

**PERSONALISIERTE THERAPIE**  
Seltene Erkrankungen des Immunsystems sind komplex. Dabei verspricht die Weiterentwicklung zell- und gentherapeutischer Verfahren großes Potential. Seite V3

**SPINALE MUSKELATROPHIE**  
SMA ist die häufigste Todesursache im Kindesalter. Ein neuer Wirkstoff gibt den Patienten nun Hoffnung – er macht die Krankheit erstmals behandelbar. Seite V4

**SELTENE TUMOREN**  
Obwohl Krebs eine Volkskrankheit ist, sind bestimmte Arten sehr selten. Am Beispiel der Sarkome zeigen sich die Erfolge zielgerichteter Therapien. Seite V6

# Seltene Erkrankungen

Eine seltene Erkrankung richtig zu diagnostizieren, ist wie die Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Und damit eine der großen Herausforderungen für behandelnde Ärzte.

FOTO ALEXEY FEDORENKO/FOTOLIA.COM

## Zu einer Diagnose gehört eine wirksame Therapie

Seltene Erkrankungen stellen aufgrund ihrer Vielfalt mit schätzungsweise 8000 verschiedenen Krankheitsbildern eine große Herausforderung für die Betroffenen und behandelnden Ärzte dar. Doch es gibt auch Grund zur Hoffnung: Experten vernetzen sich international, und ganz neue Therapieansätze werden entwickelt. *Von Annette Grüters-Kieslich*



**EDITORIAL**  
Von Anna Seidinger

Heute muss eine Therapieentwicklung nicht langwierig und teuer sein. Denn mit dem sogenannten Drug Repurposing versucht man, eine bestehende Zulassung eines Medikaments auf neue Anwendungsgebiete zu erweitern.

Die Suche nach Therapiemöglichkeiten für Menschen mit seltenen Erkrankungen stellt jede Gesellschaft vor ethische Probleme, die diskutiert werden sollten. Im Vergleich zu den großen Volkskrankheiten wie Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die Hunderttausende Patienten betreffen, kommen manche seltene Erkrankungen weltweit bei weniger als 50 Menschen vor. Wo für setzen wir unsere Ressourcen ein? Als Medizinerin habe ich einen klaren Standpunkt: Menschen mit seltenen Erkrankungen dürfen vom medizinischen Fortschritt nicht ausgeschlossen werden. Sie haben genauso ein Anrecht auf Gesundheit wie Menschen, deren Erkrankungen aufgrund ihrer Häufigkeit die Gesellschaft vor große Herausforderungen stellen. Von einer Erforschung der seltenen Erkrankungen können außerdem alle profitieren. Der genaue Blick auf die zugrundeliegenden Mechanismen hilft uns, entscheidende Prozesse im menschlichen Körper besser zu verstehen.

### Die Ursachen können komplex sein

Als Ärztin begegnete ich an der Kinderklinik der Freien Universität Berlin häufig schwerkranken Kindern mit Symptomen, die nicht zusammenpassten. Es war für mich wichtig, nach den Hintergründen zu suchen, denn wie sollte man diese Kinder sonst behandeln? So war es auch bei zwei jungen Patienten, die Anfang der 1990er Jahre wegen einer angeborenen Funktionsstörung der Nebenniere betreut wurden. Beide Kinder entwickelten bereits im ersten Lebensjahr ein massives Übergewicht und hatten auffällig rote Haare. Wir diskutierten darüber, ob es einen Zusammenhang geben könnte, aber erst der Besuch einer kleinen Expertenkonferenz im Jahr 1997 brachte uns auf die richtige Fährte. Dort wurden Mäuse vorgestellt, die durch eine verstärkte Wirkung des sogenannten Agouti-Proteins ein orange-gefärbtes statt braunes Fell haben und sehr übergewichtig sind. Das Agouti-Protein verhält sich wie ein Störenfried im Stoffwechsel: Es bindet an bestimmte Rezeptoren, die Gewicht und Haarfarbe beeinflussen. Diese Hemmung der sogenannten Melanocortin-Rezeptoren führt

zu roten Haaren und starkem Übergewicht – das war der Schlüssel zur Klärung für das massive Übergewicht dieser Kinder. Zurück in Berlin diskutierten wir, ob es dies auch beim Menschen geben könnte und ob nicht statt der Rezeptoren – der „Schlüssel“ – vielleicht der Ligand als der „Schlüssel“ defekt sein könnte. Sequenzierungen zeigten, dass unsere Patienten an einem Funktionsverlust des sogenannten POMC-Gens litten, das für die Bildung von entscheidenden Hormonen verantwortlich ist. Eines dieser Hormone, das Melanozyten stimulierende Hormon (MSH), bindet als „Schlüssel“ an die Melanocortin-Rezeptoren der Haut und fördert so die Hauptpigmentierung. Ein Verlust von MSH hat deshalb eine helle Haut und rote Haare zur Folge. Doch das MSH kann noch mehr: Es bindet als „Schlüssel“ an einen weiteren Rezeptor im Hypothalamus, was ein Sättigungssignal im Gehirn auslöst. Ist das MSH defekt, fehlt das Sättigungssignal – und so kam es, dass beide Kinder immer hungrig waren. Ein weiteres Spaltprodukt des POMC-Gens ist außerdem entscheidend für die Entwicklung der Nebennierenrinde, was erklärt, warum unsere Patienten an einer angeborenen Nebennierenunterfunktion litten. Bislang gingen Forscher und Mediziner davon aus, dass bei einem Funktionsverlust des POMC-Gens keine lebensfähigen Nachkommen entstehen können. Unsere beiden Patienten bewiesen das Gegenteil.

### Netzwerke verkürzen den Weg zur Diagnose

POMC-Mangel ist ein gutes Beispiel für die zurzeit rund 8000 bekannten seltenen Erkrankungen: Es gibt oft nur wenige Fälle weltweit, und die Zusammenhänge werden manchmal nur durch Zufall entdeckt, zum Beispiel auch, wenn Ärzte sich in den Kaffeepausen der großen Kongresse über rätselhaft Krankheitsbilder ihrer Patienten austauschen und nach Parallelen suchen. Da rund 80 Prozent der bekannten seltenen Erkrankungen genetisch bedingt sind, treten viele bereits im Kindesalter auf. Für die Eltern ist es eine schreckliche Situation, wenn sie feststellen, dass ihr Kind sich nicht so entwickelt wie andere. Es beginnt häufig eine Odyssee, die mehr

als zehn Jahre dauern kann, bis eine Diagnose vorliegt. Manchmal wird nie eine Ursache gefunden.

Ein wichtiger Ansatz, um bundesweit die Versorgung von Menschen mit unklaren Diagnosen und seltenen Erkrankungen zu verbessern, ist das Verbundprojekt „TRANSLATE NAMSE“, das mit rund 13,4 Millionen Euro aus dem Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert wird. Neun Universitätskliniken wie das Universitätsklinikum Heidelberg, die Patientenorganisation ACHSE und gesetzliche Krankenkassen haben ein Netzwerk gegründet, um den von 2009 bis 2013 erarbeiteten „Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen“ („NAMSE“) umzusetzen. Konkret bedeutet das, dass sich die universitären Zentren in ihrer Expertise ergänzen, Fälle strukturiert diskutieren und versuchen, eine Ursache und Therapiemöglichkeiten zu finden. Auch auf europäischer Ebene ist Bewegung: Die Europäische Kommission fördert aktuell den Aufbau von 24 europäischen Referenznetzwerken für seltene Erkrankungen mit 4,6 Millionen Euro. An diese Expertengremien können sich Betroffene und Ärzte aus allen EU-Ländern wenden, um Rat und Unterstützung zu erhalten.

### Förderung für die Entwicklung wirksamer Therapien

Eine große Rolle spielen außerdem Stiftungen: Die Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit seltenen Erkrankungen verleiht jährlich einen mit 50.000 Euro dotierten Forschungspreis und fördert den wissenschaftlichen Nachwuchs über ein Stipendiatenprogramm. Ein wichtiger Akteur ist auch die Dietmar Hopp Stiftung. Durch Spenden in Millionenhöhe hat die Stiftung am Universitätsklinikum Heidelberg unter anderem die Erweiterung der Reihenuntersuchung von Neugeborenen im Rahmen einer Studie ermöglicht. Statt auf 15 können neugeborene Babys auf bis zu 41 angeborene Krankheiten untersucht werden, und es gibt erste Erfolge: Seit Beginn des Projekts im August 2016 wurden am Universitätsklinikum 26 Kinder mit seltenen Erkrankungen entdeckt, die man mit dem aktuell deutschlandweit etablierten Screening nicht gefunden hätte.

Das Beispiel der Patienten mit POMC-Mangel zeigt jedoch, dass eine Diagnose allein den Menschen nicht hilft – denn was sie brauchen, ist eine Therapie. Wir kannten keine älteren Patienten mit Mutationen im POMC-Gen und mussten deshalb fürchten, dass die Krankheit unbehandelt zu einem frühen Tod führt. Im Jahr 2015 kam der Durchbruch: Es gelang dem Wissenschaftler Peter Kühnen in Zusammenarbeit mit einer amerikanischen Biotechfirma, einen Wirkstoff einzusetzen, der wie der fehlende Botenstoff MSH wirkt und die Funktion der entscheidenden Signalwege wiederherstellt. 18 Jahre nach Erstbeschreibung der Genmutation war es endlich möglich, die Patienten effektiv zu behandeln. Bereits im ersten Therapiejahr verloren sie bei einem Ausgangsgewicht von jeweils mehr als 150 Kilogramm rund 40 Prozent ihres Körpergewichtes. Zurzeit wird erforscht, ob bald weitere Kinder behandelt werden können und ob das Medikament auch bei anderen seltenen Formen des starken Übergewichts wirkt.

### Potentiale vorhandener Wirkstoffe effektiver nutzen

Heute besteht Grund zur Hoffnung, dass eine Therapieentwicklung nicht langwierig und teuer sein muss, denn mit dem sogenannten „Drug Repurposing“ versucht man, eine bestehende Zulassung eines Medikaments auf neue Anwendungsgebiete zu erweitern: Unlängst erhielt eine Tübinger Forschergruppe um die Biologin Ulrike Hedrich-Klimosch den Eva Luise Köhler Forschungspreis für die Entdeckung, dass ein für die Behandlung von multipler Sklerose zugelassener Wirkstoff auch Patienten mit einer schweren und seltenen Form der Epilepsie helfen kann. Da die präklinischen Schritte einer Arzneimittelzulassung bereits erfolgt sind, kann die Zulassung auf der Überholspur erfolgen. Zudem werden die Kosten für Entwicklung und Therapie deutlich gesenkt.

*Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich ist Leitende Ärztliche Direktorin und Vorstandsvorsitzende des Universitätsklinikums Heidelberg. Im Verlauf ihrer wissenschaftlichen Laufbahn als Kinderendokrinologin hat sie gemeinsam mit ihrer Arbeitsgruppe bereits acht seltene Erkrankungen entdeckt.*

Kennzeichnend für die Waisen der Medizin, wie seltene Erkrankungen auch genannt werden, sind einerseits ihre geringen Fallzahlen – viele betreffen nur eine Handvoll Patienten in der Europäischen Union – und andererseits ihre Vielfalt. Diese Konstellation erschwert Ärzten die Diagnose enorm und bedeutet häufig jahrelange Ungewissheit für die meisten Betroffenen – etwa vier Millionen Patienten allein in Deutschland und über 30 Millionen in der Europäischen Union.

Es waren die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, unterstützende gesetzgebende Maßnahmen auf europäischer Ebene und verbesserte molekularbiologische Verfahren, die zu einer verstärkten Erforschung seltener Krankheiten führten. Die Früchte dieser Bemühungen zeigen sich in neuen Medikamenten: Zwischen 2001 und 2017 wurden europaweit jährlich zwischen drei und 14 (insgesamt über 140) neue Wirkstoffe gegen seltene Erkrankungen zugelassen. Diese Erfolge liefern zugleich wertvolles Wissen für das Verständnis großer Volkskrankheiten. Jedoch dürfen in Anbetracht der gewaltigen Zahl von Krankheitsbildern auch zukünftig die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten nicht nachlassen.

### IMPRESSUM

Seltene Erkrankungen  
Verlagsspezial der  
Frankfurter Allgemeine Zeitung GmbH

Verantwortlich für den redaktionellen Inhalt:  
Anna Seidinger, Diplom-Biologin/MBA  
Anna Seidinger Consulting,  
Medien Medizin Marketing  
Margit Schramm-Sträbe 6, 80639 München  
info@anna-seidinger.com

Im Auftrag von:  
FAZIT Communication GmbH  
Frankenallee 71–81, 60327 Frankfurt am Main

Layout: FA.Z. Creative Solutions, Arnd Hildebrand

Autoren: Jutta Gärtner, Annette Grüters-Kieslich,  
Peter Hohenberger, Janbernd Kirschner, Christoph Klein,  
Hans-Georg Klein, Helga Rübsamen-Schaeff,  
Stina Schiller, Michael Schlander, Inge Schwesenz,  
Anna Seidinger, Joachim Sproß, Frank Stehr,  
Hubertus von Voss

Verantwortlich für Anzeigen: Ingo Müller,  
für Anzeigenproduktion: Andreas Gierth  
Weitere Angaben siehe Impressum auf Seite 4.

