

Seltene Erkrankungen

G. Metzner

Der Galenus-von-Pergamon-Preis der „Ärzte Zeitung“ für das Jahr 2009 in der Kategorie Specialist Care wurde für das Arzneimittel Nitisinon (Orfadin) vergeben. Nitisinon ist ein Medikament, das von der Swedish Orphan International zur Behandlung von Patienten mit der „Seltene Erkrankung“ Tyrosinämie Typ 1 entwickelt wurde. Die Situation dieser Patienten hat sich seit der Einführung von Nitisinon im Jahre 2005 entscheidend verbessert. Seit der besonderen Förderung der Entwicklung von orphan drugs – das sind Arzneimittel für Seltene Erkrankungen – durch die EU im Jahre 2000 hat sich das Interesse der Pharmaindustrie für dieses Pharmasegment gewandelt. Von da ab sind bis heute mehr als 50 neue innovative Medikamente für Seltene Erkrankungen auf den Markt gekommen. Aber in welcher Relation stehen diese Entwicklungen zur Gesamtsituation bei den Seltene Erkrankungen?

Mit diesen Fragen hat sich der Ausschuss Qualitätssicherung bei der Sächsischen Landesärztekammer im Frühjahr 2009 sehr intensiv befasst und eine Publikation zu diesem Themenschwerpunkt im „Ärzteblatt Sachsen“ angeregt.

Die Definition für „Seltene Erkrankungen“ ist ziemlich unscharf. Sie definieren sich aus der Prävalenz ihres Vorkommens. „Seltene Erkrankungen“ sind so selten, dass sie in der allgemeinmedizinischen Praxis nur etwa einmal im Jahr zur Beobachtung kommen und demzufolge auch leicht übersehen werden können. Die Definition ist also keine Krankheitsdefinition, sondern eine Häufigkeitsdefinition. Sie ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich festgelegt.

Die Prävalenz Seltener Erkrankungen liegt danach bei 1:2.000 (mehrheit-

lich in Europa) und 1:50.000 (GB). In Deutschland gibt es rund vier Millionen Patienten mit Seltene Erkrankungen, das heißt 5% der Bevölkerung leiden an einer Seltene Erkrankung. So kann mit Fug und Recht festgestellt werden: Seltene Krankheiten sind gar nicht so selten. Wo liegt also das Problem bei den „Seltene Erkrankungen“? Die vier Millionen Patienten verteilen sich auf ca. 7.000 Krankheitsbilder mit sehr unterschiedlicher, oft schwer einzuordnender und wenig bekannter Symptomatik. Die Schwierigkeit besteht darin, diese Krankheiten aus dem täglichen Patientenstrom heraus zu filtern. Die Symptomkombinationen sind bei den Ärzten zu wenig bekannt. Die Folge davon ist, dass bis zur richtigen Diagnose viel Zeit verstreicht und vom Betroffenen oft weite Wege gegangen werden müssen. Hier liegt ein Ansatz für die Verbesserung der Situation bei den Seltene Krankheiten.

Im Folgenden sind die wichtigsten Krankheitsgruppen genannt, damit man sich eine Vorstellung von den Erkrankungen machen kann.

Ausgewählte Krankheitsgruppen, die zu den Seltene Erkrankungen gezählt werden, in alphabetischer Reihung (ca. 7.000 Einzelerkrankungen):

- Angioneurotisches Oedem (Quincke),
- Autoimmunerkrankungen (Behcet, Sjögren, SLE, APS),
- Angeborene Immundefekte (SCID, XLA, CVID und anderes),
- Blutbildungsstörungen (Zytopopenien),
- Chromosomenanomalien (Trisomie 21, XO, XXY),
- Genetisch bedingte Stoffwechselstörungen,
- Genetisch bedingte Herzkrankheiten,
- Hämophilie unter anderem Blutgerinnungsstörungen,
- Kleinwuchs,
- Lungenhochdruck,

- Lysosomale Speicherkrankheiten (50 Subtypen),
- Mukoviszidose,
- Muskel- und Stoffwechselkrankheiten,
- Neurodegenerative Erkrankungen (zum Beispiel ALS),
- Onkologische / hämatologische Sonderfälle,
- Porphyrien.

