



Unspezifische Symptome deuten und richtig handeln: Seltene Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen

Ärztlicher Kursleiter:

Professor Dr. Heiko Krude

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Direktor Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie

Referenten:

Professor Dr. Heiko Krude, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Professor Dr. Fabian Knebel, Sana Klinikum Lichtenberg in Berlin

Interessenkonflikte

Professor Dr. Heiko Krude:

- Aristo Pharma GmbH, Firma Diurnal, Firma Merck Serono GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, DiaSorin Deutschland GmbH, InfectoPharm, Pfizer Pharma GmbH

Professor Dr. Fabian Knebel

- Vortragshonorare von Alnylam, Akcea, Amicus, Takeda, Sanofi, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Takeda
- Beratung: Alnylam, Takeda, Sanofi, Amicus, Pfizer

Inhalt

Einführung

- Charakteristika Seltener Erkrankungen
- Herausforderung: Diagnose
- Herausforderung: Behandlungsmöglichkeiten
- Selten, aber häufig
- Definitionen der EU
- Verteilung der Erkrankungen
- Verteilung der Patienten
- Spezialisten: Zentren für Seltene Erkrankungen

Seltene Erkrankungen haben viele Gesichter

- Vorkommen in allen medizinischen Fachrichtungen

Beispiel 1:

Seltene Erkrankungen bei Kindern

- Exom-Sequenzierung
- Diagnosepfad ARNT2-Defekt

Beispiel 2:

Seltene Erkrankungen bei Erwachsenen

- Amyloidosen
- Transthyretin-Amyloidosen
- Red Flags ATTR-CM und -PN
- Diagnosesicherung
- Diagnoseweg ATTR-CM

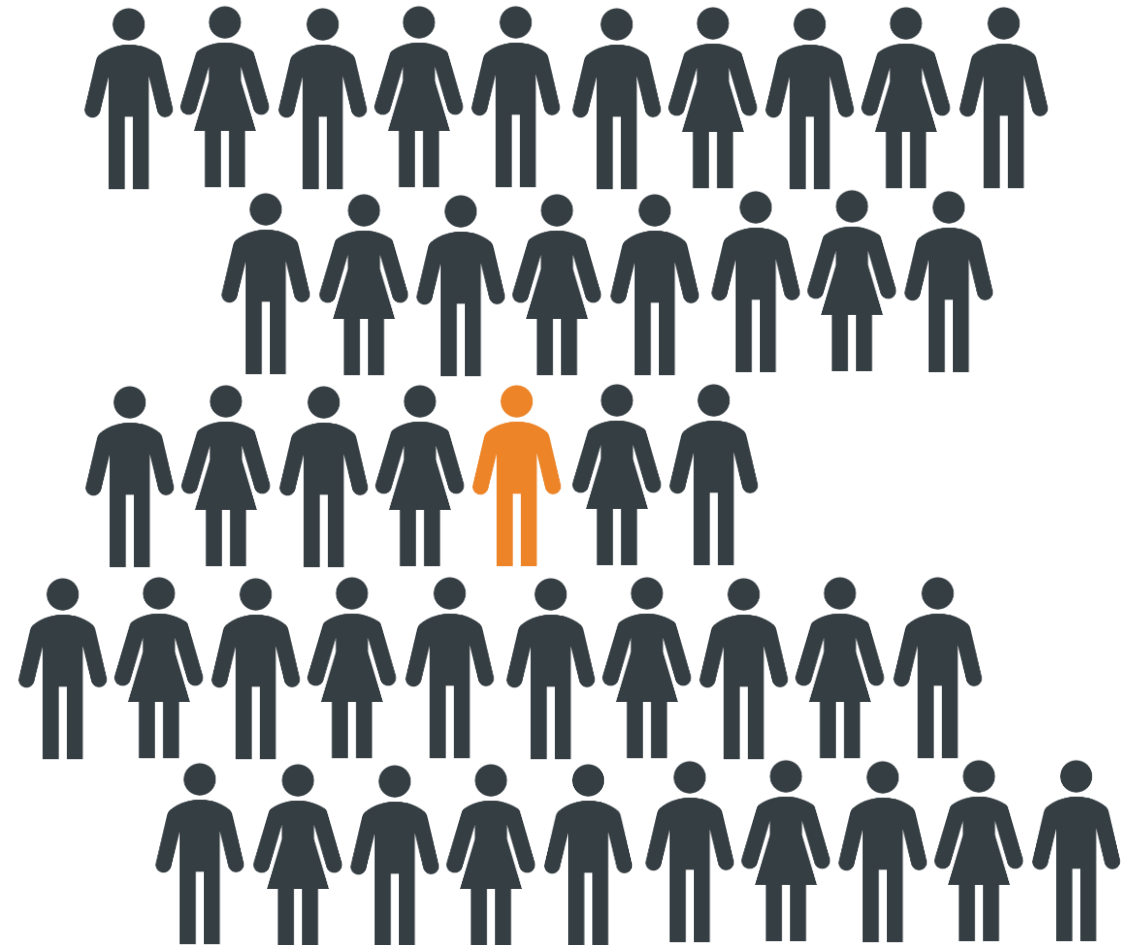
Zusammenfassung

- Eine seltene Erkrankung kann vorliegen, wenn ...
- Eine frühe Diagnose ist sehr wichtig, weil ...