# „Erst eine Firmengründung ermöglichte diese Innovation gegen eine seltene Infektionskrankheit“

Ein Biotechunternehmen entwickelt einen Wirkstoff gegen Cytomegalievirus(CMV)-Infektionen, die bei Immungeschwächten lebensbedrohend sein können. Ein Gespräch mit Helga Rübsamen-Schaeff, Gründungsgeschäftsführerin und Vorsitzende des wissenschaftlichen Beirats von AiCuris.



Helga Rübsamen-Schaeff

FOTO AICURIS

Frau Professor Rübsamen-Schaeff, Sie waren bereits eine renommierte Wissenschaftlerin, als Sie 1994 in den Konzern der Bayer AG wechselten, um dort die Antinfektiva-Forschung zu leiten. Was motivierte Sie zu diesem Wechsel in die Industrie?

Ich hatte zuvor mit Bayer schon in der Aids-Forschung zusammengearbeitet, und jetzt war es so weit, dass eine Substanz die Testung am Menschen beginnen konnte. Das fand ich sehr spannend. Es hat mich immer gereizt, etwas zu tun, das neben hochkarätiger Wissenschaft auch einen praktischen Wert hat. So hatte ich beispielsweise, als ich noch in Frankfurt das Georg-Speyer-Haus leitete, neben der Grundlagenforschung auch anwendungsbezogene Projekte: Wir entwickelten Testverfahren, um die HIV-Infektion nachzuweisen, und prüften bei Produkten, die aus menschlichem Blut gewonnen worden waren, ob diese frei von HIV waren. Dieses inzwischen blühende Institut zu verlassen fiel mir schwer. Ich bin trotzdem froh, den Weg zu Bayer gegangen zu sein.

Gut zehn Jahre später erfolgte ein kompletter Neustart: Nachdem Bayer im Rahmen einer Neuausrichtung die Infektionsforschung einstellte, gründeten Sie entschlossen das Biotechunternehmen AiCuris. Ihr erster Wirkstoff ist gerade zugelassen worden und besitzt einen Orphan-Drug-Status (Anmerkung der Redaktion siehe Seite 6). Was zeichnet ihn aus?

Wir haben für den Wirkstoff Letermovir die Zulassung durch unseren Lizenznehmer, das Pharmaunternehmen MSD, erreicht. Der Wirkstoff wird als ein echter Fortschritt für die Transplantationsmedizin angesehen. Das Medikament kann prophylaktisch gegen die Cytomegalievirus(CMV)-Infektionen eingesetzt werden, die nach Knochenmarktransplantationen auftreten können und dann für die Patienten sehr gefährlich sind. Nun können diese schwerkranken Patienten vor CMV geschützt werden und bekommen dadurch auch eine höhere Überlebenschance.

Die Entwicklung eines pharmazeutischen Wirkstoffs ist langwierig und verschlingt nicht selten eine Milliarde oder mehr Euro. Wie haben Sie diesen Prozess gemeistert?

Dazu muss der wissenschaftliche und der wirtschaftliche Ansatz stimmen: Von Anfang an lag der Fokus darauf, die 'richtige' Substanz zu finden und sich von Medikamenten im Markt zu differenzieren. Bestehende Medikamente gegen CMV hatten starke Nebenwirkungen und sind daher prophylaktisch bei Empfängern von Knochenmark nicht einsetzbar. Ich wollte ein Medikament entwickeln, das gut verträglich und gleichzeitig effektiver sein sollte. Das bedeutete, völlig neue Wege zu gehen und neue Zielstrukturen des Virus mit neuen chemischen Molekülen anzugreifen, also eine 'doppelte Innovation'.

Zu der Gründung der Firma entschloss ich mich, weil ich gegen den Trend – große Firmen stiegen damals aus der Infektionsforschung aus – fest daran glaubte, dass neue Medikamente gegen Infektionskrankheiten in einer globalisierten Welt notwendig sind. Zudem war ich von der Qualität und der Innovationshöhe unserer Projekte überzeugt. Sie waren es einfach wert, weiterentwickelt zu werden, und Bayer bot an, sie auf die neue Firma zu übertragen. Dazu kam als wichtiger Erfolgsfaktor auch ein hochmotiviertes Team aus meinen Bayer-Mitarbeitern, die bereit waren, diesen Weg mit großem Engagement mitzugehen. Um unsere Pipeline mit vielen neuen Substanzen zu entwickeln, waren allerdings zweistellige Millionen-Euro-Beträge pro Jahr über mehrere Jahre nötig. Es war ein großes Glück, dass die Brüder Strüngmann unsere Ziele unterstützten und unsere Arbeiten finanzierten.

Fast alle großen Player der Industrie haben sich aus der Entwicklung von Antibiotika zurückgezogen. Warum haben Sie daran festgehalten?

Viele Firmen haben sich zurückgezogen, weil sie sich auf andere, profitablere Gebiete konzentrieren wollten. In der Tat wurde von einem neuen Antibiotikum erwartet, dass es nicht teuer ist. Inzwischen wissen wir, dass die Resistenzen gegen die alten Medikamente steigen und dass es sehr teuer und schwierig ist, ein hochpotentes Antibiotikum gegen beispielsweise multiresistente Krankenhauskeime zu entwickeln. Es ist auch klar, dass es entweder Unterstützung für die Finanzierung dieses Entwicklungsprozesses oder später angemessene Marktpreise geben muss. In unserem Fall haben wir vom 'IMI'-Programm der Europäischen Union 20 Millionen Euro erhalten, um die Entwicklung eines resistenzbrechenden Antibiotikums bis zur Phase II zu finanzieren. Das ist eine gro-

ße Hilfe. Aber natürlich ist mehr Geld nötig, um die Substanz bis zur Marktreife zu bringen. Wenn der Nachweis gelingt, dass dieses Medikament ein echter 'Problemlöser' gegen resistente Keime ist, bin ich sicher, dass man seinen Wert auch angemessen bezahlen wird. Wie immer wird der Erfolg davon abhängen, dass die ursprüngliche Forschung innovativ und zielgerichtet war und erlaubt, ein großes medizinisches Problem nachhaltig zu lösen.

## Ich wollte ein Medikament entwickeln, das gut verträglich und gleichzeitig effektiver sein sollte.

Welche Chancen bieten die Erforschungen seltener Erkrankungen?

Der Orphan-Drug-Status wird für Medikamente vergeben, die eine seltene Krankheit bekämpfen. Er ist hilfreich, weil die Behörden die Entwicklung durch intensive Beratung unterstützen und es auch finanzielle Erleichterungen gibt. Zusätzlich wird man länger und umfangreicher vor der Konkurrenz geschützt. Speziell für eine kleinere Firma ist aber auch der Vertrieb von Medikamenten gegen seltene Erkrankungen leichter. Diese seltenen Erkrankungen werden an Spezialkliniken behandelt, und man

muss nicht jeden Hausarzt von den Vorteilen des neuen Medikaments überzeugen. Das ist aber natürlich auch ein Vorteil für den Vertrieb durch ein größeres Unternehmen.

Wie können die Forschungsarbeiten von Universitäten, biotechnologischen und pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland besser voneinander profitieren?

Ich glaube, dass eine stärkere Zusammenarbeit – in Deutschland und international – sehr nützlich wäre. Leider gibt es immer noch Berührungspunkte, obwohl man viel voneinander lernen kann. So wissen akademische Forscher meist zu wenig über die Kriterien, die eine Substanz erfüllen muss, um als Medikament-Kandidat überhaupt am Menschen getestet werden zu dürfen und um nach erfolgreicher Prüfung zur Vermarktung zugelassen zu werden. Eine engere Zusammenarbeit zwischen der Industrie und akademischen Instituten könnte ihnen helfen, besser zu verstehen, was gebraucht wird, und zielgerichteter daran zu arbeiten. Das sollte auch dazu führen, dass akademische Forscher immer auch strategisch denken und die Organismen im Blick haben, die mit oberster Priorität bekämpft werden müssen.

Sind Kooperationen mit großen Pharmazeutischen Unternehmen eine gute Lösung für beide Seiten?

Wie erwähnt, haben wir mit einer großen Pharmafirma einen Lizenzvertrag geschlossen, nachdem der Wirkstoff Letermovir die Phase II erfolgreich abgeschlossen hatte. Unser Partner hat dann die nächste, die Phase-III-Prüfung, durchgeführt und sodann die Zulassungsanträge bei den internationalen Behörden gestellt. Wenn wir diesen Weg hätten allein gehen wollen, hätten wir deutlich mehr Mitarbeiter und mindestens weitere 150 bis 200 Millionen Euro

gebraucht. In unserem Fall entstand durch die Partnerschaft eine Win-win-Situation: Nachdem der Vertrag 2012 unterschrieben war, erhielten wir eine Zahlung von 110 Millionen und im Rahmen der soeben erfolgten Zulassung zur Vermarktung in verschiedenen Ländern nochmals 155 Millionen Euro. Ferner sind wir an den Umsätzen weltweit beteiligt. Zusätzliche Meilenstein-Zahlungen können fließen, wenn das Medikament im Markt bestimmte Umsätze erreicht. Damit steht AiCuris finanziell auf sicheren Füßen und kann sich entwickeln. Für unseren Pharmapartner ist dieses Medikament aber auch ein Gewinn, weil es sein bestehendes Portfolio sehr gut ergänzt und für die Transplantationsmedizin, möglicherweise aber auch für weitere Indikationen, ein großer Fortschritt ist.

Was fühlen Sie beim Blick zurück? Wo soll das Unternehmen in zehn Jahren stehen?

Als Managerin musste ich eine Firma gründen, um unsere Projekte aus der Infektionsforschung weiterzuentwickeln. Deshalb bin ich natürlich auf den Aufbau und die Erfolgsgeschichte von AiCuris stolz. Als Wissenschaftlerin freut mich besonders, dass sich das, was ich bei der Entdeckung der Medikamente in der Forschung für wichtig hielt, nun auch am Krankenbett bewährt.

Für die Zukunft wünsche ich mir, dass weitere Substanzen aus unserer Pipeline die Marktreife erreichen und dass das Unternehmen eine voll integrierte Firma wird, die ihre Produkte in ausgewählten Regionen selbst vermarktet und für andere Regionen mit Vermarktungspartnern kooperiert. Damit wäre aus der mit 21 sehr talentierten und motivierten Bayer-Mitarbeitern gegründeten AiCuris eine neue deutsche Pharmafirma entstanden.

Das Interview führte Anna Seidinger.

## Das Schreckgespenst der Kostenexplosion ist nicht gut begründet

Seltene Erkrankungen waren lange das Stiefkind der Medizin, weil sich die aufwendige und risikoreiche Entwicklung neuer Therapien wirtschaftlich nicht lohnte. Heute befeuert die Angst vor hohen Kosten die Diskussion um Regulierung.

VON MICHAEL SCHLANDER

Die geringe wirtschaftliche Attraktivität, seltene Erkrankungen zu erforschen und neue Therapien zu entwickeln, ist längst gewichen. Wichtige Maßnahmen dafür waren: eine Gesetzgebung, die in den Vereinigten Staaten schon im Jahr 1983 begann und die bis zur Jahrhundertwende in allen wichtigen Ländern nachhaltige Anreize für die Entwicklung setzte, die arzneimittelrechtliche Zulassung erleichterte und nicht zuletzt eine exklusive, also vor Nachahmern geschützte Vermarktung ermöglichte. Das Ergebnis kann sich sehen lassen: Die Zahl der Wirkstoffe, denen ein Orphan-Status zugesprochen wurde, liegt mittlerweile allein in Europa bei mehr als 1500. Mindestens 500 davon sind aktive Entwicklungsprojekte. Entsprechend ist die Zahl der Medikamente für seltene Erkrankungen, die den Markt erreicht haben, kontinuierlich angestiegen. In Deutschland besitzt mittlerweile schon ein Drittel aller neu zugelassenen Arzneimittel eine Orphan-Drug-Designation.

Der Umgang mit Preisen und Erstattungen

Doch der Erfolg ist keineswegs ungetrübt. Einige der neuen Arzneimittel für seltene Erkrankungen zählen weltweit zu den teuersten Medikamenten, deren Jahrestherapiekosten im sechsstelligen Eurobereich liegen können – mit steigender Tendenz. Noch besorgniserregender erscheint diese Entwicklung, wenn der Blick auf die große Zahl seltener Erkrankungen gerichtet wird. Insgesamt legen epidemiologische Daten nahe, dass in der Europäischen Union etwa 30 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung leiden. Diese Zahl könnte sogar noch höher sein, wenn man die Dunkelziffer berück-

sichtigt, die daraus resultiert, dass seltene Erkrankungen nicht immer erkannt werden – eine nicht geringe Herausforderung für die medizinische Versorgung der Betroffenen.