Hinter den Gruppen stehen wiederum viele einzelne Krankheitsbilder, über die man sich in Nachschlagewerken und im Internet eingehend informieren kann. Es gibt allerdings für die „Seltene Krankheiten“ eine Reihe gemeinsamer Merkmale. Meist handelt es sich um schwere Krankheitsbilder mit einem chronisch progredienten Verlauf. Mitunter kommt es auch zu Krankheitszuständen, die schnelles Handeln erforderlich machen (zum Beispiel akuter Anfall eines Quincke-Oedems). Die Hälfte aller Seltene Erkrankungen beginnen im Kindesalter. Viele haben einen genetischen Hintergrund. Betroffene und Angehörige haben große Probleme, kompetente Einrichtungen für die Betreuung zu finden. Es fehlt meist auch der Kontakt zu Mitbetroffenen (zum Beispiel über Selbsthilfegruppen). Aufgrund der Seltenheit fehlen Leitlinien für die Diagnostik, die Prävention und die Therapie. Überwiegend gibt es auch keine kurativen Therapieansätze. Es stehen oft nur Off Label use-Anwendungen zur Verfügung, wenn überhaupt eine Therapie existiert.

Wenn man die Ist-Situation bei den „Seltene Krankheiten“ kritisch einschätzt, so zeichnet sich eine Mangelsituation auf verschiedenen Ebenen ab, die sich auch nicht so schnell ändern wird, selbst wenn die „Seltene Krankheiten“ in den gesundheitspolitischen Fokus gerückt werden. Die Kenntnisse bei Ärzten und medizinischem Fachpersonal lassen sich nur verbessern, wenn in der Aus- und Weiterbildung diese Themen

obligatorisch eingebunden werden. Der Gesetzgeber und die Krankenkassen müssen die betroffenen Patienten wahrnehmen. Die Patienten benötigen eine Lobby, die sich für ihre Belange stark macht. Die Pharmaindustrie erwartet weitere finanzielle Anreize, damit sie die hohen Entwicklungskosten für orphan drugs wieder amortisieren kann.

Wege zur Lösung der Probleme bei „Seltene Erkrankungen“ sind vielschichtig. Hier soll die Schaffung von EU-Netzwerken genannt werden, die Internet-Portale zu den „Seltene Krankheiten“ anbieten wie

www.rarediseases.org

www.orphan-europe.com

www.orpha.net

www.eurordis.org (European Organisation for Rare Diseases)

www.e-rare.eu

Über das Internet sind Informationen zu einzelnen Seltene Erkrankungen zu erhalten.

Eine weitere Möglichkeit der Information stellt die Herausgabe und Verbreitung des Handbuchs „Seltene Erkrankungen“ dar, das 2007 erstmals erschienen ist und ständig aktualisiert wird. In dieses Buch haben 1885 einzelne Krankheitsbilder Aufnahme gefunden mit den dazu gehörigen spezialisierten Behandlungseinrichtungen in Deutschland. Es gibt aber insgesamt etwa 7.000 einzelne Krankheiten. Die Erfassung ist längst noch nicht abgeschlossen. Die spezialisierten Behandlungseinrichtungen befinden sich zumeist an den Universitätskliniken, auch an deren Lehrkrankenhäusern. Im Handbuch „Seltene Erkrankungen“ sind auch ca. 200 Selbsthilfegruppen mit deren Ansprechpartnern aufgelistet. Die Selbsthilfegruppen sind eine sehr geeignete Institution, die berechtigten Belange der Patienten zu benennen und die Verantwortungsträger auf den verschiedenen Ebenen der Gesundheitspolitik und Gesundheitswirtschaft aufmerksam zu machen. Ihr Druck von unten ist unerlässlich, damit Bewegung in die Betreuung der Patienten mit Seltene Krankheiten kommt.

