September 2020 | Eine Ausgabe des Themenboten

themenbote
MEDIZIN

SELTENE ERKRANKUNGEN

Selten, aber nicht alleine

Für viele der seltenen Erkrankungen gibt es keine wirksame Therapie, denn wenn nur einzelne Menschen an einer bestimmten Krankheit leiden, kann es kaum fundiertes Wissen geben. Helfen können da nur europäische und internationale Netzwerke.

EUROPÄISCHE NETZWERKE

Hoffnung bei der Versorgung von Patienten in Europa durch ERN

Seite 6

CLUSTERKOPFSCHMERZ

Neues Schmerztagebuch per App bringt zahlreiche Vorteile für Patienten

Seite 10

FORSCHUNG: TREAT-ION

Auf der Suche nach Krankheitsmechanismen und neuen Therapiemethoden

Seite 14

Liebe Leserin, lieber Leser,

Sascha Bogatzki, Herausgeber

als selten gilt eine Krankheit in der Europäischen Union, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen betroffen sind. Das klingt zunächst einmal wenig, doch gibt es mehr als 8.000 verschiedene seltene Erkrankungen, von denen Ärzte heute wissen. Allein in Deutschland leiden rund vier Millionen Menschen an einer dieser Erkrankungen. Und das sind nur die, deren Krankheit diagnostiziert werden konnte. Denn viele Betroffene leben jahrelang mit verschiedenen Symptomen, ohne dass Ärzte die richtige Diagnose stellen können. Das liegt vor allem daran, dass viele dieser Erkrankungen nur sehr wenige Menschen betreffen, Ärzten also oft die Expertise und auch die Erfahrung fehlt, die Symptome richtig zu deuten. Und selbst wenn das gelingt, gibt es meist keine wirksame Therapie.

Wie sehr diese Situation Familien belastet, wissen die Mitarbeiter des Projekts CARE-FAM-NET, die am Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf arbeiten. Familien bekommen psychische und soziale Hilfe, um den veränderten Alltag zu bewältigen, der von Krankenhausbesuchen, Operationen und Therapien bestimmt ist. Die gesunden Geschwister leben dabei oft im Schatten der seltenen Erkrankung und müssen lernen, mit ihren ganz normalen Alltagssorgen Gehör zu finden. Um Balance in diese Belastung zu bekommen, wenden sich viele Betroffene außerdem an eine der vielen Patientenorganisationen, die das Wissen Erkrankter bündeln, Spezialisten vermitteln und den Austausch fördern.
Sie sind es auch, auf deren Erfahrung Mediziner immer wieder zurückgreifen, weil die Erforschung der seltenen Erkrankungen noch immer ein exotisches Feld ist, das für junge Mediziner oft unattraktiv ist.

Und sie sind es auch, die neue Projekte anstoßen – wie die neue App für Betroffene von Clusterkopfschmerz. Das Online-Schmerztagebuch erfasst Uhrzeit und Dauer der Attacke, Intensität und Schmerzstärke und auch, was die Attacke ausgelöst hat. Die anonymisierten Daten der Nutzer werden zentral ausgewertet und können so Erkenntnisse liefern, die einzelne Mediziner vor Ort so schnell nicht erlangen können.

Nur durch die Zusammenarbeit von Medizinern, Betroffenen und Angehörigen können die seltenen Erkrankungen die Aufmerksamkeit bekommen, die sie benötigen, um den Patienten schnell zur richtigen Diagnose und Therapie zu verhelfen. Was Sie dafür tun können? Sprechen Sie mit Menschen in Ihrem Umfeld, die unter einer solchen Erkrankung leiden. Unterstützen Sie sie und sorgen Sie so dafür, dass sie kein Leben in Isolation führen, sondern ein Teil unserer Gesellschaft bleiben.

Herzlichst, Ihr

Sascha Bogatzki

INHALT

4 **Die Seltenen machen sich nicht rar**
Rund 8.000 seltene Erkrankungen gibt es – das klingt nicht nach „selten“. Aber nur sehr wenige Menschen leben mit den einzelnen Krankheiten.

6 **Die Überwindung der Seltenheit**
Dr. Holm Graessner ist Koordinator des Europäischen Referenznetzwerkes für seltene neurologische Erkrankungen und zeigt auf, was Vernetzung bringt.

7 **Lunge unter Hochdruck**
Prof. Dr. Ekkehard Grünig erklärt, wie die Behandlung von Patienten mit Lungenhochdruck unter den aktuellen Corona-Bedingungen sicher gemeistert werden kann.

8 **PH1: Von Nierensteinen bis zum Organversagen**
Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 zerstört die Nierenfunktion – meist schon im Kindesalter. Das hat oft drastische Behandlungsmaßnahmen zur Folge.

9 **Eine Transplantation ist irgendwann unumgänglich**
Prof. Dr. Felix Knauf von der Charité Berlin spricht im Interview über die Primäre Hyperoxalurie Typ 1, eine seltene genetische Stoffwechselerkrankung.

10 **Clusterkopfschmerz: Attacken in der App notieren**
Wer unter Clusterkopfschmerz leidet, sollte alle Faktoren der Krankheit im Auge behalten und am besten aufzeichnen. Jakob C. Terhaag erklärt, warum.

12 **Niemand ist eine Insel**
Frau Prof. Dr. Silke Wiegand-Grefe leitet das Projekt CARE-FAM-NET, wo es vor allem um die psychosoziale Belastung von betroffenen Familien geht.

13 **Ausdauersport ist extrem wichtig**
Seit mehr als 40 Jahren forscht Prof. Dr. Burkhard Tümmler von der Medizinischen Hochschule Hannover zur seltenen Erbkrankheit Mukoviszidose.

14 **Bekanntes neu denken und anwenden**
Mit dem Projekt Treat-ION begeben sich Forscher rund um Prof. Dr. Holger Lerche auf die Spur von neurologischen Ionenkanal- und Transporterstörungen.

16 **Die Waisenkinder der Medizin sichtbar machen**
Die zentrale Aufgabe der Medizininformatik-Initiative (MII) ist es, Forschung und Versorgung in der Medizin digital besser zu vernetzen. Der aktuelle Stand.

WERBEBEITRÄGE

5 Advertorial Chiesi GmbH
Am Anfang steht der Patient

9 Advertorial Alnylam Germany GmbH
Eine biologische Revolution

11 Advertorial Roche Pharma AG
Wenn der Körper schlappmacht

15 Advertorial Pfizer Pharma GmbH
Den Fehler überschreiben

Die Seltenen machen sich nicht rar

VON WIEBKE TOEBELMANN

Dr. Christine Mundlos, stellvertretende Geschäftsführerin und Lotsin der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V. (ACHSE)

Rund 8.000 verschiedene seltene Erkrankungen gibt es – das klingt eigentlich nicht nach „selten“, sondern nach einer ganzen Menge. Doch leben nur sehr wenige Menschen mit den einzelnen Erkrankungen. Teilweise nicht einmal mit einer Diagnose und sehr häufig ohne Zugang zu einer Therapie.

Dass es Menschen mit seltenen Erkrankungen mit ganz besonderen Herausforderungen zu tun haben, liegt in der Natur der Dinge. Da es immer nur wenig Patienten gibt, die an einer bestimmten Krankheit leiden, existiert wenig fundiertes Wissen und somit gibt es auch wenige Ärzte, die über die nötige Expertise verfügen. Und selbst wenn: Für einen Großteil der seltenen Erkrankungen – auch bekannt als „Orphan Diseases“ (Waisenkrankheiten) – gibt es keine wirksame Therapie. Und die Probleme beginnen bereits bei der Diagnostik, erklärt Dr. med. Christine Mundlos, stellvertretende Geschäftsführerin und Lotsin der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V. (ACHSE): „Patienten müssen sich oftmals der Tatsache stellen, dass der Arzt nicht weiß, was ihnen fehlt. Es beginnt ein Marsch durch die Institutionen, von Arzt zu Arzt, weil die Betroffenen wissen möchten, was ihnen fehlt. Je dicker die Akte wird, desto mehr lässt häufig die Unterstützung von Ärzteseite nach, und viele bekommen zu hören, ihr Leiden sei doch rein psychosomatisch.“

Odyssee von Arzt zu Arzt

80 Prozent aller seltenen Erkrankungen haben eine genetische Ursache. Mit dem Gendefekt kommt ein Kind also zur Welt, und in vielen Fällen ist erst einmal nicht klar, dass ihm etwas fehlt. Da entwickelt sich ein Baby normal, absolviert die ersten Meilensteine – und plötzlich stagniert die Entwicklung. Die Eltern stehen dann vor einem sehr komplizierten und aufreibenden Weg. „Von Kinderärzten hören Eltern oft, dass sich alle Kinder unterschiedlich entwickeln und es sich sicherlich noch angleichen wird. Aber wenn das ungute Gefühl bleibt und man dann mit dem Kind weitere Tests fordert, werden Eltern nicht selten als überehrgeizig abgestempelt“, so Dr. Mundlos. Auf etwas zu pochen, ohne zu wissen, was denn nun eigentlich richtig ist – und an wen sollte sich nun gewendet werden? Wer kann helfen? Das Unwissen darüber erzeugt bei Eltern einen Riesendruck. „Da will man das Beste für sein Kind, lässt nichts unversucht, und muss ständig befürchten, etwas zu verpassen. Vielleicht gibt es ja da bereits die eine Therapie, die dem Kind helfen würde. Und man fühlt sich dann schuldig, wenn der Sohn oder die Tochter Fähigkeiten unwiederbringlich verlernt oder die Schäden voranschreiten, obwohl etwas dagegen hätte unternommen werden können.“ Ein Wettlauf gegen die Zeit, der nicht nur Nerven kostet, sondern psychisch extrem belastend ist. Auch für die Kinder selbst.

Zentren für Seltene Erkrankungen für bessere Vernetzung

Zumindest sind Betroffene nicht grundsätzlich allein auf weiter Flur, sondern es gibt Hilfe in Form von Patientenorganisationen und den 33 selbst ernannten Zentren für Seltene Erkrankungen an Universitätskliniken. Sie formierten sich im Zuge des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Das Bündnis wurde 2010 gegründet vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der ACHSE und hat zum Ziel, die Lebenssituation der Betroffenen zu verbessern. Ein Kernelement des daraus entstandenen Aktionsplans ist die Bildung der Zentren für Seltene Erkrankungen. Dr. Christine Mundlos: „Es gab schon immer Spezialambulanzen für einzelne seltene Erkrankungen. Aber die Formierung der Zentren gab dem Ganzen eine übergreifende Struktur. Wir von der ACHSE haben die Zentren als Ansprechpartner und sind sehr gut mit ihnen vernetzt.“ Es wäre jedoch schön, gibt die ACHSE-Lotsin zu bedenken, wenn die Zentren auch zur Qualitätssicherung eine Zertifizierung erhalten würden. „Und es ist nicht so, als wäre die Versorgung jetzt adäquat abgedeckt, denn die finanziellen Strukturen der Kliniken haben sich ja noch nicht verändert.“

Patienten organisieren sich

Eine enorm große Bedeutung kommt Patientenorganisationen zu, wenn es um Aufklärung, Vermittlung an Spezialisten, moralische Unterstützung und Austausch von Know-how geht. Denn wie das Leben mit einer chronischen seltenen Erkrankung ist, was es mit einem Menschen macht, wie der Alltag bestritten wird – das alles weiß kein Arzt, sondern nur die Patientenseite. „Erwachsene erleben ihre Beeinträchtigungen tagtäglich und müssen einen Umgang damit finden. In Patientenorganisationen teilen sie diese Erfahrungen und geben Auskunft darüber, wie sich damit leben lässt, auch in Bezug auf Job und Familienplanung“, sagt Dr. Mundlos. Und betont, wie wichtig Patientenorganisationen auch als Ansprechpartner für Ärzte sind. „Das Wissen ist so rar, das auch Mediziner gar nicht darauf verzichten können.“

> » Das Wissen in Patientenorganisationen ist so rar, das auch Mediziner gar nicht darauf verzichten können.

Die ACHSE als wichtige Anlaufstelle

ACHSE e. V. arbeitet als Dachorganisation und ist seit ihrer Gründung 2004 stetig gewachsen. Über 130 Mitgliedsorganisationen gehören inzwischen dazu. Diese arbeiten krankheitsspezifisch, während die ACHSE nicht nur „als Verband darüber schwebt“, so Mundlos, sondern selbst konkrete Patienten- und Angehörigenberatung anbietet. Des Weiteren vernetzt ACHSE die Mitgliedsorganisationen und Experten, setzt sich als Lobby politisch für eine bessere Gesundheitsversorgung ein und engagiert sich beim Vorantreiben der Forschung. Denn dort mahlen die Mühlen langsam. Für aussagekräftige Studien ist eine gewisse Kohortengröße notwendig, was bei so wenig Patienten schwierig ist. Daher ist die Erforschung der „Seltenen“ kein attraktives Karrierefeld für den wissenschaftlichen Nachwuchs. „Die Rahmenbedingungen müssen geschaffen werden, sodass sich junge Forscher an solche exotischen Felder wagen und dabei auch Unterstützung erfahren“, so die Expertin.

Generell würde sich aber viel tun in Sachen „Awareness“. Ob durch den jährlichen „Tag der Seltenen Erkrankungen“, Social Media-Kampagnen oder auch schon das Aufgreifen des Themas in Funk und Fernsehen. „Die Medien interessieren sich sehr für uns. Trotzdem müssen seltene Erkrankungen noch viel bekannter werden – vor allem bei den Ärzten, die nun mal die Anlaufstelle der Patienten sind.“

ADVERTORIAL

Am Anfang steht der Patient

Wer Menschen mit seltenen Erkrankungen erfolgreich behandeln will, muss ihre Bedürfnisse kennen. Nach diesem Grundprinzip entwickelt und vertreibt das Pharmaunternehmen Chiesi Medikamente, die insbesondere jenen helfen, die keine anderen Therapieoptionen haben.

Nichts ist so motivierend wie zu sehen, dass die eigene Arbeit Früchte trägt. Das gilt besonders im Medizinbereich. Dr. med. Raimund Hövelmann, Direktor der Business Unit Rare Diseases bei dem Pharmaunternehmen Chiesi, erlebte, wie eine Patientin, die über 20 Jahre mit der Speicherkrankheit Alpha-Mannosidose lebte und aufgrund ihrer Erkrankung im Rollstuhl saß, Bewegungsmuster neu erlernen und sogar wieder ein Gehtraining starten konnte – nicht zuletzt dank eines Medikaments, dass das Unternehmen entwickelt hat, für das er arbeitet.