Wenig überraschend stellen sich vor diesem Hintergrund einige weitere Fragen: Sind teure Therapien für seltene Erkrankungen überhaupt nachhaltig finanzierbar? Wie lassen sich die teilweise horrenden Kosten rechtfertigen? Gesundheitsökonomien haben mehrheitlich eine einfache Antwort: Wenn die Mehrkosten, die mit der Einführung einer neuen Therapie entstehen, mehr als eine politisch bestimmte Summe je zusätzlich gewonnenem Lebensjahr betragen, dann ist das Wirtschaftlichkeitsgebot verletzt. Oftmals wird von Gesundheitsökonomien die Lebens-

## Die Belastung der Gesundheitsbudgets durch Orphan Drugs wird insgesamt überschaubar bleiben.

zeit darüber hinaus mit einem Korrekturfaktor zwischen 0 und 1 bewertet, der als Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verstanden wird. In England beispielsweise wird ein Grenzwert für die Extrakosten eines gewonnenen, qualitäts-adjustierten Lebensjahres, fachsprachlich als QALY bezeichnet, von 20000 bis 30000 GBP angesetzt. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie hat sich wiederholt für dieses Verfahren ausgesprochen. Damit ginge die unvermeidliche Konsequenz einher, dass sich gerade riskante Forschungsprojekte für sehr seltene Erkrankungen nicht mehr lohnen würden. Die betroffenen Patienten würden fast jeder Chance beraubt, dass zukünftig wirksame Behandlungen für sie verfügbar werden könnten. Zugleich wären alle politischen Maßnahmen konterkariert, die Erleichterungen für die Entwicklung dieser Therapien geschaffen haben.

Ein greifbares ethisches Dilemma?

Eine Widersprüchlichkeit ergibt sich offensichtlich. In England hat man sich vorläufig damit zu behelfen versucht, dass Ausnah-

men für extrem seltene Krankheiten, sogenannte Ultra-Orphans, definiert wurden. Diese Lösung kann nicht überzeugen, denn wir wissen heute: Es gibt eine inverse Korrelation zwischen der Zahl der betroffenen Patienten und den Kosten pro Patient. Der Zusammenhang ist zwanglos erklärbar aus den hohen Fix- und meist niedrigen variablen Kosten: Weitgehend volumenunabhängiger Forschungs-, Entwicklungs- und Investitionsaufwand muss im Fall seltener Erkrankungen auf wenige, manchmal sehr wenige Patienten umgelegt werden. Berücksichtigt man solche Faktoren nicht, dann kommt es zu Situationen wie in England, wo inzwischen jede zweite neue Krebstherapie von einer Kostenübernahme ausgeschlossen wird, weil die Kosten je QALY zu hoch seien.

In Deutschland wurde ein anderer Weg gewählt, der primär auf den Nachweis der klinischen Wirksamkeit neuer Therapien abstellt. Hierzulande haben neue Krebsmedikamente eine deutlich bessere Chance, in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen zu werden. Zudem gibt es die Fiktion der nachgewiesenen Wirksamkeit für Orphan Drugs mit einem Jahresumsatz bis zu 50 Millionen Euro, so dass eine positive Nutzenbewertung für diese Produkte gesetzlich vorgegeben ist. Doch auch diese Lösung vermag nicht völlig zu überzeugen.

In mehr als der Hälfte der Fälle erwies sich der Nutzen als nicht quantifizierbar, mithin häufig nicht hinreichend belegt. Nicht selten fehlt für Orphan-Arzneimittel ein Nutzennachweis mittels randomisierter klinischer Studien. Es liegt also nahe, auf einem gegenüber der heutigen Situation besseren Nachweis der klinischen Effektivität zu bestehen, um eine Basis für Wirtschaftlichkeit im Sinne der Kosteneffektivität zu schaffen. Allein dieser Schritt könnte vielen Ängsten bezüglich der zukünftigen Finanzierbarkeit den Boden entziehen: Die vorliegenden wissenschaftlichen Projektionen der Kostenfolgen stimmen darin überein, dass die Belastung der Gesundheitsbudgets durch Orphan Drugs insgesamt überschaubar bleiben wird. Langfristig bedarf es intelligenterer Instrumente als die vordergründig so einfache, aber zu teilweise hochproblematischen Schlussfolgerungen verführende Berechnung von Mehrkosten pro gewonnenem Lebensjahr.

Professor Dr. Michael Schlander leitet die Gesundheitsökonomie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg.

## Die Humangenetik spielt eine Schlüsselrolle für Diagnose und Therapie

Den meisten seltenen Erkrankungen liegen genetische Defekte zugrunde. In diesen Fällen können Genomanalysen eindeutige Diagnosen liefern. Es gilt die Möglichkeiten in der Breite verfügbar zu machen.

VON HANNS-GEORG KLEIN UND HUBERTUS VON VOSS

Viele der seltenen Erkrankungen sind gravierend und beeinträchtigen dauerhaft die Lebensqualität. Die Vererbbarkeit stellt eine zusätzliche Bürde dar, die bei der Familienplanung berücksichtigt werden muss. Das Verständnis der genetischen Ursachen von seltenen Erkrankungen hat sich seit der Entschlüsselung des ersten menschlichen Genoms im Jahr 2001 in einem atemberaubenden Tempo entwickelt. In diese auch als „Post-Genom-Ära“ bezeichnete Periode fällt die Entwicklung von sehr leistungsfähigen Technologien zur systematischen Analyse des Erbguts, wie zum Beispiel DNA-Arrays oder Next Generation

Sequencing. Die Humangenetik trägt heute mit ihrem Angebot an Fachwissen, Erfahrung und diagnostischen Möglichkeiten wesentlich dazu bei, dass Menschen mit seltenen Erkrankungen eine Anlaufstelle haben und mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache und den Hintergrund ihrer Erkrankung immer häufiger erfahren können. Inzwischen hat sich die Humangenetik aus ihrem Nischendasein befreit und ist als klassisches Querschnittsfach sehr gut mit den anderen Fachgebieten vernetzt. Durch das Zusammenwirken der Humangenetik mit einer Hochleistungs-labormedizin und -bildung können seltene Erkrankungen immer früher erkannt und zielgerichtet behandelt werden.

Genomanalysen unterstützen Diagnose

Allein das Inkrafttreten des Orphan Drug Act 1983 in den Vereinigten Staaten hat bis heute die Landschaft und den Fokus der forschenden Arzneimittelindustrie

50 Prozent der Fälle zusätzlich aufgeklärt werden. Auch wenn dies nicht immer und unmittelbar therapeutische Konsequenzen nach sich zieht, so ist eine definierte Diagnose für die Eltern meist sehr wichtig und erschließt dem Kind möglicherweise frühzeitig den Zugang zu einem neuen Therapieansatz.

Anwendung in der Breite sicherstellen

Trotz der Vorteile haben sich die Spitzenverbände des Gesundheitssystems bislang nicht durchringen können, eine Exom-Analyse in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufzunehmen. Vielmehr stehen derzeit bereits kleinere analytische Ansätze unter dem Genehmigungsvorbehalt des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen, was die Diagnostik- und Therapiefreiheit des behandelnden Arztes stark einschränken kann. Die deutsche und die europäische Gesetzgebung, wie GenDG, Europäische

nachhaltig verändert. Durch eine Lockerung der seit der Contergan-Katastrophe streng regulierten Pharmawerksentwicklung wurden Anreize geschaffen, Medikamente für kleine Patientengruppen mit seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Heute profitieren Patienten mit seltenen Stoffwechselerkrankungen oder schwer therapierbaren Epilepsien von dieser Regelung, die in der EU erst im Jahr 2000 in Kraft trat. Die enormen Fortschritte in den diagnostischen Möglichkeiten haben inzwischen zur Folge, dass zum Beispiel bei Kleinkindern mit unklarer Entwicklungsverzögerung eine simultane Analyse aller vorhandenen etwa 20000 Gene durchgeführt werden kann. Im Rahmen einer sogenannten Exom-Analyse werden zur Sicherstellung der Ergebnisqualität auch die Eltern analysiert. Dadurch können bis zu

Datenschutzverordnung oder IVD-Richtlinie, erschweren zudem den Einsatz der sich rasant fortentwickelnden molekulargenetischen Diagnostik und errichten Hürden, die den Interessen der Patienten an einer umfassenden Betreuung und Beratung zuwiderlaufen. Vor allem erschweren sie die aus ärztlicher Sicht notwendige Diagnostik und lösen nicht selten gerichtliche Auseinandersetzungen aus. Nachdem zunehmend die Ursachen seltener Erkrankungen identifiziert und damit auch personalisierte Therapieansätze möglich werden, sollten einheitliche europäische Standards geschaffen und Überregulierungen rückgängig gemacht werden.

Dr. med. Hanns-Georg Klein ist Ärztlicher Leiter des Zentrums für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik in Martinsried bei München. Professor Dr. med. Hubertus von Voss ist Ehrenvorsitzender von Kindernetzwerk e. V. in Aschaffenburg/Berlin.

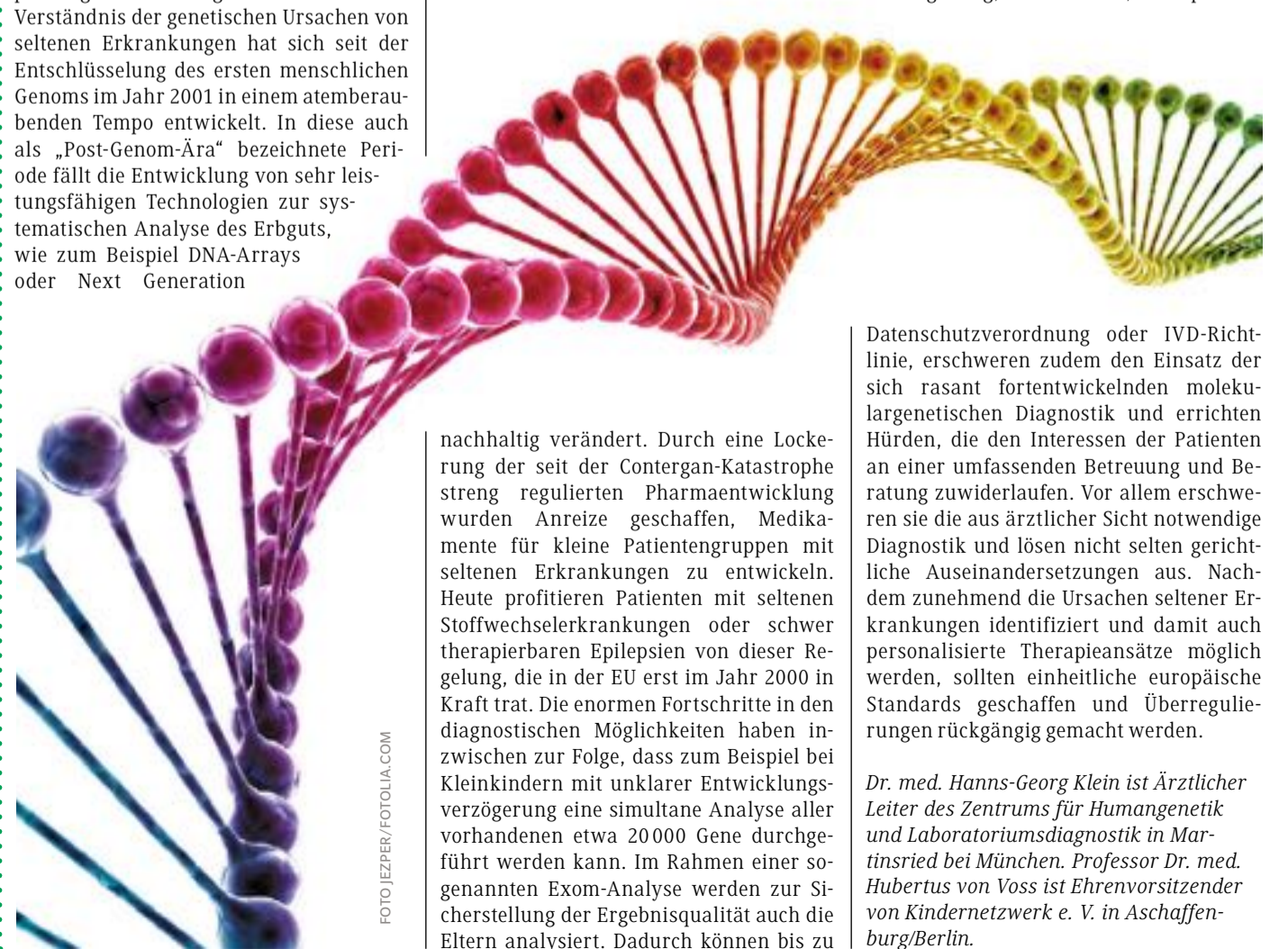


FOTO JEZBER/FOTOLIA.COM

# Von den Waisen der Medizin zu Pionieren einer personalisierten Therapie

Seltene Erkrankungen des Immunsystems sind in ihrer Entstehung und in ihren Ausprägungen komplex. Selbst heute ist nur selten eine Heilung möglich. Die Weiterentwicklung zell- und gentherapeutischer Verfahren verspricht großes Potential. *Von Christoph Klein*

**E**s waren scharfsinnige Kinderärzte wie Rolf Kostmann und Ogden Bruton, die in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts erkannten, dass genetische Immundefekte zu schweren und lebensbedrohlichen Infektionen führen können. Bruton stellte bei einem Kind mit multiplen Episoden bakterieller Lungenentzündungen fest, dass die Antikörper im Blut fehlten; Kostmann beschrieb die ersten Kinder, die aufgrund einer gestörten Reifung von Fresszellen, den neutrophilen Granulozyten, sehr früh an einer bakteriellen Sepsis starben.