Darüber hinaus informiert die Pharmaindustrie mit aktuellen Berichten über neue orphan drugs, wie bei-

spielsweise in „Orphan Drugs: Fortschritte für Patienten mit Seltene Krankheiten“. Herausgeber ist der vfa: Die forschenden Pharma-Unternehmen.

Die Schaffung von nationalen Referenzzentren für „Seltene Erkrankungen“, wie sie in anderen europäischen Ländern schon existieren, wäre auch für Deutschland angebracht. Noch besser wären Referenzzentren, die von Anfang an die Patienten EU-weit erfassen. Mit entsprechenden Fördermitteln sollte auch das gelingen. Für Immundefekte sind die europäischen Bemühungen einer einheitlichen Erfassung schon recht weit gediehen (siehe unten).

Auch die Forschung auf dem Gebiet „Seltene Krankheiten“ muss vorangebracht werden. Ein erster Schritt in diese Richtung ist die Erfassung der Patienten auf übernationaler Ebene nach einheitlichen Kriterien. Erst mit einer angemessenen Anzahl einheitlich erfasster Patienten können kontrollierte Studien zu diagnostischen Verfahren und neuen Therapien vorgenommen werden. In Referenzlaboratorien können Untersuchungen mit hoher Genauigkeit und Richtigkeit durchgeführt werden, weil eine entsprechende Kompetenz vorliegt. Multinationale Studien verlangen zwar eine aufwendigere Logistik. Die Qualität des Erkenntnisgewinnes rechtfertigt allerdings den hohen Aufwand.

Ein weiterer Forschungsaspekt bei „Seltene Erkrankungen“ ist die Entwicklung spezifischer Arzneimittel (orphan drugs). Die EU hat ein eigenes Programm für die Entwicklung von Arzneimitteln für Seltene Leiden aufgelegt (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und mit 80 Millionen Euro bis zum Jahre 2020 gefördert. Seit Inkrafttreten dieser Richtlinie sind 500 Anträge bewilligt und über 50 orphan drugs zugelassen worden. Von der Pharmaindustrie werden auf diesem Sektor allerdings weitere Anstrengungen erwartet.

Für den behandelnden Arzt sind die therapeutischen Möglichkeiten bei „Seltene Erkrankungen“ immer noch sehr beschränkt. Die therapeutischen Bemühungen liegen oftmals außerhalb der zugelassenen Indikati-

onen im sogenannten Off Label use-Bereich. Bei vorliegender Evidenz regelt § 35b, Absatz 3, SGB V den Einsatz von Off Label use Arzneimitteln. Bei nicht vorliegender Evidenz greift § 35c, SGB V, wenn unter bestimmten Voraussetzungen mit einem zugelassenen Arzneimittel eine Besserung des Leidens erwartet werden kann. Insgesamt benötigt der behandelnde Arzt mehr Rechtssicherheit bei der Behandlung von Patienten mit Seltene Erkrankungen. Dasselbe gilt natürlich auch für den Patienten, der mit sicheren Arzneimitteln behandelt werden möchte.

Es soll nun ein Beispiel aus dem eigenen Erfahrungsbereich mit einer Seltene Krankheit vorgestellt werden, das die Problematik bei Seltene Erkrankungen nochmals verdeutlichen soll. Ich betreue seit 30 Jahren Patienten mit einem variablen Immundefekt (CVID). Der Beginn der Erkrankung liegt nach dem zweiten Lebensjahr. Die Erkrankung ist klinisch gekennzeichnet durch rezidivierende bakterielle Infektionen der Atemwege, des Verdauungs- und in geringerem Maße des Urogenitaltraktes. Aus den vielen eitrigen Atemwegsinfekten entwickeln sich bei der Hälfte der Patienten Bronchiektasen. In unterschiedlicher Häufigkeit kommen weitere Symptome hinzu. Im Labor findet man deutlich verminderte Immunglobuline und fehlende Antworten auf die vorgeschriebenen Impfungen. Es müssen weitere bekannte Ursachen für einen Immundefekt ausgeschlossen werden. In den 1980er-Jahren waren die Patienten ziemlich ihrem Schicksal überlassen. Außer Antibiotika oder operativen Eingriffen gab es keine wirksame Therapie. Es dauerte 10 bis 20 Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt wurde. Seit Mitte der 1980er-Jahre gibt es die intravenösen Immunglobulinpräparate. Damit verbesserte sich die therapeutische Situation, wenn sich auch nicht alle Erwartungen damit erfüllt haben. Die neue therapeutische Möglichkeit beschleunigte die Diagnosestellung. Zentren nahmen sich dieser Patienten sowohl des Kindes- als auch des Erwachsenenalters in besonderer

