

Seltene Erkrankungen – Vorgehensweise bei Verdachtsfällen



Mitteldeutsches Kompetenznetz Seltene Erkrankungen
Katharina Schubert



Was ist selten?

- nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen sind betroffen
- mehr als 8.000 Erkrankungen
- 4 Millionen Menschen in Deutschland
- 100.000 Menschen in Sachsen-Anhalt



Was ist selten? – Herausforderungen der Erfassung

Erbliche Gendefekte

Kodierung ?!

ICD-10-GM

ORHAcode

Alpha-ID

Autoimmunkrankheiten

viele Arten von Krebs

Infektionskrankheiten

Herz-Kreislauf-Krankheiten

Komplikationen

Vergiftung

Es ist keine seltene Erkrankung der Patientin bekannt, oder diese wurde mit (SE) gekennzeichnet.



EMPFEHLUNG DES RATES
vom 8. Juni 2009
für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten
(2009/C 151/02)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 152 Absatz 4 Unterabsatz 2,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments⁽¹⁾,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses⁽²⁾,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Seltene Krankheiten sind insofern als Gesundheitsbedrohung für die Bürger der EU einzustufen, als es sich um

- (4) Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden⁽³⁾ gilt ein Medikament als „Arzneimittel für seltene Leiden“, wenn es für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als 5 von 10 000 Personen betroffen sind.

- (5) Heute gibt es schätzungsweise 5 000 bis 8 000 verschiedene seltene Krankheiten, an denen 6–8 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens erkranken. Dies bedeutet mit anderen Worten, dass trotz der geringen Prävalenz, die jede dieser Krankheiten für sich genommen aufweist, insgesamt 27 bis 36 Millionen Menschen in der Europäischen Union von seltenen Krankheiten betroffen sind. Die meisten von ihnen leiden an noch seltener auftretenden Krankheiten, die höchstens einen von

VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN
PARLAMENTS UND DES RATES

vom 16. Dezember 1999
über Arzneimittel für seltene Leiden

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN
UNION —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 95,

auf Vorschlag der Kommission⁽¹⁾,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses⁽²⁾,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags⁽³⁾,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Bestimmte Leiden treten so selten auf, daß die Kosten für die Entwicklung und das Inverkehrbringen eines Arzneimittels für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des Leidens durch den zu erwartenden Umsatz des Mittels nicht gedeckt werden würden. Die pharmazeutische Industrie wäre deshalb nicht bereit, das Arzneimittel unter normalen Marktbedingungen zu entwickeln. Diese

PUBLIC LAW 97-414—JAN. 4, 1983

96 STAT. 2049

Public Law 97-414
97th Congress

An Act

To amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes.

Be it enacted by the Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress assembled,

SHORT TITLE; FINDINGS

SECTION 1. (a) This Act may be cited as the “Orphan Drug Act”.
(b) The Congress finds that—

(1) there are many diseases and conditions, such as Huntington’s disease, myoclonus, ALS (Lou Gehrig’s disease), Tourette syndrome, and muscular dystrophy which affect such small numbers of individuals residing in the United States that the diseases and conditions are considered rare in the United States;

(2) adequate drugs for many of such diseases and conditions have not been developed;

(3) drugs for these diseases and conditions are commonly referred to as “orphan drugs”;

(4) because so few individuals are affected by any one rare disease or condition, a pharmaceutical company which develops an orphan drug may reasonably expect the drug to generate relatively small sales in comparison to the cost of development

Jan. 4, 1983
[H.R. 5238]

Orphan Drug
Act.

21 USC 301 note.
21 USC 360aa
note.

Diagnose, Verhütung oder Therapie benötigt wird. Eine Prävalenz von nicht mehr als fünf von zehntausend Personen wird allgemein als geeigneter Schwellenwert angesehen. Ein Arzneimittel für ein lebensbedrohendes, ein zu schwerer Invalidität führendes oder ein schweres und chronisches Leiden sollte auch dann für Anreize in Frage kommen, wenn die Prävalenz bei über fünf von Zehntausend liegt.

Seltene Erkrankungen –
Vorgehensweise bei Verdachtsfälle



[Quelle: Prüfungen - www.impp.de](http://www.impp.de)

- 30.000 Erkrankungen sind bekannt
- Ca. 7000 Seltene Erkrankungen
 - Jede vierte Erkrankung gilt als selten!

**Expertise muss
gebündelt werden!**

Entwicklung der Zentren für Seltene Erkrankungen

- 2009 Rat der europäischen Union – Empfehlung für Maßnahmen im Bereich seltener Krankheiten
- 2010 Gründung Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE)
 - Verschiedene Akteure u.a. Bundesministerium für Gesundheit, Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.)



