



Seltene Erkrankungen

Häufig ohne Diagnose

Oftmals werden Seltene Erkrankungen lange Zeit nicht erkannt. Zentren sollten die Situation für Betroffene verbessern. Doch weiterhin sind Diagnosefindung und Therapie nicht leicht.

Text | Dr. med. Mirjam Martin

Heiß wie Feuer und schmerzhaft wie 1 000 Nadelstiche: So beschreibt Conny Landgraf seine wiederkehrenden Beschwerden. Seit mehr als 30 Jahren lebt der heute 38-Jährige mit chronischen Schmerzen. Hinzu kommen Schmerzattacken, die in der Regel eine bis vier Stunden anhalten und insbesondere bei Anstrengungen oder Wetterumschwüngen stattfinden. Dabei handelt es sich um Fabry-Krisen. Morbus Fabry ist eine seltene lysosomale Erbkrankheit durch einen Mangel am Enzym α -Galactosidase A. Dadurch akkumulieren Glykosphingolipide in verschiedenen Körperregionen und können zu Organschäden an Niere, Herz und Hirn führend (Kasten).

Bei Landgraf wurde die Diagnose Morbus Fabry in seinem 15. Lebensjahr gestellt. Erste Symptome hatte er allerdings bereits mit neun Jahren. „Meine Mutter ist mit mir von Kinderarzt zu Kinderarzt gegangen. Manchmal haben die Ärzte mich als Si-

mulant dargestellt oder gesagt, ich hätte Wachstumsschmerzen, weil es sehr schwierig ist, die Schmerzen einer Erkrankung zuzuordnen“, berichtet Landgraf über die Jahre der Ungewissheit. Mit einer Wartezeit von sechs Jahren von Symptombeginn zur Diagnose liegt Landgraf nur knapp über dem Durchschnitt: Bei Menschen mit Seltenen Erkrankungen dauert es im Schnitt fünf Jahre, bis die Erkrankung nach Symptombeginn diagnostiziert wird (1).

Diagnosezeit verkürzen

Die Situation zu verbessern, ist Ziel des Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Das Bündnis hat sich 2010 gegründet und drei Jahre später einen Aktionsplan veröffentlicht. Dieser beinhaltet unter anderem die Bildung von Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE). Mittlerweile gibt es dem se-atlas.de zufolge 36 solche ZSEs an den Universitätskliniken. Diese sind

nach einem Stufenmodell aufgebaut: Typ-A-Zentren sind ambulante und stationäre Anlaufstellen für Menschen mit unklarer Diagnose, Typ-B-Zentren sind für die Versorgung von bestimmten Krankheiten zuständig und ebenfalls sowohl ambulant als auch stationär tätig. Typ-C-Zentren sollen die ambulante interprofessionelle Versorgung einer bestimmten Krankheit sicherstellen.

Zwar habe sich die Qualität der Diagnostik in den vergangenen zehn Jahren verbessert, dennoch beklagen Akteurinnen und Akteure weiterhin lange Zeiträume bis zur Diagnosestellung (2). Von „langen Odysseen der Betroffenen durch das Gesundheitssystem“ oder davon, „dass Patientinnen und Patienten mit unklarer Symptomatik mitunter nicht ernst genommen würden“, ist in einem 2023 veröffentlichten Gutachten des Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung die Rede. Allerdings scheinen die ZSE den diag-

nostischen Prozess insgesamt verkürzt zu haben: So dauert der Prozess bei Patientinnen und Patienten ohne gesicherte Diagnose nach Anbindung an ein ZSE nur ein halbes Jahr (3). Es nimmt jedoch bereits viel Zeit in Anspruch, bis sich Menschen mit dem Verdacht auf eine Seltene Erkrankung überhaupt an ein Zentrum wenden oder dorthin überwiesen werden.