### Immunsystem spielt zentrale Rolle

Heute kennen wir die genetischen Ursachen von über 330 primären Immundefekterkrankungen. Je nach Gendefekt führen sie zu einer allgemeinen oder auch selektiven Empfänglichkeit gegenüber Viren, Bakterien oder Pilzen. Doch nicht nur Infektionen sind bedrohlich. Bei vielen dieser Erkrankungen führt eine Dysbalance des Immunsystems zu Autoimmunphänomenen oder zu erhöhten Entzündungsreaktionen im Körper. Oft sind seltene Defekte immunologisch relevanter Gene auch mit einer gestörten Entwicklung oder Funktion anderer Organsysteme verbunden. Einige Immundefekterkrankungen betreffen Signalwege, welche Reparaturprozesse des Genoms steuern. Fallen sie aus, so ist das Risiko einer Krebsentstehung deutlich erhöht.

Bis vor wenigen Jahrzehnten waren die Möglichkeiten der Medizin noch sehr begrenzt. Ärzte mussten sich im Wesentlichen auf die Beschreibung von Phänomenen und Krankheitsbildern beschränken. Heute hingegen eröffnen sich dank neuer Methoden ungeahnte Möglichkeiten, um die Ursachen seltener Erkrankungen immer schneller auf genetischer Ebene identifizieren zu können.



Kinder und Erwachsene mit seltenen Erkrankungen sehen oft auf den ersten Blick anders als ihre Mitmenschen aus, was zu Stigmatisierung und Ausgrenzung führen kann. Dieses Mädchen hat das Williams-Beuren-Syndrom. FOTO VERENA MÜLLER/CARE-FOR-RARE FOUNDATION

Das bedeutet allerdings noch nicht, dass korrekte Diagnosen rasch gestellt werden.

### Vielfältige Faktoren erhöhen die Komplexität

Besonders jene Kinder, bei denen kein definierter Gendefekt gefunden werden kann, bereiten weiterhin Kopfzerbrechen. Nicht jede seltene Erkrankung des Immunsystems lässt sich auf eine einzige Mutation im Genom zurückführen – zu komplex ist das Wechselspiel zwischen genetischen und epigenetischen Faktoren, intrinsischen und extrinsischen Einflüssen, nicht zuletzt auch psychosozialen Determinanten, welche allesamt bei der Deutung von Krankheiten zu berücksichtigen

sind. Der Forschungsbedarf bleibt immens. Neuere Forschungsrichtungen berücksichtigen nicht mehr nur genomische Daten, sondern versuchen der Komplexität entwicklungsbiologischer Prozesse durch umfassende Analysen von Gen- und Proteinregulation und der Darstellung biochemischer Stoffwechselleistungen gerecht zu werden. Die Verarbeitung enormer Datenmengen stellt eine große Herausforderung dar.

Selbst wenn Patienten mit seltenen Immunerkrankungen eine korrekte Diagnose erhalten, so gibt es für viele immer noch keine Aussicht auf umfassende Heilung. Kinder und Erwachsene sind so häufig mit der Aussicht auf lebenslanges Leiden, Ausgrenzung und Stigmatisierung konfrontiert. Dennoch

gibt es Hoffnung. Einerseits stehen heute sichere Immunglobulin-Präparate für Patienten mit gestörter Antikörperproduktion zur Verfügung, andererseits gibt es große Fortschritte in der Weiterentwicklung zell- und gentherapeutischer Behandlungsstrategien.

Es ist bemerkenswert, dass es Kinder mit seltenen Immundefekterkrankungen waren, die in den 60er Jahren erstmals durch den Einsatz einer Blutstammzelltransplantation geheilt werden konnten. Auch das Prinzip einer Gentherapie, bei dem durch Genfähnen eine gesunde Kopie des defekten Gens im Blut- und Immunsystem eingebracht wird, wurde erstmals bei Kindern mit schweren kombinierten Immundefekten etabliert. Bis heute sind beide Therapieverfahren, die allogene Stammzell-

transplantation und die Transplantation von genetisch korrigierten Blutstammzellen, nicht ohne Risiken. Auch versprechen diese Behandlungen keine Heilung bei allen Patienten. Doch kontrollierte klinische Studien zeigen, dass die Resultate und Behandlungserfolge stetig verbessert werden können.

### Forschung und Entwicklung neuer Therapien sicherstellen

Die Erforschung seltener Erkrankungen zeigt heute neue Wege in der Entwicklung zielgerichteter und personalisierter Therapien. Die Erforschung von primären Immundefekterkrankungen hat die fundamentale Bedeutung vieler Gene und Signalwege gezeigt, wie die Geschichte der von Ogden Bruton beschriebenen Agammaglobulinämie illustriert. Nach der klinischen Erstbeschreibung der heute nach ihm benannten Erkrankung dauerte es viele Jahre, bis deren molekulare Ursache identifiziert werden konnte. In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckten mehrere Teams von Wissenschaftlern gleichzeitig Mutationen in einem Gen, welches Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK) genannt wurde. Die BTK ist ein wichtiger Faktor für die Entwicklung reifer B-Zellen, deren Aufgabe darin besteht, Immunglobuline zu produzieren. Von der Erkenntnis, dass die BTK ein wichtiger Schalter für die Differenzierung von B-Zellen war, bis zur Hypothese, dass das Ausschalten der BTK möglicherweise bei Patienten, die an Erkrankungen durch ein übermäßiges Wachstum der B-Zellen leiden, dauerte es nicht lange. Die Bruton-Tyrosin-Kinase wurde zur Zielstruktur zur Therapie von Lymphknotenkrebsarten und Leukämien. Neue Medikamente, welche nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip die BTK hemmen, wurden entwickelt und zeigten in der Tat vielversprechende Wirkungen bei Patienten mit bestimmten B-Zell-Lymphomen. Es war

ein weiter Weg von der Entdeckung Ogden Brutons bis zur Entwicklung von spezifischen Medikamenten zur Behandlung von Patienten mit B-Zell-Lymphomen. Heute erfolgen diese Transferleistungen der klinisch-translationalen Wissenschaft und der modernen Pharmakotherapie aus vielen Gründen sehr viel schneller.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat in den vergangenen zehn Jahren einen nationalen Forschungsverbund zu primären Immundefekten gefördert (PID-NET), in dem die Mitglieder daran arbeiten, die Ursachen und Mechanismen seltener Erkrankungen des Immunsystems zu verstehen, Patienten zu einer raschen und korrekten Diagnose zu verhelfen, innovative Therapiekonzepte zu entwickeln. Im Rahmen des PID-NET wurde ein deutschlandweites Register für Patienten mit primären Immundefekterkrankungen etabliert. Da diese Projektförderung turnusmäßig ausläuft, setzt sich die gemeinnützige Care-for-Rare Foundation (www.care-for-rare.org) nun dafür ein, wichtige Elemente dieses klinisch-translationalen Forschungsverbundes durch eine weitere Drittmittelförderung nachhaltig zu sichern.

Kein Kind und kein Erwachsener mit einer seltenen Erkrankung des Immunsystems sollte mit seinem Schicksal allein bleiben. Sie waren lange Zeit die Waisen der Medizin. Die klinische Forschung hat dazu beigetragen, dass maßgeschneiderte Therapien entwickelt werden können. Damit können die Waisen der Medizin zu Pionieren einer neuen Ära der personalisierten Medizin werden. Dafür bleibt noch viel zu tun.

*Professor Dr. Dr. Christoph Klein ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin am Dr. von Hauner'sches Kinderspital des Klinikums der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München.*

## Neue Chance für Menschen mit spinaler Muskelatrophie

Spinaler Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene Erkrankung und hat immer Auswirkungen auf das Leben von Betroffenen. Für Säuglinge und Kleinkinder stellt sie eine der häufigsten genetisch bedingten Todesursachen dar. Doch auch Jugendliche und Erwachsene können erkrankt sein, mit ebenfalls folgenschweren Auswirkungen auf Leben und Alltag. Seit Mitte 2017 ist in Deutschland erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung von SMA zugelassen. Es bietet neue Hoffnung für Patienten und deren Angehörige.

SMA ist mit etwa 1.500 Menschen in Deutschland eine seltene Erkrankung. Aufgrund eines Gendefekts wird ein für die Muskeln notwendiges Eiweiß nicht in ausreichender Menge gebildet. Dies führt zu schweren fortschreitender Schwäche der Muskulatur und allmählichem Verlust der Bewegungskraft. Säuglinge und Kleinkinder sind oft besonders stark betroffen, viele von ihnen erreichen nicht einmal ihr zweites Lebensjahr. Tritt die SMA erst später bei Jugendlichen oder Erwachsenen auf, so ist der Verlauf auch hier progressiv, das bedeutet, dass er ununterbrochen weiter fortschreitet.

Neues Arzneimittel – neue Hoffnung (SMA) ist seit Ende 2016 von dem Neurologen Guido Wendig betreut. Er ist seit Anfang 2017 in Deutschland für die SMA zugelassen. Er bietet neue Hoffnung für Patienten und deren Angehörige.

Früher Diagnose von Bedeutung Wichtig für den Erkrankungsverlauf ist, dass die Betroffenen eine korrekte Diagnose mit einer deutlichen Klärung zu anderen muskelschwächenden Erkrankungen erhalten. Hierfür gibt es in Deutschland unter anderem einen Genrat, der allgemeine Informationen und sowohl von neurologischen Kinderärzten als auch Neurologen vermittelt werden kann. Nach der Diagnose sollte eine Betreuung und Behandlung in spezialisierten Zentren erfolgen, die unter anderem bei der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM e.V.) hinterlegt sind. <http://bit.ly/SMA-DGM>.

## Andrea lebt ihr Leben – trotz SMA

In der Betreuung von Patienten und Angehörigen mit spinaler Muskelatrophie (SMA) ist seit Ende 2016 ein neues Arzneimittel zugelassen. Hierfür gibt es in Deutschland unter anderem einen Genrat, der allgemeine Informationen und sowohl von neurologischen Kinderärzten als auch Neurologen vermittelt werden kann. Nach der Diagnose sollte eine Betreuung und Behandlung in spezialisierten Zentren erfolgen, die unter anderem bei der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM e.V.) hinterlegt sind. <http://bit.ly/SMA-DGM>.

Für die heute 38-jährige hat sich das Leben mit der Diagnose SMA maßgeblich verändert. Durch die Erkrankung hat Andrea viele ihrer motorischen Fähigkeiten verloren. Sie ist in der Bewegung stark eingeschränkt, kann nicht gehen und benötigt zur Fortbewegung einen elektrischen Rollstuhl. Das Leben von Menschen mit SMA ist aufgrund der unterschiedlich starken Ausprägung der Erkrankung sehr verschieden. Der Schweregrad der Symptome reicht von leichten bis hin zu vollständiger Bewegungsunfähigkeit und zur Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung.

### Krankheit stabilisieren, um unabhängig zu bleiben

Andrea wusste nach der Diagnose schnell, dass sich bei SMA der Krankheitsverlauf in der Regel immer weiter verschlechtert. Als sie erfuhr, dass SMA zum ersten Mal medikamentös behandelt werden kann, hat sich ihr Leben ein zweites Mal verändert. Die Behandlung hilft ihr, den Krankheitsverlauf zu stabilisieren, und verhindert, dass weitere motorische Fähigkeiten verloren gehen. Andrea ist es, wie sie sagt, gelungen, lang unabhängig und selbstständig zu sein.

### Interdisziplinäres Team

Denk- und Antriebskraft für ihre Therapie ist ihr Neurologe. Er koordiniert die Behandlung mit weiteren ärztlichen Fachrichtungen und sorgt beispielsweise dafür, dass die medikamentöse Behandlung möglichst gut mit der Physiotherapie verzahnt wird. Alltägliche Dinge wie Kultur-



Andrea und ihre Schülerin – die auch gleichzeitig ihre Nachbarin ist.

hen, zu Bett-Gehen und Ausgehen fallen Andrea schwer. Zu dem interdisziplinären Team gehören deshalb auch ihre häusliche Pflegerin.