Seit über achtzig Jahren entwickelt das im italienischen Parma gegründete Pharmaunternehmen Chiesi Behandlungsoptionen für unterschiedliche Erkrankungen – und vertreibt diese weltweit. Ein Schwerpunkt sind Medikamente, die bei seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen. Eine besondere Herausforderung. Denn selten vorkommende Erkrankungen sind oft sehr unterschiedlich ausgeprägt, da es sich häufig um Multisystemerkrankungen handelt mit sehr heterogenen Erscheinungsbildern. Auch stehen aufgrund der geringen Patientenanzahl nur wenige Teilnehmer für klinische Studien zur Verfügung, um die Wirksamkeit neuer Medikamente zu belegen. „Um all diesen Anforderungen zu entsprechen, braucht es Menschen, die sich allein auf dieses Thema fokussieren", sagt Hövelmann.

> Wer wirksame Medikamente entwickeln will, muss sehr genau wissen, was die Patienten brauchen.

Aus diesem Grund hat Chiesi einen eigenen Fachbereich speziell für seltene Erkrankungen gegründet. Hier werden sämtliche Ressourcen und Expertisen gebündelt. Das macht Sinn, erklärt der Direktor dieser Unternehmenssparte: „Auch wenn die einzelnen Krankheiten sehr unterschiedlich sind, haben sie gemeinsam, dass man jeden Patienten nicht pauschal nach Lehrbuch, sondern sehr individuell betrachten muss. Dieses Mindset ist wichtiger als die eigentliche Diagnose."

Den Patienten im Fokus

Wer wirksame Medikamente entwickeln will, muss sehr genau wissen, was die Patienten brauchen. Den Fokus auf die Patienten zu richten, ist ein wichtiger Teil der Unternehmensphilosophie von Chiesi. „Patientenzentrierung bedeutet bei uns nicht zu gucken, was wir haben und wie wir es verkaufen können, sondern im Gegenteil zuerst zu schauen, was den Patienten fehlt, was sie brauchen und uns danach zu richten", erläutert Hövelmann.

Um herauszufinden, welche Bedürfnisse die Patienten haben, hält Chiesi engen Kontakt zu den behandelnden Ärzten und Fachzentren. Sie sind es auch, die mögliche Teilnehmer für Studien identifizieren – was von den Betroffenen dankend angenommen wird. Denn dies sind meist Menschen, für die oder für deren Kinder Ärzte sonst nichts Ursächliches tun können. Im Rahmen einer Studie mit als erste ein Medikament anwenden zu können, ist ein Hoffnungsschimmer.

„Der enge und vor allem langfristige Kontakt zu den Betroffenen und Medizinern ist ein wichtiger Aspekt für die Entwicklung wirksamer Medikamente", berichtet Hövelmann. Auch, um wichtige Rückmeldungen zur Wirkung von Medikamenten zu bekommen, die über die in den Studien erfassten Daten hinausgehen. Bei einer erweiterten Studie wurde entdeckt, dass bei der seltenen Augenkrankheit Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) das Medikament erst sechs Monate oder später nach Beginn der Einnahme Wirkung zeigte. Die Studie war ursprünglich jedoch nur auf einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten angelegt. „Würden wir nicht in regelmäßigem Austausch mit den behandelten Ärzten stehen, hätten wir diese Beobachtung nicht machen können", resümiert Hövelmann. „Mit der Folge, dass ein Teil der Patienten nicht von dem Medikament profitieren könnte, weil sie es schlichtweg zu früh abgesetzt hätten."

Nachhaltig in die Zukunft

Chiesi hat sich nicht nur dem Wohl der Patienten verschrieben, sondern dem der gesamten Gesellschaft. So wurde die Chiesi-Gruppe als größtes pharmazeutisches Unternehmen weltweit B-Corp-zertifiziert. Diese Zertifizierung erhalten nur Unternehmen, die höchste Standards an sozialen und ökologischen Leistungen, Transparenz und Verantwortung erfüllen. Ein wichtiger Schritt in die Zukunft.

„Für den Bereich der seltenen Erkrankungen ist es in den nächsten fünf Jahren unser Ziel, die gewonnen Erkenntnisse zu nutzen, um bestehende Medikamente noch weiter zu optimieren", erklärt Business-Unit-Direktor Hövelmann. „Die Behandlung soll verbessert und die Zeit bis zur Diagnose verkürzt werden. Das schaffen wir, indem wir die Aufmerksamkeit bei den behandelnden Ärzten, insbesondere bei Kinderärzten, für die einzelnen Krankheitsbilder erhöhen."

SELTENE ERKRANKUNGEN IM FOKUS BEI CHIESI

Alpha-Mannosidose
Alpha-Mannosidose ist eine Speicherkrankheit: Der Körper kann ein bestimmtes Abfallprodukt, den Mannose-Zucker, nicht abbauen. Die Zuckermoleküle reichern sich in den Zellen an und verstopfen sie. Ursache ist ein Gen-Defekt, der dazu führt, dass der Organismus das Enzym Alpha-Mannosidase nicht bildet, das eigentlich für den Abbau des Zuckers verantwortlich ist. Zu den vielfältigen Symptomen der fortschreitenden Erkrankung gehören häufige schwere Infekte, Schwerhörigkeit und eine Lernschwäche im Kindesalter, sowie mit zunehmenden Jugendalter grobe Gesichtszüge und psychische Auffälligkeiten. Auch Knochen- und Gelenkveränderungen und geistige Einschränkungen treten auf. Die Patienten sind daher sowohl geistig als auch körperlich stark eingeschränkt und ihr Leben lang auf Hilfe angewiesen. Seit 2018 ist eine Enzymersatztherapie verfügbar, die das fehlende Enzym Alpha-Mannosidase ersetzen kann.

ß-Thalassämie
Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer genetisch bedingten Störung der Bildung des roten Blutfarbstoffes, des Hämoglobins. Niedrige Hämoglobinwerte sind eine Ursache für Sauerstoffmangel in vielen Teilen des Körpers. Zur Vermeidung von schweren Komplikationen benötigen die Patient*innen meist lebenslang und regelmäßig Bluttransfusionen, insbesondere bei der schwersten Form, der ß-Thalassämie major.

Cystinose
Auch Cystinose ist eine Speicherkrankheit. Hierbei lagert der Körper Cystin als Kristalle in verschiedenen Organen und Geweben ein. Das beeinträchtigt deren Funktion und zerstört sie nach und nach. Insbesondere die Nieren, Augen und Knochen sind stark betroffen. Unbehandelt führt die Erkrankung unter anderem zu einem Nierenversagen im Kindesalter, zu Minderwuchs und Erblindung. Medikamente können jedoch verhindern, dass sich das Cystin in den Zellen anreichert.

Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON)
Bei der Leberschen Hereditäre Optikus-Neuropathie, kurz LHON genannt, handelt es sich um eine Augenkrankheit. Die Betroffenen bemerken meist als Jugendliche oder junge Erwachsene eine plötzliche Minderung der Sehkraft. Die Ursache ist eine Genmutation, die zu einem Energiemangel in den Sehzellen führt. Seit 2015 gibt es ein Medikament, das die Funktion der geschädigten Sehzellen bei vielen Betroffenen wiederherstellen oder verbessern kann.

Die Überwindung der Seltenheit

VON JOHANNA BADORREK

Die große Crux bei seltenen Erkrankungen ist ihre Seltenheit. Denn was rar ist, ist vielen unbekannt, wird selten beforscht, behandelt, besprochen. Daraus ergibt sich ein Bündel an Herausforderungen für Patienten, Ärzte und Forscher. Dr. Holm Graessner ist Geschäftsführer des Zentrums für Seltene Erkrankungen in Tübingen und außerdem Koordinator des Europäischen Referenznetzwerkes für seltene neurologische Erkrankungen (ERN-RND), das 2017 ins Leben gerufen wurde, um dieser Situation entgegenzuwirken. Wir sprachen mit ihm über die bisherigen Erfahrungen und den Nutzen der Vernetzung.

Dr. Holm Graessner studierte biomedizinische Technik und Management und ist heute Koordinator des Europäischen Referenznetzwerkes für seltene neurologische Erkrankungen.

Dr. Graessner, wie sind Sie zum ZSE in Tübingen und zum ERN-RND gekommen?

2003 haben wir in Tübingen begonnen, das erste große europäische Verbundprojekt zu seltenen Erkrankungen zu koordinieren. Dieses Projekt, das bis 2009 lief, erforschte eine seltene neurologische Bewegungsstörung, die Ataxie. Ich bin nach Tübingen als Teil des Koordinationsteams dieses Projektes gekommen. Seltene Erkrankungen und insbesondere seltene neurologische Erkrankungen bestimmten seither meine Arbeit. Als EUROSCA, so hieß das Projekt, in 2009 endete, haben wir uns überlegt, wie wir es lokal verstetigen können. Das Ergebnis war das erste deutsche Zentrum für seltene Erkrankungen. Die Koordination von ERN-RND war dann die Konsequenz der langjährigen leitenden Tätigkeit in vor allem europäischen Projekten zu seltenen neurologischen Erkrankungen.

Was sind Aufgabe und Ziel eines Europäischen Referenznetzwerkes (ERN)?

ERN vernetzen klinische Expertise-Zentren für seltene Erkrankungen (SE) in der gesamten EU. An den 24 anerkannten, erkrankungsgruppen-spezifischen ERN sind EU-weit über 900 Zentren beteiligt, hiervon sind 120 deutsch. Ziel der ERN ganz allgemein ist die verbesserte Versorgung der SE-Patienten in der EU. Die multidisziplinären Experten der an den ERN beteiligten Krankenhäuser behandeln einen großen Teil der SE-Patienten und bieten hoch spezialisierte Versorgung an. Die grundsätzliche Aufgabe der ERN ist es, das vorhandene Wissen für die Versorgung von SE-Patienten in der EU verfügbar und nutzbar zu machen sowie neues Wissen zu kreieren. Die Tätigkeitschwerpunkte der ERN sind insofern: Erzeugung und Sammlung des Spezialwissens, Entwicklung, Verbreitung und Durchsetzung von Versorgungsstandards, die auf dem genannten Spezialwissen beruhen, sowie grenzüberschreitende Bereitstellung und Nutzung dieses Spezialwissens für die Versorgung von einzelnen, besonders komplexen Patienten.

Warum ist das besonders sinnvoll, wenn es um seltene Erkrankungen geht?

Hier möchte ich gern drei Gründe nennen. Zum ersten ist die Versorgungssituation von SE-Patienten in den einzelnen EU-Staaten sehr unterschiedlich. ERN helfen, diese Unterschiede zu verkleinern. Um verlässliche Standards für die Versorgung zu erarbeiten, benötigen wir Erfahrung und Wissen aus der Betreuung einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit einer Erkrankung, die von einer ausreichenden Anzahl von Experten versorgt werden. Die „Überwindung der Seltenheit“ durch EU-weite Zusammenarbeit ist also der zweite Grund. Und zum dritten möchte ich auf die Versorgung von Patienten mit ultra-seltenen Erkrankungen verweisen. Diese Erkrankungen sind so selten, dass sie in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von weniger als 1 per 1.000.000 auftreten. ERN bieten eine gute Möglichkeit, das vorhandene Wissen zu diesen Erkrankungen schnell und unkompliziert zu finden.

Wie sieht Ihr Fazit nach drei Jahren ERN-RND aus?

Ich denke, ich kann ein gutes Fazit ziehen. Wir haben beim Aufbau der Netzwerkstruktur, der Einbindung der Patientenselbsthilfe, Erarbeitung von Versorgungsstandards, Ausbildung und Training, bei grenzüberschreitenden Online-Fallkonferenzen zu komplexen Patienten und bei der Kommunikation große Fortschritte gemacht. Natürlich gibt es auch Probleme, von denen ich zwei nennen möchte. Zum ersten ist die Integration der ERN in die nationalen Gesundheitssysteme in der EU nicht ausreichend. Das hat auch damit zu tun, dass die Verantwortung für Gesundheit vollständig in den EU-Mitgliedsstaaten liegt. Hiermit ist das zweite Problem verknüpft, nämlich die Finanzierung der ERN. Während es für die Koordination des Netzwerkes ein Budget gibt, arbeiten die teilnehmenden Kliniken und Experten ohne Finanzierung ihrer Leistungen im ERN-RND.

Wie hilft ein ERN, den Weg zur Diagnose bzw. die Diagnose selbst zu verbessern?

Hier lassen sich einige konkrete Dinge nennen. Durch die ERN sind die Expertise-Zentren, in denen eine verlässliche Diagnose gestellt werden kann, sichtbarer für Ärzte und Patienten. Des Weiteren haben wir in unserem Netzwerk für alle Erkrankungsgruppen diagnostische Standardprozesse erarbeitet. Zusätzlich werden diagnostisch komplexe Fälle in Online-Fallkonferenzen der ERN besprochen. Last but not least: Diagnostisch ungelöste Erkrankungen werden von uns im EU-geförderten Flaggschiffprojekt Solve-RD erforscht.

Wie profitieren behandelnde Ärzte und Patienten sonst noch?

Behandelnde Ärzte und Patienten profitieren insbesondere, wenn sie in das Netzwerk eingebunden sind. Die teilnehmenden Kliniken und Experten können aus dem gesamten Spektrum der Leistungen Nutzen ziehen, die wir im Netzwerk anbieten. Online-Training zum Thema Neurorehabilitation und Trainingsbesuche in anderen Kliniken sind zwei der Dinge, die ich hier nennen möchte. Weniger klar ist der Nutzen von Ärzten und Patienten an nicht eingebundenen Kliniken, was mit der noch zurückhängenden nationalen Integration der ERN zusammenhängt.

> Ein Ziel der ERN ist die „Überwindung der Seltenheit“ durch EU-weite Zusammenarbeit.

Wie sehen die nächsten Schritte für das ERN-RND aus?