Zudem kann es auch sechs bis zwölf Monate dauern, bis Menschen mit dem Verdacht auf eine Seltene Erkrankung einen Termin in einem Zentrum bekommen, weiß Prof. Dr. med. Jörg Dötsch, Sprecher des ZSE der Uniklinik Köln. Auch verschiedene ZSEs erklären auf Nachfrage des *Deutschen Ärzteblatts*, dass die Wartezeit bis zu einem Termin mehrere Monate betragen kann.

Die Sprecherin eines ZSEs drückte zudem die Sorge aus, dass sich bei Angabe einer kurzen Wartezeit möglicherweise zu viele Patientinnen und Patienten bei dem jeweiligen Zentrum melden könnten. Und tatsächlich geben auch einige Betroffene in einer Befragung an, dass die gestiegene Aufmerksamkeit für die ZSE zu einer höheren Nachfrage führe, jedoch auf unveränderte Personalressourcen treffe. Das habe die Wartezeiten weiter verlängert, heißt es im Gutachten des Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung (2). Allerdings kritisiert das Gutachten gleichzeitig, dass die vorhandenen Einrichtungen bisher noch zu wenig bekannt seien und die Vernetzung zwischen Primärversorgern und Zentren verbessert werden müsse.

Symptomursache oft psychisch

Dötsch und sein Team in Köln sehen im übergeordneten A-Zentrum pro Woche etwa zehn bis zwölf Patientinnen und Patienten mit dem Verdacht auf eine Seltene Erkrankung. Dies seien aber nicht alle, die am ZSE angebunden seien: „Viele Seltene Erkrankungen werden schon in der Kindheit diagnostiziert, meist melden sich diese Patientinnen und Patienten direkt in der Kinderklinik“, sagt Dötsch, der die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Köln leitet.

Verbesserungsbedarf für die Zentrenarbeit sieht Dötsch in der Anbindung von Patientinnen und Patienten, bei denen keine Diagnose gestellt werden kann. „Wir wissen, dass viele Menschen, die eine lange Leidensgeschichte hinter sich haben, nicht immer eine Seltene Erkrankung haben.“ So könnten diese beispielsweise eine gar nicht so seltene, aber dafür schwer zu diagnostizierende Erkrankung haben. Zusätzlich hätten viele Patientinnen und Patienten keine organische Erkrankung: „Bis zu 50 Prozent der Men-

„Wir wissen, dass viele Menschen, die eine lange Leidensgeschichte hinter sich haben, nicht immer eine Seltene Erkrankung haben.“

Jörg Dötsch, Centrum für Seltene Erkrankungen Köln

schen, die sich an die Zentren für Seltene Erkrankungen wenden, haben keine seltene, sondern eine psychische oder psychosomatische Erkrankung, die einen hohen Leidensdruck auslöst.“ Bislang sei nicht ausreichend geregelt, wie es mit den Patientinnen und Patienten weitergehe, wenn im ZSE keine Diagnose gestellt werden könne. Und das ist nicht selten der Fall. In einer Untersuchung mit mehr als 5 600 Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren konnte nur unter einem Drittel der Fälle eine definitive Diagnose gestellt werden (4). Helfen könnte bei dieser Problematik die Einbeziehung psychiatrischer oder psychosomatischer Expertise. Das legt eine Studie der Universitätsklinik Würzburg mit mehr als 1 300 Teilnehmenden nahe: Wurde ein Facharzt für Psychiatrie oder Psychosomatik in die Diagnosefindung einbezogen, hatten 42 Prozent der Patientinnen und Patienten nach zwölf Monaten eine Diagnose, die ihre Symptomatik erklärt hat (5). Bei reiner somatischer Expertise waren es weniger als 20 Prozent. Grund für die Differenz waren in der Studie vor allem häufigere Diagnosen an somatischen, nicht seltenen sowie mentalen Krankheiten. Zusätzlich steigerte sich durch die Einbeziehung von psychiatrischer Expertise die Patientenzufriedenheit.

Eine solche Zusammenarbeit ist unter anderem im aktuell an fünf ZSEs anlaufenden Projekt B(e)Namse vorgesehen. In den Fallkonferenzen für Kinder mit Seltenen Erkrankungen sollen zukünftig Expertinnen und Experten aus Medizin, Psychologie und dem Case Management zusammenarbeiten. Zusätzlich soll die Telemedizin sowie die Transition von der Kinder- zur Erwachsenenmedizin die Versorgungsqualität verbessern.