Seltene Erkrankungen –
Vorgehensweise bei Verdachtsfälle

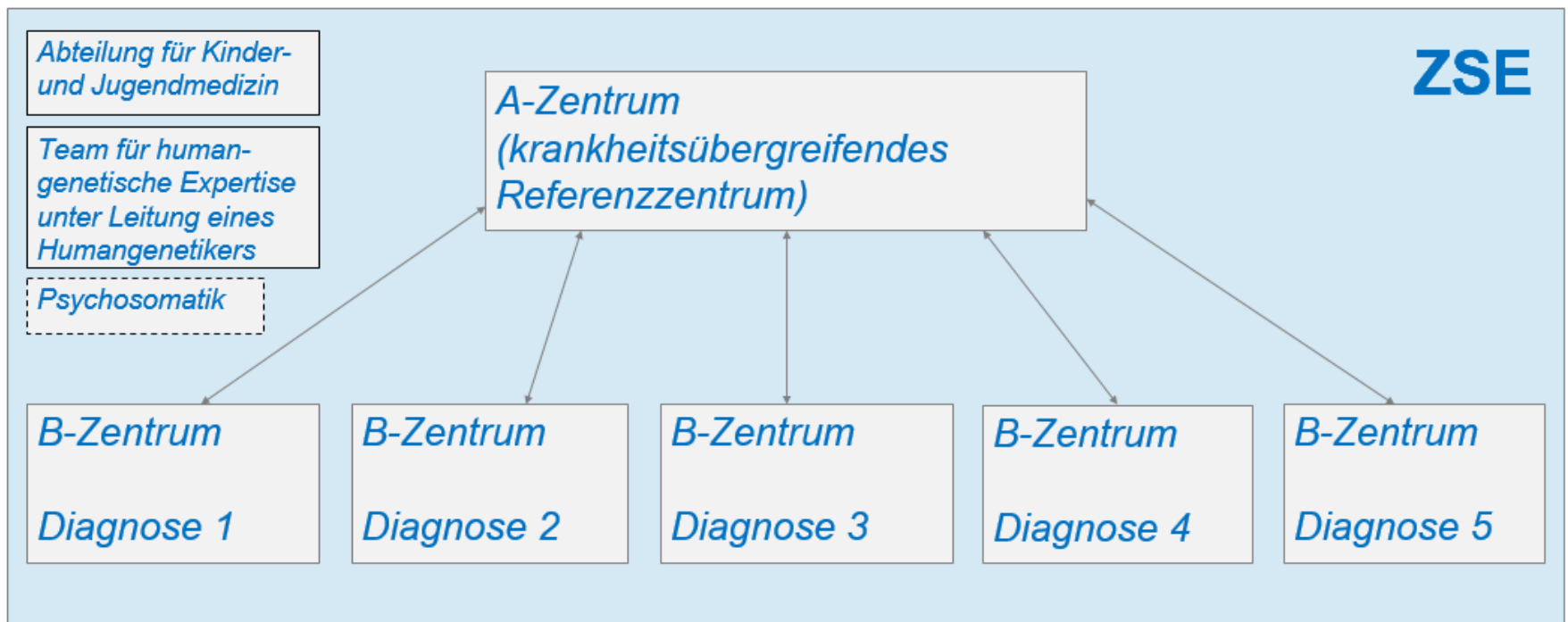
Entwicklung der Zentren für Seltene Erkrankungen

Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen (SE) in Deutschland				
Allgemeine Versorgungssituation • Aufmerksamkeit und Bedeutung der SE in Deutschland • Umfang und Qualität der Versorgung bei SE • Zugang zur Versorgung • Vergütungssituation	Informations- und Erfahrungsaustausch • Informationsmöglichkeiten über SE • Möglichkeiten des Erfahrungsaustausches	Diagnose und Therapie • Beschleunigung der Diagnosestellung • Therapieleitlinien und Patientenpfade	Spezialisierte Versorgungsformen • Derzeitige Versorgungsformen • Errichtung von Referenzzentren • Netzwerke für SE • Gemeinsame Versorgung (Shared Care)	Forschung • Epidemiologische Forschung und Einrichtung von Registern • Orphan Drugs und Off-Label-Use • Forschungsförderung bei SE
Handlungsfelder				
Nationaler Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen				
Patientenorientierung • Forschung • Begutachtung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen • Förderung und Qualifizierung der Selbsthilfe • Europäische Vernetzung	Informationsmanagement • Gute Patienteninformation für SE • Gemeinsame Botschaften zum Thema SE • Zentrales Informationsportal • Ärztliche und zahnärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung • Öffentlichkeitsarbeit • Telemedizin	Diagnose • Erstkontakt bei Primärversorgern • Software-Technologien zur Diagnosefindung • Innovative Sequenziertechnologie zur molekularen Diagnostik • Leitlinien	Register • Web-Portal von Registern für SE in Deutschland • Steuerungsgruppe von Registerbetreibern zum Austausch über „Register für SE“ • Softwareentwicklung einer Modelldatenbankstruktur als Hilfestellung für den Aufbau und das Führen eines krankheitsspezifischen Registers für SE • Register für „Patienten mit unklarer Diagnose“ • Projekt „nicht-krankheitsspezifisches Register“	Forschung • Ursachenforschung und Genomanalyse • Pathophysiologie und Krankheitsmechanismen • Entwicklung von diagnostischen Testverfahren • Wissenschaftsinitiierte prospektive, kontrollierte klinische Studien • Versorgungsforschung • Ethische, rechtliche und soziale Aspekte • Kooperation von Akademie und Industrie • Zusammenarbeit mit internationalen Partnern • Einrichtung von Zentren für SE und Definition von Merkmalen, eine Klassifizierung
Versorgung, Zentren, Netzwerke • Zentrenmodell für SE • Orphan Drugs, Off-Label-Use und Evidenzgenerierung		Implementierung und Weiterentwicklung		



Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschuss

A-Zentren: Koordinierende Aufgaben, Lotsenfunktion,
Diagnosefindung – KEINE BEHANDLUNG



B-Zentren: Diagnostik, Behandlung, klinische Studien, Register,
Standort übergreifende Zusammenarbeit





Deutsche Referenznetzwerke

Europäische Referenznetzwerke



Fall 1 – 86 Jahre, weiblich

Konsultationsgrund:

- Seit 3 Jahren Füße dauerhaft hochrot und überwärmt
- Linderung durch Kühlen

Bekannte Diagnosen:

- Arterielle Hypertonie
- Z.n. Nebennierenadenom
- Z.n. Cholezystektomie
- Z.n. gynäkologischer Total-OP bei Myomen und Ovarialzysten

Relevante Vorbefunde:

Biopsie Fuss	Akanthose mit Hyperkeratose, keine Pilze, kein HPV
MRT LWS	Moderate Spondylose, Spondylosteochondrose, subligamentäre Protrusion L2/L3, moderate Einengung Neuroforamen ohne Wurzelkompression
EMG/ENG/NLG	Normalbefund für EMG + Sensibilität untere Ex., kein Anhalt für PNP und Demyelinisierung, keine C-Faser-Neuropathie
Rheumatologie	Ausschluss entz./rheumat. Erkrankung



Differentialdiagnose:

- Small-Fiber-Neuropathie bei Erythromyalgie

→ Genetische Diagnostik:

- Heterozygotie für die Sequenzvariante c.88T>C,p. (Cys30Arg) im TTR Gen
- Transthyretin-Amyloidose
--> Amyloidose- Sprechstunde Charité



10 Jahre MKSE

2014	MKSE Gründungsveranstaltung
2015	Vertrag mit UMH AOK Sachsen-Anhalt: Finanzierung Lotse Telemedizinakte (Chili)
2017	Metab-, Endo-, BOND-ERN
2018	Innovationsfond ZSE-DUO
2019	Aufnahme in den Landeskrankenhausplan
2020	Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschuss



10 Jahre MKSE



Prof. Mohnike
Prof. Zenker
Karola Zenker
Alexandra Sroka

KONTAKT

MKSE, Haus 10
Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel.: [+49-391-67-24024](tel:+49-391-67-24024)
Fax: [+49-391-67-290038](tel:+49-391-67-290038)



- Ansprechpartner für Patienten und Ärzten
 - Vermittlung bei bekannter Diagnose
 - Fallbearbeitung bei unerkannter Erkrankung
- Kontaktaufnahme
 - Telefonisch zu Sprechzeiten
 - Fax, Mail, Post
 - Online – Telemedizinakte

 CHILI® Neuer Patient

Gast Benutzer (initialer Eintrag) 

Patient

Gast Benutzer (initialer Eintrag)