Ein nächster großer Schritt ist der Aufbau eines ERN-RND-Registers, in dem wir Daten zu allen Patienten des Netzwerkes sammeln. So können wir die Versorgung der Patienten in den unterschiedlichen Kliniken vergleichen und voneinander lernen. Des Weiteren erhalten wir eine genaue Übersicht über die spezifischen Erkrankungsgruppen, was insbesondere für die klinische Forschung und therapeutische Studien wichtig ist. Ein zweiter großer Schritt wäre die Etablierung eines europäischen Weiterbildungscurriculums für seltene neurologische Erkrankungen. Diesbezüglich haben die Diskussionen mit anderen europäischen Institutionen wie der Europäischen Akademie für Neurologie allerdings erst begonnen.

Weitere Informationen zu den Projekten unter: **www.ern-rnd.eu** und **www.solve-rd.eu**

Lunge unter Hochdruck

VON JULIA BRANDT

Menschen mit Lungenhochdruck müssen Infekte unbedingt vermeiden. Eine besondere Herausforderung während der Corona-Pandemie. Wie die Behandlung der Patienten unter den aktuellen Voraussetzungen gemeistert werden kann, erklärt Professor Dr. Ekkehard Grünig, Leiter des Zentrums für pulmonale Hypertonie der Thoraxklinik-Heidelberg, im Interview.

Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig, Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie und Leiter des Zentrums für pulmonale Hypertonie der Thoraxklinik-Heidelberg. Nebenberuflich beschäftigt sich Professor Grünig mit Natursteinen, die natürliche anti-bakterielle und anti-virale Eigenschaften haben (www.gruenig-natursteine.com).

Professor Grünig, was genau ist eine pulmonal arterielle Hypertonie und wie wird sie diagnostiziert?

Bei einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), auch Lungenhochdruck genannt, ist der Blutdruck im Lungenkreislauf erhöht. Im Lungenkreislauf wird das sauerstoffarme Blut von der rechten Herzhälfte in die Lunge und von hier aus dann das mit Sauerstoff angereicherte Blut in die linke Herzhälfte befördert. Durch den Hochdruck in der Lunge besteht die Gefahr, dass die rechte Herzhälfte erschöpft.

Die Diagnostik erfolgt mithilfe von Laboruntersuchungen, Lungenfunktionsdiagnostik sowie einem Herzultraschall. In unserem Fachzentrum haben wir uns zudem auf die Herzultraschalluntersuchung und gleichzeitige Lungenfunktionsdiagnostik unter Belastung spezialisiert. Die definitive Diagnose des Lungenhochdrucks kann jedoch nur durch eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung gestellt werden. Im Anschluss gilt es, die Form des Lungenhochdrucks anhand differenzierter Untersuchungen genauer zu bestimmen.

Was erwartet die Patienten nach der Diagnose?

Die Diagnose bedeutet für die Patienten meist eine Erleichterung. Viele haben einen langen Weg hinter sich, auf dem verschiedene Ärzte keine Ursache für die Beschwerden ausmachen konnten.

Nach der Diagnose erhalten die Patienten Medikamente. In einem frühen Stadium kann man die Erkrankung sehr gut behandeln. Daher arbeiten wir in Heidelberg seit vielen Jahren daran, die Erkrankung durch Vorsorge- sowie Früherkennungsuntersuchungen bei Risikopersonen frühzeitig zu entdecken. Regelmäßige Kontrolltermine im PAH-Zentrum stellen sicher, dass die Patienten zu jeder Zeit optimal medikamentös eingestellt sind.

Gibt es eine spezielle Reha für Lungenhochdruck-Patienten?

In Kooperation mit der Rehaklinik Königstuhl bieten wir seit vielen Jahren ein spezifisch entwickeltes Programm für Patienten mit Lungenhochdruck an. Dieses Trainingsprogramm wird über drei Wochen stationär in der Rehaklinik begonnen und anschließend zu Hause fortgeführt. Das Besondere an dieser Atem- und Bewegungstherapie ist nicht nur die spezielle Ausrichtung für Lungenhochdruck und die individuelle Anpassung, sondern auch die zielorientierte Durchführung und stetige wissenschaftliche Evaluation. Die Patienten können auf diese Weise gemeinsam mit uns Ziele abstimmen und immer wieder Rückmeldung über den Effekt des Trainings erhalten.

Das Team des Lungenhochdruck-Zentrums der Thoraxklinik-Heidelberg

Menschen mit Lungenhochdruck haben oft Begleiterkrankungen, die auch bei COVID-19 eine Rolle spielen. Was sagen Sie diesen Patienten?

Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen können begleitend einen Lungenhochdruck entwickeln, der die Beschwerden und die Prognose der Grunderkrankung deutlich verschlechtert. Sie sollten generell jegliche Infekte vermeiden, da sie die Belastung auf das Herz erhöhen können. Daher gehören Patienten mit Lungenhochdruck auch in Bezug auf COVID-19 zur Hochrisikogruppe.

> Menschen mit Lungenhochdruck gehören in Bezug auf COVID-19 zur Hochrisikogruppe.

Wie hat sich die Corona-Pandemie auf die Organisation des Lungenhochdruck-Zentrums ausgewirkt?

Das Lungenhochdruck-Zentrum gehört zur Thoraxklinik, die aufgrund ihrer Expertise im Bereich der Lungenerkrankungen auch COVID-19-Patienten stationär behandelt. Allerdings sind diese Patienten räumlich und organisatorisch von dem Lungenhochdruck-Zentrum getrennt. Mitarbeiter, die auf COVID-19-Stationen eingesetzt wurden, kamen nicht mit Patienten im PAH-Zentrum in Kontakt. Außerdem haben wir hochwertige Schutzmasken für Ärzte und Patienten bereitgestellt. Einige Kontrolluntersuchungstermine haben wir, sofern vertretbar, durch telefonische Beratungssitzungen ersetzt.

Im Lungenhochdruck-Zentrum wurden entsprechend der Krankenhausroutine auch Abstriche bei Verdacht auf COVID-19 durchgeführt, die jedoch bei den Patienten mit Lungenhochdruck glücklicherweise alle negativ ausfielen.

Wie haben die Patienten auf die Pandemie reagiert? Was sagen Sie Lungenhochdruck-Patienten, wenn sie Sie nach COVID-19 fragen?

Viele Patienten sind verunsichert und haben auf die allgemeinen Empfehlungen hin ihre Kontakte nach außen stark eingeschränkt. Meist haben Patienten konkrete Fragen, auf die wir individuell eingehen.

Häufig fragten uns Patienten auch, ob sie ihren Kontrolltermin wahrnehmen sollen. Wenn ein Patient den Wunsch verspürt, sich bei uns untersuchen zu lassen, sei es zur Diagnostik oder zur Kontrolle, klären wir ihn über die Maßnahmen auf, die getroffen wurden, um das Ansteckungsrisiko zu minimieren. Somit bestärken wir die Patienten darin, zu uns zu kommen. Das ist wichtig, denn Lungenhochdruck kann sich innerhalb von Wochen verschlechtern und muss medikamentös jederzeit gut eingestellt sein. Hier galt es sehr genau abzuwägen: Die Gefahr einer möglichen COVID-Infektion gegen die Folgen einer PAH, die aufgrund eines verpassten Kontrolltermins nicht optimal behandelt ist.

Eine gute Versorgung von Patienten braucht gutes und engagiertes Personal. Wie motivieren Sie Ihr Team – insbesondere in der Krise?

Wir wollen unseren Patienten die bestmögliche Versorgung und Betreuung bieten. Tägliche Besprechungen über Herausforderungen und Verbesserungspotenzial bezüglich der Patientenversorgung bieten einen guten Anhaltspunkt, um auf dem aktuellen Stand zu sein. Wenn die Betreuung der Patienten besonders gut gelingt, ist das die beste Motivation.

Enge Absprachen waren im Zuge der COVID-Pandemie besonders wichtig. Denn zu dieser Zeit waren die Mitarbeiter mit vielen neuen Abläufen und Anforderungen konfrontiert, die ein hohes Maß an Engagement und Flexibilität erfordern. Hier nicht die Übersicht zu verlieren und trotzdem das Ziel einer guten Patientenversorgung klar weiterzuverfolgen, sehe ich als besonders wichtig an.

PH1: Von Nierensteinen bis zum Organversagen

VON WIEBKE TOEBELMANN

80 Prozent aller seltenen Erkrankungen haben eine genetische Ursache. So auch die Primäre Hyperoxalurie Typ 1, kurz PH1. Die Stoffwechselerkrankung zerstört die Nierenfunktion – meist schon im Kindesalter. Die Behandlungsmaßnahmen sind daher drastisch.

Durch die Oxalsäure-Überproduktion in der Leber kommt es immer wieder zu Nierensteinabgängen, die die Lebensqualität der kleinen Patienten erheblich beeinträchtigen.

Bauchweh, Schmerzen beim Wasserlassen, Blut im Urin. Dem Kind geht es nicht gut, die Eltern sind alarmiert. Der Kinderarzt vermutet, dass es sich um eine Harnwegsinfektion handelt, doch die Ultraschalluntersuchung bringt Überraschendes hervor: Das Kind hat Nierensteine. Nicht selten stehen dann auch Fachärzte vor einem Rätsel. Bis zur endgültigen Diagnose Primäre Hyperoxalurie Typ 1 können mitunter Jahre vergehen, da Ärzte über spezielles Fachwissen verfügen und die richtigen Tests veranlassen müssen. Dabei spielt der Faktor Zeit eine wesentliche Rolle, denn je früher die richtige Diagnose gestellt wird, desto eher kann auch die Überweisung an den Experten erfolgen. Nur durch zeitiges Eingreifen lässt sich dann der Krankheitsverlauf hemmen.

Toxische Oxalsäure überlastet die Nieren

Unter einer Hyperoxalurie versteht man die erhöhte Ausscheidung von Oxalsäure im Urin, was wiederkehrende Nierensteine und eine zunehmende Nierenverkalkung zur Folge hat. Oxalsäure ist ein Abfallprodukt des Stoffwechsels, das hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird. Bindet sich Oxalsäure im Urin an Calcium, können kleine Kristalle entstehen, die sich zu Nierensteinen entwickeln. Weiter fortgeschritten kommt es zudem zu einer Verkalkung, die zur Nierenschädigung bis hin zum Versagen führt. Doch das Problem liegt nicht in den Nieren selbst, sondern in der Leber: Beim autosomal-rezessiv vererbten Enzymdefekt der PH1 produziert die Leber nämlich einen enormen Überschuss an Oxalsäure, die mit dem Urin ausgeschieden werden muss. Die Nieren kommen quasi nicht mehr hinterher bei der Ausscheidung von Oxalsäure, sodass sowohl der Blutoxalatwert als auch die Blutsättigung für Calcium-Oxalat (CaOx) in die Höhe schnellen. Die Folge: Die CaOx-Kristalle lagern sich nun in praktisch allen Organen des Körpers ab sowie im Knochenmark und sogar auf der Netzhaut. Diese sogenannte systemische Oxalose führt dann zumeist zum Tod. Eine prompte und äußerst aggressive Therapie ist nach der korrekten Diagnose PH1 zwingend notwendig, um die toxischen Auswirkungen der Oxalsäure-Überproduktion aufzuhalten. Schon der erste Harnstein oder auch nur der Verdacht auf Nierensteine sowie Verkalkungen der Niere auf dem Ultraschallbild sollten den Arzt dazu veranlassen, die Ausscheidung von Oxalat sowie Glykolsäure im Urin zu untersuchen. Gegebenenfalls kann auch eine Leberbiopsie Aufschluss geben, wobei nicht-invasive Verfahren heute solch einen Eingriff zumeist unnötig machen.

Kampf gegen die Zeit mit harten Bandagen

Liegt eine starke Steinbelastung der Niere vor, blockiert der Stein die Harnleiter oder hat der Patient große Schmerzen, kann ein chirurgischer Eingriff helfen. Die Steine operativ zu entfernen, greift als einzige Maßnahme aber deutlich zu kurz. Stattdessen muss der Ursache auf den Grund gegangen werden, denn die Nierensteinabgänge treten sonst weiterhin auf und beeinträchtigen die Lebensqualität des kleinen Patienten erheblich. Auch lässt sich durch das punktuelle Entfernen der Steine die Organzerstörung nicht aufhalten. Effektiver ist die konsequente Nierenersatztherapie (Dialyse), welche jedoch die systemische Oxalose, also die Kalkablagerung an anderen Stellen des Körpers, nicht stoppen kann, da sie nicht in der Lage ist, alles Oxalat aus dem Körper zu entfernen. Das frühzeitige Nierenversagen kann so höchstens hinausgezögert werden. So sollte eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation sofort nach Diagnosestellung auf die Agenda gesetzt werden – allein schon aufgrund der langen Wartezeiten auf Spenderorgane. PH1 ist schlicht nicht heilbar, und ein – mitunter sogar frühzeitiges – Nierenversagen die unvermeidbare Folge. Eine tickende Zeitbombe also.

Therapieansätze bei Primärer Hyperoxalurie Typ 1

Nierensteinentfernung, Dialyse, Transplantation – das alles sind massive Eingriffe in die Lebensqualität. Umso wichtiger ist es, diese durch Linderung der Symptome zu steigern. Eine tägliche Gabe von Pyridoxin (Vitamin B6) kann etwa die Enzymaktivität erhöhen und damit die Oxalatausscheidung senken. Hochdosiert kann diese Therapie allerdings zu unangenehmen Nebenwirkungen führen, wie zum Beispiel Kribbeln in den Extremitäten, große Unruhe sowie eine starke Berührungsempfindlichkeit. Auch wird die Wirksamkeit bei den doch sehr unterschiedlichen Ausprägungen der PH1 teilweise infrage gestellt. Zur Reduktion der Urinsättigung für Calcium-Oxalat, wird auch Alkalizitratmedikation verabreicht. Die Alkalizitrate sorgen dafür, dass sich weniger Calcium an Oxalat binden kann. Auch das kann bei manchen Patienten zu einer Verbesserung des Wohlbefindens beitragen. Nicht zu vergessen die kleinen Maßnahmen, die im Alltag ergriffen werden können, wie etwa die Meidung stark oxalsäurehaltiger Lebensmittel wie Rhabarber oder Spinat. Von einer empfohlenen Diät kann jedoch bei PH1 keine Rede sein. Der Anteil des aus der Nahrung aufgenommenen Oxalats im Urin ist viel zu unbedeutend. Außerdem wird von strengen Diät-Regeln abgesehen, da die betroffenen Kinder mit all den übrigen Einschränkungen, Therapien und Tests nicht noch mehr Lebensqualität einbüßen sollen. Eine komplett oxalatfreie Ernährung ist also nicht nötig. Dringend erforderlich ist dagegen eine sehr hohe Flüssigkeitszufuhr, die die Oxalatkonzentration herabsetzt. Bei kleinen Kindern ist dabei sogar eine Dauerverweilsonde im Magen eine Möglichkeit, um die Flüssigkeitsaufnahme konstant zu halten.