Hoffnung elektronische Patientenakte

Eine weitere Chance, die Zeit bis zur Diagnosestellung zu verkürzen, sieht Dr. rer. nat. Miriam Schlangen von NAMSE in der elektronischen Patientenakte (ePa). „Die Hoffnung ist, dass bei bestimmten Symptomkonstellationen ein Hinweis in der elektronischen Patientenakte aufspringt, dass es sich um eine Seltene Erkrankung handeln könnte und

4

Millionen Betroffene
in Deutschland

8 000

verschiedene Seltene
Erkrankungen

5

Jahre von
Symptombeginn
bis Diagnose

den Hinweis gibt, den jeweiligen Patienten an einem ZSE vorzustellen.“ Zusätzlich könnte die ePa als eine Art Notfallkarte dienen, auf der die Erkrankung inklusive möglicher Unverträglichkeiten verzeichnet ist, so Schlangen.

Forschungsmöglichkeiten und Anreize verbessert

Neben der Schwierigkeit der Diagnosefindung ist es auch nicht einfach, die Forschung für neue Therapiemöglichkeiten voranzutreiben. „Für die klinische Forschung an Medikamenten ist man auf das Interesse der Pharmaindustrien angewiesen. Die Forschung ist allerdings teuer und die Gewinnmarge ist naturgemäß erst mal gering“, erklärt Schlangen. Allerdings erhalten Forschungen an Seltenen Erkrankungen Vergünstigungen in der Arzneimittelentwicklung. Wird ein Medikament schließlich als Orphan medical product zugelassen, erhält es zum Beispiel für zunächst zehn Jahre eine Marktexklusivität.

Trotz bestehender Schwierigkeiten hat sich die Forschung in den vergangenen 20 Jahren enorm weiterentwickelt. „Die Möglichkeit, sich das ganze Genom anzugucken und dort Abweichungen finden zu können, ist ein

große Glück, dass noch nicht so viele Ablagerungen vorhanden waren und ich durch die Erkrankung bisher keinerlei Organschäden davongetragen habe“, berichtet Landgraf. Alle zwei Wochen bekommt er zu Hause eine Infusion mit der Enzyersatztherapie Agalsidase alfa (Replagal®). Nicht alle Personen mit einer Seltenen Erkrankung haben das Glück, schon früh in Forschungsvorhaben eingebunden zu werden.

Register können helfen, die Forschungslage zu verbessern. Ein Beispiel dafür ist das Krebsdispositionssyndrom-Register, mithilfe dessen Empfehlungen für Früherkennungsmaßnahmen getroffen werden und je nach Risiko intensiviert oder gelockert werden können. Zusätzlich könnte die im vergangenen Jahr eingeführte Kodierungsmöglichkeit helfen, die Forschung und Auffindbarkeit einer Seltenen Erkrankung zu verbessern. „Bis jetzt konnten Seltene Erkrankungen nicht passgenau abgebildet werden, das ist natürlich auch schlecht für die Forschung“, so Schlangen von NAMSE. Seit verganginem Jahr ist die Codierung mittels sogenannter ALPHA-ID-SE im stationären Bereich verpflichtend. „Das ist ein großer Erfolg“, so Namsen. „Der zweite Schritt soll sein, die verpflichtende Kodierung auch in die ambulante Versorgung zu bringen.“

Hilfsmittelbedarf groß

Neben dem Forschungsbereich sieht Schlangen wichtigen Bedarf, die Versorgung mit Hilfsmitteln sowie die Teilhabe, Rehabilitation und die psychotherapeutische Betreuung zu verbessern. „Die Anerkennung eines Pflege- oder Behindertengrades ist oftmals sehr schwierig.“ Teilweise bräuchten Kinder, die eine SE haben, eine 24-Stunden-Pflege, allerdings gebe es kaum Pflegedienste, die auf Kinder spezialisiert seien. „Nicht selten hören beide Eltern auf zu arbeiten, um ihre kranken Kinder zu pflegen“, berichtet Schlangen.

