicher Versorgung. Dies führte zu einer Debatte über die Notwendigkeit von Referenzzentren und deren Rolle auf dem Gebiet von seltenen Krankheiten.

Die Ausrichtung der Forschung zur Verbesserung der Lebensqualität, die Überwindung der Fragmentierung der Forschung, eine bessere Vernetzung und der Beitrag unserer EU-Forschungsprogramme waren Themen, welche ebenfalls auf der Tagesordnung standen. Ich kann Ihnen versichern, dass seltene Krankheiten per se als eine eigene Kategorie von Krankheiten im Vorschlag der Kommission für das Rahmenprogramm 2007-2013 aufgenommen werden. Die Kommission wird ebenfalls die Ergebnisse des Forschungsworkshops des 13. April mit einbeziehen.

Wir haben ebenfalls zur Kenntnis genommen, welche Probleme bei der Datensammlung und der Verwendung der Daten angetroffen werden. Wie eine Kodifizierung und Klassifizierung möglich und warum sie notwendig ist. Dies bedeutet eine Herausforderung, von der nicht nur die EU betroffen ist, sondern auch andere Staaten und internationale Partner wie die Weltgesundheitsorganisation.

Verschiedene Aspekte der Registrierung wurden unter die Lupe genommen: Es wurde nach nationalen und grenzüberschreitenden Lösungsansätzen gesucht. Klinische Studien, Behandlung mit seltenen Arzneimitteln und Zugang zur medizinischen Versorgung wurden angesprochen.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei Dr. Ségolène Aymé, der Vorsitzenden unserer Task Force für seltene Krankheiten, für ihre äußerst interessante Zusammenfassung bedanken. Diese Arbeitsgruppe der DG Sanco spielt eine sehr wichtige Rolle für uns und wir hoffen, ihre Empfehlungen in unseren nächsten Arbeitsplan aufnehmen zu können.

Im Namen aller meiner Kollegen aus den verschiedenen Dienststellen der Kommission im Bereich der öffentlichen Gesundheit, möchte ich unsere große Achtung vor der hohen Qualität der Präsentation, welche während den letzten zwei Tagen vorgetragen wurden, ausdrücken. Die Konferenz ermöglichte uns ein besseres Verständnis der Probleme und wird uns bei der Festlegung der Prioritäten für zukünftige Projekte und bei unserer Arbeit im Rahmen des neuen Programms für 2007-2013 behilflich sein.

Einige der Vorträge haben mir gezeigt, wo wir eine größere Rolle auf EU-Ebene spielen können, z.B. durch die Unterstützung der Arbeit der Angestellten des Gesundheitssektors: Verbesserung der Ausbildung, Datenaustausch, konkrete Mittel und Unterstützung von Patienten und Trägern.

An unserem Informationsstand haben sie vielleicht die vervollständigten Versionen des von der Kommission finanzierten Projektberichts gesehen. Wir freuen uns, dass wir damit auf Anerkennung stoßen und hoffen, dass wir mit dem EU Gesundheitsportal, welches wir dieses Jahr noch einweihen möchten, einen weiteren Schritt in diese Richtung schaffen werden.

Wir hoffen, dass die Empfehlungen, die während dieser Konferenz gemacht wurden, in den kommenden Jahren umgesetzt werden und das Weiße Buch über seltene Krankheiten, welches die

Ergebnisse dieser Konferenz zusammenfassen soll, zur Bündelung dieser Ideen und zu einer stärkeren Zusammenarbeit auf Europa-Ebene führen wird. Wir verpflichten uns ebenfalls, die Arbeit der Task Force, welche letztes Jahr gegründet wurde, weiterzuführen.

Die Kommission ist überzeugt davon, dass diese Konferenz keine einmalige Veranstaltung bleiben wird und freut sich über die Ankündigung der nächsten Tagung in Lisabon im 2007. Wir freuen uns darauf, Sie alle dort wieder zu sehen und Sie bei der nächsten Veranstaltung wieder zu unterstützen.