Erstellungsdatum

-

Schweigepflichtsentbindung

Bevor Sie mit der Eingabe Ihrer Daten beginnen können, ist es notwendig, dass Sie der Schweigepflichtsentbindung zustimmen. Ich bestätige, dass ich als Sorgeberechtigter befugt bin, die folgenden Angaben an die Mitarbeiter des Mitteldeutschen Kompetenznetzes Seltene Erkrankungen (MKSE) mitzuteilen. Ich bin weiterhin damit einverstanden, dass alle relevanten medizinischen Informationen an die in die Behandlung einbezogenen Ärzte des Mitteldeutschen Kompetenznetzes Seltene Erkrankungen mitgeteilt werden. Die Schweigepflichtsentbindung kann ich jederzeit widerrufen; sie erlischt spätestens mit dem Abschluss der Behandlung im Mitteldeutschen Kompetenznetz Seltene Erkrankungen

Einverstanden *

☐

→ Kontaktdaten des Betroffenen

Name des Betroffenen *

Vorname des Betroffenen *

Geschlecht *

Geburtsdatum *

Straße und Hausnummer *

Postleitzahl *

Wohnort *

Seltene Erkrankungen –
Vorgehensweise bei Verdachtsfälle

MKSE

1. Krankenberichte, Ergebnisse und Befunde

Ihre bisherigen vollständigen Krankenberichte sowie Ergebnisse und Befunde aus vorherigen Untersuchungen

2. Überweisungsschein

Einen Überweisungsschein von Ihrem Hausarzt (bzw. Ihrem betreuenden Facharzt oder dem Arzt Ihres Vertrauens) ans MKSE

3. Arzt-Anmeldebogen

Den Arzt-Anmeldebogen bitte von Ihrem Hausarzt (oder betreuenden Facharzt) ausfüllen und unterzeichnen lassen.

Dieser Anmeldebogen ist auch von Ihnen selbst zu unterzeichnen.

► Arzt-Anmeldebogen

4. MKSE-Patienten-Fragebogen

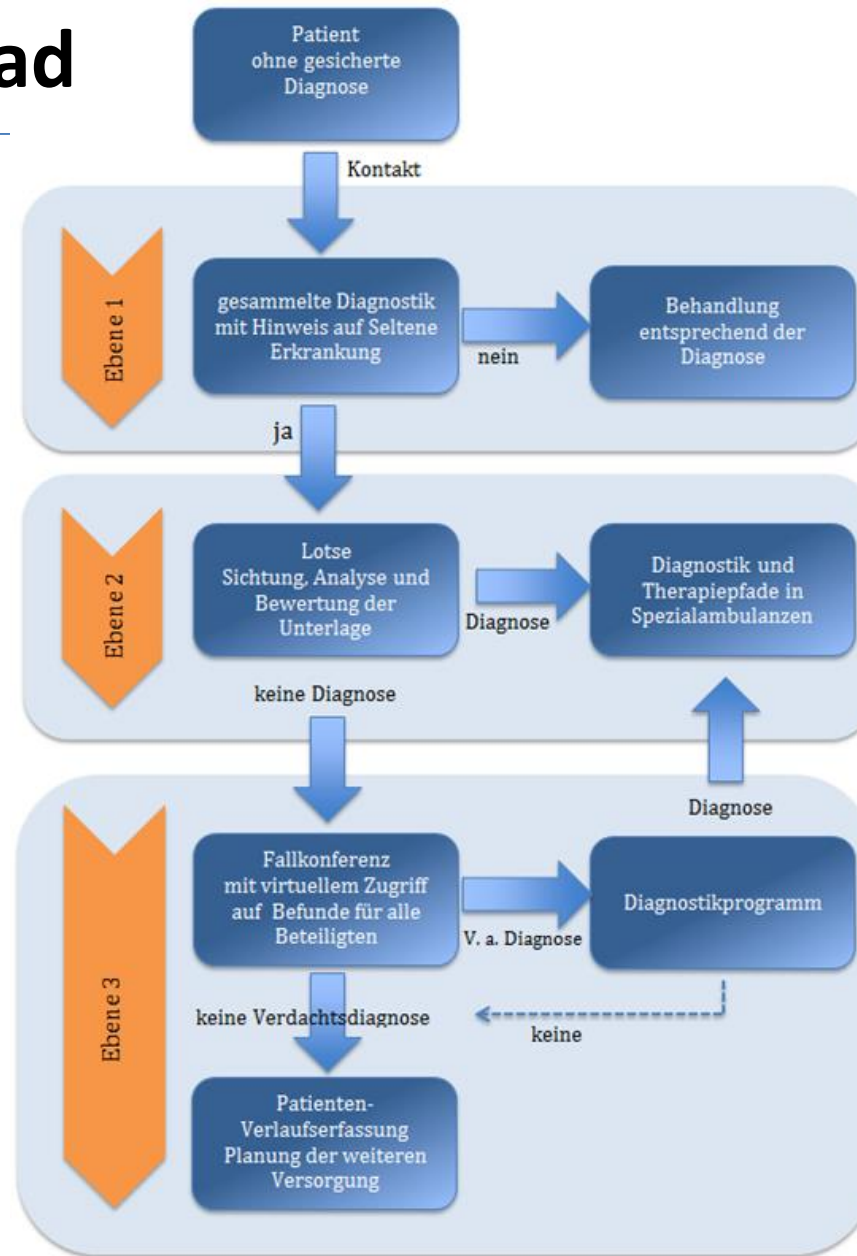
Den Patienten-Fragebogen bitte vollständig ausfüllen und unterzeichnen.