So niederschmetternd die Diagnose PH1 ganze Familien trifft, so gibt es doch Anlass zur Hoffnung. Fortschritte gibt es sowohl in der Therapie (siehe Interview mit Professor Felix Knauf von der Charité Berlin auf der nächsten Seite) als auch durch die Patientenselbsthilfe, die Erfahrungsaustausch, Vernetzung und Wissenstransfer organisiert und durch die Schaffung von Patientenregistern auch wesentlich zur Forschung beiträgt. So sind auch PH1-Erkrankte zwar selten – aber eben nicht allein.

Prof. Dr. med. Felix Knauf, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, CeRKID, Center for Rare Kidney Diseases, Das Zentrum für seltene Nierenerkrankungen an der Charité, Universitätsmedizin Berlin

„Eine Transplantation ist irgendwann unumgänglich“

VON WIEBKE TOEBELMANN

Die Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) ist ein seltener Enzymdefekt in der Leber mit dramatischen Folgen für die Nieren. Professor Dr. med. Felix Knauf von der Charité Berlin ist Experte für PH1 und erklärt, wie sich die Erkrankung äußert.

Wie wird eine Primäre Hyperoxalurie Typ 1 festgestellt?

Neigen Kinder bereits an durch Oxalat verursachten Nierensteinen, kann das auf PH1 hinweisen. Sind bei der Sonografie Verkalkungen im Nierenmark zu erkennen, ist das ein weiterer wichtiger Hinweis. Die Niere wird geschädigt und in ihrer Funktion beeinträchtigt. Aber auch die Lebensqualität ist sehr eingeschränkt, da die Kinder starke Schmerzen haben und häufig zum Spezialisten müssen.

Ist der Weg zur Diagnose schwierig?

Ja, das ist er oftmals. Denn die Erkrankung erfordert Spezialwissen, das selbst bei Fachärzten der Nephrologie oder Urologie nicht weit verbreitet ist. Die Diagnostik ist ebenfalls komplex und wird von spezialisierten Laboren durchgeführt. Es werden im Urin die Konzentrationen unterschiedlicher Metabolite einschließlich des Oxalats ermittelt sowie genetische Analysen veranlasst.

Wie äußert sich die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium?

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer fortschreitenden Nierenschädigung, die Nierenersatzverfahren notwendig macht. Hierbei sei die Dialyse oder Transplantation als Beispiel genannt. Zwar stellt eine isolierte Nierentransplantation auch eine Möglichkeit dar, aber der Enzymdefekt liegt in der Leber vor, sodass die Erkrankung auch in der Spenderniere erneut auftreten kann. Daher wird eine kombinierte Transplantation von Niere und Leber angestrebt. Ein großes Problem ist der Mangel an Spenderorganen – und auch deren begrenzte Lebensdauer.

Welche Therapien existieren bei PH1?

Therapien waren bisher extrem limitiert und konnten den Verlauf lediglich mildern. Eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr kann helfen, um den Urin zu verdünnen und die toxische Wirkung des Oxalats auf die Niere abzuschwächen. Durch das ständige Trinken müssen die Kinder natürlich auch ständig auf die Toilette – auch nachts.

Gibt es Durchbrüche in der Behandlung der Krankheit?

In den letzten zehn Jahren hat sich einiges getan. Zum Beispiel wird viel Hoffnung in die Wirkung der sogenannten *small interfering RNA* (siRNA) gesetzt. Mit diesem Ansatz werden Enzyme in der Leber ausgeschaltet und so die Ansammlung von Oxalat verhindert. Mit einer Zulassung ist Anfang nächsten Jahres zu rechnen. Diese Therapie muss jedoch lebenslang eingesetzt werden und ist sehr teuer. Aber sie besitzt großes therapeutisches Potenzial, und es ließen sich wahrscheinlich Transplantationen vermeiden.

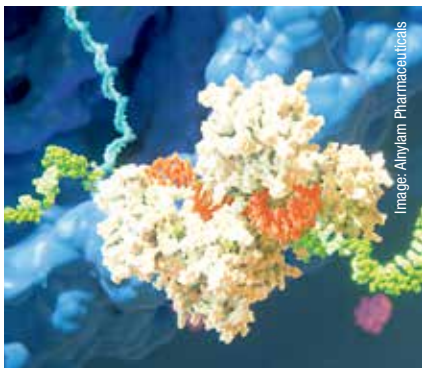
Weitere Informationen unter:
https://nephrologie-intensivmedizin.charite.de/fuer_patienten/cerkid/

ADVERTORIAL

09.2020 AS1-DEU-00122

Eine biologische Revolution

Viele seltene Erkrankungen gehen auf Gendefekte zurück. Der natürliche Mechanismus der RNA-Interferenz ermöglicht neue Therapieansätze, mit deren Hilfe sich die Funktion einzelner Gene kontrollieren lässt. Genetisch bedingte Erkrankungen können so ursächlich therapiert werden.



Mithilfe kurzer RNA-Stränge (orange) kann die Funktion von Genen „deaktiviert“ werden.

Vor gut 20 Jahren entdeckten Wissenschaftler einen natürlichen Mechanismus, mit dem Zellen die Aktivität einzelner Gene steuern können. Dieser Mechanismus wird auch als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet. Für ihre Entdeckungen erhielten die US-Wissenschaftler Andrew Z. Fire und Craig C. Mello im Jahr 2006 den Medizin-Nobelpreis. Euphorie und Erwartungen unter Medizinern waren groß. Hält die Natur ein neues Werkzeug zur Therapie von Krankheiten bereit, für die es bislang keine Behandlungsansätze gibt?

Protein-Baupläne abfangen

Die RNAi ist ein natürlicher Prozess, mit dem die Aktivität einzelner Gene reguliert werden kann. Das ist bedeutsam, da zahlreiche Krankheiten auf Mutationen im menschlichen Erbgut (DNA) zurückgehen. In der DNA sind die Baupläne für Proteine, die Werkzeuge unseres Körpers, gespeichert. Sind diese Baupläne aufgrund einer Mutation fehlerhaft, produzieren die Zellen fehlerhafte Proteine, die wiederum bei vielen seltenen Erkrankungen der Auslöser für die Krankheitssymptome sind. Mittels RNAi lässt sich die Übertragung dieser „Baupläne“ unterbrechen. Somit werden krankmachende Proteine nicht mehr oder nur noch in geringen Mengen produziert. Das Gen, das den fehlerhaften Bauplan enthält, ist quasi „abgeschaltet“. Der Baufehler – also die spätere Krankheit – kann so aufgehalten werden.

Ein entscheidender Vorteil der RNA-Interferenz: Im Unterschied zu einer Gentherapie findet kein dauerhafter Eingriff in das Erbgut statt. Wird die Behandlung gestoppt, können regulierte Gene wieder aktiviert werden. Mögliche langfristige Nebenwirkungen, die potenziell bei einer Gentherapie noch Jahre später auftreten können, sind dadurch besser kontrollierbar.

Eine neue Arzneimittel-Klasse

Das Potenzial der RNAi nutzbar machen zum Wohle von Patienten weltweit – mit dieser Vision hat sich 2002 das biopharmazeutische Unternehmen Alnylam in den USA gegründet. Seither hat Alnylam mehr als drei Milliarden US-Dollar in Forschung und Entwicklung von RNAi-Therapeutika investiert. Mittlerweile sind zwei Medikamente auf RNAi-Basis zur Behandlung seltener, genetisch bedingter Erkrankungen in Europa zugelassen. Weitere befinden sich in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium.

Die Vision von Alnylam ist es, mit der RNA-Interferenz eine völlig neue Arzneimittelklasse zu begründen. So können perspektivisch etwa bestimmte Herz- und Stoffwechselkrankheiten, Infektionskrankheiten und Erkrankungen des zentralen Nervensystems behandelt werden. Der Fokus aktuell liegt auf der akuten hepatischen Porphyrie, der Primären Hyperoxalurie Typ I und der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose. Patienten mit schwerwiegenden seltenen Erkrankungen, für die es bislang keine Therapien gab, können neue Hoffnung schöpfen.

Clusterkopfschmerz: Attacken in der App notieren

VON MARIUS LEWEKE

Zeitpunkt, Dauer, Intensität und Frequenz: Wer unter Clusterkopfschmerz leidet, sollte diese Faktoren im Auge behalten und aufzeichnen. Entweder per Hand auf Papier oder neuerdings per App im Smartphone. Welche Vorteile das Online-Schmerztagebuch bietet, erläutert Jakob C. Terhaag, Geschäftsführer des Bundesverbandes der Clusterkopfschmerz-Selbsthilfe-Gruppen (CSG) e. V., im Interview.

Jakob C. Terhaag war selbst lange von Clusterkopfschmerz betroffen, ist aber seit sieben Jahren symptomfrei.

Welchen Vorteil hat es für den Patienten, Clusterkopfschmerz-Attacken in einer App zu notieren?

In der App, die die Hochschule Hof entwickelt hat, ist die kleinteilige Erfassung aller Aspekte einer Attacke deutlich einfacher als per Hand in einem Schmerztagebuch aus Papier.

Können Sie das präzisieren?

Mit dem Schmerztagebuch werden die Daten zu den einzelnen Schmerzattacken festgehalten: Uhrzeit, wann die Attacke anfing; Dauer der Attacke, Intensität und Schmerzstärke. Am zeitlichen Verlauf lässt sich dann erkennen, ob bestimmte Medikamente tatsächlich wirken. Ich habe selbst erlebt, dass es mir subjektiv so vorkam, als ob das Medikament keine Wirkung hätte. Als ich dann jedoch die Daten der letzten Tage erfasste, stellte ich fest, dass ich objektiv eine Schmerzreduktion um etwa 50 Prozent erfahren hatte.

Wie verläuft eine Clusterkopfschmerz-Episode?

Wir Betroffene bekommen bis zu acht Clusterkopfschmerz-Attacken am Tag. Die Dauer variiert zwischen zehn Minuten und drei Stunden und tritt oft regelmäßig zu bestimmten Tageszeiten auf. Für die Behandlung oder die vorbeugende Einnahme von Medikamenten ist es darum wichtig, diese Faktoren zu kennen. Außerdem spielt der mögliche Trigger der Attacke eine bedeutende Rolle.

Also ob die Schmerzattacke von Stoffen wie Alkohol, Glutamat oder Histamin, von Gerüchen oder auch von optischen Reizen wie plötzlichen Lichtwechseln verstärkt wird.

Richtig. Je mehr wir über diese Trigger erfahren, desto passgenauer kann die Behandlung ausfallen. Mit den abgefragten Faktoren ist sozusagen das Bild der Attacke feiner gezeichnet als im handschriftlich geführten Schmerztagebuch. Das hilft dem Betroffenen und dem behandelnden Arzt, individuelle Strukturen zu erkennen und dann zielgerichtet einzugreifen.

Bei der App geht es aber nicht nur um Befinden, Prophylaxe und Therapie des einzelnen Patienten?

Natürlich nicht. Die Daten aller Teilnehmer werden anonymisiert ausgewertet. Bei etwa neun Clusterkopfschmerz-Patienten pro 10.000 Bundesbürger ist eine deutschlandweite Erfassung wichtig und notwendig; denn der einzelne Arzt oder die einzelne Schmerzklinik haben gar nicht das Patientenaufkommen, um alle möglichen Behandlungs- und Prophylaxe-Möglichkeiten zu kennen. Häufig dauert es sowieso mehrere Jahre, bis die Diagnose Clusterkopfschmerz gestellt wird. Eine besondere Bedeutung bekommt das Tagebuch auch dann, wenn vor Behörden die Stärke der Schmerzbelastung dargelegt werden soll. Da gilt das Tagebuch als objektiver Beweis des Schmerzgeschehens. Wichtig wird das beispielsweise bei der Beantragung von Renten oder der Anerkennung der Schwerbehinderteneigenschaft.

> » Durch die App wird das Führen eines Schmerztagebuches deutlich erleichtert.

Welche Behandlungsmöglichkeiten stehen bei Clusterkopfschmerz überhaupt zur Verfügung?

In erster Linie reiner Sauerstoff, der bei einer Attacke die betroffenen Gefäße verengt und so den Schmerz lindert. Für die Vorbeugung hat sich ein Medikament, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird, als wirksam erwiesen. Interessanterweise wurde dies eher durch Zufall als durch gezielte Forschung entdeckt. Wichtig zu wissen ist auch, dass klassische Kopfschmerzmittel hier wirkungslos sind.

Hoffen Sie durch die App auf weitere derartige „Zufallsfunde"?

Die Vernetzung und die vergleichende Analyse von Symptomen und Therapieformen der beteiligten Patienten erleichtern es mit Sicherheit, in diesem Gebiet Fortschritte zu erzielen.

Wie viele Nutzer hat die App bisher?

In den zwei Jahren, seit denen die App verfügbar ist, haben sie rund 3.000 Patienten heruntergeladen und nutzen sie auch.

Können Sie uns noch weitere Informationen über den Bundesverband der Clusterkopfschmerz-Selbsthilfe-Gruppen (CSG) e. V. geben?

Die Idee, sich zusammenzuschließen und intensiver auszutauschen, kam mit der intensiveren Nutzung des Internets seit den 1990er-Jahren. Da haben sich auf entsprechenden Foren in den USA immer häufiger auch Patienten aus Deutschland zu Wort gemeldet. Ich selbst hatte 1994 meine Clusterkopfschmerz-Diagnose bekommen und empfand den persönlichen Austausch als wohltuend und nützlich. Ende 2000 haben wir deutschen Teilnehmer der US-Foren uns getroffen und 2001 die CSG gegründet.