### Berufstätig trotz Erkrankung

Trotz der Einschränkungen ist Andrea optimistisch. Zum Einkommen und zur Arbeit seiner für seine Schüler hat er einen für sich und ihrem Erkrankungsstatus angepassten Van. Sie ist mit der entsprechenden Betreuung und Unterstützung auf der Arbeit sehr eigenständig und unabhängig. Seit vier Jahren ist sie trotz der Erkrankung berufstätig, was ihr sehr stolz ist.

### Unterstützung, die ihr Kraft gibt

Eine große wertvolle Unterstützung für Andrea ist ihre Zwillingsschwester, die auf der gegenüberliegenden Stra-

ße wohnt. Auch Michael, Andrea's Freund, spielt eine wichtige Rolle in ihrem Leben. Bei ihm kann sie sich auflehnen lassen und fühlt sich wie eine Frau ohne Erkrankung. Die Kunsttherapeutin Reny begleitet sie tagtäglich auf ihrer beruflichen Unterstützung hilft ihr beim Umgang mit ihrer Erkrankung.

### Stark trotz Muskelschwäche

Trotz Muskelschwäche ist Andrea eine starke und unabhängige Frau, die versucht, ihren Alltag so normal wie möglich zu gestalten. Seit mehr als 20 Jahren lebt sie es, jeden Morgen mit dem Koffer zur Arbeit zu fahren. Sie freut sich darüber, dass sie sich zusammen mit Familie, Freund und Hund ein fast normales Leben aufbauen konnte. Andrea möchte mit ihrer Geschichte Vorbild für andere SMA-Betroffene sein und ihnen Mut geben.

## Der Anspruch: Patienten mit hochkomplexen genetisch bedingten Krankheitsbildern eine Chance bieten



Ein Interview mit Prof. Dr. Andreus Schmidt, Medical Director, Biogen Deutschland

Für Prof. Dr. Andreus Schmidt war die Zulassung des neuen SMA-Medikaments ein besonderer Moment. Seit dem 7. April 2017 ist er als Medical Director des medizinischen Bereichs von Biogen Deutschland in Germany. Das Unternehmen ist seit über 40 Jahren ein führender Biotechnologie-Konzern und fokussiert sich auf innovative Wirkstoffe zur Behandlung von neurologischen, seltene und genetische Erkrankungen wie der spinalen Muskelatrophie (SMA).

Welchen Feedback haben Sie von Ärzten und Patienten zur Zulassung des neuen SMA-Medikaments?

Als Neurologe kann ich mich gut in die Situation von Ärzten, Neurologen, die entweder ihren Patienten und Angehörigen eine medikamentöse Behandlung anbieten können. Es ist ein großer Schritt, dass SMA zum ersten Mal medikamentös behandelt werden kann. Ich bin sehr stolz, dass es möglich ist, dass man endlich eine wirksame Behandlung für diese schwerwiegende und seltene Erkrankung erhält.

Wie ist Ihre persönliche Erfahrung mit einem Patienten in Ihrem Netzwerk im Kontakt gekommen?

Eine besondere Erfahrung war die Begegnung mit der 13-jährigen SMA-Patientin Emma. Es war ein Glücksfall, ein junges Mädchen kennenzulernen, das von einer schweren Krankheit betroffen ist und dennoch dem Leben so viel Mut und Freude entgegenbringt. Emma kann heute viele Situationen aus ihrem Leben selbstständig, was insbesondere in ihrem Alltag, der Unterstützung,

die sie von ihren Eltern und Freunden erhält, aber auch, wie das Medikament ihr Leben verändert. Einen solchen Einblick zu erhalten ist etwas ganz Besonderes.

Wie ist die Zusammenarbeit mit Patienten, Familienangehörigen und Pflegekräften sowie Zulassungsbehörden, Gesundheitsbehörden und Kostenträgern für eine verbesserte Versorgung im Bereich SMA, wenn eine frühzeitige Diagnose, die die Krankheit gesondert erfasst?

Wir haben uns gemeinsam mit den SMA-Patienten und deren Familien in ganz Europa über die Zulassung dieser ersten medikamentösen Behandlungsmöglichkeit geeinigt. Das Arzneimittel wurde in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Besonders wichtig war die Unterstützung vieler Säuglinge und Kleinkinder aber schon vorher. So haben wir das Medikament im Rahmen eines spezialisierten Interdisziplinären Teams vor der Zulassung in Abstimmung mit den zuständigen Behörden koordiniert zur Verfügung gestellt. Ende letzten Jahres wurde dem Wirkstoff zudem vom Gemeinsamen Bundesausschuss ein erhebliches Zusatznutzen attestiert – die höchste Kategorie zum Namen des Zusatznutzens eines Arzneimittels, die zudem

bei weiteren Erkrankungen erstmals vergeben wurde.

Wie wird sich die Zusammenarbeit zwischen Biogen und SMA-Patienten, Familienangehörigen und Pflegekräften sowie Zulassungsbehörden, Gesundheitsbehörden und Kostenträgern für eine verbesserte Versorgung im Bereich SMA weiter entwickeln?

Wir stehen im engen Kontakt mit Patienten, Familienangehörigen und Pflegekräften sowie Zulassungsbehörden, Gesundheitsbehörden und Kostenträgern für eine verbesserte Versorgung im Bereich SMA, wenn eine frühzeitige Diagnose, die die Krankheit gesondert erfasst. Unser Ziel ist es, zudem, auch für Menschen mit anderen Erkrankungen weiter zu forschen, etwa in den Bereichen Multiple Sklerose, Nerven, Parkinson und atrophische Lateralsklerose. Wir verstehen Ursachen und erforschen wirksame Behandlungen immer besser und haben den Anspruch, hier weiterhin innovative Wirkstoffe zu entwickeln, um ungedeckten medizinischen Bedarf gerade im Bereich der Neurodegeneration auszufüllen.

13. April 2017, Biogen Deutschland, München. Foto: Biogen Deutschland. Foto: Biogen Deutschland.

# Hoffnung für Patienten mit Spinaler Muskelatrophie

Die häufigste genetische Todesursache im Kindesalter ist die Spinale Muskelatrophie (SMA), eine degenerative Muskelerkrankung. Je nach Schweregrad führt sie zu einer Muskelschwäche oder zu einer kompletten Lähmung der Muskeln. Ein neuer Wirkstoff macht sie nun erstmals behandelbar. *Von Janbernd Kirschner*

**W**ie bei vielen seltenen Erkrankungen erscheint bei den betroffenen Kindern nach der Geburt zunächst alles normal. Erst im Alter von einigen Wochen bemerken die Eltern, dass ihr Baby sich nicht mehr so kräftig bewegt. Das Strampeln wird immer weniger, die Arme können kaum noch gehoben werden, und schließlich werden auch die Atemmuskeln immer schwächer. So oder ähnlich beginnt häufig die Lebensgeschichte eines Säuglings mit der Diagnose Spinale Muskelatrophie. Eine Erbkrankheit, die unbehandelt bei der schweren Verlaufsform innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tod führt. Für die betroffenen Familien ist das ein schwerer Schicksalsschlag.

## Gentest ermöglicht eine eindeutige Diagnose

Ursache der Spinalen Muskelatrophie ist ein Defekt in der Erbinformation: Den betroffenen Patienten fehlt das SMN1-Gen. Ohne diesen Bauplan kann der Körper ein für die Nervenzellen sehr wichtiges Eiweiß nicht produzieren. Die entsprechenden Nervenzellen im Rückenmark („spinal“) stellen deshalb ihre Funktion ein und können Befehle des Gehirns nicht mehr an die Muskeln weitergeben. Je nach Schweregrad der Erkrankung führt dies zu einer Muskelschwäche oder zu einer kompletten Lähmung der Muskeln („Atrophie“). Deshalb bezeichnen Mediziner die Krankheit als Spinale Muskelatrophie (SMA). Sie betrifft etwa 1 von 10.000 Kindern, weshalb ihr ein Kinder- oder Hausarzt entsprechend selten begegnet und die genaue Diagnose oft erst durch Kinderneurologen und andere Spezialisten gestellt wird. Wenn dieser die entsprechende Vermutung hat, reicht ein Tropfen Blut, um mit einem Gentest die Diagnose zu bestätigen.

## Schwerwiegende Folgen erfordern umfassende Betreuung

Je nach motorischen Fähigkeiten der Betroffenen und Alter bei Krankheitsbeginn wird die SMA in vier Typen unterteilt. Die Übergänge sind fließend. Die häufigste und schwerste Form ist die SMA Typ 1: Die Muskelschwäche zeigt sich schon in den ersten



Spinale Muskelatrophie zeigt sich an den motorischen Fähigkeiten des Betroffenen. Es gibt vier verschiedene Typen mit fließenden Übergängen.

FOTO RAWPIXEL.COM

Lebensmonaten und führt im Verlauf zu einer lebensbedrohlichen Schwäche der Atemmuskeln. Die mildeste Form – SMA Typ 4 – tritt üblicherweise erst im Erwachsenenalter auf; bei ihr ist die Atmung nicht betroffen. Die schwerer betroffenen Kinder benötigen umfangreiche Hilfe. Nicht selten muss die Atmung durch ein Beatmungsgerät unterstützt werden. Das ist zwar heutzutage auch in der häuslichen Umgebung möglich, erfordert aber meist die Unterstützung durch einen Pflegedienst. Auch bei der Ernährung benötigen die Patienten oft Unterstützung oder sogar eine Sonde, um ausreichend Nahrung zuzuführen. Um die komplexe medizinische und soziale Betreuung der Betroffenen sicherzustellen, wurden in Deutschland spezialisierte Behandlungszentren gegründet. Selbsthilfegruppen wie die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke

oder die Deutsche Muskelstiftung engagieren sich für die Belange der Betroffenen. Da es bei seltenen Krankheiten oft nicht einfach ist, andere Betroffene und geeignete Informationen zu finden, wurde in Deutschland ein Patientenregister für SMA eingerichtet ([www.sma-register.de](http://www.sma-register.de)). Dort registrierte Patienten erhalten regelmäßig Informationen zu neuen Empfehlungen und Erkenntnissen zu der Erkrankung.

## Erster Wirkstoff zeigt große Behandlungserfolge

Seit der Entdeckung des zugrundeliegenden Defekts in der Erbinformation vor über 20 Jahren gibt es intensive Bemühungen, die Entstehung der Krankheit besser zu verstehen und entsprechende Therapien zu entwickeln. Dazu gehörte auch die

Entdeckung des SMN2-Gens. Für gesunde Menschen hat SMN2 keine Bedeutung, aber für Patienten mit SMA kann dieser Bauplan sehr wichtig sein. Er unterscheidet sich von dem defekten SMN1-Gen in nur wenigen Buchstaben. Diese falschen Buchstaben führen aber dazu, dass der Bauplan von den Nervenzellen kaum genutzt werden kann. Deshalb wurde lange und intensiv nach Medikamenten gesucht, die diese Druckfehler quasi abdecken und so eine Nutzung der „schlechten Kopie“ ermöglichen. Ein erster sogenannter „Splicing Modifier“ wurde im vergangenen Jahr zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zugelassen. Es handelt sich um einen künstlich hergestellten Stoff (Antisense Oligonukleotid), der das Ablesen des SMN2-Gens verbessert. Der Wirkstoff Nusinersen hatte in Studien bei

Kindern so positive Effekte gezeigt, dass die Studien vorzeitig beendet wurden, um möglichst alle Kinder mit dem Medikament behandeln zu können. Es wird dazu regelmäßig über eine Lumbalpunktion in das Nervenwasser gespritzt. Am deutlichsten ist der Effekt, wenn das Medikament schon in den ersten Lebenswochen – noch bevor die ersten Nervenzellen ihre Funktion einstellen – verabreicht wird. Die so behandelten Patienten entwickeln sich fast wie gesunde Altersgenossen. Deshalb fordern schon jetzt viele Kinderärzte, die Testung auf SMA in das allgemeine Neugeborenen-Screening aufzunehmen. Diese Untersuchung wird in Deutschland bei allen Neugeborenen in den ersten Lebensstagen durchgeführt, um ernsthafte Erkrankungen zu erkennen. Nur so könnte die Diagnose früh gestellt und eine Therapie

begonnen werden, bevor die Nervenzellen zugrunde gehen.

Andere Medikamente zeigen im Tiermode ähnlich gute Effekte und werden zurzeit in klinischen Studien bei Patienten getestet. Besonders vielversprechend ist eine in den Vereinigten Staaten entwickelte Form der Gentherapie. Dabei wird das den Patienten fehlende SMN1-Gen an einen Virus gekoppelt. Viele Viren übertragen Krankheiten und haben dabei die Eigenschaft, sich in allen Körperzellen zu verteilen. Es gibt aber auch Viren, die keine Krankheiten verursachen, und diese kann man quasi als Transporter für wichtige Erbinformation nutzen. So wird der fehlende Bauplan in die Nervenzellen eingeschleust und kann von diesen genutzt werden. Wenn sich die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Verfahrens langfristig bestätigt, könnte in Zukunft eine einzige Infusion das Leben der betroffenen Säuglinge verändern. Erste Versuche werden hierzu auch in Deutschland bald starten.