Die Übermittlung Ihrer personenbezogenen Daten ist auch digital in unserer elektronischen Patientenakte möglich.

- Übermittlung online über die elektronische Patientenakte
- Fragebogen als PDF zum Download



Betreuungspfad



Seltene Erkrankungen –
Vorgehensweise bei Verdachtsfälle



Schwerpunkte am Standort Magdeburg

- Genetisch bedingte Störungen der körperlichen und geistigen Entwicklung (Rasopathien)
 - Wachstumsstörungen (Achondroplasie)
 - Seltene angeborene Stoffwechselstörungen
 - Congenitaler Hyperinsulinismus
 - Kinder-Glaukomzentrum
-
- ERN BOND, ERN ENDO, META ERN, ERN ITHACA, ERN LIVER
 - Center of Excellence für CHI



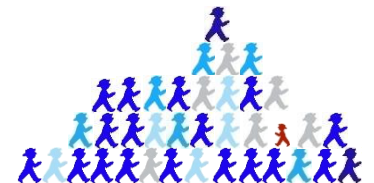
Fall 2 – 52 Jahre, Männlich

Konsultationsgrund:

- rezidivierende Phasen mit verwaschener Sprache, Gangstörung und Fallneigung

Anamnese:

- Beginn im Kindes-/Jugendalter mit ca. 10 Jahren; in den letzten 2 Jahren progredient; aktuell 2 Episoden/Woche über ca. 30 Minuten
 - plötzlich einsetzende Benommenheit,
 - Störungen beim Sprechen und verwaschene Sprache
 - Gang- und Griffunsicherheit
 - Müdigkeit/ Schweregefühl



Familienanamnese:

- **Sohn 18J:** teilweise ähnliche Symptome, erstmaliges Auftreten im Alter von 2 Jahren
- zunächst periodisches Erbrechen alle 4 bis 6 Wochen über 2-3 Tage
- Mit den Jahren Annäherung an väterliche Symptomatik



Relevantes aus den Befunden:

- HNO:
 - V.a. Parotisadenom links
 - Mittelohrdrüsenprozess
 - kein Nachweis eines zentralen oder peripher-vestibulären Schwindels
- Neurologie:
 - Diagnosen: V.a. Migräne mit Aura, V.a. Somatisierungsstörung, keine fokal neurologischen Defizite
 - cMRT: leichte bis mäßige Kleinhirnoberwurmatriophie



Diskussion:

V.a. (episodische) Ataxie

- Elektrophysiologie unauffällig
- Liquor unauffällig
- Antikörper unauffällig
- Molekulargenetik: VUS in CACNA1A
 - Episodische Ataxie Typ 2
 - < 1 : 10 000

→ Einstellung auf Acetazolamid



Die Zusammenarbeit lohnt sich

- Ergebnisse aus TRANSLATE NAMSE

- 5600 Patienten (3600 Erw., 2000 Kinder)
- Bei 29,7 % konnte eine eindeutige Diagnose gestellt werden

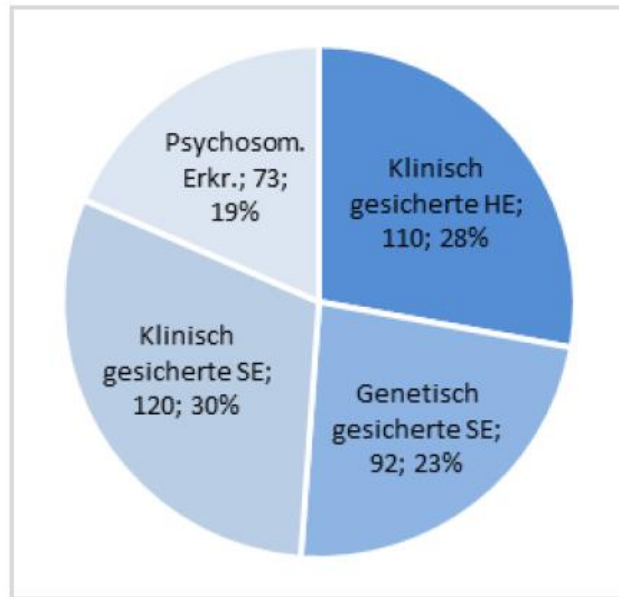


Abbildung 5: Diagnosegruppen Patient:innen ≥18 (n=395)