Was bietet der Bundesverband seinen Mitgliedern über den reinen Austausch über die Krankheit hinaus?

Wir bieten Hilfe bei Verhandlungen mit Rentenstellen, Krankenkassen oder bei Schwerbehindertenverfahren an. Außerdem können Betroffene auf unserer Webseite auf Clusterkopfschmerz spezialisierte Ärzte und Kliniken finden.

Wie steht es um die Versorgung von Clusterkopfschmerz-Patienten im Allgemeinen?

Es gibt in Deutschland zwölf Clusterkopfschmerz-Kompetenzzentren. Die Spezialisten unterstützen auch behandelnde Ärzte in der Fläche, auch, damit nicht jeder Patient bei einer Episode – so nennen wir das gehäufte Auftreten von Kopfschmerzattacken – eine weite Anreise auf sich nehmen muss.

Der Bundesverband bildet sozusagen das Netzwerk zwischen Patienten und Therapeuten, jeweils untereinander und miteinander.

Ja, aber nicht ausschließlich. Ein wichtiger Teil unserer Arbeit ist auch der Kontakt in die Gesundheitspolitik. Da sind wir mittlerweile gut vernetzt, um Themen wie die Genehmigung neuer Medikamente oder Therapien voranzubringen. Wir haben zudem jahrelang dafür gekämpft, dass Clusterkopfschmerz-Patienten auch psychologisch betreut werden können. Hier haben Dr. Timo Klan und sein Team von der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz über eine mit uns zusammen durchgeführte Studie Daten erhoben, aus denen derzeit eine Behandlungsempfehlung erarbeitet wird.

Weitere Informationen unter:
www.clusterkopf.de

INTERVIEW

Atemlos, aber nicht hoffnungslos

Wenn seltene Erkrankungen die Lunge betreffen, ist das oft eine besondere Herausforderung für Ärzte und Patienten. Aber in den letzten Jahren hat sich hier einiges getan, wie Professor Dr. med. Sven Gläser, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin – Pneumologie am Vivantes Klinikum Spandau und Chefarzt der Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Infektiologie am Vivantes Klinikum Neukölln in Berlin, im Interview erläutert.

Prof. Dr. med. Sven Gläser, Chefarzt am Vivantes Klinikum, Berlin

Was sind seltene Erkrankungen und welche Beispiele gibt es dafür?

In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen davon betroffen sind. Verschiedene Quellen sprechen von über 6.000 oder sogar über 8.000 unterschiedlichen Erkrankungen und entsprechend vielen betroffenen Patienten. Manche Ärzte sehen einige Erkrankungen in ihrer ganzen Laufbahn nicht oder nur sehr selten. Daraus können sich Schwierigkeiten beim Erkennen dieser Krankheiten ergeben. In spezialisierten Lungenzentren sieht man diese Erkrankungen häufiger. Ein bekannteres Beispiel für eine seltene Erkrankung ist die Mukoviszidose. Weniger bekannt ist z. B. die idiopathische Lungenfibrose.

Was ist eine idiopathische Lungenfibrose (IPF)?

Bei einer idiopathischen Lungenfibrose kommt es zu einer Vernarbung des Lungengewebes, sodass der Gasaustausch nur noch eingeschränkt möglich ist. Das beginnt anfangs mit unspezifischen Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Husten. Erst später kommt Luftnot hinzu. Bei Verdacht auf eine IPF ist es ganz wichtig, die Lunge sorgfältig abzuhören. Bei Auffälligkeiten sollte eine weiterführende Diagnostik in einem Lungenzentrum veranlasst werden.

Welche Entwicklungen hat es in den letzten Jahren im Bereich der seltenen Lungenerkrankungen gegeben?

Seltene Erkrankungen sind mittlerweile sowohl national als auch in der EU ein Förderbereich. In Deutschland beschäftigen sich spezielle Zentren mit diesen Erkrankungen. Für einzelne Krankheiten sind sehr viele Erkenntnisse hinzugekommen, wodurch die Diagnose einfacher wird und neue Therapieoptionen entwickelt werden. Im Bereich der seltenen Erkrankungen gibt es viel Aktivität, aber noch mehr wäre wünschenswert.

In Zeiten der Corona-Pandemie haben Menschen mit einer seltenen Erkrankung besonders Angst vor einer Ansteckung. Wie schätzen Sie das Risiko ein und was raten Sie Betroffenen?

Wichtig ist, sämtliche Vorsichtsmaßnahmen sehr ernst zu nehmen und zu befolgen. Mit einer fortgeschrittenen chronischen Erkrankung ist das Risiko für einen schweren Verlauf einer Covid-19-Infektion sehr wahrscheinlich höher. Trotzdem mussten nicht viele Patienten mit seltenen Erkrankungen im Krankenhaus behandelt werden. Ich denke, dass sich die Betroffenen gut an die Vorsorgemaßnahmen gehalten haben. Orte mit höherem Infektionsrisiko sollten z. B. gemieden werden. Das darf aber keinen Einfluss auf die therapeutischen Maßnahmen haben. Diese weiterzuführen ist und bleibt das A und O der Therapie.

Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG

Weitere Informationen: **www.fightipf.de**

SMA ist eine Erkrankung, die nicht nur Kinder, sondern auch Erwachsene betrifft.

ADVERTORIAL

Wenn der Körper schlappmacht

Bei Menschen mit Spinaler Muskelatrophie bildet sich die Muskulatur im Laufe des Lebens zurück. Das schränkt die motorischen Fähigkeiten und dadurch auch die Lebensqualität der Betroffenen ein. Sie brauchen Medikamente, die es ihnen ermöglichen, so lange es geht ein selbstbestimmtes Leben zu führen.

Ein Leben im Rollstuhl, Probleme beim Essen und Schlucken, in schweren Fällen Atemnot, Lungenversagen und dazu die Gewissheit, dass ohne medikamentöse Behandlung alles mit der Zeit immer schlimmer wird. Für Menschen mit Spinaler Muskelatrophie (SMA) ist der Umgang mit der Krankheit eine stetige Herausforderung. SMA ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die hauptsächlich durch das Absterben von muskelsteuernden Nervenzellen, den sogenannten Motoneuronen, und einen damit einhergehenden Muskelschwund charakterisiert ist. Bei gesunden Menschen steuern die Motoneurone die Muskelbewegungen vom Rückenmark aus. Patienten mit SMA hingegen leiden an einem Gendefekt. Ihnen fehlt das sogenannte SMN1-Gen, was zum Absterben der Motoneurone führt. Dadurch können Bewegungsimpulse vom Gehirn nicht mehr an die Muskeln weitergeleitet werden. Die Muskulatur erschlafft und verkümmert. In schweren Fällen sind weitere Organe wie das Herz, der Darm, die Niere und das Gefäßsystem in ihrer Funktion beeinträchtigt.

In Deutschland kommt etwa eines von 6.000 bis 10.000 Neugeborenen mit dieser seltenen Erkrankung auf die Welt. Meist zeigt sich die Krankheit bereits im Baby- oder Kleinkindalter. Es gibt unterschiedliche Typen von SMA, die unter anderem danach unterschieden werden, welche motorischen Fähigkeiten die Betroffenen ausführen können. Unbehandelt können Babys mit Typ 1 nur liegen, niemals sitzen. Kleinkinder mit Typ 2 können niemals stehen. Bei SMA Typ 3 lernen die Kinder sogar das Laufen, können ihre motorischen Fähigkeiten mit fortschreitender Krankheit jedoch wieder verlieren.

Forschung für mehr Lebensqualität

Doch nicht nur Kinder, sondern auch Erwachsene leiden unter der Erkrankung. Besonders tückisch ist, dass die Krankheit kontinuierlich fortschreitet. Es kann also sein, dass Kinder, die mit normalen motorischen Fähigkeiten aufwachsen, diese als Jugendliche oder Erwachsene wieder verlieren. Dadurch rücken Berufswünsche, Träume und Ziele für die Betroffenen in weite Ferne. Ziel der Behandlung von Menschen mit SMA ist es daher, den Verlauf der Krankheit so gut es geht aufzuhalten und dadurch die Selbstständigkeit der Betroffenen möglichst lange zu erhalten.

Das Pharmaunternehmen Roche forscht seit vielen Jahren im Bereich der seltenen Erkrankungen und entwickelt auch Medikamente für Menschen mit SMA. Der Anspruch ist es, auf Grundlage der neuesten Erkenntnisse moderne Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die das Leben von Menschen mit SMA nachhaltig verbessern können. Das ist wichtig, denn die Betroffenen können und wollen am Leben teilhaben. Doch dafür brauchen sie weiterhin innovative Medikamente und Therapien, die den Erhalt ihrer Körperfunktionen sichern und ihnen dadurch ein Mehr an Lebensqualität schenken.

Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG

Niemand ist eine Insel

VON JOHANNA BADORREK

Prof Dr. Silke Wiegand-Grefe, Klinik für Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Uniklinik Hamburg-Eppendorf

Hat ein Kind eine seltene Erkrankung, wird das Familienleben auf den Kopf gestellt. Alles dreht sich nur noch um die medizinische Therapie des Kindes. Aber auch die psychosoziale Belastung aller Familienmitglieder ist groß, Hilfe gibt es da jedoch so gut wie keine. Das Projekt CARE-FAM-NET unter der Leitung von Professorin Dr. Silke Wiegand-Grefe, Klinik für Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Uniklinik Hamburg-Eppendorf, füllt seit Oktober 2018 zunächst für vier Jahre genau diese Lücke. Hier ein Einblick und die Bilanz der ersten Jahre.

Sie sind Familientherapeutin und Professorin für klinische Psychologie und leiten das Projekt mit PD Dr. Jonas Denecke. Worum geht es in dem Projekt?

Um alle Familien mit Kindern, die eine seltene Erkrankungen haben. Wir bieten eine psychosoziale familienorientierte Beratung an und nehmen dabei die ganze Familie in den Blick. Denn auch wenn das Kind allein erkrankt ist, braucht häufig die gesamte Familie Unterstützung. Stellen Sie sich vor, eine Familie geht mit einem von einer degenerativen Muskelerkrankung betroffenen Kind in die Kinderklinik. Nun sitzen die Eltern nach langen Untersuchungen vor dem Kinderarzt und dem Genetiker und bekommen die Diagnose, dass eine schwere, lebenszeitreduzierende, genetische Erkrankung vorliegt. Da hat das Kind vielleicht gerade laufen gelernt, aber diese Fähigkeit wird sich voraussichtlich wieder zurückbilden, sodass es in nicht allzu ferner Zukunft im Rollstuhl sitzt, ein Beatmungsgerät braucht und vorzeitig sterben wird. Und mit dieser Diagnose müssen sie allein gelassen werden, mit allen Sorgen, allen Emotionen und der Organisation dieser Situation. Denn der Kinderarzt ist der Experte für die Erkrankung des Kindes – nicht für die Ängste und Sorgen der Eltern.

Wie kommt es zu dieser Lücke in der Versorgung?

Wir haben ein Gesundheitssystem, das zwischen körperlicher und psychischer Medizin trennt. Aber nicht nur das, es ist vor allem auf den einzelnen Patienten fokussiert. Es gibt kein familienorientiertes, kein systemisches Denken, weder im Medizinsystem noch in der Jugendhilfe. Für das Gespräch mit den Eltern zum Beispiel gibt es in den Kinderkliniken wenig Zeit, kaum Abrechnungsziffern, wenig ausgebildete psychosoziale Gesprächskompetenz. Und im Medizinsystem für Erwachsene kommen deren Kinder schon gar nicht vor. Jedes Medizinsystem fokussiert auf den jeweils erkrankten Patienten, die Angehörigen sind zu wenig berücksichtigt.

Wie gestaltet sich die Leistung im Rahmen Ihres Projektes?

Wir begleiten die Familie über ein halbes Jahr mit einer niederfrequenten, psychosozialen und familientherapeutischen Beratung. In etwa acht Sitzungen lernen wir alle Familienmitglieder kennen, bei Bedarf kommen wir auch nach Hause. So nehmen wir uns jedes Familienmitglieds an, zuerst der Eltern in zwei bis drei Gesprächen. Mit den Kindern gibt es jeweils ein bis zwei Einzelgespräche. In den Sitzungen kann alles auf den Tisch kommen, was gerade ansteht, ob Krankheitsbewältigung, die Familienbeziehungen oder die berufliche Situation, Probleme in der Schule, Gefühle, Konflikte.

Wie hat sich das Projekt entwickelt?

Bundesweit haben wir bis jetzt über 400 Familien aufgenommen. 45 Partner aus Kliniken, Instituten, Krankenkassen und Selbsthilfeorganisationen, Jugendhilfen, Bildungssystem und Bundespolitik bieten eine sektorenübergreifende und vernetzte psychosoziale Versorgung an 17 Standorten in 12 Bundesländern. In diesem Netzwerk erleben wir, dass die Familien hoch belastet sind, aber alle, die sich darauf einlassen – es braucht ja auch eine gewisse Bereitschaft –, profitieren in der Regel sehr. Die Resonanz ist also durchweg positiv. Aber wir merken, wie wichtig es ist, dass die Ärzte in den Kinderkliniken, also die primären Ansprechpartner, den Bedarf sehen und die Familien zu uns schicken.

Welche Auswirkung hat die Situation auf die Familien?