## Weitere Wirkstoffe und Verfahren in der Entwicklung

Diese neuen Therapien führen aber bisher nicht zu einer Heilung der Erkrankung, sondern können allenfalls den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Welche Wirkung in welchem Krankheitsstadium tatsächlich zu erwarten ist und wie lange der Therapieeffekt anhält, muss noch weiter untersucht werden. Dazu haben sich viele Universitätskliniken und Behandlungszentren im SmartCare-Forschungsnetzwerk ([www.smartcare.de](http://www.smartcare.de)) zusammengeschlossen. Ziel ist es, Krankheitsverlauf und Lebensqualität von möglichst vielen SMA-Patienten zu erfassen. Nur so lässt sich abschließend beurteilen, wer langfristig wirklich von den Medikamenten profitiert. Aber schon jetzt lässt sich sagen, dass die neuen Therapien in vielen Fällen das Leben der Betroffenen und ihrer Familien positiv verändern können. Was bisher die häufigste genetische Todesursache im Kindesalter war, ist nach Jahrzehnten der Forschung erstmalig behandelbar.

*Professor Dr. med. Janbernd Kirschner ist kommissarischer Ärztlicher Direktor der Klinik für Neuropädiatrie und Muskelkrankungen am Universitätsklinikum Freiburg.*

## „Mit der Diagnose bleibt die Welt stehen“

Eine seltene Erkrankung stellt die Betroffenen – meist sind es Kinder – und ihre Eltern vor große Herausforderungen. Spezialisierte Organisationen können helfen. Ein Gespräch mit Dr. Inge Schwersenz, Gründerin der Initiative „Forschung und Therapie für SMA“, und Joachim Sproß, Bundesgeschäftsführer der DGM.



FOTO PRIVAT



FOTO JURJURKOW

**Herr Sproß, seltene neuromuskuläre Erkrankungen – der Volksmund umschreibt sie mit ‚Muskelschwund‘ – umfassen mehr als 800 verschiedene Formen. Wie gehen Ärzte mit dieser Vielfalt um?**

**Joachim Sproß:** Das ist abhängig von der medizinischen Fachrichtung. Neurologen als schwerpunktmäßig behandelnde Ärzte haben den Bereich der neuromuskulären Erkrankungen grundsätzlich im Blick, bei anderen Medizinern besteht noch ein großer Informationsbedarf. Daher engagiert sich die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) besonders, Ärzte, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten sowie Kliniken in Deutschland zu unterstützen, zu vernetzen und sie umfassend zu informieren. Wir vergeben Forschungs-Förderpreise, fördern Projekte, stellen umfangreiches Informationsmaterial zur Verfügung, richten eigene Kongresse aus und beteiligen uns an anderen Veranstaltungen. Die neuromuskulären Zentren in Deutschland wurden auf Initiative der DGM gegründet und werden von uns regelmäßig zertifiziert.

**Frau Dr. Schwersenz, die Spinale Muskelatrophie (SMA) gehört zu den seltenen Muskelerkrankungen, die genetisch bedingt sind und hat beide Ihrer Kinder getroffen. Was bedeutet SMA für die betroffenen Kinder und Eltern?**

**Inge Schwersenz:** Mit der Diagnose bleibt die Welt stehen. Nichts ist wie zuvor, und Sie wissen genau, dass es das nie wieder sein wird. Vor allem wenn die Diagnose Typ 1 lautet, was bis vor ungefähr einem Jahr einem Todesurteil gleichkam. Die Freude über das

Neugeborene schlägt um in tiefe Trauer und Verzweiflung, gleichzeitig müssen die Eltern weiter im Alltag funktionieren. Das Leben mit einem SMA-kranken Kind wird zu einem ständigen Balanceakt voller Herausforderungen.

## Wo können Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und ihre Angehörigen Unterstützung bekommen?

**Sproß:** Die DGM ist bundesweit organisiert, mit Landesverbänden in den einzelnen Bundesländern, Diagnosegruppen zu einzelnen Erkrankungen, örtlichen Gesprächskreisen und Angehörigentreffen. Sie bietet ein umfangreiches Beratungsangebot per Telefon, E-Mail oder über Skype. Eine Vielzahl sehr engagierter Ehrenamtlicher sind deutschlandweit Ansprechpartner und informieren oder vermitteln. Die medizinische Versorgung in den bundesweiten qualifizierten Muskelzentren ist gut und spezialisiert. Viele dringende Fragen über Krankheit, Versorgung, Hilfsmittel oder den Umgang in der Familie sind Themen, zu denen die DGM darüber hinaus Patiententage organisiert. So bieten wir Ratsuchenden Orientierung und können ihnen Wege in dieser für sie oft überfordernden Situation aufzeigen.

**Schwersenz:** Für SMA gibt es ein- und mehrtägige Veranstaltungen, die von der Diagnosegruppe SMA der DGM organisiert werden.

## Frau Schwersenz, Sie gründeten 2001 die Initiative ‚Forschung und Therapie für SMA‘ und haben viel erreicht. Heute ist

ein erster vielversprechender Wirkstoff für die Therapie zugelassen. Wo sehen Sie noch Handlungsbedarf?

**Schwersenz:** Das neue Medikament ist in der Tat ein riesiger Fortschritt und ein großer Gewinn für alle Patienten mit SMA. Vor allem Typ-1-Patienten wird damit ein längeres Leben ermöglicht. Es zeigen sich motorische Fortschritte bei allen SMA-Patienten, die niemand für möglich gehalten hätte.

Doch es gibt nach wie vor viel zu tun. Bei keiner Erkrankung ist die Forschung mit der Zulassung eines ersten Medikamentes überflüssig, weil nur mit weiteren neuen Erkenntnissen die Therapien verbessert werden können. Es zeigt sich beispielsweise, dass – wie übrigens bei den meisten anderen Medikamenten auch – nicht alle Patienten gleich gut auf das gleiche Medikament ansprechen. Vieles ist nach wie vor im Krankheitsmechanismus der SMA nicht vollständig geklärt, hier besteht weiterhin Forschungsbedarf. Wichtig ist das flächendeckende Neugeborenen-Screening, damit Säuglinge so früh wie möglich behandelt werden können. Damit verbessern sich die Behandlungschancen deutlich.

**Herr Sproß, wie kann dieser Erfolg für die SMA für die Erforschung anderer seltener Erkrankungen und für die Entwicklung von neuen Therapien genutzt werden?**

**Sproß:** Jeder Forschungserfolg hilft weiteren Erkenntnisgewinn und neue Ansatzpunkte liefert. In den letzten Jahren hat sich viel bewegt. Die Wissenschaft ist engagiert und

versucht sowohl die genetischen Krankheitsursachen mehr zu verstehen als auch methodisch neue Therapieansätze zu finden.

**Die Ice Bucket Challenge hat für die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) eine Spendenbereitschaft geschaffen, wovon andere seltene Erkrankungen weit entfernt sind. Wie weit ist die Forschung für ALS fortgeschritten? Wofür werden weitere Spenden am dringendsten benötigt?**

**Sproß:** Es gilt weiterhin, mit großem Kraftaufwand – und dabei meine ich wissenschaftlichen Einsatz und finanzielle Mittel – die Forschungsansätze weiterzuführen. Viele Bemühungen zielen auf Symptombehandlungen, die lebensverlängernd wirken und die Lebensqualität von ALS-Patienten verbessern. Neue Verfahren werden hoffentlich helfen, Krankheitsursachen besser zu

verstehen und weitere Therapien zu entwickeln. Aktuell ist die als Gensche bezeichnete CRISPR/Cas-Methode ein solches Verfahren, in das man Hoffnungen setzt.

**Schwersenz:** Die Initiative ‚Forschung und Therapie für SMA‘ hat seit 2001 nahezu zwei Millionen Euro für die Forschungsförderung im Bereich SMA gesammelt – allein durch das Engagement Betroffener und Angehöriger. Seit 2007 vergeben wir die Mittel hauptsächlich über SMA Europe zusammen mit den anderen Mitgliedern. Dabei ist ein hochkarätig besetzter wissenschaftlicher Beirat involviert, und jeder Antrag wird durch zwei unabhängige externe Gutachter geprüft. Eine nachhaltige Aktion wie die Ice Bucket Challenge wünschen wir uns für alle Muskelkrankheiten.

*Das Interview führte Anna Seidinger.*

## ZU DEN ORGANISATIONEN

Die **Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM)** ist die größte Selbsthilforganisation für Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland. Beratung und Information für Betroffene und ihre Angehörigen sind der Organisation ebenso ein Anliegen wie die Förderung der Erforschung der vielfältigen Muskelerkrankungen und die gesundheitspolitische Vertretung Muskelkranker. Weitere Informationen: [www.dgm.org](http://www.dgm.org)

Unter dem Dach der „Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.“ setzt sich die **Initiative ‚Forschung und Therapie für SMA‘** gezielt für erfolgversprechende Projekte zur Erforschung der Krankheit ein. Die Initiatoren Dr. Inge und Klaus Schwersenz sind selbst Eltern zweier Söhne mit SMA. Einer ist bereits als Kind an der Krankheit verstorben, der andere ist inzwischen erwachsen und berufstätig. Das Ehepaar hat maßgeblich am Zusammenschluss der europäischen Selbsthilfegruppen zu „SMA Europe“ mitgewirkt. Weitere Informationen: [www.initiative-sma.de](http://www.initiative-sma.de)

## WEITERE INFORMATIONEN FÜR PATIENTEN UND IHRE ANGEHÖRIGEN

Das **Zentrale Informationsportal „Seltene Erkrankungen“ (ZIPSE)** soll für alle Zielgruppen Wissen zu seltenen Erkrankungen qualitäts-gesichert bereitstellen. Weitere Informationen unter [www.portal-se.de](http://www.portal-se.de)

Der **Atlas Seltene Erkrankungen (se-atlas)** listet die Versorgungsmöglichkeiten für Menschen mit seltenen Erkrankungen als interaktive Landkarte oder auch als schriftliche Liste. Weitere Informationen unter [www.se-atlas.de](http://www.se-atlas.de)

**Zentren für seltene Erkrankungen** haben sich seit 2009 deutschlandweit an Universitätskliniken konstituiert, die sich der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen verschrieben haben. Ihre Profile sind zum Teil unterschiedlich und ihre Zahl wächst stetig. Im Rahmen des NAM-SE-Prozesses werden derzeit Kriterien erarbeitet, die die Zertifizierung dieser und neuer Zentren ermöglichen sollen. Weitere Informationen unter [www.research4rare.de/zentren-fuer-seltene-erkrankungen](http://www.research4rare.de/zentren-fuer-seltene-erkrankungen)

## CARE-FOR-RARE FOUNDATION

Die **Care-for-Rare Foundation** für Kinder mit seltenen Erkrankungen ist eine rechtsfähige Stiftung mit dem Zweck, die Forschung zu seltenen Erkrankungen sowie die Ausbildung von Ärzten und Wissenschaftlern zu fördern. Gemäß ihres Leitmotivs „Erkennen – Verstehen – Heilen“ setzt sich Care-for-Rare dafür ein, dass kein Kind an einer seltenen Erkrankung leiden muss, weil sich niemand für diese interessiert. Weitere Informationen unter [www.care-for-rare.org](http://www.care-for-rare.org)



# Seltene neurodegenerative Erkrankungen bei Kindern

Auffälligkeiten in der kindlichen Entwicklung können ein erster Hinweis sein, dass eine seltene Erkrankung vorliegt. Zwei Beispiele aus unterschiedlichen Familien zeigen, wie schmal der Grat zwischen möglicher und unmöglicher Heilung ist. *Von Jutta Gärtner und Stina Schiller*

Es ist einer der wohl schlimmsten Alpträume aller Eltern: Ihr Kind zeigt unvermittelt Symptome einer schwerwiegenden Erkrankung, hilflos müssen sie mit ansehen, wie sich der Zustand rapide verschlechtert. Doch kein Arzt findet die Ursache, niemand kennt eine Therapie.

Genau so erging es den Eltern von Sebastian. Im Alter von drei Jahren begann ihr bis dahin normal entwickelter Sohn zu stolpern, dann kamen weitere Symptome hinzu, bis er nach nur wenigen Monaten weder aufstehen noch sprechen oder auch nur greifen konnte. Dazu erlitt der Junge mit zunehmender Häufigkeit epileptische Anfälle. Kurz darauf kam der nächste Schock: Die Krankheit brach auch bei Sebastians kleiner Schwester aus. Die Suche nach der Diagnose entwickelte sich zu einem Rennen gegen die Zeit. Nachdem sie mehrere Ärzte konsultiert hatten, von denen keiner Sebastian helfen konnte, kam die Familie mit nur noch geringer Hoffnung schließlich in das Zentrum für Seltene Kinderneurologische Erkrankungen (GoRare) der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Göttingen. Vermutet wurde, dass beide Kinder an einer bislang unbekanntem seltenen Erkrankung litten.