Vielen Dank, meine Damen und Herren, und vielen Dank Herr Minister

## SPRECHER

- **Mr Terkel Andersen**, Präsident des Board of Directors, Eurordis. [terkel.andersen@newmail.dk](mailto:terkel.andersen@newmail.dk)
- **Dr. Ségolène Aymé**, Vorsitzende von Orphanet, Frankreich, und Leiter der Task Force über seltene Krankheiten. [ayme@orpha.net](mailto:ayme@orpha.net)
- **Mr Mars di Bartolomeo**, Gesundheitsministerium von Luxemburg. [Ministere-Sante@ms.etat.lu](mailto:Ministere-Sante@ms.etat.lu)
- **Annet van Betuw**, Vorsitzende des European Chromosome 11q Network, Niederlande. [avbetuw@wxs.nl](mailto:avbetuw@wxs.nl)
- **Prof. Odile Boespflug-Tanguy**, European Leucodystrophy Association und Child Surgery Department, Spital Clermont Ferrand, Frankreich. [odile.boespflug@inserm.u-clermont1.fr](mailto:odile.boespflug@inserm.u-clermont1.fr)
- **Dr. Serge Braun**, Vorsitzender Forschung und Therapeutische Entwicklung, Association Française contre les Myopathies AFM, Frankreich. [sbraun@afm.genethon.fr](mailto:sbraun@afm.genethon.fr)
- **Dr. Milan Cabrnock**, Mitglied des Europäischen Parlaments, Tschechische Republik. [cabrnock@cabrnock.cz](mailto:cabrnock@cabrnock.cz)
- **Melanie Carr**, Pre-Authorisation of Medicines for Human Use, Bereichsleiterin Wissenschaftliche Beratung und Arzneimittel für seltene Leiden, EMEA. [melanie.carr@emea.eu.int](mailto:melanie.carr@emea.eu.int)
- **Prof. Helen Dolk**, Faculty of Life and Health Sciences, Universität von Ulster, Eurocat und stellvertretender Leiter der Task Force über seltene Krankheiten. [H.Dolk@ulster.ac.uk](mailto:H.Dolk@ulster.ac.uk)
- **Catarina Edfjall**, Orphan Drug Working Group und Actelion, Schweiz. [catarina.edfjall@actelion.com](mailto:catarina.edfjall@actelion.com)
- **Prof. Anders Fasth**, Prof. für pädiatrische Immunologie, The Queen Silvia Children's Hospital, und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten, Schweden. [anders.fasth@pediat.gu.se](mailto:anders.fasth@pediat.gu.se)
- **Dr. Ilse Feenstra**, Arzt, Manager der klinischen Datenbank European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations ECARUCA, Niederlande. [i.feenstra@antrg.umcn.nl](mailto:i.feenstra@antrg.umcn.nl)
- **Dr. Judith Fischer**, Nationales Zentrum für Genotyping, Inserm U429, Frankreich. [judith.fischer@cng.fr](mailto:judith.fischer@cng.fr)
- **Dr. Alexandra Fourcade**, politischer Beauftragter für den Nationalen Aktionsplan für seltenen Krankheiten, Gesundheitsministerium, Frankreich. [alexandra.fourcade@sante.gouv.fr](mailto:alexandra.fourcade@sante.gouv.fr)
- **Liz Gondoin Goedert**, Vorsitzende der Association for Neuro-muscular Diseases of Luxembourg, Luxemburg. [alanasbl@pt.lu](mailto:alanasbl@pt.lu)