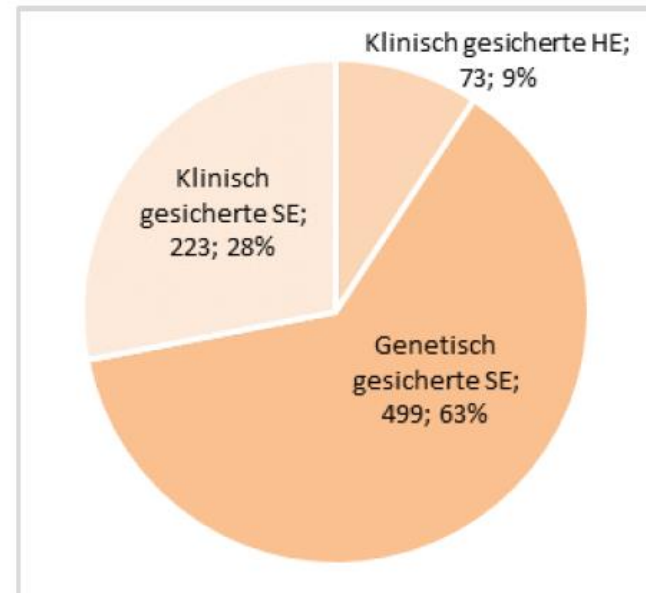


Abbildung 6: Diagnosegruppen Patient: innen 0-18 (n=795)

[Quelle: Ergebnisbericht gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF \(g-ba.de\)](#)



- Verkürzung des diagnostischen Prozesses auf 6 Monate (4 Jahre bei Kindern, 8 Jahre bei Erwachsenen)
- Verbesserung der Gesundheitskompetenz durch strukturierte Transition
- Hohe Patientenzufriedenheit
- Kosten dieser Versorgungsform waren pro Fall im Mittel geringer

Die (Zusammen-) Arbeit lohnt sich!



„Hürden“

- Ein-Standort-Lösung in den Zentrumsregelungen
- Anforderungskatalog A/B-Zentren
- Fehlende Finanzierung

-> standortübergreifende interdisziplinäre Zusammenarbeit braucht keine Kooperationsverträge



Fall 3 – 7 Jahre, weiblich

Konsultationsgrund:

Zunehmende Bewegungseinschränkungen in den großen Gelenken

Anamnese:

- Unauffällig SS und frühkindliche Entwicklung
- 3. LJ Gespräch mit der Kita, „Probleme mit der Motorik“
- 4. LJ Schneidersitz nicht mehr möglich



Weiblich, 7 Jahre

- Aktuell:
 - Symptomatik schwankend
 - Meidet bestimmte Bewegungen, fraglich Schmerzen
 - Alle großen Gelenke betroffen
 - Kein Hinweis für entzündliche Genese
- Größen- und Gewichtsentwicklung unauffällig



Weiblich, 7 Jahre

Relevantes aus den Befunden:

Physiotherapie: Hypotone Körperspannung, vermeidet Extension der Hüfte und Kniegelenke, keine normalen Bewegungsabläufe bei Bewegungsübergängen/ Gleichgewichtsstörungen, schnelles Abstützen beim Aufstehen/ kann nicht frei aufstehen, muss sich beim Sitzen schnell abstützen

Orthopädie: wesentliche Kontrakturen in Knie, Händen, Fingergelenken, Daumen und USG bds.



Diagnostik:

- 5. LJ: BB, BSG, CRP im Normbereich
- 6. LJ: Zuweisung Kinderendokrinologe
 - IGF1 , 51 im unteren NB
 - IGFBP-3 2500 ng/ml
 - NB Knochenstoffwechsel, ANA, Zöliakie, SD, Entzündungswerte, RF
 - Genetik veranlasst bei VD EDS vom arthrogryposen Typ
- + 10 Monate selbstständige Vorstellung bei uns



Weiblich, 7 Jahre

Diskussion:

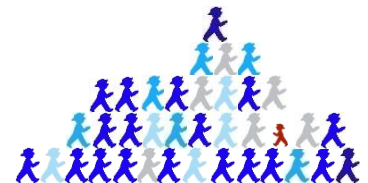
Stoffwechsel?

Muskulär?

Neurogen?

DD u.a. Fibrodysplasia ossificans progressiva ?