## Auf der langen Suche nach der Nadel im Heuhaufen

Die Seltenheit dieser auch als Orphan Diseases (Waisenkrankheiten) bezeichneten Krankheiten birgt eine Vielzahl von Problemen in sich. So bekommt beispielsweise selbst ein erfahrener Arzt eine einzelne dieser etwa 8000 Erkrankungen kaum einmal zu Gesicht. Sie alle zu kennen ist unmöglich. Hilfe sollen die interdisziplinär arbeitenden Zentren für Seltene Erkrankungen bieten, die deutschlandweit an Universitätskliniken konstituiert wurden und als Anlaufstelle für Patienten mit seltenen Erkrankungen dienen. Unterzentren mit speziellen Profilen, wie das GoRare

als Teil des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG), können durch interdisziplinäre Teams und nationale und internationale Vernetzungen eine deutlich bessere Versorgung der Patienten sicherstellen.

Die Ursache vieler seltener Erkrankungen liegt in der Veränderung eines einzelnen Gens. Schon eine winzige Mutation kann dabei die Funktion des gesamten Organismus empfindlich stören. Solche genetisch bedingten Erkrankungen sind bislang nicht heilbar. Manchmal ist es aber möglich, dem Körper das fehlende oder defekte Enzym oder Stoffwechselprodukt von außen zuzuführen. Grundvoraussetzung ist, dass die defekten Komponenten bekannt sind. Aber wie diagnostiziert und behandelt man eine Erkrankung, die, wie im Falle von Sebastian, vollständig unbekannt und unerforscht ist? Hier wird es notwendig, die molekularen Mechanismen des Krankheitsgeschehens aufzuklären.

Tatsächlich gelang es einem Team aus Ärzten und Wissenschaftlern, die Ursache der bei Sebastian vorliegenden bislang unbekanntem Erkrankung aufzuspüren. Sie entdeckten, dass im Nervenwasser, das Gehirn und Rückenmark umspült, die Konzentration des lebenswichtigen Vitamins B9 (Folat) stark verringert ist. Im Blut hingegen war die Folat-Konzentration unauffällig. Aus diesem Befund schlossen sie, dass die Funktion eines Transporters, der das Vitamin vom Blut in das Nervenwasser überführt, gestört war.

## Rettende Behandlung: je früher desto besser

Nachdem die Ursache dieser nun als „Cerebrale Folattransportdefizienz“ (CFTD) bezeichneten Erkrankung bei Sebastian feststand, konnten die Ärzte den Geschwistern helfen, indem das Folat über alternative Wege zum Gehirn geleitet wurde. Sebastians Zustand verbesserte sich deutlich. Bei seiner Schwester bildeten sich sogar sämtliche Symptome vollstän-



Erkrankungen des Nervensystems sind häufig genetisch bedingt und führen zu einem fortschreitenden Verlust von Nervenzellen. Häufig vorkommende Beispiele sind Alzheimer, Parkinson oder Amyotrophe Lateralsklerose. FOTO RALWEL

dig zurück und bei einer weiteren in der Zwischenzeit geborenen Schwester, die von Anfang an behandelt werden konnte, brach die Erkrankung nie aus. Die Entdeckung der CFTD war aber nicht nur für die Geschwister die Rettung. Mittlerweile sind weltweit gut 20 weitere Patienten mit CFTD diagnostiziert worden, die nun behandelt werden können. Sebastian und seine Schwestern sind nur ein Beispiel dafür, in welchem Ausmaß eine frühzeitige Therapie bei einer seltenen neurologischen

Erkrankung im Kindesalter Schäden im sich entwickelnden Gehirn und Nervensystem verhindern oder zumindest eindämmen und damit die Entwicklung einer Demenz verhindern kann. Mittlerweile können immer häufiger Diagnosen in Fällen gestellt werden, in denen eine unspezifische klinische Symptomatik dies bislang verhinderte. Möglich machen dies molekularbiologische Methoden, hochauflösende Bildgebungsverfahren und genetische Hochdurchsatz-Analysen, die eine Unter-

suchung des gesamten Genoms in relativ kurzer Zeit erlauben.

## Wenn nichts mehr geht

Doch nicht immer haben die betroffenen Kinder und ihre Familien Glück. So beispielsweise bei Jan-Niklas, der ebenfalls im Alter von drei Jahren erkrankte. Das bis dahin unauffällige Kind verlor zunächst nach und nach sämtliche sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten, später kamen massive Schlafstörungen, schmerz-

hafte spastische Lähmungen, Krampfanfälle und Herzprobleme hinzu. Die Krankheit konnte als das seltene Sanfilippo-Syndrom diagnostiziert werden. Bei diesem fällt durch die Veränderung eines Gens ein Enzym aus, das den körpereigenen Stoff Heparansulfat abbaut, der sich nun in den Zellen ansammelt und ihre Funktionsfähigkeit stört. Eine ursächliche Therapie existiert nicht. Jan-Niklas' Zustand verschlechterte sich fortwährend, bis er schließlich im Alter von 20 Jahren verstarb. Aber auch in dieser Situation darf „keine Heilung“ nicht „keine Hilfe“ bedeuten. Mittels Unterstützung durch das Team des Kinderpalliativzentrums Göttingen konnte Jan-Niklas in den letzten Jahren seines Lebens zu Hause in seiner gewohnten Umgebung von seiner Familie betreut werden, so dass es gelang, seine Lebensqualität so weit wie möglich zu bewahren.

Auch in solchen Fällen ist es für die meisten Patienten und ihre Angehörigen hilfreich zu wissen, welche Krankheit vorliegt. Eine Diagnose kann helfen, den Krankheitsverlauf vorherzusagen und sich darauf einzustellen, zu erwartende Symptome frühzeitig zu behandeln und Prognosen in Bezug auf eine weitere Familienplanung zu stellen.

Darüber hinaus kann bei einer wachsenden Anzahl seltener Erkrankungen der Einsatz krankheitsspezifischer Enzymersatztherapien oder Stammzelltransplantationen die Auswirkungen der Gendefekte beheben oder abmildern. Hoffen lassen auch gentherapeutische Verfahren wie die Genschere CRISPR/Cas9, die zumindest theoretisch gezielt Mutationen in Genen ansteuern und korrigieren kann. Wenngleich die Forschungen auf diesen Gebieten noch am Anfang stehen, geben die Anwendungen bei ersten Patienten doch Anlass zu vorsichtigem Optimismus.

Professor Dr. med. Jutta Gärtner ist Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen und Sprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG).

Dr. rer. nat. Stina Schiller arbeitet als Koordinatorin im ZSEG.

## Kinderdemenz – von den Forschungserfolgen profitieren Volkskrankheiten

Bei Demenz denken viele an ältere Menschen, doch auch Kinder kann es treffen. Die Kinderdemenz (NCL) ist eine seltene, genetisch bedingte, tödlich verlaufende Kinderkrankheit.

VON FRANK STEHR

Die sogenannte Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung des Kindesalters. In Deutschland leiden etwa 700 Kinder daran. Aufgrund eines Gendefekts funktionieren die Recyclinghöfe der Zelle, die sogenannten Lysosomen, nicht mehr einwandfrei. Es kommt zu Ablagerungen innerhalb der Recyclinghöfe. Die entsprechenden Transport- und Signalwege sind in Mitleidenschaft gezogen. Irgendwann kann die Zelle diese Probleme nicht mehr kompensieren, und sie stirbt, dabei sind besonders Seh- und Nervenzellen als Erstes betroffen. Das führt dazu, dass die Kinder erblinden, sowohl einen dementiellen als auch körperlichen Abbau erfahren und unter epileptischen Anfällen leiden. Vor dem 20. Lebensjahr verlieren die jungen Patienten fast alle Fähigkeiten, sind ans Bett gefesselt und rund um die Uhr pflegebedürftig. Derzeit ist NCL nicht heilbar.

## Schwierig: die verschiedenen Symptome richtig deuten

Wie bei anderen seltenen Erkrankungen rennen auch die Eltern von NCL-Kindern von Arzt zu Arzt. In Deutschland dauert es mindestens zwei bis vier Jahre, bis die Eltern

wissen, was ihr Kind wirklich hat. In manchen Fällen dauert es noch länger, und einige werden wahrscheinlich nie diagnostiziert. Bei der juvenilen NCL, die im Grundschulalter ausbricht, wird zuerst eine Sehschwäche festgestellt – die Kinder bekommen eine Brille verschrieben. Da aber die Netzhaut betroffen ist, hilft sie nicht. Parallel verschlechtert sich die Schulleistung der Kinder aufgrund

Die Fehlfunktion des zellinternen Recyclingapparates ist möglicherweise die gemeinsame Ursache von Kinderdemenz und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, für die es bisher kaum wirksame Therapien gibt.

der einsetzenden Demenz. Häufig denkt man, dass die Kinder einfach faul sind, da sie in der Schule immer mehr Probleme haben. Die Kinder werden von Logopäden, Kinesiologen und Ergotherapeuten geschickt, jedoch

ohne Erfolg. Der Verdacht NCL kann letztendlich durch eine DNA-Analyse bestätigt werden.

## Wichtig ist eine fundierte Weiterbildung von Ärzten

Um dies zu vermeiden, widmet sich die gemeinnützige NCL-Stiftung (www.ncl-stiftung.de) seit 2002 der Weiterbildung und hat bis heute rund 3200 Mediziner über Vorträge erreicht und über 37000 Merkblätter verteilt. Heilen kann man NCL zwar noch nicht, aber die Zeit der Ungewissheit der Familien kann dadurch verkürzt werden. Die Zeit, die die Familien in Wartezimmern verbringen, um endlich die richtige Diagnose zu erhalten, sollten sie lieber intensiv mit dem Kind verbringen können. Außerdem ist es für den behandelnden Arzt wichtig zu wissen, dass es sich um NCL handelt, da bestimmte Antiepileptika den Krankheitsverlauf sogar verschlechtern können. Des Weiteren muss den Eltern eine angemessene humangenetische Beratung angeboten werden. Da die Kinderdemenz vererbt wird, besteht bei weiterem Kinderwunsch ein Risiko von 25 Prozent, dass auch das nächste Kind NCL hat. Zudem ist es wichtig, auf welche Art und Weise der Arzt den Eltern diese schwere Nachricht überbringt. Auch hier besteht immer noch ein hoher Fortbildungsbedarf.

## Großes Potential für neue Therapien anderer Krankheiten

Die Erforschung von seltenen Erkrankungen wird bisher vernachlässigt. Daher gibt es zwei Möglichkeiten, die Forschung auf diesem Gebiet voranzubringen: entweder mit privatem Engagement und Spenden zur Finanzierung von Forschungsprojekten und/oder damit, die Gemeinsamkeiten zwischen seltenen Erkrankungen und Volkskrankheiten aufzuzeigen, um so die Erforschung von seltenen Krankheiten attraktiver zu gestalten. Im Falle der Kinderdemenz ist die Altersdemenz naheliegend, da viele Symptome ähnlich sind. Doch auch Zusammenhänge und Erkenntnisse für Parkinson sind in den vergangenen Jahren belegt worden. Die Fehlfunktion des zellinternen Recyclingapparates ist möglicherweise die gemeinsame Ursache von Kinderdemenz und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, für die es bisher kaum wirksame Therapien gibt. Deshalb bietet die Kinderdemenzforschung eine einmalige Gelegenheit, um neue Therapieansätze mit Auswirkungen auf Altersdemenzen zu entwickeln.

Dr. Frank Stehr ist Vorstand der NCL-Stiftung mit Sitz in Hamburg.

## ZUR ORGANISATION

Die gemeinnützige NCL-Stiftung mit Sitz in Hamburg setzt sich seit ihrer Gründung im Jahr 2002 aktiv für die nationale und internationale Forschungsförderung ein, um den von der Kinderdemenz NCL betroffenen Kindern eine Aussicht auf bislang fehlende Therapie- und Heilungsansätze zu geben. Dieses Vorhaben wird durch die Initiierung, Finanzierung und Unterstützung von weltweiten Forschungsprojekten, Forschungs-kooperationen und gezielten Vernetzungsstrategien für die Bildung eines umfangreichen NCL-Netzwerkes intensiviert. Die Stiftung leistet darüber hinaus wichtige Fortbildungsarbeit bei Ärzten und sensibilisiert die Öffentlichkeit für die Krankheit. Weitere Informationen: www.ncl-stiftung.de

## Fürsorge mit Forschergeist verbinden – für ein besseres Leben

www.lillyoncology.com



# Sarkome – auch Krebs kann selten sein

Krebserkrankungen zählen insgesamt zu den großen Volkskrankheiten. Weniger bekannt ist, dass seltene Krebsarten jährlich über hunderttausend Menschen treffen. Multimodale Behandlungen zeigen bei Weichgewebesarkomen neue Erfolge. *Von Peter Hohenberger*

## FAKTEN ÜBER SELTENE ERKRANKUNGEN

**Per Definition** gilt in der EU eine Krankheit als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10 000 EU-Bürgern darunter leiden. Trotzdem trifft man ziemlich häufig auf einen Patienten, der an einer seltenen Krankheit leidet: die Organisation „Eurodis – Rare Diseases Europe“ schätzt, dass sechs bis sieben Prozent der EU-Bevölkerung betroffen sind. Seltene Krankheiten – oder Orphan Diseases, wie sie auch heißen – gibt es in allen medizinischen Gebieten. Eine größere Gruppe unter den Orphan Diseases sind Krankheiten, die auf erblichen Gendefekten beruhen, die sogenannten monogenen Erbkrankheiten. Dazu zählen beispielsweise die Mukoviszidose, die Hämophilie, die spinale Muskelatrophie und die Phenylketonurie. Es gehören auch eine Reihe von Krankheiten wie Morbus Gaucher oder Morbus Fabry dazu, bei denen es zu Organschäden kommt, weil im Körper bestimmte Stoffe nicht mehr abgebaut werden können.