Links

Quellen

Einführung: Seltene Erkrankungen – eine besondere Herausforderung



Charakteristika seltener Erkrankungen

- Komplexes Krankheitsbild mit chronischem Verlauf und schwerwiegenden Folgen wie Invalidität oder deutlich verkürzter Lebenserwartung¹
- 80 % sind genetisch bedingt oder mitbedingt¹
- 70 % der genetisch bedingten Erkrankungen zeigen schon im Kindesalter Symptome²
- Sie sind selten heilbar¹

¹ www.namse.de/zum-aktionsbuendnis/ueber-seltene-erkrankungen, zuletzt abgerufen am 28.09.2021;

² <https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>, zuletzt abgerufen am 28.09.2021;

³ <https://www.namse.de/zum-aktionsbuendnis/ueber-seltene-erkrankungen>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

Herausforderungen: Diagnose

Langer Weg bis zur Diagnose¹ durch:

- Hochkomplexe Krankheitsbilder²
- Vielzahl unspezifischer Symptome²
- Mehrere Kontakte zu Ärzten verschiedener Fachrichtungen
- 40 % der Betroffenen erhalten eine Fehldiagnose und darauf basierende Behandlungen^{1,2}

¹ <https://www.eurordis.org/de/content/nicht-diagnostizierte-seltene-erkrankungen>, zuletzt abgerufen 26.08.2021

² <https://www.eurordis.org/de/content/was-ist-eine-seltene-krankheit>, zuletzt abgerufen 26.08.2021

Herausforderungen: Behandlungsmöglichkeiten

- Nur für knapp 3 % der Erkrankungen gibt es ein zugelassenes Arzneimittel.¹
- Über 120 Arzneimittel sind in der EU als Orphan Drugs d.h. als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen.²
- Hinzu kommen 67 Medikamente gegen seltene Krankheiten, die den Orphan-Status nicht mehr besitzen, weil er verordnungsgemäß nach zehn Jahren abgelaufen ist oder von der Firma zurückgegeben wurde. Fast alle dieser Medikamente sind noch im Markt.³
- Derzeit sind über 2.000 Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen gegen seltene Erkrankungen in der Entwicklung.³
- Gentherapeutische Ansätze, wie die Genaddition, bieten neue Chancen, da die Therapien kausal ansetzen.⁴

¹ <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/orphan-drugs-medikamente-gegen-seltene-erkrankungen.html>, zuletzt abgerufen 26.08.2021; ² <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen>, zuletzt abgerufen 26.08.2021; ³ https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list/_p10#listmedikamenteorphan-90654, zuletzt abgerufen 26.08.2021; ⁴ vfa: <https://docplayer.org/64347152-Positionspapier-somatische-gentherapie.html>, zuletzt abgerufen 26.08.2021

Selten, aber häufiger als man denkt!

5 % der Menschen in Deutschland – 4 Millionen Männer, Frauen und Kinder sowie ihre Familien und Angehörigen – leben mit einer seltenen Erkrankung.¹

Es gibt rund 8.000 verschiedene seltene Erkrankungen.¹

Jede Erkrankung für sich ist selten, zusammengenommen sind sie jedoch häufig: Weltweit leben mehr Menschen mit einer seltenen Erkrankung als es in Summe AIDS- und Krebspatienten gibt.^{2,3,4}

¹ www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf, zuletzt abgerufen am 18.08.2021;

² <https://www.eurordis.org/de/content/was-ist-eine-seltene-krankheit>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

³ <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

⁴ <https://www.aidshilfe.de/hiv-statistik-deutschland-weltweit>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

Definitionen der EU-Kommission

Eine Krankheit gilt als „selten“, wenn nicht mehr als **5 von 10.000 Menschen** betroffen sind und wenn sie zu einer chronischen Behinderung führt und/oder lebensbedrohlich ist.¹

Als sehr selten (ultra-rare) gilt eine solche Erkrankung, wenn sie nicht mehr als 1 von 50.000 Personen in der EU betrifft.²

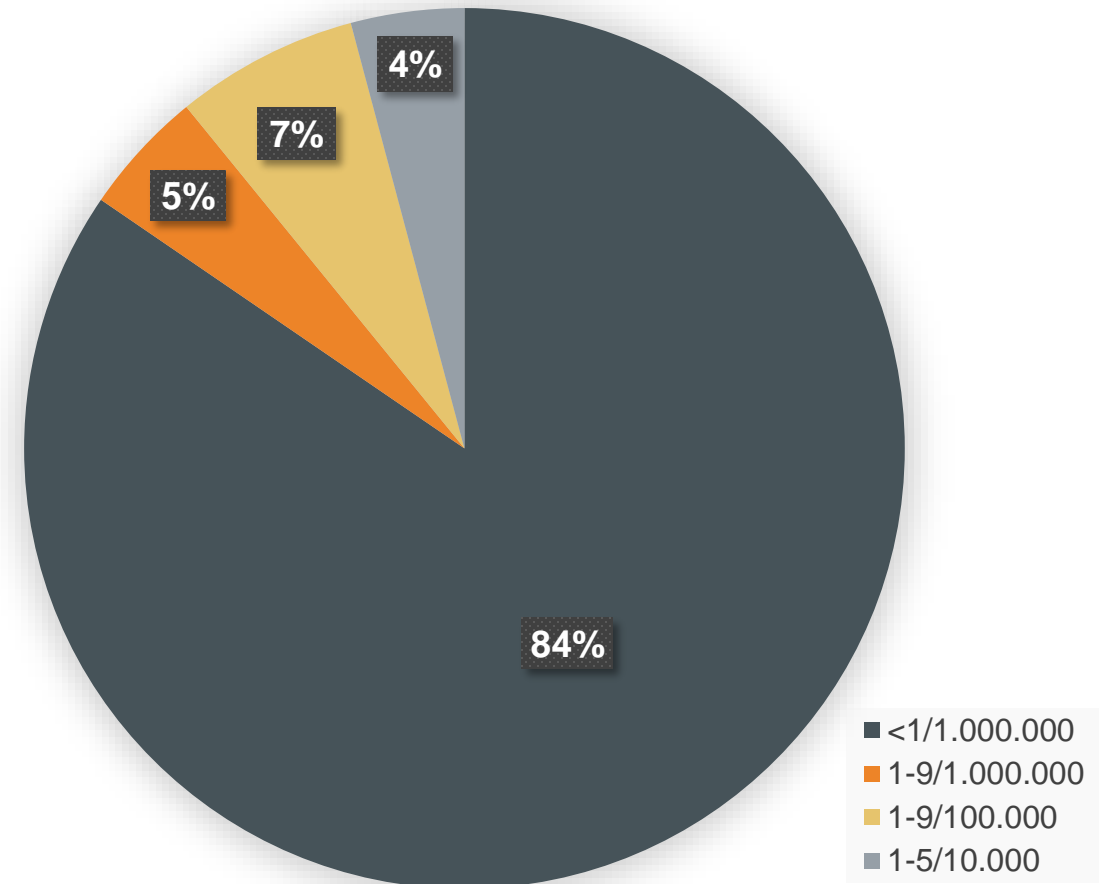
¹ <https://www.namse.de/zum-aktionsbuendnis/ueber-seltene-erkrankungen>, zuletzt abgerufen 28.08.2021;