-> Neuropädiatrische Vorstellung mit Stoffwechselscreening,
Gelenksonographie



Weiblich, 7 Jahre

Ergänzende Diagnostik:

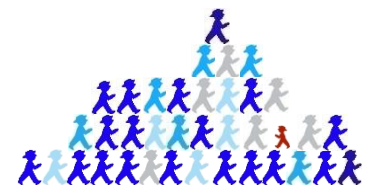
- Status: Bewegungseinschränkung in allen Gelenken, u.a. kein Faustschluss, Zeigefinger gesteift, Mundöffnung 4 cm; Gelenke teils verdickt und teils diskret überwärmt
- Gelenksonographie: mit Polyarthrititis vereinbarer Befund – im MRT Nachweis eines aktiv entzündlichen Geschehens in Händen und Füßen

juvenile idiopathische Arthritis – RF negative Polyarthrititis



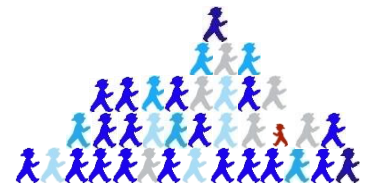
Unser Unterstützungsangebot

- Regelmäßige interdisziplinäre Fallkonferenzen
- Pädiatrische Fallkonferenzen
- Fallbezogene Fallkonferenzen
- Patientenvorstellung innerhalb der zentrumsübergreifenden Fallkonferenzen, DRN/ERN
- Vereinfachte genetische Diagnostik

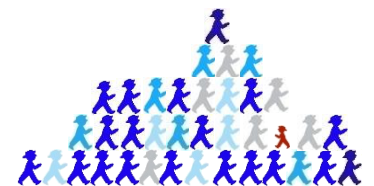


(Zukunfts-)Projekte

- FacetoGene, BonetoGene
- Datenerfassung/KI
- Selektivverträge / Genom.de Initiative
- Herausarbeitung der Bemühungen um die Selten Erkrankungen im Land sichtbar machen