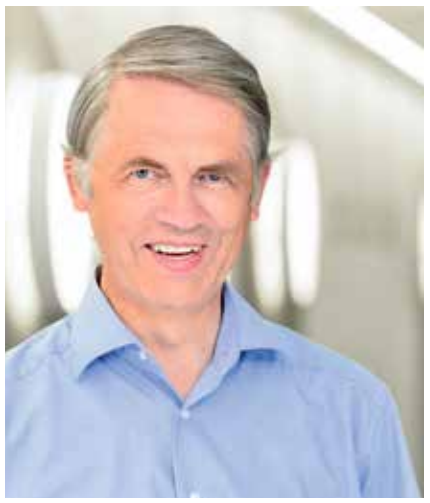
Die Familie gerät in eine sehr angespannte Situation mit Krankenhausbesuchen, Operationen und Therapien. Es entwickelt sich ein Alltag um die Therapie des Kindes herum, der ganz anders ist als in der Durchschnittsfamilie, in der vielleicht die Aufregung bei einer Vier in Mathe groß ist. Es geht um sehr viel existenziellere Sorgen, die viele Alltagsprobleme relativieren. Weil diese Familien mit Durchschnittsfamilien nicht dieselben Probleme teilen, geraten sie oft in eine Isolation. Innerhalb der Familie kostet die Situation viele Ressourcen, die von anderen Themen abgehen. Die Eltern haben kaum bis keine Zeit für ihre Beziehung und nur wenig Zeit für die Geschwisterkinder, Freizeit wie Urlaubsreisen und Ausflüge sind möglicherweise wegen des Betreuungsaufwands für das erkrankte Kind nicht zu realisieren. Die Geschwister wachsen eher selbstständig auf und sind früh gefordert mit anzupacken, Verantwortung zu übernehmen. Der Begriff „Schattenkinder" trifft ihre Situation ganz gut. Es kann auch sein, dass sie Schamgefühle in der Schule haben, denn es ist nicht cool, eine behinderte Schwester oder einen behinderten Bruder zu haben. Hinzu kommen Schuldgefühle, weil sie die Eltern nicht zusätzlich belasten dürfen. Insgesamt ist es so, dass normale Alltagsthemen, mit denen sich andere Familien befassen, zunehmend verloren gehen. Das kann zu psychischen Folgeerkrankungen führen.

Welche positiven Entwicklungen durch die Betreuung konnten Sie beobachten?

Die Familien kommen wieder mit sich in Kontakt. Sie stellen fest, dass sie zum Beispiel ewig nicht mehr zusammen essen, nicht verreist waren. Sie werden sich ihrer Situation bewusster, und dem, was fehlt. Und sie begreifen, dass sie sich trotz allem auch umeinander kümmern müssen. Sie lernen, eigentlich normale Kleinigkeiten wieder in ihr Leben zu integrieren, werden wieder offener – untereinander und auch nach außen. Kurz gesagt: Sie kümmern sich wieder mehr um sich selbst. Die Lebensqualität steigt, was ein wichtiges Ziel des Projektes ist. Folgeerkrankungen werden aufgehalten, die Familie kann wieder Kraft schöpfen, das Leben wird wieder breiter.

Wie geht es weiter?

Wir sind noch in den letzten Zügen der Rekrutierung und werden weitere rund 200 Familien aufnehmen. Im nächsten Jahr geht es dann in die Nachbefragung und Evaluation und schließlich um die Verstetigung der Leistung. Wir werden mit den Krankenkassen verhandeln und uns dafür einsetzen, dass wir diese Leistung an den beteiligten Standorten in die Regelversorgung überführen können.



Prof. Dr. Burkhard Tümmler, Leiter der klinischen Forschergruppe „Molekulare Pathologie der Mukoviszidose“ an der Medizinischen Hochschule Hannover

„Ausdauersport ist extrem wichtig“

VON MAIKE DUGARO

Rund 8.000 Menschen in Deutschland leiden unter der seltenen Erbkrankheit Mukoviszidose. Professor Dr. Burkhard Tümmler leitet die klinische Forschergruppe „Molekulare Pathologie der Mukoviszidose“ an der Medizinischen Hochschule Hannover und forscht seit mehr als 40 Jahren zu dieser seltenen Erkrankung.

Herr Professor Tümmler, was macht die Mukoviszidose aus?

Mukoviszidose entsteht aufgrund eines Fehlers im Erbgut. Die Krankheit wird auch mit CFTR bezeichnet, genannt nach einem Gen namens Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, oder man spricht von Cystischer Fibrose (CF). Das Gen bildet die Grundlage für den Kanal, der dafür sorgt, dass Chlorid, also Salz, aus der Zelle austreten kann. Ist das Gen defekt, kann nur sehr wenig oder gar kein Chlorid austreten. Das hat zur Folge, dass der Flüssigkeit außerhalb der Zelle Salz entzogen wird und sich ein zäher Schleim bildet, der viele Organe schädigt. Vor allem Lunge und Darm sind beeinträchtigt.

Wie verändert die Krankheit den Alltag?

Betroffene müssen täglich mehrmals inhalieren und Medikamente nehmen, die den Schleim lösen. Außerdem müssen sie zu jeder Mahlzeit Enzyme nehmen, damit Magen und Darm die Nahrung aufspalten können. Und es kommen täglich mehrere Stunden Therapie hinzu. Darüber hinaus können Mukoviszidose-Patienten aber all das tun, was andere auch tun. Ausdauersport ist sogar extrem wichtig, um die Funktionalität der Lunge zu stärken.

Seit 2016 wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose getestet. Wie sicher ist dieser Test?

Um die Testung im Rahmen des Neugeborenen-Screenings haben wir lange gekämpft. Seit es sie gibt, können wir die allermeisten Fälle gleich nach der Geburt diagnostizieren. Nur selten werden Kinder erst später auffällig, weil sie Nahrung schlecht aufnehmen, übelriechende Stühle haben und immer wieder Atemwegsinfekte.

Wie kann man die Krankheit dann diagnostizieren?

Hier kommt der sogenannte Schweißtest zum Einsatz. Dabei wird der Kochsalzgehalt im Schweiß gemessen. Liegt er über 60 mmol/l bestätigt sich der Verdacht einer Mukoviszidose.

Noch in den 1970er-Jahren lag die Lebenserwartung für Betroffene bei etwa 9 Jahren. Wie hoch ist sie heute?

Aktuell haben Erkrankte eine Lebenserwartung von etwa 50 Jahren. Schon jetzt gibt es aber Menschen, die deutlich älter werden. Neue Erkenntnisse aus der Forschung lassen uns hoffen, die Lebenserwartung schon bald um weitere 20 Jahre zu erhöhen.

Wie soll das gelingen?

Im CFTR-Gen können mehr als 2.000 verschiedene Mutationen auftreten. Einige von ihnen lassen sich mit sogenannten CFTR-Modulatoren behandeln. Sie wirken auf den Basisdefekt, also die Mutation am CFTR-Gen. Die Modulatoren stabilisieren das Gen, und verbessern die Funktion des CFTR-Kanals, sodass er sich häufiger öffnet und damit den Austausch von Salz und Wasser leisten kann. Mit diesen Modulatoren können aber längst nicht alle Mutationen reguliert werden. Deshalb wird an weiteren Medikamenten geforscht.

> » Neue Erkenntnisse aus der Forschung lassen uns hoffen, die Lebenserwartung schon bald um weitere 20 Jahre zu erhöhen.

Welche Erkenntnis halten Sie für einen Durchbruch bei der Diagnose und Therapie der Mukoviszidose?

Die größten Errungenschaften konnten in den letzten 40 Jahren erzielt werden. Dazu gehört die Identifizierung des bei Cystischer Fibrose mutierten Gens in den Jahren 1988 und 1989. Es war eines der drei weltweit ersten Beispiele, mittels reverser Genetik das krankheitsauslösende Gen zu identifizieren. Den bisherigen Höhepunkt aber verzeichnete man etwa Mitte der 1990er-Jahre, als Medikamente zur Modulation von mutantem CFTR entdeckt wurden. Das war das weltweit erste Beispiel der Entwicklung der Mutationstyp-spezifischen Therapie.

Was glauben Sie, wird Mukoviszidose einst heilbar sein?

Mukoviszidose hat jetzt den Status wie bei der Entdeckung des Insulins zur Behandlung des Diabetes mellitus. Sofern man von der Gentherapie absieht, die noch in weiter Ferne liegt, lassen sich vererbte Krankheiten prinzipiell nicht vollständig heilen. Wenn man von dieser semantischen Spitzfindigkeit absieht, ist die Mukoviszidose mittels CFTR-Modulation plus symptomatische Maßnahmen „heilbar“ im Sinne des normalen Medizinverständnisses. Das heißt: Aus einer tödlichen Krankheit des Kindesalters in den 1970er-Jahren ist eine chronische Erkrankung des Erwachsenen geworden. Die Prognose wird nicht mehr von den Möglichkeiten der Medizin bestimmt, sondern davon, wie konsequent der Patient die empfohlenen Therapien umsetzt.

Bekanntes neu denken und anwenden

VON JOHANNA BADORREK

Neurologische Ionenkanal- und Transporterstörungen sind seltene neuropsychiatrische Erkrankungen mit heterogenen Symptomen. Dennoch sind sie zumindest teilweise gut erforscht, mit individuellen Therapien zu behandeln und bilden außerdem interessante Modelle für häufigere Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen. Mit dem Forschungsprojekt Treat-ION begeben sich Wissenschaftler und Ärzte nun noch einmal intensiv auf die Spur dieser Krankheitsgruppe. Professor Dr. Holger Lerche von der Uni Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung erklärt, worum es geht und was das Ziel des Forschungsverbundes ist.

Prof. Dr. Holger Lerche ist ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie an der Universität Tübingen und koordiniert das Projekt Treat-ION.

Sie koordinieren Treat-ION, sind ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie an der Universität Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung – wer ist an diesem Projekt beteiligt, worum geht es und wie lange läuft es?

Beteiligt sind mehrere Wissenschaftler in Deutschland, die sich mit Ionenkanal- und Transportererkrankungen beschäftigen. Begonnen hat das Projekt 2019, die Laufzeit beträgt drei Jahre mit der Option auf Verlängerung. Unser Ziel ist es, Krankheitsmechanismen zu verstehen und weitere Therapien zu finden.

Was sind neurologische Ionenkanal- und Transporterstörungen?

Seltene neuropsychiatrische, genetisch bedingte Erkrankungen, zu denen beispielsweise bestimmte Epilepsien, familiäre Migräneformen, episodische Ataxien, neuropathische Schmerzsyndrome und Skelettmuskelerkrankungen gehören. Gestört ist die Erregbarkeit von Nerven- oder Muskelzellen, die über Ionenkanäle und Transporter gesteuert werden. Es geht hier um folgende Prozesse: Das wichtigste Signal für die Erregbarkeit und Weiterleitung von Nachrichten ist das Aktionspotenzial (AP), das bei überschwelligen Impulsen oder Reizen entsteht und fortgeleitet wird, zum Beispiel bei der Initiierung einer Bewegung vom Gehirn zum Muskel oder wenn Sie den Tisch berühren vom Tastkörperchen in der Haut zum Gehirn. Nerven und Muskeln funktionieren dabei wie elektrische Kabel, die im Inneren aber nicht mit einem festen Leiter, sondern mit einer Elektrolytlösung gefüllt sind. Die Ionen, vor allem Natrium- und Kaliumionen, bilden dabei einen Gradienten über die Zellmembran, der durch Pumpen – die Transporter – aufrecht und im Gleichgewicht gehalten wird. Ionenkanäle bilden Poren in der Zellmembran, die unter ganz bestimmten Bedingungen geöffnet und geschlossen werden und die dann nur selektiv bestimmte Ionen durchlassen. Dadurch wird die Erregbarkeit der Zellen gezielt lokal gesteuert.

Welche Störungen gibt es und wie äußern sie sich beispielsweise?

Grundsätzlich geht es um ein Zuviel oder ein Zuwenig, eine Zelle wird durch einen Gendefekt entweder über- oder untererregbar. Es gibt also einen Funktionsgewinn oder -verlust, was zu verschiedenen, oft klinisch unterscheidbaren Erkrankungen führt. Die Ionenkanal- und -transportergene werden gewebespezifisch exprimiert, sodass zum Beispiel periphere schmerzleitende Nervenfasern selektiv betroffen sein können. Dann haben die Patienten starke Schmerzen oder sind schmerzunempfindlich. Bei anderen Patienten sind bestimmte Nervenzellen des Gehirns betroffen, sie können an Epilepsie, Migräne, Ataxie oder Bewegungsstörungen leiden. Vielen dieser Erkrankungen ist gemein, dass sie episodisch auftreten, die Patienten also oft im Intervall gesund sein können und nur bei einer Attacke Symptome zeigen.

Was genau machen Sie im Projekt Treat-ION?

Wir führen Experimente zum Verständnis der Krankheitsmechanismen durch und leiten davon neue therapeutische Prinzipien ab, die wir ebenfalls experimentell untersuchen. Dabei verwenden wir Zell- und Tiermodelle, wie Fliegen- und Mausmodelle, sowie menschliche Nervenzellen. Wir testen außerdem bereits zugelassene Medikamente, die Ionenkanäle oder -transporter modulieren und rasch Anwendung finden können, zum Beispiel Natriumkanalblocker als Lokalanästhetika – typischerweise bekannt vom Zahnarzt – und Antianfallsmedikamente aus dem Bereich der Epilepsie. Bei einer Überfunktion von Natriumkanälen können diese Medikamente gezielt mit gutem Erfolg angewendet werden und beispielsweise episodische Schmerzen, epileptische oder Migräneanfälle verhindern. Besonders interessant ist das Prinzip des Drug Repurposing. Hier geht es darum, dass Medikamente in einer anderen Indikation zugelassen sind, durch unsere Forschung aber entdeckt wird, dass sie bei einer Kanalerkrankung wirksam sein könnten. Zum Beispiel blockiert ein MS-Medikament einen bestimmten Kaliumkanal. Wir konnten es bei einer schweren Entwicklungsstörung mit Epilepsie und Ataxie bei einzelnen Patienten erfolgreich einsetzen. Wir versuchen auch, neue Medikamente mit Hochdurchsatzverfahren zu finden und auf der Grundlage von allem, was wir über Kanäle wissen, vorherzusagen, ob eine bestimmte Mutation einen Funktionsgewinn oder -verlust verursacht, um gezielt bestimmte Therapien anwenden zu können.

> » Wir führen Experimente zum Verständnis der Krankheitsmechanismen durch und leiten davon neue therapeutische Prinzipien ab.

Wo stehen Sie derzeit und wo geht es hin?

Wir bearbeiten ja verschiedene Erkrankungen und befinden uns jeweils in unterschiedlichen Stadien. Voraussetzung für die Aufnahme eines Projektes war eine Idee, wie wir besser therapieren können. In Einzelfällen machen wir das auch schon in sogenannten individuellen Heilversuchen. Außerdem haben wir ein „Molekulares Therapiebord“ im Rahmen der Deutschen Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen (DASNE) eingerichtet. Hier werden in einer Expertengruppe Fälle vorgestellt, für die dann gemeinsam überlegt wird, ob es eine Therapiemöglichkeit gibt. Sind wir erfolgreich, könnte im nächsten Schritt eine Studie initiiert werden, bei der wir unter kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Substanz bei einer größeren Gruppe von Patienten untersuchen. Solche Studien werden dann außerhalb des Forschungsprojektes durchgeführt.