² <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

Verteilung der Erkrankungen

Rund 80 Prozent der Patienten sind von einer der 149 „häufigen“ seltenen Erkrankungen (1-5/10.000) betroffen.¹

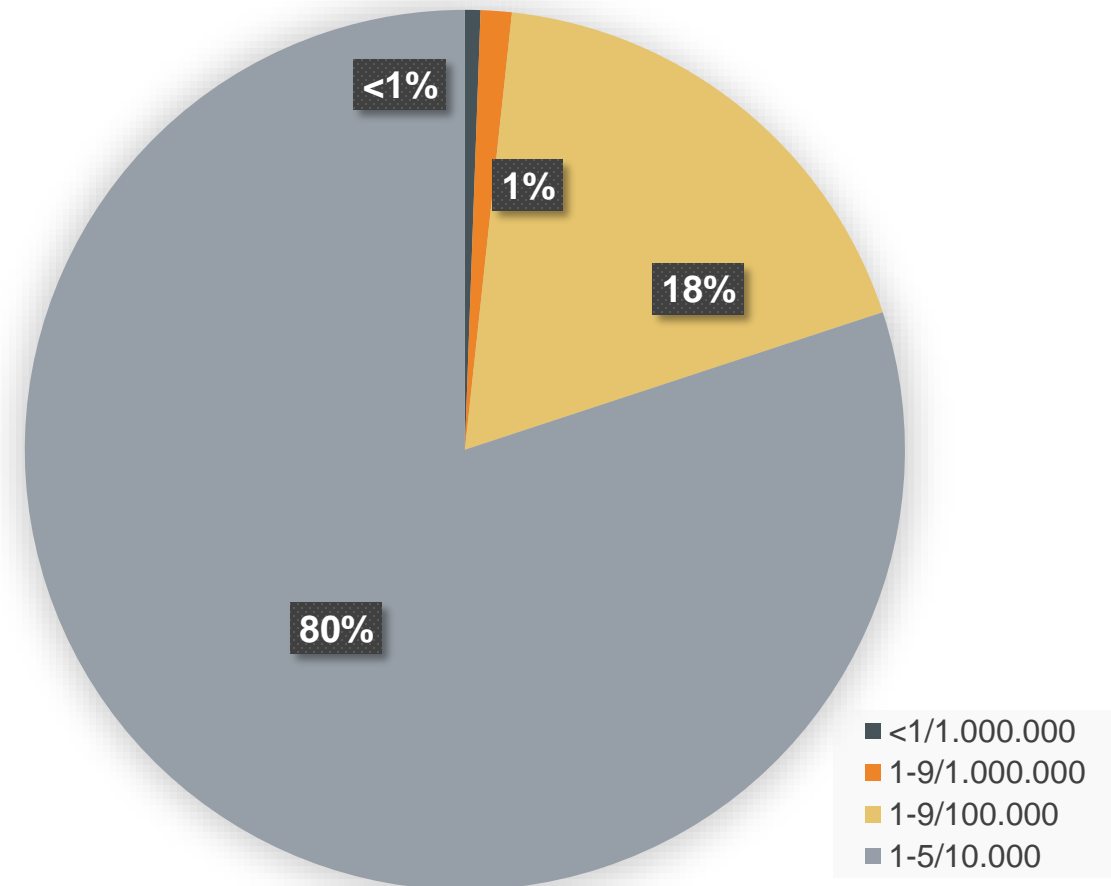
Verteilung der seltenen Erkrankungen nach Prävalenz



Verteilung der Patienten

Maximal 0,55 Prozent der Patienten sind von einer der 3.031 sehr seltenen Erkrankungen (<1/1 Mio.) betroffen.¹