→ Vorgehen bei Verdachtsfällen

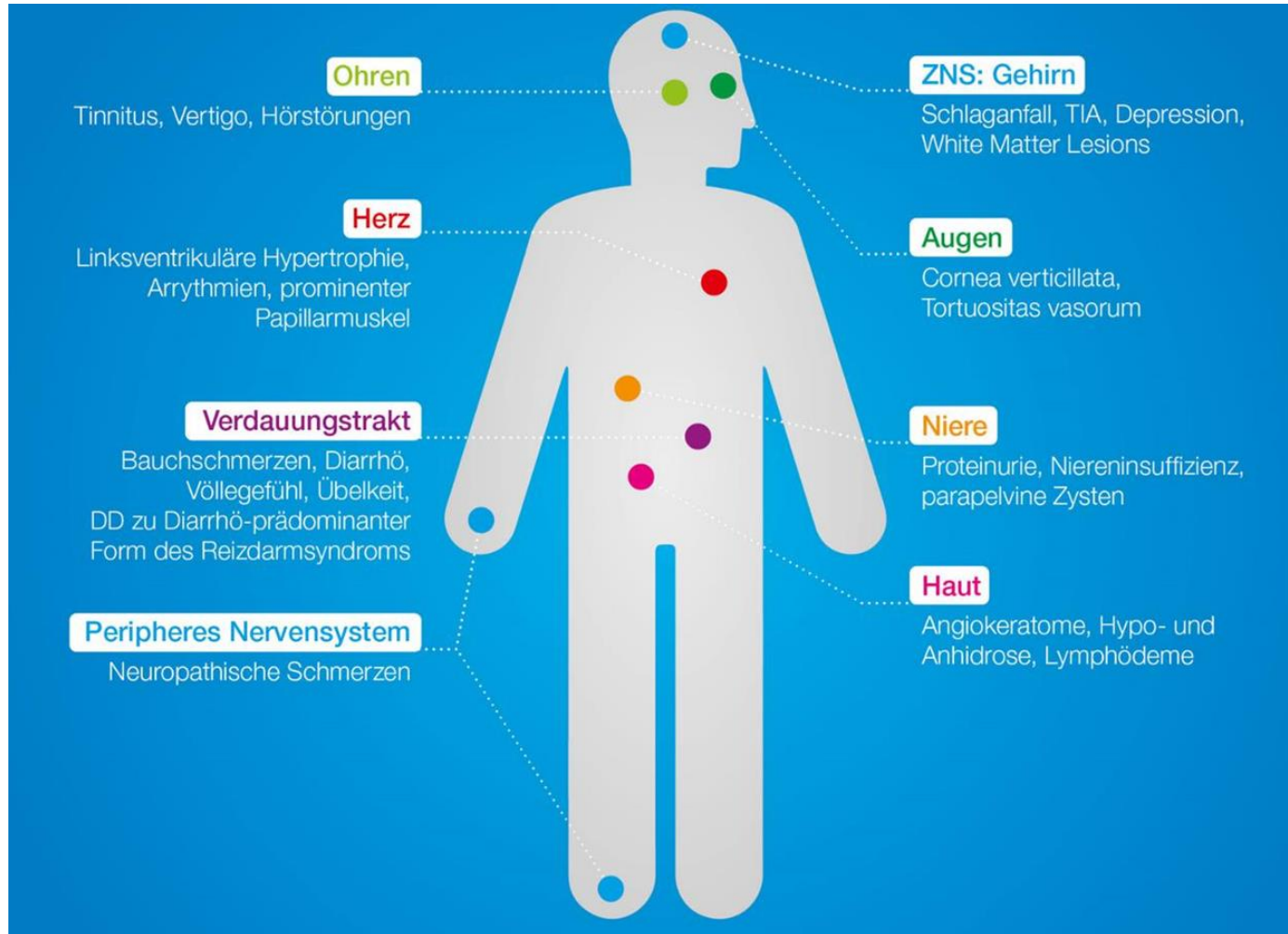


Wann an eine SE denken

- Familiäre Häufung
- Progredienter Verlauf
- Multiorgan-Erkrankung
- Altersuntypisches Auftreten
- CAVE: ausgedehnte Diagnostik, Ärztehopping, Psychosomatik
 - > Modelprojekt ZSE DUO
 - > Etablierung einer dauerhaften Psychologischen Unterstützung im MKSE

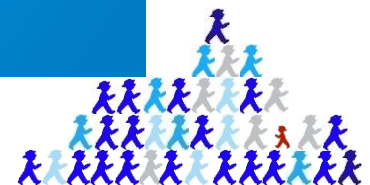


Beispiel Morbus Fabry



www.takeda.com

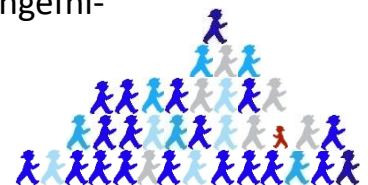
Seltene Erkrankungen –
Vorgehensweise bei Verdachtsfälle



Vorgehensweise – meine Top 3



<https://blume-pur.de/de/blumepur-shop/karten/1730-karte-das-bauchgefhl-verdammt-kluger-kopf>



Vorgehensweise – meine Top 3

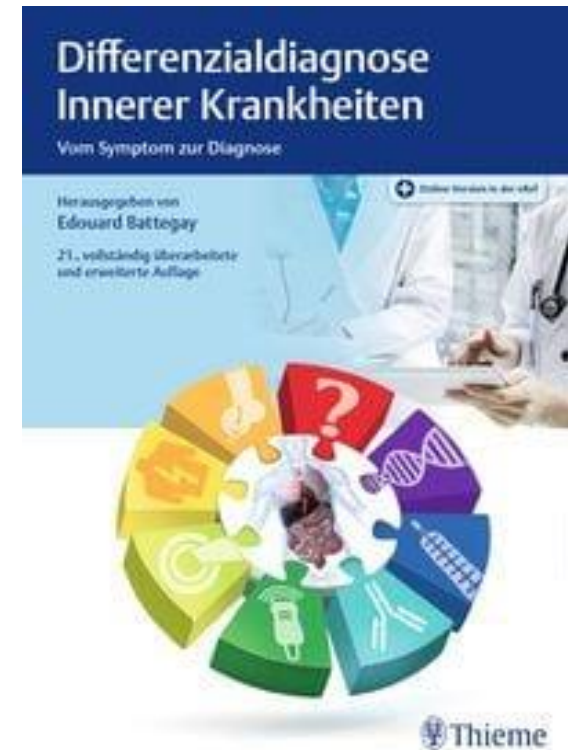


Think outside
the box.



Vorgehensweise – meine Top 3

- KI/Ada/Pubmed
- Leitlinien
- Interkollegialer Austausch



Wichtige Adressen

- www.se-atlas.de
- www.orpha.net
- www.achse-online.de

NAKSE

Gemeinsam Fortschritt erreichen

28. und 29. September 2023

Holiday Inn Berlin Airport Conference Centre
sowie online auf achse.live

#NAKSE

Seltene Erkrankungen –
Vorgehensweise bei Verdachtsfälle



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

www.mkse.ovgu.de

sesa@med.ovgu.de

0391/67 24024