Landgraf hat das Glück, trotz seiner Erkrankung selbstständig zu sein und seine Arbeit als technischer Zeichner ausüben zu können. „Ich habe einen sehr sozialen Arbeitgeber und sehr hilfsbereite Kollegen“, so Landgraf. Teilweise kommt es vor, dass Landgraf aufgrund seiner Schmerzen nach Hause gehen muss. Denn trotz der frühzeitigen und nun mehr als 20 Jahren andauernden Therapie nehmen diese zu. „Ich kann mittlerweile eher sagen, was mir wehtut als was mir nicht mehr wehtut.“ Kopf und Rücken seien bislang von Schmerzen verschont geblieben. Neben Muskel-, Knochen-, und Gelenkschmerzen berichtet Landgraf von Tinnitus, Konzentrationsschwierigkeiten und Erschöpfungssymptomen. ■

Morbus Fabry

- Definition: Lysosomale Speicherkrankheit aufgrund eines Mangels am Enzym α -Galaktosidase A
- Frühe Symptome:
 - Schmerzen an Händen und Füßen
 - Hypohidrose => Leistungsminderung
 - Gastrointestinale Symptome
 - Angiokeratome
- Im Verlauf
 - Organschäden: insbesondere Nierenbeteiligung mit Podozyturie und Proteinurie, aber auch kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Symptome
- Diagnose:
 - Bestimmung der α -GAL-Aktivität
 - Genetische Testung
- Therapie:
 - Intravenös: Agalsidase alfa (Replagal®), Agalsidase beta (Fabrazyme®), Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)
 - Oral: Migalastat (Galafold®)
- Ätiologie: X-chromosomale Vererbung, daher bei Frauen oft mildere Symptome
- Inzidenz 1:40 000 (männlich); 1:20 000 (weiblich)

großer Durchbruch in der Diagnostik für Seltene Erkrankungen gewesen“, sagt Schlangen. Die nationale Strategie für Genommedizin genomDe hat das Ziel, die Genomsequenzierung in die Regelversorgung zu überführen. Dafür soll im April dieses Jahres ein Modellvorhaben starten (siehe nachfolgender Artikel).

Als Landgraf die Diagnose Morbus Fabry 2001 erhielt, gab es diese Möglichkeiten noch nicht. Allerdings hatte auch er bereits früh in seiner Erkrankung die Gelegenheit, an einer klinischen Studie teilzunehmen. „Ich war einer der ersten Jugendlichen auf der Welt, der diese Enzyersatztherapie erhalten hat. Daher hatte ich das



Literatur
<http://daebl.de/ZA48>

Zusatzmaterial Heft 4/2024, zu:

Seltene Erkrankung

Häufig ohne Diagnose

Oftmals werden Seltene Erkrankungen lange Zeit nicht erkannt. Zentren sollten die Situation für Betroffene verbessern. Doch weiterhin ist die Diagnosefindung und auch die Therapie nicht leicht.

Text | Dr. med. Mirjam Martin

Literatur

1. Schlangen M, Katharina H: Seltene Erkrankungen in Deutschland – Entwicklungen in der Versorgungssituation. *Journal of Health Monitoring* 2023; 8(4)
2. Aichinger H, Brkic N, Schneider D et al.: Die gesundheitliche Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen in Deutschland. Ein Gutachten des Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung ISI durchgeführt im Auftrag des Bundesministerium für Gesundheit 2023
3. Glauch M, Bäumer T, Hoffmann G, et al.: Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen durch Umsetzung von im nationalen Aktionsplan (NAMSE) konsentierten Maßnahmen.
4. Rillig F, Grüters A, Schramm C, et al.: Interdisziplinäre Diagnostik bei seltenen Erkrankungen. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 469–75; DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0219
5. [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00437-6/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00437-6/fulltext#%20)