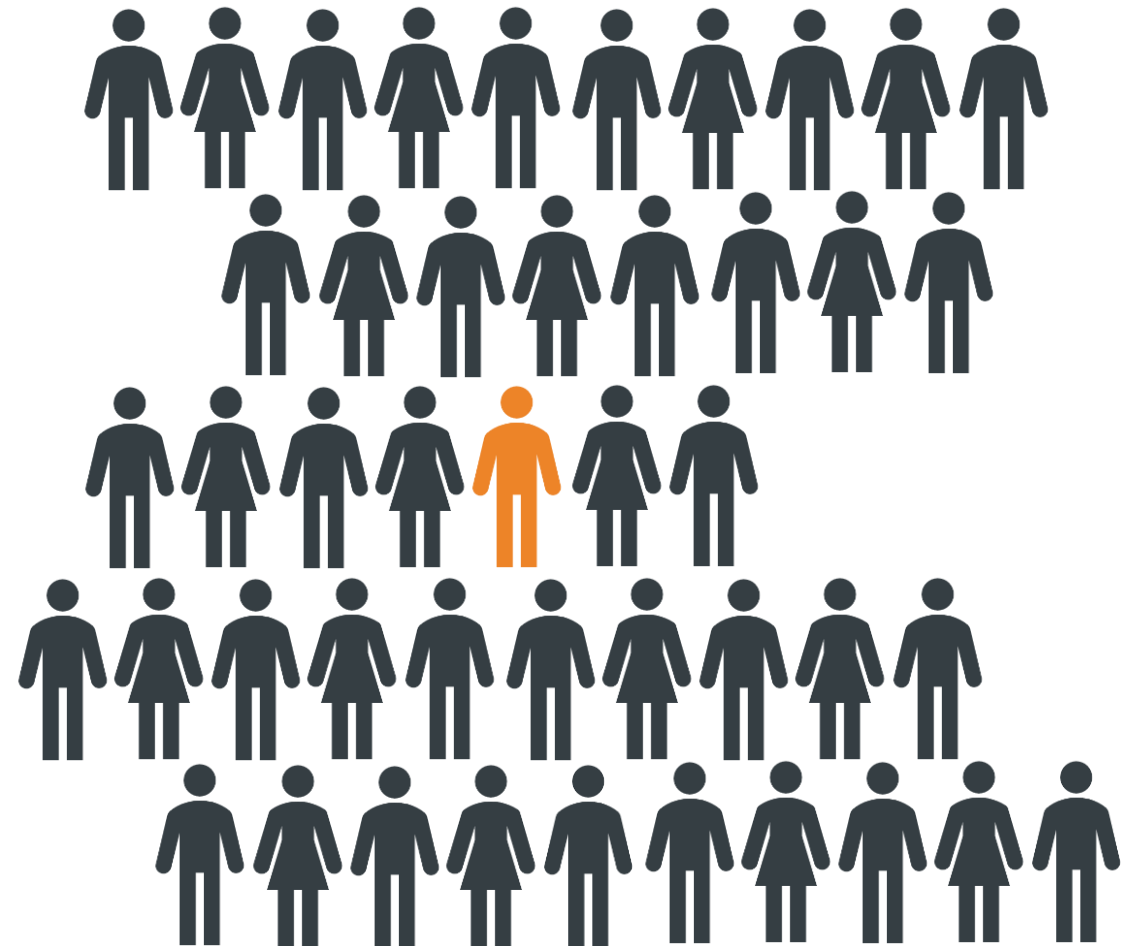
Verteilung der Patienten nach Prävalenz



Spezialisten: Zentren für Seltene Erkrankungen

- Mehr als 35 Zentren haben sich in Deutschland auf seltene Erkrankungen spezialisiert.¹
- Die Zentren finden sich zumeist an Universitätskliniken in verschiedenen Städten in ganz Deutschland.¹ An vielen Universitätskliniken können sich Patienten und Ärzte an Lotsen wenden, um Unterstützung im Bereich der seltenen Erkrankungen zu bekommen.
- Eigene Abteilungen betreuen Patienten mit unklaren Diagnosen.
- Betroffene profitieren an Zentren für seltene Erkrankungen von einer interdisziplinären Versorgung.²