Es ist die **Vielzahl der Krankheitsbilder** – Experten schätzen zwischen 6000 und 8000 –, die die Diagnose oft zu einer Odyssee für Betroffene machen. Letztendlich sind Ärzte aller Fachrichtungen damit konfrontiert, unter anderem Internisten, Kardiologen und Lungenfachärzte, Onkologen, Infektiologen und Augenärzte. Weniger bekannt ist, dass auch viele Krebsarten zu den seltenen Erkrankungen zählen. Beispiele dafür sind Nierenzellkarzinom, Bauchspeicheldrüsenkrebs und alle Arten von Leukämie (CLL, CML, AML usw.). Ferner zählen mehrere Infektionskrankheiten dazu, wie Infektionen mit dem Cytomegalovirus (siehe Seite V02). Andere Krankheiten wie die Tuberkulose oder die Parasitenkrankheit Kala Azar treten zwar in Regionen der Welt häufiger auf, in der EU jedoch nur selten. Auch solche Krankheiten werden von den EU-Behörden als Orphan Diseases eingestuft.

Den **Orphan-Drug-Status** können Unternehmen für ein Medikament gegen eine seltene Krankheit lange vor der Zulassung beantragen. Wird das Medikament zugelassen, erhält es in der EU eine zehnjährige Marktexklusivität, die unabhängig vom Patentschutz gilt und auch ähnliche Wettbewerber-Medikamente vom Markt fernhält, solange diese nicht überlegen sind oder einen Versorgungsengpass überwinden helfen. Am Ende des fünften Jahres im Markt wird überprüft, ob die Voraussetzungen für den Orphan-Drug-Status noch gegeben sind. Dieser und damit auch die Marktexklusivität werden aufgehoben, wenn die Erkrankung inzwischen bei mehr als einem von 2000 EU-Bürgern auftritt oder wenn ein anderes Präparat sicherer, wirksamer oder anderweitig therapeutisch überlegen ist. Damit bietet der Status dem Hersteller keine absolute, sondern nur eine relative Garantie auf Exklusivität innerhalb der zehn Jahre.

**D**ie sehr seltenen bösartigen Weichgewebetumoren, der Mediziner nennt sie Sarkome, entstehen im Bindegewebe und Stützgewebe, und treten am häufigsten an den Extremitäten auf. Sie stellen auch nach ihrer erfolgreichen Entfernung ein erhebliches Problem für die betroffenen Patienten dar: Häufig ist ihre Fähigkeit zu gehen oder die Gelenke zu bewegen eingeschränkt, was wiederum eine volle Berufstätigkeit erschweren kann. Dies stellt vor allem adoleszente und junge Erwachsene, die sogenannte AYA Population (Adolescent and Young Adults) vor Herausforderungen, da die Erkrankung oft zum Zeitpunkt der Ablösung aus der Familie auftritt. Auf die Unterstützung der Eltern angewiesen, finden Betroffene schwieriger in ein eigenständiges Leben.

### Spätfolgen schränken die Lebensqualität stark ein

Sarkome sind eine sehr heterogene Tumorerkrankung, die nach der WHO Klassifikation in 27 Subgruppen mit je bis zu 20 Subtypen eingeteilt werden. Die Häufigkeit von Sarkomen steigt im Alter kontinuierlich, wie die jüngste Erhebung einer Arbeitsgruppe am Krebsregister Rheinland-Pfalz ergab: Betroffen sind in Deutschland sechs von 100 000 Einwohnern, mithin erkranken etwa 4800 Personen jährlich neu. Sarkome können sehr variabel auftreten, meist sehr langsam über viele Monate wachsend, manchmal schnell an Größe gewinnend. Wenn bei vielen anderen Krebserkrankungen spätere Narben der operativen Entfernung nicht sofort sichtbar sind, zeigen sich nach einer Sarkom-Entfernung meist deutlich sichtbare Schädigungen und ausgedehnte Narben an Armen oder Beinen.

In unserer auf Ästhetik und Körperlichkeit ausgerichteten Gesellschaft laufen Betroffene Gefahr, stigmatisiert oder ausgegrenzt zu werden. Die eingeschränkte körperliche Mobilität belastet auch die zweite, häufig betroffene Patientengruppe, die über 60-Jährigen: Treppensteigen, Gleichgewicht halten und das Tragen von Lasten müssen sie oft mühsam unter Einsatz von Physiotherapie wiedererlernen.

### Diagnose: entscheidend sind Größe und Aggressivität

Bei Sarkomen im Erwachsenenalter ist das wichtigste Kriterium für die Therapie der Ausbreitungsgrad, der die Aggressivität bestimmen lässt und eine Prognose ermöglicht. Wenig aggressive Tumoren (Grad 1) benötigen eine adäquate chirurgische Therapie in einem für die Erkrankung ausgewiesenen Zentrum, bei der der Tumor komplett entfernt wird. Bei aggressiv wachsenden Tumoren (Grad 2 und 3) erreicht eine chirurgische Therapie noch keine Heilung. Hier ist eine zusätzliche Strahlentherapie oder eventuell auch Chemotherapie erforderlich. Die bereits fortgeschrittenen, metastasierten Stadien fallen unter Grad 4. Hier ist eine multimodale Therapie angezeigt.

Kennzeichnend für Sarkome ist, dass sie meist langsam wachsen und spät entdeckt werden. So sind sie bei Diagnosestellung im Durchschnitt bereits über sechs, im Bauchraum sogar oft über 15 Zentimeter groß. Aufgrund ihrer Größe lassen sie sich sehr gut mit Computer- oder Kernspintomographie darstellen, so dass die Effektivität von Bestrahlung und/oder Chemotherapie vor einer Operation überprüft werden kann. Eine Arbeitsgruppe aus München und Berlin begann 1997 sehr große, aggressiv wachsende Sarkome (Grad 3) mit einer systemi-

schen Chemotherapie in Kombination mit einer Radiofrequenz-Tiefenhyperthermie zu behandeln und erst dann das Sarkom operativ zu entfernen. Ein Artikel der Fachzeitschrift JAMA Oncology zeigt nun, dass diese Kombinationsbehandlung nach zehn Jahren signifikant die tumorfreie Überlebenszeit verbessert hat.

### Durchbruch bei der Erstlinien-Therapie

Erfolgskritisch bei der Krebstherapie, insbesondere bei metastasierten Stadien ist die wirksame Therapie von Beginn an, die sogenannte Erstlinien-Therapie. Nachdem hier in den vergangenen vier Jahrzehnten bei fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen nur geringe Fortschritte erzielt werden konnten, gelang nun einer anderen Kombinationstherapie ein Durchbruch: Der Einsatz des monoklonalen Antikörper Olaratumab gegen den sogenannten PDGF-Rezeptor in Kombination mit dem Zytostatikum Doxorubicin führte zu einer durchgreifenden Verbesserung der Überlebenszeit. In einer randomisierten Phase-II-Studie an 135 Patienten verlängerte sich die mediane Überlebenszeit um ein Jahr – ein bisher in Studien bei Sarkomen nie erreichter Wert, der noch in einer Phase-III-Studie bestätigt werden muss. Gleichzeitig war diese Kombinationstherapie für die Patienten nicht mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden. Das Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wertete einen besonderen Zusatznutzen für Patienten. Das entspricht einer eher seltenen vergebenen, positiven Einstufung.

Außerdem konnte die Therapie bei einigen Sarkom-Subtypen verbessert werden. Die Behandlung der im Magen-Darm-Trakt

lokalisierten Gastro-Intestinalen Stromatumoren (GIST) ist ein weiteres Beispiel für eine zielgerichtete Therapie. Der japanische Pathologe Hirota entdeckte 1998 eine genetische Veränderung in einem Zellrezeptor, der das Tumorstadium antreibt. Es wurde dann ein passendes Molekül (Imatinib) entworfen, das diesen Rezeptor stilllegt. Diese Substanz erreicht bei über drei Viertel der Patienten auch im metastasierten Stadium eine Tumorrückbildung. Damit lässt sich bei GIST-Patienten eine metastasierte Erkrankung, die nicht auf Chemotherapie oder Bestrahlung anspricht, in einen chronischen, mit relativ wenigen Nebenwirkungen zu kontrollierenden Zustand und guter Lebensqualität überführen. Die vor fünf Jahren in Lehrbüchern genannte durchschnittliche Überlebenszeit von einem Jahr ab dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen hat sich nahezu verdoppelt.

Die großen Fortschritte der Therapie von Sarkomen und anderen seltenen Krebserkrankungen sind die Früchte eines europäischen Netzwerkes aus erfahrenen und forschungsorientierten Zentren. Deshalb hat die Europäische Union das Programm „Rare Cancer Europe“ gestartet, in dem Referenzzentren benannt und akkreditiert werden. Im Netzwerk EURACAN sind zehn seltene Krebsfamilien subsumiert – unter den Referenzzentren sind auch sechs Zentren aus Deutschland. Ziel ist es, in kleineren Ländern Europas und Regionen mit geringer Expertendichte für Patienten mit seltenen Krebserkrankungen die bestmögliche Behandlung sicherzustellen.

*Professor Dr. med. Peter Hohenberger leitet die Sektion Spezielle Chirurgische Onkologie und Thoraxchirurgie an der Universitätsmedizin Mannheim.*

Hinsichtlich der **klinischen Erprobung und der Zulassung** von Medikamenten mit Orphan-Drug-Status gelten die gleichen Anforderungen wie für andere Medikamente: Stets müssen Wirksamkeit, Verträglichkeit und technische Qualität belegt werden. Ist das Mittel im Einsatz, sind Berichte über das Behandlungsergebnis bei weiteren Patienten einzureichen. Ein Orphan-Drug-Status führt nicht zu einem beschleunigten Zulassungsverfahren. In Deutschland regelt das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) den Marktzugang. Dieses Verfahren unterscheidet sich für Orphan Drugs in zwei Punkten von dem bei anderen Arzneimitteln: Der Zusatznutzen ist bereits im Zulassungsverfahren zu belegen, da der Orphan-Status an den Nachweis eines Zusatznutzens gebunden ist. Und die Quantifizierung des Zusatznutzens nimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) selbst und ohne Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor.

Derzeit (Stand Februar 2018) sind in der EU 99 **Medikamente mit aktivem Orphan-Drug-Status** zugelassen (siehe [www.vfa.de/orphans](http://www.vfa.de/orphans)). Mehr als die Hälfte dieser Präparate betreffen Krankheiten, an denen EU-weit weniger als einer von 5000 EU-Bürgern leiden. Hinzu kommen 45 Medikamente, deren Orphan-Drug-Status abgelaufen ist oder von der Firma zurückgegeben wurde, wovon 29 weiterhin zur Verfügung stehen. Derzeit werden rund 1700 weitere Projekte für Orphan-Drugs durchgeführt, die schon den europäischen Orphan Drug-Status besitzen, aber noch nicht zugelassen sind. Nur für wenige Orphan Drugs müssen die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland pro Jahr mehr als 50 Millionen Euro ausgeben; aktuell sind es fünf. Für rund 70 Prozent der Orphan Drugs fallen für die Kassen weniger als zehn Millionen pro Jahr an. Die meisten Medikamente für seltene Erkrankungen sind für die Hersteller kommerziell betrachtet Nischenpräparate.

QUELLE: VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E. V. WWW.VFA.DE



Für Ihre  
Gesundheit  
haben wir etwas:  
Forschung.

Mit unseren überdurchschnittlich hohen Investitionen in die Entwicklung neuer Therapiekonzepte schaffen wir die Voraussetzung, um innovative Medikamente, Impfstoffe und Biologika auf den Weg zu bringen. MSD ist ein internationales Gesundheitsunternehmen mit zwei Namen: In den USA und Kanada sind wir Merck & Co., Inc., mit Sitz in Kenilworth, NJ, USA. Erfahren Sie mehr über uns auf: [www.msd.de](http://www.msd.de)