- **Lesley Greene**, Children Living with Inherited Metabolic Disorders, Vereinigtes Königreich und ehemalige Projektleiterin PARDIII, Eurordis. [Lesley@climb.org.uk](mailto:Lesley@climb.org.uk)
- **Torben Gronnebaeck**, Präsident von Rare Disorders Denmark, Dänemark, [tog@newmail.dk](mailto:tog@newmail.dk)
- **Prof. Anthony Holland**, Sprecher, Abteilung für Psychiatrie, Universität von Cambridge, Vereinigtes Königreich. [ajh1008@cam.ac.uk](mailto:ajh1008@cam.ac.uk)
- **François Houyez**, politischer Beauftragter, Eurordis. [francois.houyez@eurordis.org](mailto:francois.houyez@eurordis.org)
- **Dr. Edmund Jessop**, Gesundheitsministerium, Office für Nationale Statistiken, Vereinigtes Königreich und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [edmund.jessop@doh.gsi.gov.uk](mailto:edmund.jessop@doh.gsi.gov.uk)
- **Prof. Helena Kääriäinen**, Professor, Abteilung für Medizinische Genetik, Turku University Hospital, Finnland. [helena.kaariainen@utu.fi](mailto:helena.kaariainen@utu.fi)
- **Dr. Veronica Karcagi**, Leiter der Abteilung für Molekulare Genetik und Diagnostik "Fodor Jozsef" Nationales Zentrum für öffentliche Gesundheit, Ungarn, und EuroBioBank Netzwerk. [karcagiv@okk.antsz.hu](mailto:karcagiv@okk.antsz.hu)
- **Dr. Yilka Kodra**, Nationales Zentrum für seltene Krankheiten, Istituto Superiore di Sanità, Italien. [nephird@iss.it](mailto:nephird@iss.it)
- **Dr. Madelon Kroneman**, Forscherin, Netherlands Institute for Health Services Research Nivel, Niederlande. [mkroneman@nivel.nl](mailto:mkroneman@nivel.nl)
- **Marianna Lambrou**, Präsidentin der Tuberous Sclerosis Association, Griechenland. [tsahellas@ath.forthnet.gr](mailto:tsahellas@ath.forthnet.gr)
- **Yann Le Cam**, Chief Executive Officer, Eurordis. [Yann.lecam@eurordis.org](mailto:Yann.lecam@eurordis.org)
- **Prof. Peter Littlejohns**, Direktor für Klinische und öffentliche Gesundheit, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Vereinigtes Königreich. Peter. [Littlejohns@nice.org.uk](mailto:Littlejohns@nice.org.uk)
- **Thomas Lönngren**, Geschäftsführender Direktor, EMEA. Thomas. [Lonngren@emea.eu.int](mailto:Lonngren@emea.eu.int)
- **Prof. Stanislas Lyonnet**, Abteilung für Genetik, Necker Hospital für kranke Kinder, Paris, Frankreich. [lyonnet@necker.fr](mailto:lyonnet@necker.fr)
- **Sarah McFee**, Direktor der Abteilung für Lebensqualität, Cystic Fibrosis Association, Frankreich. [smcfee@vaincrelamuco.org](mailto:smcfee@vaincrelamuco.org)
- **Prof. Henri Metz**, Mitglied des COMP/EMEA, Luxemburg. [metzhr@pt.lu](mailto:metzhr@pt.lu)
- **Dr. Bruce Morland**, Vorsitzender des UKCCSG New Agents Group und behandelnder pädiatrischer Onkologe, Kinderspital Birmingham, Vereinigtes Königreich. [bruce.morland@bhamchildrens.wmids.nhs.uk](mailto:bruce.morland@bhamchildrens.wmids.nhs.uk)