Seltene Erkrankungen haben viele Gesichter



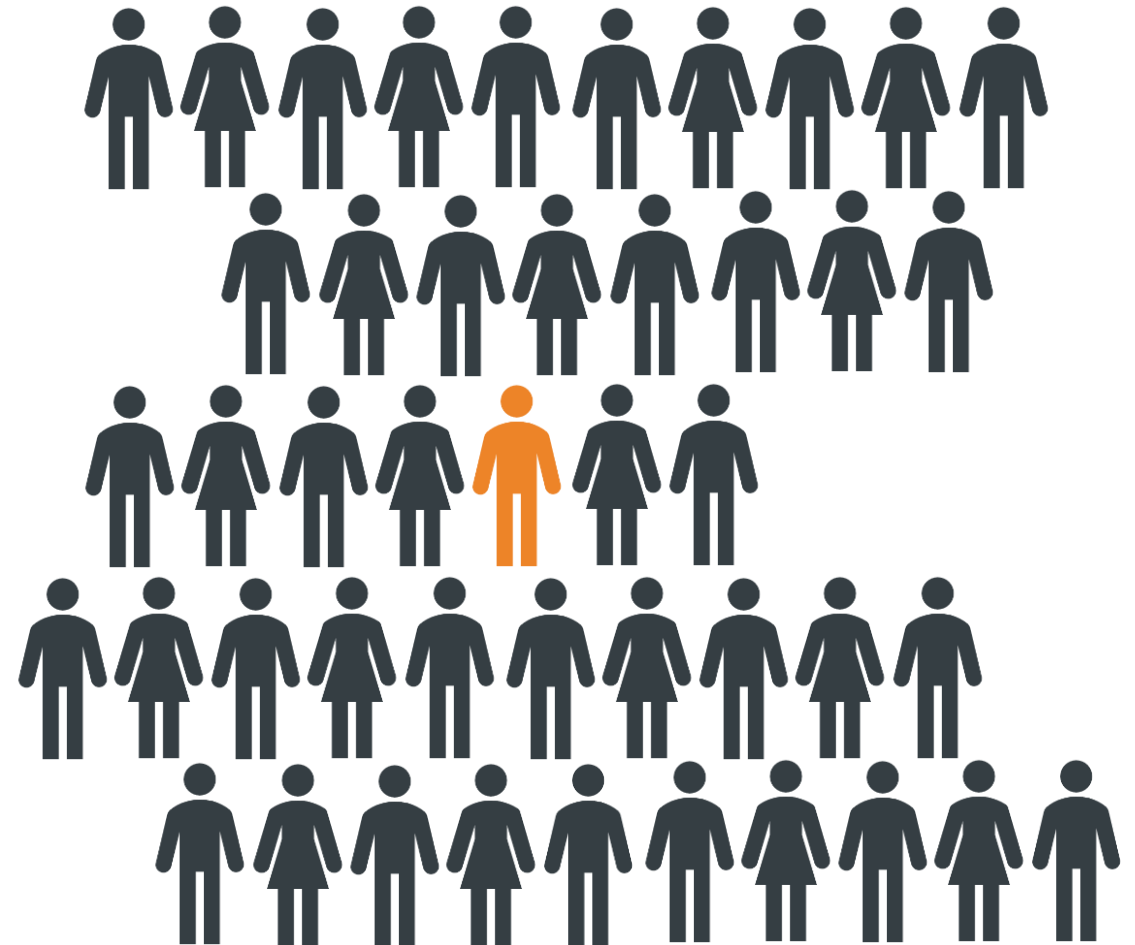
Vorkommen in allen medizinischen Fachrichtungen¹

- **Krankheiten, die auf erblichen Gendefekten beruhen**
z. B. Mukoviszidose, Hämophilie, spinale Muskelatrophie, Phenylketonurie, Morbus Fabry
- **Verschiedene Krebserkrankungen**
wie Leukämien oder Nieren- sowie Pankreas-Krebs
- **Autoimmunkrankheiten**
wie Lupus erythematodes, Riesenzell-Arteriitis
- **Infektionskrankheiten**
wie Tuberkulose
- **Herz-Kreislaufferkrankungen**
wie Lungenhochdruck oder die Transthyretin Amyloidose
- **Erstmals diagnostizierte Erkrankungen**
wie der ARNT2-Defekt

Beispiel I: Seltene Erkrankungen bei Kindern

Professor Dr. Heiko Krude

Direktor des Instituts für
Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin





VIDEO PROF. KRUDE

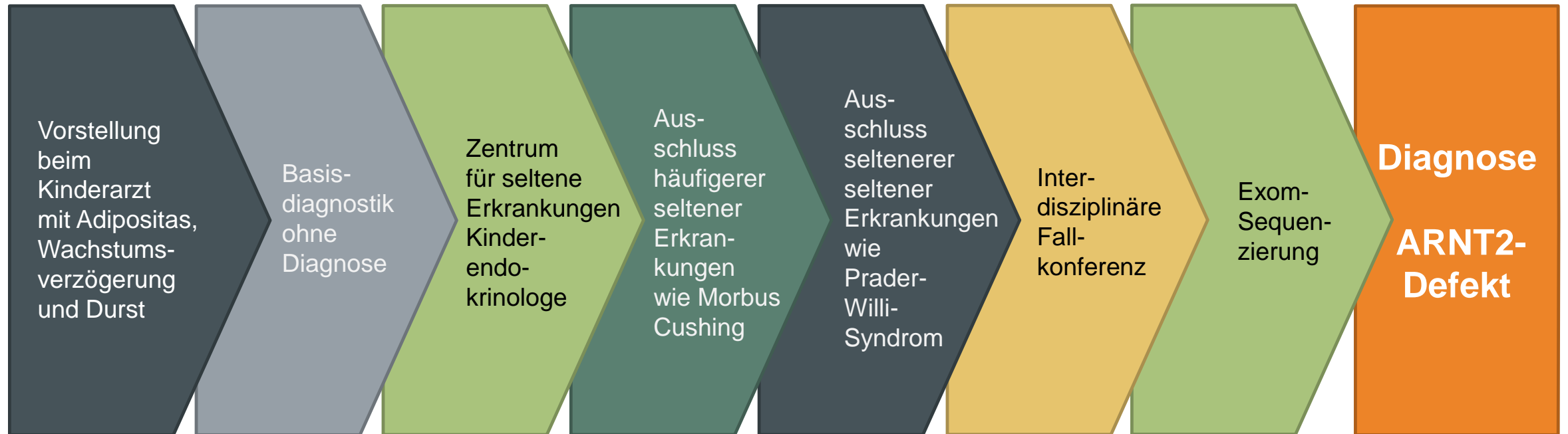
Seltene Erkrankungen bei Kindern

Eine **ungewöhnliche Kombination** von für sich allein genommen häufigen **Symptomen**, zum Beispiel Adipositas, Wachstumsverzögerung/Kleinwuchs und starker Durst, kann auf eine seltene Erkrankung hinweisen.