Weise an. Patienten und Angehörige schlossen sich in Selbsthilfegruppen zusammen. Im letzten Jahrzehnt bildete sich ein europäisches Netzwerk, indem nach Möglichkeit alle neu entdeckten Patienten mit ihren unterschiedlichen Symptomen erfasst werden sollten. Es wurde nach Untergruppen geforscht und auch der genetische Hintergrund einbezogen. An diesem Beispiel kann die Komplexität der Problematik bei „Seltene Krankheiten“ aufgezeigt werden. Es dauerte zu Anfang recht lange, bis die richtige Diagnose gestellt und mit der wirksamen Substitution der fehlenden Antikörper begonnen wurde. Während der letzten 10 Jahre hat sich die Zeit bis zur Diagnosestellung deutlich verkürzt. Die Labordiagnostik hat sich verbessert. Die Immundefekte werden in Aus- und Weiterbildungsstandards verankert. In den Regionen werden Behandlungszentren nach § 116b geplant. Und schließlich laufen große Bemühungen um eine Verbesserung auf dem

Gebiet der klinischen Forschung mit dem Ziel, neue Therapien zu entwickeln.

Auf der untersten Betreuungsebene der kinder- und hausärztlichen Versorgung bleibt die kritische Frage: Wird der Patient mit dem variablen Immundefekt (CVID) rechtzeitig erkannt und frühzeitig behandelt? Auf diesen Punkt muss die Qualität der ärztlichen Versorgung fokussiert werden.

Zusammenfassend lassen sich folgende Erkenntnisse für die Versorgung von Patienten mit Seltene Krankheiten ableiten:

1. Das öffentliche Interesse für diese Krankheitsgruppe hat deutlich zugenommen, betrifft sie doch vier Millionen Patienten in Deutschland und 27 bis 36 Millionen im EU-Raum.
2. Es wird angestrebt, diese Patienten in europaweiten oder transnationalen Netzwerken zu erfassen und so die Basis für Grundlagen- und klinische Forschung zu schaffen.

3. Die Pharmaindustrie ist aufgefordert, für diese Patienten spezifische Medikamente zu entwickeln. Förderprogramme der EU sollen dem Pharmahersteller Anreize geben und ihm die finanziellen Verluste ausgleichen.
4. Die Ersterfassung liegt beim Kinder- oder Hausarzt. Aus- und Weiterbildung sind so zu gestalten, dass der Arzt der Grundversorgung befähigt wird, auf diese Erkrankung aufmerksam zu werden und die Patienten an regionale Zentren weiterzuleiten.
5. Patienten und Angehörige organisieren sich in Selbsthilfegruppen, um dadurch mehr Aufmerksamkeit für ihre Probleme zu bekommen und ihren Forderungen gegenüber der Politik mehr Nachdruck zu verleihen. Die Selbsthilfegruppen (bis jetzt 50) sind Mitglied der ACHSE = Allianz chronischer seltener Erkrankungen.

Anschrift des Verfassers:
 Prof. em. Dr. med. Gerhard Metzner
 Mitglied des Ausschusses Qualitätssicherung
 in Diagnostik und Therapie der
 Sächsischen Landesärztekammer