Bei welchen nicht so seltenen Erkrankungen könnten Ihre Erkenntnisse helfen?

Eigentlich bei allen häufigeren Erkrankungen, bei denen sich ähnliche Symptome zeigen wie bei Epilepsien und Migräne, aber auch bei Ataxien, Bewegungsstörungen oder neuropathischen Schmerzen. Hier wird der Modellcharakter der seltenen für die häufigen Erkrankungen deutlich. Bei ähnlichen Mechanismen können die therapeutischen Prinzipien übertragen werden. Zum Beispiel zeigte sich, dass bei häufigen Epilepsien teilweise ähnliche Kanäle betroffen sind wie bei den seltenen genetischen Formen, nur dass diese eben nicht genetisch, sondern sekundär verändert sind.

ADVERTORIAL

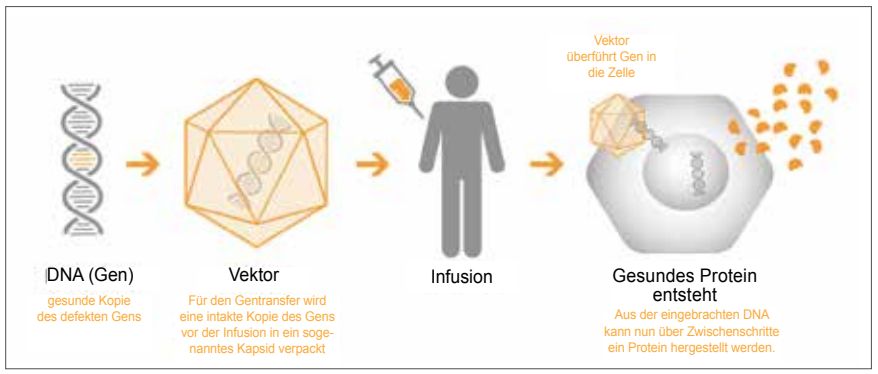
Den Fehler überschreiben

Rund 80 Prozent der Seltenen Erkrankungen sind erblich bedingt. Für die meisten dieser Krankheiten gibt es bisher keine spezifische Therapie. Doch das könnte sich bald ändern. Die Gentherapie eröffnet große Chancen für Menschen mit genetisch verursachten Krankheiten. Die Forschung hierzu ist vielversprechend.

Dr. med. Tatjana Gabbert, Senior Medical Advisor Gentherapie & Hämophilie im Bereich Rare Diseases bei Pfizer

Jörg König, Senior Scientific Advisor Endocrine Care Transplant und Duchenne Muscular Dystrophy bei Pfizer

Wenn ein Teil eines Autos, zum Beispiel der Vergaser, kaputt ist, wird er ausgetauscht und das Auto fährt wieder. Bei Menschen funktioniert dieses Prinzip nicht so einfach. Das gilt insbesondere, wenn es sich um genetisch bedingte Erkrankungen handelt. Krankheiten, die durch einen Fehler im Erbgut verursacht werden, können in den meisten Fällen nur symptomatisch behandelt werden – bislang. Denn Forscher arbeiten in vielen Bereichen an Behandlungsmethoden, die den Fehler im System angehen, genauer gesagt: den Fehler im Erbgut.



Beim Gentransfer wird eine gesunde Kopie des defekten Gens künstlich nachgebildet und in eine Virenhülle, einen sogenannten Vektor, verpackt. Die Vektoren funktionieren wie ein Transportmittel: Mittels Infusion bringen sie das zu ersetzende Gen in die Zellen. Im Zellkern wird dann aus dem gesunden Gen über mehrere Zwischenschritte das nunmehr funktionierende Protein hergestellt. Das gleicht die bisherige Fehlfunktion bei den Patienten aus.

Schlechtes durch Gutes ersetzen

Die Gentherapie ist ein Behandlungsansatz, bei dem der Fehler im Erbgut auf genetischer Ebene behandelt wird; also die Ursache der Krankheit angegangen wird. Mithilfe der Gentherapie ist es möglich, entweder ein fehlerhaftes Gen zu reparieren, es auszuschalten oder durch eine gesunde Version des Gens zu ersetzen. Es gibt zwei unterschiedliche Ansätze: Bei der Keimbahntherapie wird das Erbgut der Samen- und Eizellen verändert, sodass Behandelte diese Modifikation, sprich die gesunde Erbanlage, an ihre Kinder weitergeben. Diese Therapieform ist in Deutschland jedoch verboten. Hierzulande kommt lediglich die somatische Gentherapie zum Einsatz, bei der nur reguläre Körperzellen behandelt werden, ohne Einfluss auf die Keimzellen und etwaige spätere Nachkommen der Patienten zu nehmen.

Bei der somatischen Gentherapie gibt es zwei Möglichkeiten: den in-vivo-Ansatz, bei dem die Zielzellen direkt im Körper behandelt werden, sowie die ex-vivo-Methode, bei der die Zielzellen entnommen, außerhalb des Körpers gentherapeutisch behandelt, und dann dem Körper wieder zugeführt werden. Die Entwicklung von Gentherapien hat in den letzten Jahren stark an Fahrt aufgenommen. In der Europäischen Union sind erste Medikamente, sogenannte Gentherapeutika, zum Beispiel zur Behandlung von Leukämie, der erblich bedingten Netzhautdystrophie oder im Bereich neuromuskulärer Erkrankungen zugelassen. Doch auch weitere Einsatzgebiete sind denkbar und werden sogar schon erforscht – insbesondere im Bereich der Seltenen Erkrankungen. Hier könnte sich der Einsatz von Gentherapeutika als besonders wichtig herausstellen. Wie das funktioniert, erklären Jörg König und Dr. med. Tatjana Gabbert von Pfizer.

Welchen Forschungsansatz verfolgt Pfizer im Bereich der Gentherapie?

König: Pfizer ist als forschendes Pharmaunternehmen seit 30 Jahren im Bereich der Seltenen Erkrankungen tätig. Daher ist es nur konsequent, nun auch einen Fokus auf die Gentherapie zu legen. Denn sie ist ein vielversprechender Behandlungsansatz, insbesondere bei den Seltenen Erkrankungen. Bei Seltenen Erkrankungen liegt die Ursache häufig in nur einem defekten Gen. Wenn man diesen einen Defekt ausgleichen kann, verbessert sich die Situation für die Betroffenen dramatisch. Genau das wollen wir mit dem Gentransfer erreichen.

Wie funktioniert das Gentransfer-Prinzip?

Gabbert: Im Rahmen der Gentherapie bilden wir die gesunde Version des Gens, das bei den Patienten fehlerhaft ist, künstlich nach. Dieses Gen verpacken wir in einen sogenannten Vektor. Vektoren bestehen aus entkernten, labortechnisch hergestellten Hüllen von Viren, die auch natürlicherweise in der Umwelt vorkommen – aber ohne eigenes Krankheitspotential. Sie dienen lediglich dazu, die gesunden Genschnipsel in die Körperzellen zu transportieren. Hier wird das transportierte Gen nicht in die Erbsubstanz eingebaut, sondern als zusätzliche genetische Information im Zellkern abgelegt.

Sie entwickeln zurzeit eine Gentherapie-Option für Hämophilie-Patienten. Wie sieht dieser Ansatz aus und welchen Vorteil bietet er den Patienten?

Gabbert: Bei Menschen mit Hämophilie ist die Blutgerinnung gestört. Ursache ist ein Gendefekt, durch den der Körper bestimmte Proteine, die sogenannten Gerinnungsfaktoren, nicht ausreichend herstellen kann. Dadurch kann es bereits bei Bagatellverletzungen zu schweren Gelenkeinblutungen kommen, die die Beweglichkeit einschränken. Auch lebensbedrohliche Hirnblutungen und innere Blutungen können auftreten.

Beim Gentransfer erhalten die Patienten über eine Infusion gesunde Kopien des defekten Gens in vielen Vektoren verpackt. Die Vektorenhüllen haben auf ihrer Oberfläche natürlicherweise existierende Strukturen, mit denen sie bestimme Zielzellen bevorzugt erreichen. Im Fall von Hämophilie-Patienten ist das die Leber. Hier nimmt das künstlich hergestellte Gen seine Arbeit auf und produziert den fehlenden Gerinnungsfaktor.

Ein großer Vorteil: Denn bisher müssen sich die Hämophilie-Patienten im Rahmen der Standardtherapie den fehlenden Gerinnungsfaktor mehrmals pro Woche in die Vene spritzen. Dennoch kann es zu Zwischenblutungen kommen, da der Körper den gespritzten Gerinnungsfaktor stetig abbaut. Bei der Gentherapie passiert das viel seltener. Eine einmalige Infusion sorgt dafür, dass der Körper zu jeder Zeit eine ausreichende Menge an Gerinnungsfaktoren bildet. Erste klinische Studien belegen diesen Effekt.

Herr König, Pfizer entwickelt derzeit auch eine Gentherapie für die seltene Duchenne Muskeldystrophie. Welche Herausforderungen bestehen bei dieser Krankheit?

König: Bei der Duchenne Muskeldystrophie kann der Körper aufgrund eines Gendefekts kein intaktes Dystrophin bilden. Dystrophin ist ein wichtiges Strukturprotein der Muskulatur. Ohne Dystrophin bauen die Muskeln stetig ab. Die Betroffenen verlieren schon im Kindesalter ihre Gehfähigkeit und versterben im frühen Erwachsenenalter letztlich durch die Beeinträchtigung der Herz- und Atemmuskulatur. Auch hierfür gibt es einen neuen Therapieansatz, bei dem mittels Vektor-basierten Gentransfers das defekte Gen durch eine gesunde Kopie ausgeglichen wird. Wie gut das funktioniert, erforschen wir gerade im Rahmen klinischer Studien.

Eine Herausforderung ist allerdings, dass das Dystrophin-Gen das größte menschliche Gen ist und leider zu groß, um es in einen Vektor zu verpacken. Daher müssen wir eine verkürzte Version dieses Gens einsetzen. Das hat jedoch zur Folge, dass die Fehlfunktion nur teilweise beseitigt wird. Die Krankheit kann auf diese Weise nicht geheilt werden, aber die Erwartung ist, sie in eine deutlich milder verlaufende Form abzuschwächen, mit dem Ziel, dass die Patienten dadurch länger und besser leben können.

Weitere Informationen: **www.pfizer.de/forschungsgebiete/seltene-erkrankungen**

Dr. Josef Schepers, Charité Berlin Institute of Health, Projektleitung CORD-MI, dem Anwendungsfall für Seltene Erkrankungen der Medizininformatik-Initiative

Sebastian C. Semler, Geschäftsführer der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung und Leiter der MII-Koordinationsstelle

Die Waisenkinder der Medizin sichtbar machen

VON MARIUS LEWEKE

Forschung und Versorgung in der Medizin digital besser vernetzen: Das ist die zentrale Aufgabe der Medizininformatik-Initiative (MII). Dafür investiert das Bundesministerium für Bildung und Forschung seit 2018 zunächst 160 Millionen Euro. Eines der ersten Projekte beschäftigt sich mit den seltenen Erkrankungen. Über den Stand der Dinge berichten Sebastian C. Semler, Dr. Josef Schepers und Dr. Christine Mundlos.

Was ist die Medizininformatik-Initiative?

Sebastian C. Semler: Die Medizininformatik-Initiative, kurz MII, ist ein Förderprojekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. 2016 haben wir mit der sogenannten Konzeptphase die Arbeit aufgenommen. Mittlerweile sind wir in der Aufbau- und Vernetzungsphase, die von 2018 bis 2021 läuft.

Mit welchen Zielen?

Semler: Wir wollen die Digitalisierung im Gesundheitswesen und insbesondere in der medizinischen Forschung zielgerichtet und abgestimmt voranbringen, nachdem mehr als eine Dekade lang in diesem Feld zu wenig geschehen ist. Wesentlicher Aspekt ist dabei, die Daten aus der Patientenversorgung für die Forschung verfügbar zu machen. Das heißt für alle Beteiligten auch, aus dem Silodenken herauszukommen und sich zu vernetzen.

Um welche Daten geht es dabei?

Semler: Um Daten aus allen Bereichen von Diagnose und Therapie aus der Routineversorgung. In der aktuellen Phase werden Daten der 34 Universitätskliniken in Deutschland für die Forschung nutzbar gemacht. In der nächsten Projektphase, wahrscheinlich ab 2022, wollen wir auch außeruniversitäre und nicht-stationäre Institutionen anschließen. Ebenso sollen Daten aus Forschungsprojekten für weitere Forschungsauswertungen besser verfügbar gemacht werden. Die Forschungsergebnisse daraus sollen behandelnden Ärzten in der Fläche zugute kommen. Bis dahin haben wir noch eine Reihe von Herausforderungen zu bewältigen.

Welche zum Beispiel?

Semler: Um Daten vernetzt sinnvoll verarbeiten zu können, braucht es bestimmte Standards. In der Diagnostik und Therapie zahlreicher Krankheiten haben wir nicht einmal eine standardisierte Sprache. Deshalb arbeiten wir an einer inhaltlichen, textlichen, syntaktischen und semantischen Standardisierung. Man muss festlegen, wie man Symptome, Diagnosen und Therapien so exakt wie möglich und vor allem einheitlich bezeichnet, um die Daten bundesweit standortübergreifend vernetzen und in-

Dr. Christine Mundlos, Lotsin für Ärzte und Therapeuten bei der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.

ternational vergleichen zu können. Damit bringt man die gemeinsame Forschung voran. Wie das in der Praxis funktioniert, überprüfen wir anhand von Anwendungsfällen, sogenannten „use cases“.

Zu diesen ersten use cases der MII gehört „Collaboration on Rare Diseases“ oder Zusammenarbeit bei Seltenen Erkrankungen, kurz CORD-MI.

Dr. Josef Schepers: Seltene Erkrankungen sind ein passender Anwendungsfall, weil die klinikübergreifende gemeinsame Nutzung von Daten bei diesen „Waisenkindern der Medizin“ besonders wichtig ist.

Haben Sie dafür ein Beispiel?