Exom-Sequenzierung bei seltenen Erkrankungen

- Bei einer Exom-Sequenzierung werden die codierenden Bereiche (Exome) des menschlichen Genoms untersucht.
- Es können Mutationen des Genmaterials nachgewiesen werden.¹
- Im Projekt Translate-NAMSE führte die Methode bei 34 Prozent der untersuchten Fälle zu einer Diagnose, bei denen interdisziplinäre Fallkonferenzen die Ursache der Erkrankung nicht klären konnten.¹
- Patienten, die von einer sehr seltenen Erkrankung betroffen sind, profitieren von einer Exom-Sequenzierung.

Diagnoseweg ARNT2-Defekt

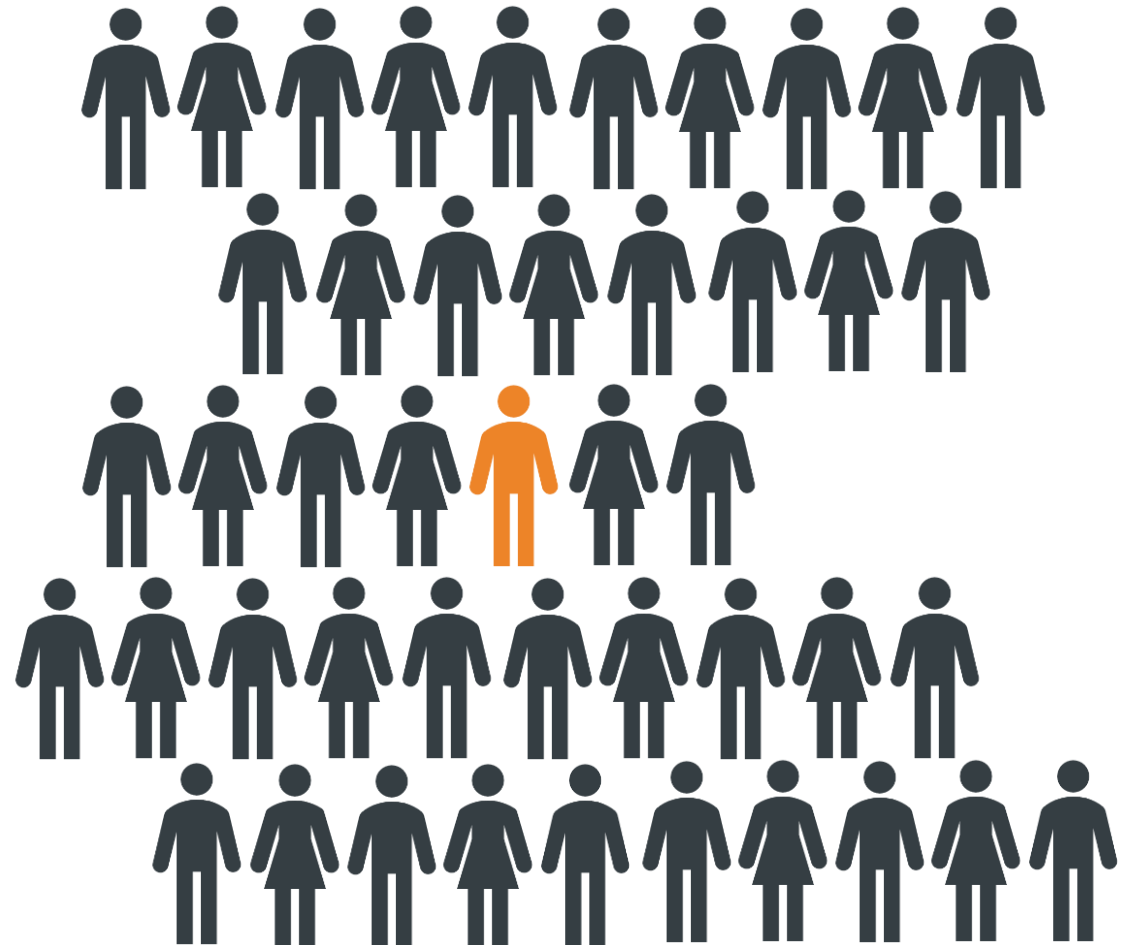


Durchschnittliche Zeit bis zur Diagnose bei Kindern: ca. 4 Jahre

Beispiel 2: Seltene Erkrankungen bei Erwachsenen

Professor Dr. Fabian Knebel

Chefarzt der Kardiologie
am Sana Klinikum Lichtenberg in Berlin



Amyloidosen¹

- Sind seltene Erkrankungen, die bei beiden Geschlechtern in jedem Lebensalter auftreten können.
- Proteinefehlfaltungen führen zu Ablagerungen an Geweben und Organen.
- Häufigste Formen der Amyloidosen:
Leichtketten-Amyloidose und Transthyretin-Amyloidose.²

Transthyretin-Amyloidose

- Transthyretin-Fibrillen lagern sich in verschiedenen Organen und Geweben ab.¹
- Häufig von Ablagerungen betroffen sind die Nerven (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie, ATTR-PN) und das Herz (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, ATTR-CM). Auch Mischtypen sind bekannt.^{1,2}
- Es gibt hereditäre (hATTR) und erworbene (Wildtyp, wtATTR) Formen der Erkrankung.^{1,2}
- Hohe Dunkelziffer bei wtATTR-CM¹



VIDEO PROF. KNEBEL

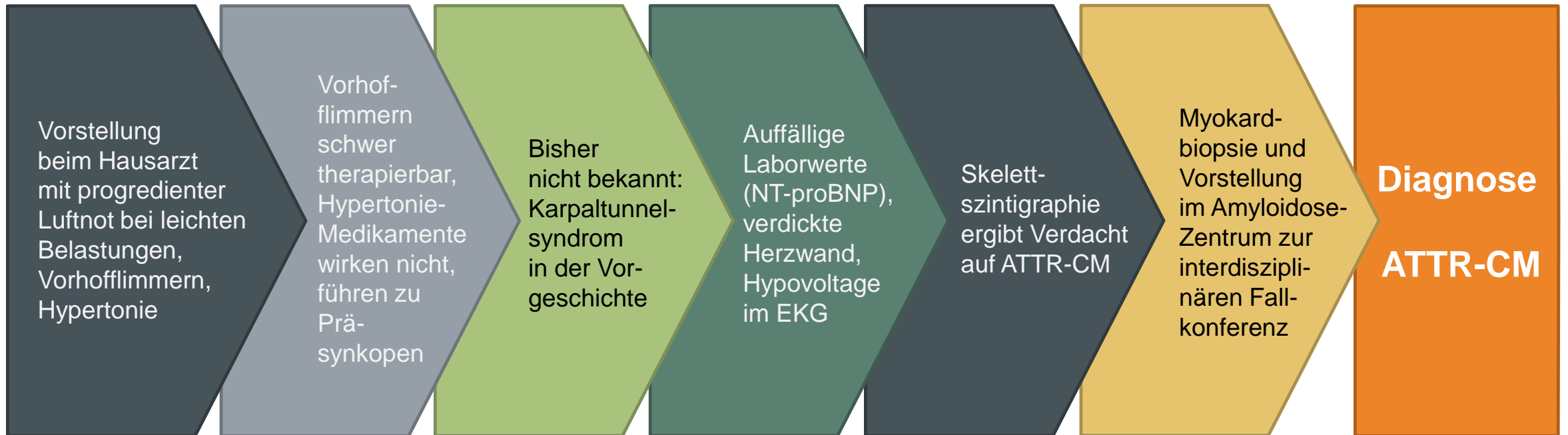
Red Flags ATTR-CM und -PN

Neurologisch	Anamnestisch	Autonom	Gastrointestinal	Kardial
Red. Schmerz- und Temperaturempfinden	ATTR-Amyloidose in der Familie	Orthostatische Hypotonie	Diarrhö und/oder Obstipation	Herzinsuffizienz
Muskelschwäche	Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom	Erektionsstörungen	ungewollter Gewichtsverlust	Kurzatmigkeit und Belastungsintoleranz
Rasch progrediente axonale Polyneuropathie	Spinalkanalstenose			Ödeme
Distal-symmetrischer Befall mit Paresen und Arreflexie				Biventrikuläre Hypertrophie, insb. bei fehlender Hypertonie
Kein Ansprechen auf Kortikoide/IVIG bei CIDP				Nichtansprechen/ Intoleranz auf ACE-Hemmer/Beta-Blocker

Diagnosesicherung

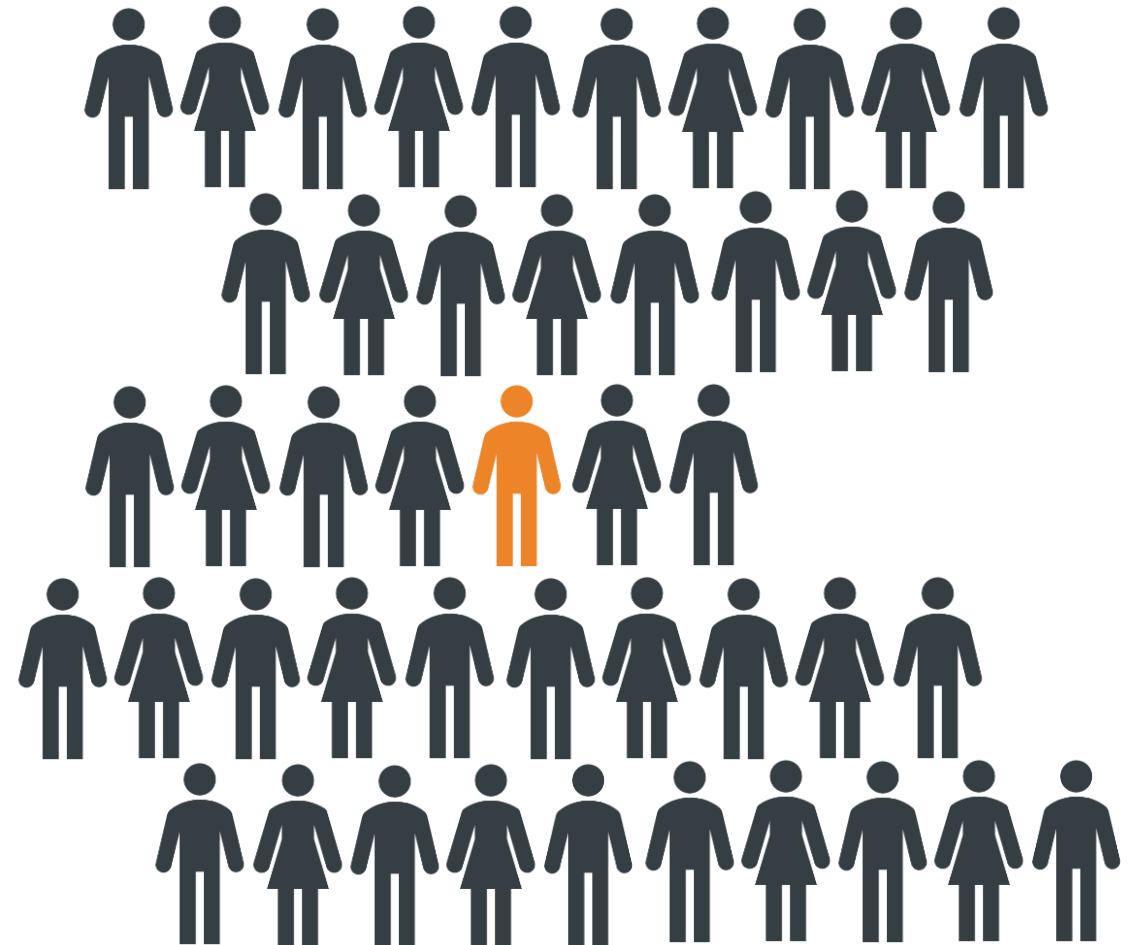
- 99mTC-DPD-Ganzkörper-Skelettszintigraphie bei hochgradigem klinischen Verdacht auf eine ATTR-CM und fehlenden Hinweisen auf eine Leichtketten-Amyloidose¹
- Gewebebiopsie und Nachweis von Amyloid (Kongorotfärbung) sowie Typisierung des amyloidogenen Proteins (Immunhistochemie oder Massenspektrometrie)²
- Gentest zum Nachweis der Mutation im TTR-Gen (hATTR) bzw. zum Ausschluss einer Mutation (Wildtyp)²

Diagnoseweg ATTR-CM



Zeit bis zur Diagnose: ca. 7 Jahre

Zusammenfassung: Seltene Erkrankungen – darauf kommt es an



Eine seltene Erkrankung kann vorliegen, wenn ...

- eine Vielzahl unspezifischer Symptome vorliegt oder sich außergewöhnliche Symptomkombinationen zeigen.
- mehrere Organsysteme/Organe beteiligt sind.
- Viele Facharztkontakte in der Patientengeschichte vorkommen.
- Standardtherapien nicht wirken.
- Krankheit trotz Behandlung fortschreitet bzw. chronisch wird.

Handlungsempfehlung:

Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Fachärzten und **frühzeitige Überweisung an ein Zentrum für Seltene Erkrankungen**

Eine frühe Diagnose ist sehr wichtig, weil ...

- sie bei einem verfügbarem Arzneimittel eine zielgerichtete Therapie ermöglicht.
- sie die Grundlage für alle Therapiemaßnahmen (Physiotherapie, Ergotherapie, psychologische Unterstützung, sozial-palliative Unterstützung) ist.
- hoher Leidensdruck bei Patient und Familie/Freunde¹ besteht.

Links:

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/%0Bselte-erkrankungen>

<http://www.orpha.net>

<https://www.eurordis.org/de/seltene-krankheiten>

<https://www.namse.de/>

<https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/translate-namse-verbesserung-der-versorgung-von-menschen-mit-seltenen-erkrankungen-durch-umsetzung-von-im-nationalen-aktionsplan-namse-konsentierten-massnahmen.78>

<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/orphan-drugs-medikamente-gegen-seltene-erkrankungen.html>

www.se-atlas.de (Überblick Zentren für Seltene Erkrankungen unter <https://www.se-atlas.de/map/zse>)

Quellen:

www.namse.de/zum-aktionsbuendnis/ueber-seltene-erkrankungen, zuletzt abgerufen am 28.09.2021

<https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>, zuletzt abgerufen am 28.09.2021

<https://www.eurordis.org/de/content/nicht-diagnostizierte-seltene-erkrankungen>, zuletzt abgerufen 26.08.2021

<https://www.eurordis.org/de/content/was-ist-eine-seltene-krankheit>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/orphan-drugs-medikamente-gegen-seltene-erkrankungen.html>, zuletzt abgerufen 26.08.2021

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen>, zuletzt abgerufen 26.08.2021

https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list/_p10#listmedikamenteorphan-90654, zuletzt abgerufen 26.08.2021

<https://docplayer.org/64347152-Positionspapier-somatische-gentherapie.html>, zuletzt abgerufen 26.08.2021

www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf, zuletzt abgerufen am 28.09.2021

<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

<https://www.aidshilfe.de/hiv-statistik-deutschland-weltweit>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN_ zuletzt abgerufen 28.09.2021

Nguengang Wakap S et al. European Journal of Human Genetics 2019. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>

<https://www.se-atlas.de/map/zse>; zuletzt abgerufen 28.09.2021

<http://www.orpha.net/national/DE-DE/index/zentren-f%C3%BCr-se-zse/>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

<https://www.kma-online.de/aktuelles/medizin/detail/seltenen-erkrankungen-auf-der-spur-a-45517>, zuletzt abgerufen 28.09.2021

1 Merline G et al. N Engl J Med 349 (6): 583-596; 2 Donnelly JP, Hanna M, Cleve Clin J Med 2017, 84: 12-26

1 Maurer MS et al., Circulation 2017, 135: 1357-1377

Hund E et al. Akt Neurol 2018; 45: 605–616

Brunjes DL et al. J Card Fail 2016; 22: 996–1003

Hund E. Neurology 2001; 56: 431–435



Transparenzinformation

Diese Fortbildung bzw. CME erhielt für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten eine finanzielle Förderung von Pfizer Pharma GmbH in Höhe von 8.000 Euro.