- **Britta Nilson**, Informationsdirektor, Frambu, Norwegen Britta. [Nilsson@frambu.no](mailto:Nilsson@frambu.no)
- **Christel Nourissier**, Generalsekretär, Eurordis, Frankreich und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [pwf.nourissier@wanadoo.fr](mailto:pwf.nourissier@wanadoo.fr)
- **Prof. Dr. Piet van Nuffel**, Europäer, Rechtsanwaltssekretär, Gerichtshof der europäischen Gemeinschaft, Luxemburg. [piet.van\\_nuffel@curia.eu.int](mailto:piet.van_nuffel@curia.eu.int)
- **Prof. Christian Ohmann**, Koordinierungszentrum Klinische Studien (KKS), Deutschland, und European Clinical Research Infrastructure Network ECRIN. [christian.ohmann@uni-duesseldorf.de](mailto:christian.ohmann@uni-duesseldorf.de)
- **Anders Olauson**, Präsident Agrenska, Schweden. [anders.olauson@agrenska.se](mailto:anders.olauson@agrenska.se)
- **Prof. José Luis Oliveira**, Instituto de Engenharia Electrónica e Telemática de Aveiro, Portugal und InfoGenMed. [jlo@det.ua.pt](mailto:jlo@det.ua.pt)
- **Prof. Manuel Palacin**, Prof. Dr. Biochemie und molekulare Biologie, Universität von Barcelona, Spain. [mpalacin@pcb.ub.es](mailto:mpalacin@pcb.ub.es)
- **Dr. Manuel Posada**, Instituto de Salud Carlos III, Forschungsinstitut für seltene Krankheiten, Spanien und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [mposada@isciii.es](mailto:mposada@isciii.es)
- **Severine Rastoul**, Maladies Rares Info Service, Frankreich. [srastoul@maladiesrares.org](mailto:srastoul@maladiesrares.org)
- **Prof. Hans Hilger Ropers**, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Deutschland. [ropers@molgen.mpg.de](mailto:ropers@molgen.mpg.de)
- **Dr Elettra Ronchi**, Koordinator Gesundheit und Biotechnologie, OECD. [Elettra.Ronchi@oecd.org](mailto:Elettra.Ronchi@oecd.org)
- **John F. Ryan**, Leiter der Einheit Gesundheitsinformation, Direktion Öffentliche Gesundheit und Risikobewertung, DG Gesundheit und Verbraucherschutz, Europäische Kommission. [John-F.Ryan@cec.eu.int](mailto:John-F.Ryan@cec.eu.int)
- **Agnès Saint Raymond**, Pre-Authorisation of Medicines for Human Use, Bereichsleiterin Wissenschaftliche Beratung und Arzneimittel für seltene Leiden, EMEA. [Agnes.Saint-Raymond@emea.eu.int](mailto:Agnes.Saint-Raymond@emea.eu.int)
- **Rosa Sanchez de Vega**, Vizepräsidentin der Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Spanien. [asoaniridia@telefonica.net](mailto:asoaniridia@telefonica.net)
- **Fernand Sauer**, Direktor der Gesundheit, DG Gesundheit und Verbraucherschutz, Europäische Kommission. [Fernand.Sauer@cec.eu.int](mailto:Fernand.Sauer@cec.eu.int)
- **Prof. Reinhold Schmidt**, Klinische Immunologie, Universität von Hannover, Deutschland. [schmidt.reinhold.ernst@mh-hannover.de](mailto:schmidt.reinhold.ernst@mh-hannover.de)
- **Prof. Dr. Jörg Schmidtke**, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland. [schmidtke.joerg@mh-hannover.de](mailto:schmidtke.joerg@mh-hannover.de)
- **Prof. Pascal Schneider**, Professor, Abteilung Biochemie, Universität von Lausanne, Schweiz. [Pascal.Schneider@unil.ch](mailto:Pascal.Schneider@unil.ch)
- **Prof. Ketty Schwartz**, Vizepräsidentin des Board of Directors, Inserm, Präsidentin des wissenschaftlichen Rates der Association Française contre les Myopathies, und Forschungsdirektorin des "Institut Myologie", Pitié-Salpêtrière Hospital" (Inserm U 582) Frankreich. [k.schwartz@myologie.chups.jussieu.fr](mailto:k.schwartz@myologie.chups.jussieu.fr)
- **Dr. Tsveta Schyns**, Koordinator des European Network for Research on Alternating Hemiplegia in Childhood, Österreich. [tl.ps@gmx.net](mailto:tl.ps@gmx.net)
- **Dr. Eva Steliarova-Foucher**, Descriptive Epidemiology Group (DEP), The International Agency for Research on Cancer (IARC) und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [steliarova@iarc.fr](mailto:steliarova@iarc.fr)
- **Dr. Domenica Taruscio**, Verantwortlich für das Italian National Centre for Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Italien, und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [taruscio@iss.it](mailto:taruscio@iss.it)
- **Dr. Valérie Thibaudeau**, Projekt-Manager, Datenbank-Manager, Orphanet, Frankreich. [vthibaud@orpha.net](mailto:vthibaud@orpha.net)
- **Prof. Jose Luis Valverde Lopez**, Facultad de Farmacia, Universität von Granada, Spanien.
- **Alan Vanvossel**, Abteilungsleiter, Wichtigste Krankheiten, DG Forschung, Europäische Kommission. [alain.vanvossel@cec.eu.int](mailto:alain.vanvossel@cec.eu.int)
- **Prof. Joan Lluís Vives Corron**, ENERCA, Spanien, und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [jlives@clinic.ub.es](mailto:jlives@clinic.ub.es)
- **Dr. Annick Vogels**, Universitätsklinik Leuven, Belgien. [Annick.Vogels@uz.kuleuven.ac.be](mailto:Annick.Vogels@uz.kuleuven.ac.be)
- **Dr. Yolande Wagener**, Gesundheitsministerium, Luxemburg und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [yolande.wagener@ms.etat.lu](mailto:yolande.wagener@ms.etat.lu)
- **Elisabeth Wallenius**, Sällsynta Diagnoser, Schweden. [elisabeth.wallenius@nykoping.nu](mailto:elisabeth.wallenius@nykoping.nu)
- **Dr. Cornelia Zeidler**, Klinische Beraterin, Severe Chronic Neutropenia International Registry Deutschland und Mitglied der Task Force über seltene Krankheiten. [zeidler.cornelia@mh-hannover.de](mailto:zeidler.cornelia@mh-hannover.de)

## In diesem Bericht vorkommende seltene Krankheiten

11qter-Deletion Krankheit

Deletion 22q11

33 seltene Krebsformen

### **A**

Achondroplasie

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Alport-Syndrom

Alzheimer-Krankheit

Amyotrophe Lateralsklerose

Analatresie

Angelman-Syndrom

Angioödem, hereditäres

Aniridie

Apolipoprotein E-Defizienz

Ataxia

Atresie der Gallengänge

Autismus

### **B**

Barth-Syndrom

Bethlehem-Myopathie

Bloom-Syndrom

Brustkrebs

Brustkrebs (hereditärer)

### **C**

Canavan-Syndrom

CDG1b Syndrom (Congenital Disorders of Glycosylation)

Charcot-Marie-Tooth-Krankheit

Chondrodysplasie

Connexin 26 Anomalie

Crohn-Krankheit

Cystinurie

### **D**

Di George-Syndrom

Dickdarmkarzinom

Dickdarmkrebs (hereditärer)

Dorfman-Chanarin-Syndrom

Dravet-Syndrom

Duchenne Muskeldystrophie

Dysautonomie, familiäre

Dysmelie

### **E**

Ehlers-Danlos-Syndrom

Emery-Dreifuss Muskeldystrophie

Epidermolysis bullosa

### **F**

Fabry-Syndrom

Faktor-V Leiden  
Familiäre Dysautonomie  
Fanconi-Anämie  
Fatales Angioödem-Syndrom  
Feigenbaum-Bergeron-Richardson-Syndrom  
Fibrose zystische  
Fragiles-X-Syndrom  
Friedreichsche Ataxie

## **G**

Galaktosämie  
Gaucher-Krankheit  
Gliedermaßenfehlbildung  
Glykogen-Speicherkrankheit  
Glykogen-Speicherkrankheit, Typ 1b  
Großen kongenitaler Nävus

## **H**

Hämochromatose  
Hämophilie  
Hartnup-Syndrom  
HDL-Rezeptor Mangel  
Hemiplegia alternans  
Hereditäres Angioödem  
Huntington-Krankheit  
Hurler-Krankheit  
Hydrozephalus  
Hyperammonämie  
Hypercholesterinämie  
Hyperplasie, kongenitale, adrenale  
Hypothyreose, kongenitale

## **I**

Ichthyose  
Idiopathisches Nephrotisches Syndrom  
Iminoglycinurie und Dicarboxyl Aminoazidurie  
Incontinentia pigmenti  
Infantile spinale Muskelatrophie

## **J**

Jacobsen-Syndrom

## **K**

Kaposi-Sarkom  
Kardiomyopathie  
Kearns-Sayre-Syndrom  
Kohlschütter-Tonz-Syndrom  
Kostmann-Syndrom

## **L**

Langerhans-Zell-Histiozytose  
LDL-Rezeptor Mangel  
Leukodystrophie  
Lysinurische Proteinintoleranz  
Lysosomale Speicherkrankheit

## **M**

Marfan-Syndrom  
Methylenhydrofolatreductase-Mangel  
Mucopolidose, Typ 4  
Multiple endokrine Neoplasie  
Muskeldystrophie kongenitale  
Muskeldystrophie, Typ Duchenne-Becker  
Myotone Dystrophie

## **N**

Neoplasie, multiple endokrine  
Nephronophthie  
Neurofibromatose  
Neutropenie zyklische  
Nicht Insulin-abhängige Diabetes Mellitus  
Niemann-Pick-Krankheit

## **O**

Ornithin-Carbamoyl-Transferase-Mangel  
Osteogenesis Imperfecta

## **P**

Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit  
Phenylketonurie  
Plexus Facialis  
Polyzystische Nierenerkrankung  
Pompe-Krankheit  
Prader-Willi-Syndrom  
Prädisposition für Dickdarmkrebs  
Prädisposition für Thrombose  
Protein C-Mangel  
Prothrombin-Mangel

## **R**

Retinoblastom  
Rett-Syndrom

## **S**

Schilddrüsenkrebs  
Schwere chronische Neutropenie  
Shokeir-Syndrom  
SHOX  
Shwachman-Diamond-Syndrom  
Smith-Magenis-Syndrom  
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom  
Sotos-Syndrom  
Spastische Paraplegie  
Spinale Muskelatrophie  
Spinozerebellare Ataxie

## **T**

Tay-Sachs-Krankheit  
Thiopurinmethyltransferase TPMT Exon 7/10  
Tuberöse Sklerose  
Turner-Syndrom

## **U**

Undine-Syndrom

Usher-Syndrom  
Usher-Syndrom, Typ 1

## **W**

Wegener-Granulomatose  
Williams-Syndrom  
Willi-Prader-Syndrom  
Wilson-Krankheit

## **X**

X-gebundene hypohidrotische Ektodermaldysplasie  
X-gebundene mentale Retardierung

## **Z**

Zyklische Neutropenie  
Zystische Fibrose