Schepers: Behandelnde Ärzte haben vor einigen Jahren Eltern eines an Morbus Sandhoff erkrankten Kindes erklärt, dass sie in ihrem ganzen Leben nie ein anderes

> Dr. Josef Schepers: Unser Ziel ist es, eine höchstmögliche Standardisierung auf breiter Ebene zu erreichen.

Kind mit derselben Erkrankung treffen würden. Die Ärzte würden die Krankheit auch nur aus der Literatur kennen. Dem wollen wir begegnen und dafür sorgen, die Daten in unterschiedlichen Datensilos – etwa bei Forschungsinstituten, Krankenkassen oder Kliniken – zu vernetzen und für alle nutzbar zu machen. Aber wie Herr Semler schon sagte, sind Symptome und Therapien oft nicht einheitlich beschrieben. Oder seltene Erkrankungen werden häufigen oder ähnlichen Erkrankungen zugeordnet. Die Eltern des Kindes haben sich übrigens nicht mit der Aussage zufrieden gegeben, sondern andere Morbus Sandhoff-Patienten gefunden und eine Selbsthilfegruppe gegründet.

Semler: Ergänzen möchte ich, dass gerade bei seltenen Erkrankungen die Sammlung von Daten in der Fläche benötigt wird. Je seltener eine Erkrankung, desto vielfältiger sind Art und Anzahl der benötigten Informationen.

Können Sie das präzisieren?

Schepers: Im Zusammenhang mit CORD-MI arbeiten wir zum Beispiel daran, genomische Untersuchungen einer standardisierten Phänotypisierung gegenüberzustellen.

Das heißt, dass über die Beschreibung der Krankheit hinaus erfasst wird, ob ein Patient über bestimmte körperliche Merkmale verfügt?

Schepers: Genau. Manche seltene Erkrankungen gehen damit einher. Wenn wir derartige Dispositionen mit erfassen und in die Typisierung einfließen lassen, wird es für behandelnde Ärzte leichter, exakte Diagnosen zu stellen. Oder undiagnostizierte Fälle überhaupt einzuordnen, was bei seltenen Erkrankungen ein eigenes Thema ist. Unser Ziel ist es, eine höchstmögliche Standardisierung auf möglichst breiter Ebene zu erreichen – vor allem auch in den Hauptsystemen der Versorgung wie den Krankenhausinformationssystemen.

CORD-MI startet mit Mukoviszidose und Phenylketonurie. Warum?

Schepers: Wir stehen mit CORD-MI erst ziemlich am Anfang. Die beiden genannten Erkrankungen sind nur relativ selten und so bekannt, dass sie für die Übung, die gemeinsame Abfrage und den Abgleich von Patientendaten über alle Universitätskrankenhäuser zu initiieren und durchzuführen, besonders geeignet sind.

Beim use case Seltene Erkrankungen arbeitet die MII unter anderem mit Expertisen des Versorgungsprojekts TRANSLATE-NAMSE der Zentren für Seltene Erkrankungen und der Patientenorganisation ACHSE zusammen.

Dr. Christine Mundlos: Das Problem bei seltenen Erkrankungen ist ja, dass das Wissen verstreut und oft wenig zugänglich ist. Da kommt man schnell zu der Frage, wie man forscht, wenn man nicht einmal das Krankheitsbild benennen kann. Als ACHSE kennen wir

> Dr. Christine Mundlos: Wir brauchen Daten für die Diagnose und Therapie, aber auch, um bei den Leistungsträgern eine angemessene Versorgung zu erreichen.

viele Patienten mit seltenen Erkrankungen, die oft sogar größeres Wissen über ihre Krankheiten haben als die meisten Ärzte. Ganz wichtig ist auch, dass sich Patienten, Angehörige und Ärzte, die sich in der ACHSE zusammengeschlossen haben, darüber bewusst sind, wie wichtig es ist, möglichst viele Erkenntnisse standardisiert zusammenzuführen. Wir brauchen Daten für die Diagnose und Therapie, aber auch, um bei den Leistungsträgern eine angemessene Versorgung zu erreichen. Dazu geben viele Patienten mit seltenen Erkrankungen auch gern ihre Daten preis – natürlich anonymisiert.

Damit liefern Sie ein weiteres Stichwort, auf das die MII eine Antwort finden soll: die Datensicherheit. Wie begegnen Sie Bedenken, die gerade im medizinischen Bereich häufig sind?

Schepers: Ein zentraler Ansatz der MII ist es, dass die Patientendaten die beteiligten Universitätskliniken nicht als identifizierbare Einzelangaben verlassen. Bei CORD-MI finden alle Auswertungen zunächst einmal nur in den geschützten Räumen der Kliniken durch die Behandelnden und ihre Mitarbeiter statt. Gemeinsam mit Patientenvertretern, Datenschutzbeauftragten, Ethikkommissionen und Methodenentwicklern prüfen und diskutieren wir, welche weiteren Verfahren sinnvoll, notwendig und angemessen sind.

Wie geht die MII ganz grundsätzlich mit den erhobenen Daten um?

Semler: Rechtsgrundlage ist selbstverständlich die EU-Datenschutzgrundverordnung. Konkret heißt das in

> Sebastian C. Semler: Ein wesentlicher Aspekt ist es, die Daten aus der Patientenversorgung für die Forschung verfügbar zu machen.

unserem Fall, dass jeder Patient in die grundsätzliche Nutzung seiner Daten in pseudonymisierter Form freiwillig einwilligen kann. Über die datenschutzkonforme bundesweit einheitliche Ausgestaltung dieser Patienteneinwilligung haben wir jüngst mit allen Datenschutzbehörden Deutschlands eine Übereinkunft erzielt. Wir haben zudem Use-and Access-Committees, die jeden Forschungsantrag darauf überprüfen, ob die Daten zweckgemäß genutzt werden. Zu den Kernaufgaben der MII gehört außerdem, dass genau geregelt ist, wer unter welchen Bedingungen Daten abrufen darf.

Wie läuft das Projekt weiter, wenn 2025 die Förderung ausläuft?

Schepers: Wir leisten hier Grundlagenarbeit, an deren Ergebnissen die Universitätskliniken selbst Interesse haben.

Semler: In der MII wollen wir eine nachhaltige standortübergreifende patientennahe Dateninfrastruktur für die medizinische Forschung in Deutschland schaffen, die im medizinischen Versorgungsnetz kontinuierlich weitergeführt und ausgebaut wird. Die Universitätskliniken haben im Rahmen ihrer Möglichkeiten Weiterbetriebszusagen gegeben. Es wäre wichtig, dass dies auch durch geeignete öffentliche Co-Finanzierungsmodelle zum Beispiel im Rahmen des Krankenhauszukunftsgesetzes flankiert wird.

Mundlos: Ich denke, dass wir durch CORD-MI auch wertvolle Basisarbeit leisten, um besser an internationale Netzwerke andocken zu können und das ist ein sehr wichtiger Schritt.

Zentren für Seltene Erkrankungen

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN AACHEN
www.ukaachen.de/kliniken-institute/
zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-aachen-zsea/das-zentrum.html

AUGSBURGER ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (AZESE)
www.uk-augsburg.de/zentren/seltene-erkrankungen/ueberblick/ueber-uns.html

BERLINER CENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (BCSE)
https://bcse.charite.de/

CENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN RUHR (CESER)
https://centrum-seltene-erkrankungen-ruhr.de/

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN BONN (ZSEB)
https://zseb.uni-bonn.de/

UNIVERSITÄTSCENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN DRESDEN (USE)
www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/
universitaetscentren/use

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN DÜSSELDORF (ZSED)
www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/
zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN ERLANGEN (ZSEER)
www.zseer.uk-erlangen.de/

ESSENER ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (EZSE)
www.ezse.de/

FRANKFURTER REFERENZZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (FRZSE)
www.kgu.de/index.php?id=5512

FREIBURG ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (FZSE)
www.uniklinik-freiburg.de/fzfse.html

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN GÖTTINGEN (ZSEG)
zseg.uni-goettingen.de/

MARTIN ZEITZ CENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (HAMBURG)
www.uke.de/kliniken-institute/zentren/martin-zeitz-centrum/index.html

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN HANNOVER
www.mhh.de/kliniken-und-spezialzentren/
zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN HEIDELBERG
www.klinikum.uni-heidelberg.de/interdisziplinaere-zentren/
zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES (ZSEUKS)
www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/
zentrum_fuer_seltene_erkrankungen/

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN JENA
www.uniklinikum-jena.de/Startseite.html

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN KÖLN (ZSEK)
www.uk-koeln.de/patienten-besucher/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen/

UNIVERSITÄRES ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN LEIPZIG (UZSE)
www.uniklinikum-leipzig.de/

LÜBECKER ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN
www.uksh.de/zse-luebeck/

MITTELDEUTSCHES KOMPETENZNETZ SELTENE ERKRANKUNGEN, MAGDEBURG / HALLE (MKSE)
www.mkse.ovgu.de/

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS MAINZ (ZSEN)
www.unimedizin-mainz.de/zsen/startseite/willkommen.html

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN MANNHEIM
www.umm.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen/

ZENTRUM FÜR UNERKANNTE UND SELTENE ERKRANKUNGEN MARBURG
www.ukgm.de//ugm_2/deu/umr_zuk/27241.html

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN AM KLINIKUM RECHTS DER ISAR DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN (ZSE TUM)
www.mri.tum.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen

MÜNCHENER ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (MZSE) AM KLINIKUM DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
www.klinikum.uni-muenchen.de/
Muenchener-Zentrum-fuer-Seltene-Erkrankungen/de/index.html

CENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN MÜNSTER
www.ukm.de/index.php?id=9826

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN REGENSBURG (ZSER)
www.ukr.de/zentren/Zentrum_f__r_Seltene_Erkrankungen/index.php

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN AN DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
https://kinderklinik.med.uni-rostock.de/

BEHANDLUNGS- UND FORSCHUNGSZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN (ZSE) TÜBINGEN
www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentren/
zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-zse?search=darmversagen&mode=popup

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN ULM
www.uniklinik-ulm.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen.html

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN WIESBADEN
www.helios-gesundheit.de/kliniken/wiesbaden-hsk/unser-angebot/
zentrum-fuer-seltene-erkrankungen/

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN - REFERENZZENTRUM NORDBAYERN (ZESE)
www.ukw.de/de-unterbereiche/behandlungszentren/
zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-zese/startseite/

Quelle: SE-Atlas (www.se-atlas.de/home/)

Sponsor

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
www.de.gsk.com

Folgen Sie uns auf Twitter unter GSK Deutschland (@gsk_de)

GSK – eines der weltweit führenden forschenden Gesundheitsunternehmen – engagiert sich für die Verbesserung der Lebensqualität, um Menschen ein aktiveres, längeres und gesünderes Leben zu ermöglichen. In Deutschland gehört GSK zu den wichtigsten Anbietern medizinischer Produkte und engagiert sich darüber hinaus in vielfältigen sozialen Projekten: So unterstützen wir „wellcome – für das Abenteuer Familie“ und den „Förderverein Bildung für kranke Kinder und Jugendliche München e.V.“. Zudem stellt GSK seine MitarbeiterInnen einen Tag im Jahr am so genannten „OrangeDay“ frei, um in sozialen Einrichtungen mitzuhelfen. Seit 2013 besteht eine einzigartige weltweite Partnerschaft mit der Nichtregierungsorganisation „Save the Children“, die das Ziel hat, einer Million Kindern in Entwicklungsländern das Leben zu retten.

Werbepartner

Alnylam Germany GmbH
Maximilianstraße 35a | 80539 München
Tel.: +49 89 20190100
www.alnylam.de
info@alnylam.de

Chiesi GmbH
Gasstraße 6 | 22761 Hamburg
Tel.: +49 40 89724-0
www.chiesi.de
info.de@chiesi.com

Pfizer Pharma GmbH
Linkstr. 10 | 10785 Berlin
www.pfizer.de
info@pfizer.de

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1 | 79639 Grenzach-Wyhlen
www.roche.de
grenzach.communications@roche.com

themenbote MEDIZIN

Themenbote GmbH
Elisenstr. 5 | 12169 Berlin
M info@themenbote.com
T +49 30 21 300 80-12
www.themenbote.com

HERAUSGEBER
Sascha Bogatzki | s.bogatzki@themenbote.com

LEITUNG REDAKTION & LEKTORAT
Julia Borchert | redaktion@themenbote.com

LEITUNG DESIGN & GESTALTUNG
Susanne Scheding | layout@themenbote.com

REDAKTION
Johanna Badorrek | Julia Brandt | Maike Dugaro | Marius Leweke | Wiebke Toebelmann

LEITUNG VERKAUF
Marco Spahn | m.spahn@themenbote.com

FOTOS
Shutterstock

DRUCK
DDV Druck GmbH

V.I.S.D.P. FÜR REDAKTIONELLE INHALTE
Sascha Bogatzki, Herausgeber

Der themenbote ist eine Publikation der Themenbote GmbH, die am 16. September 2020 als Beilage mit dem Thema „Selten, aber nicht alleine“ im Handelsblatt erschienen ist.

Die Themenbote GmbH und die Handelsblatt GmbH sind rechtlich getrennte und redaktionell unabhängige Unternehmen.
Inhalte von Werbebeiträgen, Advertorials und Anzeigen geben die Meinung der beteiligten Unternehmen wieder. Die Redaktion ist für die Richtigkeit der Beiträge nicht verantwortlich. Die rechtliche Haftung liegt bei den jeweiligen Unternehmen.

Wer hilft, wenn niemand helfen kann?! Rund 4 Mio. Menschen in Deutschland leiden an einer chronischen seltenen Krankheit. Ein großer Teil der Kranken sind Kinder. „Die Seltenen“ fallen durch das Raster unseres Gesundheitssystems. Die Achse springt ein, berät Kranke und ihre Angehörigen im Umgang mit der Krankheit, fördert das Netzwerk und gibt den „Seltenen“ eine Stimme. Helfen Sie uns zu helfen. Mit Ihren Ideen, Ihrem Know-how oder mit Ihrer Spende!

Schirmherrin: Eva Luise Köhler

Spendenkonto: ACHSE e.V.
BIC: BFS WDE 33
IBAN: DE89 3702 0500 0008 0505 00

achse
Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen