

eHealth bei seltenen Krankheiten – Märkte, Anbieter und neue Entwicklungen

Wolf G. Kroner

medgen press, München

Zusammenfassung

Seltene Krankheiten sind vernachlässigte Krankheiten. Dank wissenschaftlicher, wirtschaftlicher und politischer Initiativen sind sie zum lohnenden Betätigungsfeld geworden. Dabei zeigt sich, dass im Feld Forscher, medizinische Versorger, Ersteller, Biotech und Pharmafirmen, Politikagenturen und Patientenorganisationen ihre Projekte deshalb nicht effektiv durchführen können, weil sie zu wenig vernetzt sind. eHealth-Anbieter reagieren darauf und entwickeln den Bedarf fort. Der Beitrag beschreibt Ziele, Organisation, Nutzung und Geschäftsmodelle der weltweit führenden Internet Portale OMIM, GeneTests und Orphanet.

Schlüsselwörter

seltene Krankheiten, Arzneimittel für seltene Leiden, Pharmakogenomik, eHealth, Telemedizin, Industriepolitik, EU

Summary

Rare diseases are neglected ones. Due to scientific, commercial and political initiatives they are becoming an attractive domain of action. However in this field the stakeholders – research, healthcare, reimbursement, biotech and pharma, as well as policy agencies and patient organisations – lack sufficient interrelatedness in order to efficiently develop their projects. eHealth providers respond to this overarching need and develop demand further. The article describes objectives, organisation, uses and business models of the worldwide leading internet portals OMIM, GeneTests and Orphanet.

Keywords

rare diseases, orphan drug, pharmacogenomics, eHealth, telemedicine, industrial policy, European Union

„Seltene Krankheiten“ zwischen Fakt und strategischem Konstrukt

Ob eine Krankheit als „selten“ oder als „häufig“ eingestuft wird, hängt vom Standort der Zuschreibung und dem praktischen Kontext ihrer Verwendung (Aymé 2000: 25ff) ab. Viele genetischen Krankheiten sind für Humangenetiker häufig, für andere Ärzte oder Naturwissenschaftler selten. Relativ zur Region ihres Auftretens sind Tropenkrankheiten in Europa selten. Aus häufigen Krankheiten können seltene werden, wie die weltweiten Impfprogramme demonstrieren. Biologische Kriegsführung oder natürliche Resistenzentwicklung von Viren führen dazu, dass aus seltenen (wieder) häufige Krankheiten werden können. Versteht man unter „genetischen“ Krankheiten solche, die wie monogene Erkrankungen ausschliesslich oder überwiegend genetisch verursacht sind, dann sind sie bezogen auf alle kranken Personen in einer Bevölkerung selten. Umgekehrt gibt es Regionen, in denen diese Krankheiten häufig sind verglichen mit ihrer Seltenheit in anderen Regionen.

Ein bislang wenig thematisierter Aspekt im Diskurs über seltene Krankheiten ist der strategische Einsatz der Häufigkeitsbestimmungen in Zuschreibungen, Kriterien und Zahlen. Seltene Krankheiten sind häufig, sagen z. B. die Verbände forschender Arzneimittelhersteller, weil in der Summe im einzelnen Gesundheitssystem Tausende und in Europa Millionen Menschen (z. B. 25 Mio.) davon betroffen sind. Im Zuge der Popularisierung der Humangenomforschung hat es sich ein-

gebürgert, jede Krankheit als „genetisch bedingt“ zu verstehen (kritisch: Atlan 1999; Wolf 1995). Wenn es darum geht, auf klinische Studien für pädiatrische Indikationen oder die fehlende Versorgung von Patienten mit Diagnostika bzw. Therapeutika aufmerksam zu machen, setzt man typischerweise „seltene“ Krankheiten gleich mit maladies „orhélines“ oder „orphan“ diseases. Die Mehrdeutigkeit ist gewollt, denn unter „verwaiste“ Krankheiten – Médecins sans Frontières sprechen von „vernachlässigten“ Krankheiten – fallen Tropenkrankheiten ebenso wie pädiatrische Indikationen für häufige Infektionskrankheiten.

Der politische Gebrauch der Häufigkeitszuschreibungen ist nicht auf öffentliche Auseinandersetzungen beschränkt. Er hat Einzug gefunden in fachliche Leitlinien und verbindliche Regelwerke, die bereits eine Vielzahl von Aktivitäten in der akademischen Forschung, der industriellen Entwicklung und medizinischen Forschung steuern. Selten wird hinterfragt, warum für die europäische Arzneimittelbehörde EMEA dieselbe Krankheit mit 5:10.000 „mehr“ selten ist, als für die FDA, für die eine Krankheit selten ist, wenn davon weniger als 200.000 US-Bürger (7,5:10.000) betroffen sind. Vom Nachweis dieses scheinbar geringfügigen Zahlenunterschieds hängen nicht allein Milliardenumsätze (EU-Markt exklusivität für ein zugelassenes Orphan Drug 10 Jahre) ab, sondern zukünftig noch stärker Investitionsentscheidungen, Forschungsaufträge, Arbeitsplätze und Standortentscheidungen. Weil es um industriepolitische Steuerung, nicht um epidemiologische Zahlen per se, geht, stehen das Prävalenzkriterium bzw. die entsprechenden Häufigkeitszahlen für eine Krankheit in der EU-Orphan Drug Gesetzgebung (EG-Verordnung 2000) eindeutig und gleichwertig neben anderen. Eine „orphan disease“ ist eine Krankheit, bei der sich aus Sicht des Herstellers die Entwicklung eines Arzneimittels¹ nicht lohnt. Dies gilt unabhängig von der Anzahl betroffener Patienten und schließt prinzipiell Präparate gegen Malaria ein. Vor diesem Hintergrund ist das Positionspapier des Committee for Orphan Medicinal Products der EMEA, COMP (2002),

bemerkenswert. Es legt dar, dass und wie epidemiologische Zahlen zum primären Entscheidungskriterium für die Orphan Drug Anerkennung werden sollen. Verlangt werden genaue Zahlenangaben zu den von der jeweiligen Krankheit Betroffenen, Zahlen aus der gesamten EU hilfsweise aus einzelnen Mitgliedsstaaten oder Regionen. Das COMP macht deutlich, dass es die vorzulegenden epidemiologischen Zahlen einer sehr kritischen Prüfung unterworfen wird, und ein Sponsor auch bereit sein muss, entsprechende epidemiologische Studien in Auftrag zu geben. In diesem Sinne ist eine seltene Krankheit diejenige, die als solches bezeichnet und von zentralen Definitionsinstanzen als „selten“ akzeptiert wird.

Wie die bekannten Impact-Faktoren, die statt zur Messung der Leser-Response von Fachjournalen zur Messung der inhaltlichen Güte wissenschaftlicher Arbeiten herangezogen werden, werden im europäischen Kontext die Kriterien der Arzneimittelbehörden zunehmend außerhalb des Entstehungskontexts verwendet. Dabei ist offensichtlich, dass Zuschreibungen von Seltenheit nicht eine Frage epidemiologischer Zahlen und Statistiken sind, sondern vielmehr eine Frage akzeptierter medizinischer Krankheitsbeschreibungen² (Termini, Konzepte, Diagnostik etc.). Nach der US-Patientenvereinigung NORD gibt es 1.120 nach Orphanet 3.523 seltene Krankheiten („rare diseases“). Darin sind Krankheiten enthalten, die wie die Multiple Sklerose die einschlägigen Epidemiologiekriterien (in EU, in USA) nicht erfüllen. Ebenso sind Krankheiten enthalten, die Subsets oder Varianten häufiger Krankheiten sind. Letztere werden durch Appositionen wie „hereditär“ oder „kongenital“ zu „seltene“ Krankheiten gemacht.

Wenn im folgenden von seltenen Krankheiten die Rede ist, dann wohlwissend, dass je nach praktischem Verwendungskontext die Beteiligten sehr unterschiedliche Sachverhalte meinen und für ihre Ziele einsetzen.

Märkte

Seltene Krankheiten sind ein lohnendes Betätigungsfeld. Nach Angaben der Pharmaverbände gibt es allein in Europa allein 25 Millionen Menschen mit seltenen Krankheiten. Im 5. Forschungsrahmenprogramm der EU Kommission wurden 26 einschlägige Projekte zum Thema seltene Erkrankungen mit 40 Mio € unterstützt. Im 6. Forschungsrahmenprogramm wird die entsprechende Forschungsförderung noch einmal aufgestockt und industriepolitisch auf Biotechnologie und Genomik (Gesamt 2 Mrd. €) ausgerichtet.

Die medizinische Versorgung von Patienten mit einer seltenen Krankheit ist rentabel. Mit dem Verkauf einer einzigen Packung Ceredase 400 (25x5ml) zum Endpreis von rund 70.000 € kann ein Apotheker auf einen Schlag bis zu 17.000 € einnehmen. Das Gros seltener Krankheiten ist chronisch. Für Praxen und Krankenhäuser, die Zugänge zu entsprechenden Personen haben, garantiert dies eine langfristige Patientenbindung bei i. d. R. unproblematischer Erstattung von überdurchschnittlich hohen Behandlungskosten.

Die Diagnostik von seltenen Krankheiten ist für medizinische Labors ein wirtschaftlich interessantes Zubrot, umso mehr als die Gendiagnostik rasch Einzug hält in die klinische Routine (Precht 2001). In Deutschland wurden Mitte der 90er Jahre mit molekulargenetischen Untersuchungen umgerechnet 25 Mio € umgesetzt. 1998 wurden über 115.000 Chromosomenanalysen durchgeführt (Kroner 2001). Die rund 87.000 Pränataldiagnosen (2000) in Italien hatten ein geschätztes Marktvolumen von 8-14 Mio. € (vgl. Forabosco/Menozzi 2003). Mit der Automatisierung der Analytik und vereinfachten Testmethoden (z. B. FISH-Diagnostik) sind größere Durchsätze zu niedrigeren Kosten möglich.

Den Krankenversicherern geht es dagegen um Reduzierung der Kosten. Nach einer französischen Studie (Barataud 2001) betragen die Ausgaben für Gesundheitsleistungen pro Patient mit einer seltenen Krankheit das 3,5-fache dessen, was für einen Patienten mit einer häufigen Krankheit aufge-

wendet wird. Insgesamt 15% eines nationalen Gesundheitsbudgets werden für die Versorgung in diesem Bereich ausgegeben (Deutschland 2001: rd. 20 Mrd. €).

Monogene Krankheiten sind heute ein attraktiver Nischenmarkt für Biotechnologieunternehmen, klinische Forschungsorganisationen (CROs) und forschende Arzneimittelhersteller (Kroner 2003). Ein sehr kompetitiver Markt ist die Gentherapie für monogene Krankheiten (Downton 2002). Produkte für klinische Versuche werden bereits in größerem Maßstab hergestellt. Der Markt betrifft im wesentlichen drei seltene monogenetische Krankheiten: Cystische Fibrose, Hämophilie und SCID (Severe Combined Immunodeficiency Disorder). Einer der Pioniere der gentherapeutischen Behandlung von SCID ist Alain Fischer, seit Mai 2002 Direktor des „Institut des Maladies Rares“ in Paris. Frost & Sullivan (Downton 2002: 7-7) erwartet den Start des Gentherapiemarktes mit der Zulassung der SCID-Gentherapie von Génopoéitic (AVAX), Paris/Lyon. Die Analysten schätzen den Markt (Inzidenz X-gekoppelter SCID: 30 Neugeborene pro Jahr) auf anfangs 3,4 Mio USD. Zusammen mit Gentherapien für Cystische Fibrose, Hämophilie und einigen anderen häufigen monogenen Krankheiten wird ein Potential von 300 Mio USD bis 2010 prognostiziert. Europa ist für Labor- und Pharmaunternehmen besonders attraktiv, da dessen Bevölkerung in absehbarer Zeit grösser als jene der USA sein wird und die Sozialversicherungen im Unterschied zu den USA dem Gros der Bevölkerung weitreichende Leistungen erstatten. Das Interesse der industriellen Biotechnologie an seltenen Krankheiten speist sich letztlich aus den Erwartungen an die Pharmakogenomik (Kroner/Lindpaintner 2001). Die einfachen Krankheitsmodelle sind das Trainingsfeld für die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für die individualisierte Diagnostik und kausale Therapie häufiger Krankheiten.

Nicht zuletzt profitieren Patientenorganisationen vom Wohlwollen und Interesse, das die Öffentlichkeit diesem Thema entgegenbringt. Dies umso mehr als viele BürgerInnen

selbst mit Menschen Kontakt haben, die eine seltene Krankheit haben. Dies wurde jüngst wieder durch eine repräsentative Marktstudie bestätigt, die im Auftrag von Takeda mit Unterstützung von Orphanet durchgeführt wurde. 24% der telefonisch Befragten gaben an, Personen mit seltenen Krankheiten („maladies orphelines“) in ihrer Umgebung zu kennen. Für die Befragten ist die Forschung zu seltenen Krankheiten wichtiger als andere (bedeutende) Themen der französischen Politik. Das öffentliche Wohlwollen erfahren Patientenorganisationen bei Wohltätigkeitsveranstaltungen, in privatem Sponsoring und Gesundheitspolitik (Kroner 2000). Das italienische Telethon erbrachte 2001 innerhalb von 24 Stunden 21 Mio. € für Aktivitäten der Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare. Die Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires erhielt vergangenen Dezember aus dem Téléthon Action Suisse Spendenzusagen über 1,7 Mio €. Ebenfalls 2002 erzielte die Association Française contre les Myopathies (AFM) aus dem französischen Téléthon über 85 Mio. €. Mit diesen Einnahmen wird eine Vielzahl von Projekten finanziert. AFM beispielsweise unterstützt die Genomforschung am Généthon mit 11,9 Mio. € (2000). Sie fördert klinische Studien (z. B. zur Friedreichschen Ataxie) und zahlreiche Institutionen: Präimplantationsdiagnostikzentren, eine Gewebekbank sowie ein Netz von DNA-Banken in Frankreich, Belgien, Nordafrika und dem Vorderen Orient (mit 47.000 biologische Proben von 15.500 Familien bei >100 seltenen Krankheiten; 2000).

Bei der Initiierung von Forschungsprojekten zur Patientenversorgung, Arzneimittelentwicklung und -vermarktung, zum Fundraising, oder zur Erstattung stellen die Beteiligten immer wieder fest, wie gering das Wissen in Bezug auf seltene Krankheiten ist, wie wenig die Praxis bekannt ist, welche Kosten entstehen, wie die Betroffenen mit ihrer Erkrankung umgehen, welche konkreten Ansprechpartner zur Verfügung stehen. Deutlich wird auch, wieviel redundante Arbeit z. B. bei der Erstellung von Labor- und Klinikadressen geleistet wird und doch wieder nur zu Inselfösungen

führt. Es offenbart sich, wie wenig die Akteure vernetzt und wie selbst große nationale Gesundheitssysteme zu klein sind, um die gesteckten Ziele einer sicheren, wirksamen und kostengünstigen Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten zu erreichen.

Bedarflagen und technologische Lösungen

eHealth ist eine Antwort auf die unterschiedlichen Bedürfnisse der verschiedenen Akteure. Dabei geht es um die Herstellung von Gesundheitsinformationen, Austausch elektronischer Patientendaten, Organisation von Überweisungsnetzwerken, Einholung ärztlicher Zweitmeinungen, zentrales Management von Probenbanken, Logistik und Datenauswertung. Es geht um Rekrutierung von Patienten für klinische Studien, Koordination und dezentrales Patientenmonitoring³, Identifizierung von Patienten für Vermarktung von Medizinprodukten und Arzneimitteln, Disease Management und Kostenkontrolle, um Frühwarnsysteme für F&E-Investitionen und Technologietransfer. eHealth-Anbieter versprechen durch den Einsatz von Informationstechnologien, den Bedarf an Wissen zu befriedigen und die Ressourcenverluste in der Wertschöpfungskette zu beseitigen (Hurlmann/Leppin 2001, Riehm 2002).

Das Internet ist das elektronische Medium der Wahl. Es ist multimodal und anschlussfähig an eine Vielzahl anderer Technologien: Television, Telekommunikation, Sensorik, Chipkarten mit Kreditkarten und Patientendossierfunktionen⁴. Dabei bietet das Internet den Portalbetreibern die Chance, vorhandene Informationen in die eigenen Angebote rasch und oft umsonst zu integrieren. Im Vergleich mit klassischen Medien sind die Betriebs- und Distributionskosten relativ niedrig. Die geographische Reichweite und die potentiellen Nutzerzahlen sind groß, da das Internet weltweit verbreitet, einfach, dezentral und rund um die Uhr zugänglich ist. Der größte Vorteil des Internet ist jedoch dessen Interaktivität, d. h. die Individualisierbarkeit des Angebots nach dem Nutzerprofil, die dynamische Änderung der Datenbanken und die Synchronisie-

Tab 1 Profil OMIM

Name	OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins University School of Medicine, USA
Budget	800.000 USD p.a.
finanziert durch	permanente Zuwendungen von National Library of Medicine, National Human Genome Research Institute (National Center for Biotechnology Information, NIH) und Lizenzeinnahmen
Mitarbeiter	15 (1 Scientific Director/Director of Phenotypes, 1 Deputy Scientific Director of Genes; 1 Senior Writer; 1 Editorial Director; 4 Editors; 2 Science Writers; 1 Project Manager; 1 Assistant; 1 Information-Coordinator; 1 Transcriptionist)
zusätzliche Mitarbeiter	10 – 12 Ärzte und Naturwissenschaftler
Kontakt	Prof. Dr. Victor McKusick, mckusick@peas.welch.jhu.edu; Dr. Ada Hamosh, ahamosh@mail.jhmi.edu
website(s)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Quelle: OMIM Johns Hopkins University, Januar 2003

Tab 2 Zugriffszahlen auf die OMIM-Datenbank (Stand:2002)⁵

24 Mio Zugriffe pro Jahr; 10.000 Nutzer pro Tag; 80 Länder, darunter solche abseits des Mainstream wie Cocos Islands, Tobago, Weissrussland, Andorra.	
Europa (34 Länder)	51%
Westeuropa	94%
davon:	UK 23%
	Deutschland 20%
	Frankreich 9%
	Niederlande 9%
	Italien 8%
	Belgien 6%
	Schweiz 3%
	Österreich 1%
Osteuropa	6%
davon:	Tschechien 27%
	Polen 24%
	Ungarn 11%
Nordamerika	33%
davon:	Kanada 14%
Asien/Pazifik	12%
davon:	Japan 60%
	Australien 26%
Zentral-/Südamerika	3%
Afrika	0,30%
davon:	Südafrika 93%

zung der Verwertung mit dem Verhalten des bedienten Marktes.

Doch ist nach wie vor allen Akteuren im Feld der seltenen Krankheiten gemeinsam, dass sie einen hohen Aufwand treiben müssen, um sich die Märkte aufzuschlüsseln und Partner zu suchen bzw. diejenigen Projekte vorzubereiten, die zum eigentlichen Kern ihres Aufgabenspektrums zählen. Es entstehen hohe Transaktionskosten durch Vorhalten von Kapazitäten, lange Reaktionszeiten, Mehrarbeit infolge fehlender Information, erhöhter Aufwand für Vertragsverhandlungen und Logistik u.v.a.m. Die Vernetzung zwischen den heterogenen Akteuren hat bei seltenen Krankheiten erst begonnen. „There is gold in your data...“ mahnen medizinische Informatiker (Pfeiffer/Hofdijk 2002) und weisen darauf hin, dass die Wertschöpfung weniger in der Akquisition einzelner Datensätze liegt als in ihrer einheitlichen Strukturierung, gezielten Aufbereitung und Verknüpfung mit anderen Datenbanken.

Die grossen eHealth-Anbieter

Zu den weltweit größten eHealth-Anbietern auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten gehören: OMIM, GeneTests und Orphanet.

OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>) ist heute die autoritative Wissensressource zu menschlichen Genen und genetischen Störungen. Die Datenbank enthält aktuell Informationen zu über 14.000 vererbaren genetischen

Störungen, darunter viele seltene. OMIM macht keine Aussagen, wie viele Gene vollständig beschrieben sind. Nach Meinung von Experten sind dies derzeit etwa 7.000. Der besondere Wert der Datenbank liegt in der Integration von Informationen zum Phänotyp genetischer Krankheiten mit ihrem Genotyp. OMIM ist mit GeneReviews verknüpft und damit gerade für den behandelnden Arzt eine praktische Ressource. Die hohe Qualität der Daten und die große Nutzung der Internetseite (Tab. 2) – der Zugang ist kostenlos – hat dazu geführt, dass die OMIM-Nummern auf der ganzen Welt von Labors, Krankenhäusern und Forschungsinstitutionen als stabiler Referenzstandard benutzt werden. Die Zulassungsbehörden für Arzneimittel akzeptieren OMIM-Angaben zu Inzidenz und Prävalenz von seltenen Krankheiten bevorzugt.

Rund um den Globus sind 10 bis 12 Mediziner bzw. Naturwissenschaftler als Honorarkräfte für OMIM tätig (siehe Tab. 1). Jedem Experten sind entsprechend seiner Fachgebiete ein Themenfeld und mehrere Wissenschaftszeitschriften zugewiesen. Die externen Editoren wählen relevante Artikel aus, fassen Informationen zusammen und beraten OMIM in Bezug auf notwendige Änderungen in anderen Teilen der Datenbank. In der Schweiz wertet Prof. Antonarakis, Genf, für OMIM Cell und Molecular Cell aus. In Deutschland arbeitet aktuell niemand für OMIM. Die Expertenvorschläge werden von den redaktionellen Herausgebern („editors“) an der Johns Hopkins Universität in die

Datenbank integriert, die auch auf korrektes Englisch und die richtige Plazierung von Inhalten achten. Nur die internen Redakteure sind befugt, Änderungen in der Datenbank vorzunehmen oder Daten online zu schalten. Zusätzlich zu den externen Honorar-Editoren werten die OMIM-Redakteure und interne Wissenschaftspublizisten weitere einschlägige Fachzeitschriften aus, die über ENTREZ/MedLine verfügbar sind. Aktuell umfasst dies 20 gedruckte und 50 Online-Zeitschriften, bei denen Inhaltsverzeichnisse und Tabellen durchgeforstet werden. Current Contents/MedLine wird jeden Monat abgefragt. Darüber hinaus werden auch direkt Vorschläge von Naturwissenschaftlern oder Ärzten aufgenommen.

Während die gedruckte Version in viele verschiedene Sprachen übersetzt wurde (zuletzt: McKusick 1998), ist die Online-Version seit ihrem Beginn 1987 ausschließlich in englischer Sprache verfügbar. OMIM ist seit über 35 Jahren eine kumulative Datenbank. Ihre Benutzung erfordert Fachwissen, denn die Informationen sind als nicht standardisierter Text eingegeben. Nach Ansicht von OMIM werden die Fachbegriffe relativ einheitlich verwendet. Von automatisierten Inhaltsrecherchen wird jedoch abgesehen. Die Krankheitsbeschreibungen machen die Webseite für Patienten zwar attraktiv, sie werden aber von der OMIM-Homepage auf die Webseiten der einschlägigen US-Dachorganisationen NORD (www.rarediseases.org) und Genetic Alliance (www.geneticalliance.org) geleitet.

Tab 3 Profil GeneTests

Name	GeneReviews, GeneTests
Budget	275.000 USD p.a.
finanziert durch	Projektförderungen und Personalverträge von US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, National Human Genome Research Institute, National Cancer Institute, Office of Rare Diseases, Health Resources and Services Administration, US Department of Energy (Ethical, Legal and Social Implications Programme, ELSI)
Mitarbeiter	19 (7 Editoren, 5 IT, 2 Administration)
zusätzliche Mitarbeiter	gegenwärtig ~ 400 GeneReviews-Autoren für 2 Jahre und 7 Mitglieder des Herausgeber- und Beiratgremiums
Kontakt	Prof. Roberta A. Pagon, MD, bpagon@u.washington.edu
website(s)	www.geneclinics.org www.genetests.org www.genereviews.org

Quelle: GeneTests, Januar 2003.

Tab 4 Nutzergruppen von GeneTests

Registrierte Nutzer bei GTC (bis Sept. 2002) 66.245

Allgemeine Öffentlichkeit	35%	(inkl. Patienten, -organisationen)
Schulisch/akademischer Bereich	29%	davon: Lehrer 48%
Med.Gesundheitsversorgung	28%	davon: Ärzte, Apotheker 66%
		Laborbereich 19%
Industrie (ohne Labor)	3%	

Tab 5 Zugriffzahlen auf die GeneTests-Datenbank⁷ (2002)

GeneReviews 1,1 Mio, Labor- und Klinikverzeichnis: 3,1 Mio, 90 Ländern

Nordamerika	57%	davon: Canada	15%
Europa	29%	davon: UK	31%
Westeuropa	92%	Italien	12%
		Frankreich	11%
		Deutschland	7%
		Spanien	7%
		Niederlande	7%
		Belgien	5%
		Österreich	2%
		Schweiz	2%
Afrika	0,16%	davon: Südafrika	91%
Asien/Pazifik	7%		
Zentral- und Südamerika	4%		

OMIM finanziert sich über Verträge mit der National Library of Medicine und dem National Human Genome Research Institute sowie über Lizenzgebühren, die für die OMIM Nutzung an die Johns Hopkins University entrichtet werden. Diese ist der Eigentümer der Datenbank, der Urheberrechte sowie zweier US-Marken⁶. Die Marken schützen sämtliche Gesundheitsinformationen, die über OMIM verbreitet werden. Die Nutzung der Datenbank ist kostenfrei, sofern sie zu persönlichen, Bildungs- und nicht kommerziellen Forschungszwecken erfolgt. Auch akademische Nutzer benötigen eine Lizenz, sofern sie die Datenbank kopieren, ändern oder die Daten kommerziell weiterverwerten.

GeneTests

1993 entstand unter dem Namen Helix eine Adresskartei für Genetiklabors mit damals 110 Einträgen (Pagon et al. 2002), die später in GeneTests (www.genetests.org) umbenannt wurde. 1997 startete als zweites Portal GeneClinics (www.geneclinics.org), eine Expertendatenbank für krankheitsspezifische Informationen. Im Jahr 2001 wurden beide Datenbanken und die Webseiten unter dem Namen „GeneTests-GeneClinics (GTC)“ zusammengelegt. In 2002 wurde die Passwort-Registrierung abgeschafft, um allen Nutzergruppen einschliesslich Patienten stärkeren Zugang zu gewähren und die Verknüpfung mit anderen Webseiten für GTC bzw. die Partner zu erleichtern. Ende 2002 verknüpfte sich GTC direkt mit OMIM, so dass nun das Spektrum der Nutzergruppen beträchtlich erweitert ist

(Tab. 5). Im Februar 2003 kürzte das Portal seinen Namen auf „GeneTests“.

Das Portal richtet sich an die medizinischen Versorger (Tab. 4), insbesondere an Ärzte (und hier an Genetiker) sowie an akademische und industrielle Forscher. Es liefert kostenfrei Informationen zu aktuell 846 Genen, 593 genetischen Krankheiten, für die ein diagnostischer Test verfügbar ist. Derzeit sind 178 „GeneReviews“ abrufbar, d.h. begutachtete, enzyklopädische Artikel zu einzelnen Krankheiten, die Informationen zu Diagnose, Behandlung und genetischer Beratung einschliessen. Zusätzlich bietet das Portal Fortbildungsmaterialien zum Download. GeneTests umfasst zwei Adressdatenbanken, ein Labor- (in Klinik, in Forschung) und ein Klinikverzeichnis. Es werden nur solche Labors erfasst, die eine genetische Diagnostik durchführen. Gegenwärtig sind insgesamt 562 Labors (Klinik: 330; Forschung: 297; 65 Labors in Klinik und Forschung) aus 29 Ländern sowie 1.072 Kliniken verzeichnet. Informationen zu klinischen Studien, Orphan Drugs oder Patientenorganisationen werden nicht gesammelt.

Die Registrierung von Labors und Kliniken ist freiwillig, der Eintrag kostenlos. Dazu müssen die Adresse der Einrichtung, Akkreditierung bzw. Qualitätsprüfungen (z.B. durch EMQN), verwendete Testmethodologien, Kontaktpersonen, die Qualifikation der obersten Verantwortlichen und genetischen Berater angegeben werden. Dies gilt mit leichten Abänderungen

auch für die Klinikeinträge. Die jeweiligen Fragebögen sind für alle Interessenten gleich und öffentlich einsehbar auf der Webseite. Hier finden sich auch detaillierte Angaben zu den Prüf- und Validierungsprozeduren von GeneTests.

Das Portal wird ausschließlich über öffentliche Projektgelder finanziert, und ist verwaltungsmässig an der University of Washington, Seattle USA, angesiedelt (siehe Tab. 3). GeneTests hat zwei Dienstleistungsmarken angemeldet. Die Copyrights liegen bei der Universität und einem Privatunternehmen, Children's Health System Inc. ebenfalls mit Sitz in Seattle. Die Marke „GeneReviews“ schützt die elektronisch publizierten Inhalte und „GeneTests-GeneClinics“ die Webseite selbst. In 2002 wurden keine Einnahmen aus Urheberrechten, Lizenzen oder Gebühren erzielt. GeneTests arbeitet mit einem Budget von 275.000 USD und 19 Mitarbeitern (davon 7 feste Redakteure v.a. aus Humangenetik und Pädiatrie). Im Team sind neben IT Fachleuten, u.a. Experten für medizinische Fachbegriffe und Klassifikationen, für Genetests, für medizinische Dokumentation sowie ein Controller, der die Angaben von Kliniken und Labors auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. Feste Mitarbeiter betreuen die Partner, Autoren, Labors und Kliniken. Aktualisierungen der Datenbank erfolgen einmal pro Woche. GeneTests entscheidet über die Veröffentlichung. Die Mitarbeiter werden von einem siebenköpfigen wissenschaftlichen und editorischen Beirat (alle aus USA/Ka-

Tab 6 Registrierte Labor- und Klinikeinrichtungen bei GeneTests

	Klinik in %	Forschung in %	Klinik N	Forschung N
Nordamerika	73	81	240	241
Kanada	12	6	29	15
Europa	19	14	62	43
Deutschland	19	21	12	10
UK	15	23	9	10
Italien	11	9	7	4
Frankreich	10	9	6	4
Niederlande	8	-	5	-
Schweiz	8	2	5	1

Quelle: GeneTests Jan. 2003

Tab 7 Datenbankinhalte von Orphanet 2002

N	Inhalte
3.633	Diagnostische Tests
3.523	Krankheiten
2.218	Einzelpersonen
1.243	Forschungsprojekte
830	Klinische Laboreinrichtungen
762	Spezialisierte Kliniken bzw. Klinikabteilungen
592	Forschungslabors
220	Orphan Drugs
217	Patienten und Unterstützungsgruppen
8	Fachgesellschaften

Quelle: Aymé 2003

nada) unterstützt, der sich aktuell aus 4 Humangenetikern, 1 genetischen Beraterin, 1 Pädiaterin und 1 Familienärztin zusammensetzt. Der Beirat übernimmt v. a. die Aufsicht über die redaktionelle Arbeit und berät in wissenschaftlichen und medizinischen Fragen. Gegenwärtig sind rund 400 externe Autoren mit einem 2-Jahresvertrag für GeneTests tätig. Die Krankheitsinformationen in GeneReviews werden alle zwei Jahre überarbeitet.

GeneTests bietet wie OMIM die Informationen ausschließlich in englischer Sprache an. Die Labor- und Klinikverzeichnisse sind vorrangig auf den nordamerikanischen Raum konzentriert (Tab. 6). An den absoluten Zahlen wird deutlich, dass GeneTests nur einen unvollständigen Überblick über Klinik- und Forschungslabors in Europa bietet.

Orphanet

Auf Initiative von Mme. Annie Wolf, Beauftragte für „Médicament Orphelins“ (heute zusätzlich: „Médicaments Pédiatriques“) beim französischen Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, wurde Mitte der 90er Jahre am INSERM, Paris eine Arbeitsgruppe eingerichtet mit dem Ziel, Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten auch in Europa voranzutreiben. Nach dem Modell von OMIM und GeneReviews bzw. GeneTests richtete die Arbeitsgruppe SC11 eine Datenbank namens „Orphanet“ ein, die 1998 Online geschaltet wurde. Diese Datenbank beinhaltet das OMIM-Krankheitenverzeichnis und ist

verschmolzen mit GENDIAG, einer Datenbank zu genetisch bedingten Erkrankungen, die Ségolène Aymé aufbaute; sie ist medizinische Genetikerin und seit 1997 Leiterin von Orphanet. Darüber hinaus bemüht sich Orphanet verschiedene weitere Datenbanken von Einzelpersonen, Kliniken, Fachgesellschaften und Behörden v.a. aus Europa zu integrieren.

Orphanet (Hauptportal: www.orphanet) versteht sich als Informationsanbieter für seltene Krankheiten, die sowohl genetischer, als auch nicht-genetischer Natur sind. Die betreffenden Informationen decken mit Ausnahme der EMEA-Liste der Orphan Drugs überwiegend oder ausschließlich das Feld der seltenen Krankheiten in Frankreich ab (siehe Tab. 7). Die über das öffentlich zugängliche Portal erhältlichen Informationen sind kostenfrei. Im Januar 2003 waren knapp 5.600 französische Krankheitsbezeichnungen (-7% gegenüber 2001) erfasst. In 2002 standen für 909 Krankheiten französischsprachige Beschreibungen zur Verfügung, davon waren wiederum 741 in englischer Übersetzung abrufbar. Für 340 der 909 Krankheiten bot Orphanet Volltexte an, d.h. ausführliche Beschreibungen, die wie die entsprechenden OMIM- und GeneReviews-Beschreibungen strukturiert sind. Im Unterschied zu GeneTests werden jedoch konkrete Medikamente (International Nonproprietary Names) empfohlen. Autoren erhalten Gelegenheit, ethische und professionspolitische Statements abzugeben⁸. Seit 2002 sind Krankheiten auch in anderen europä-

ischen Sprachen abfragbar. Dies betrifft Krankheitsbezeichnungen in Spanisch und Italienisch, sowie die Übersetzung der französischsprachigen Kurzfassungen ins Italienische.

Orphanet unterscheidet sich von OMIM und GeneTests durch die Bedienung der Zielgruppen in ihrer Muttersprache. Dies hat dazu geführt, dass seit 1999/2000 die Zahl der Nutzer um 25% gestiegen ist und in 2002 pro Tag im Schnitt 2.500 verschiedene Personen auf das Portal zugegriffen haben. Das Portal wird mit 11 ständigen Mitarbeitern (s. Tab. 8) von Paris aus betrieben und hat seinen Sitz an einem nicht mehr genutzten Krankenhaus, dem Hôpital Broussais. Die Tätigkeit von Orphanet wird von einem elfköpfigen Komitee (Comité d'Orientation) beaufsichtigt, dem neben Vertretern der französischen Kostenträger und Behördenmitgliedern auch Vertreter der nationalen Ärzte- und Apothekerkammer angehören. Zwei Ausschüsse unterstützen Orphanet. Der Wissenschaftsausschuss (Comité Scientifique) hat die Aufgabe die Informationen in der Datenbank zu begutachten und zu validieren. Er ist mit 44 Wissenschaftlern aus Frankreich besetzt, die die medizinischen Schwerpunkte von Orphanet abdecken. Vier Experten sind Nicht-Mediziner (Biochemie, Molekularbiologie, Pharmazie, Informatik). Hinzu kommt der international besetzte Editorenausschuss (Comité Éditorial). Seine Tätigkeit ist begrenzt auf das Geschäftsfeld Gesundheitskommunikation. Dabei ist er ausschliesslich für die Validierung derjenigen Informatio-

Tab 8 Profil Orphanet

Name	Orphanet – INSERM SC11
Budget	650.000 € p.a. (geschätzt)
finanziert durch	Projektförderungen und Personalverträge, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), European Commission, DG Health and Consumer Protection, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), Association Française contre les Myopathies (AFM) u.a.
Mitarbeiter	11 (2 Management, 2 Service, 4 IT, 3 Enzyklopädie)
zusätzliche Mitarbeiter	1 Koordinator + 1 Projektmanager pro teilnehmendem Land (Konsortium), 400 Autoren von Beiträgen und 138 Editoren zur Review (Enzyklopädie)
Kontakt	Mme. Ségolène Aymé, MD, ayme@orpha.net; M. David Oziel, doziel@orpha.net
website(s)	www.orpha.net (Hauptdomain)
Sonstiges	EU-Konsortium: Orphanet France (Paris), Koordination; weitere Mitglieder: Belgien (Leuven), Deutschland (Hannover), Italien (Rom), Österreich (Innsbruck), Portugal (Porto), Spanien (Barcelona), Schweiz (Genf).

Quellen: Orphanet France, Januar 2003; EU, 2001

nen zuständig, die als Krankheitsbeschreibungen Online verfügbar sind. Die Ausschusmitglieder benennen Autoren oder verfassen selbst Texte. Sie begutachten („valider“) auf europäischer Ebene die enzyklopädischen Texte. Die Entscheidung über die Verwendung der jeweiligen Texte erfolgt durch das Orphanet Personal (in Streitfragen: das Comité Scientifique). Der Editorenausschuss umfasst 138 Mitglieder mit über 23 Fachgebieten aus mehr als 13 europäischen Ländern. Die Editoren haben keine festgelegte Amtszeit und erhalten i.d.R. keine Honorare. Eine Sonderrolle unter den Editoren nehmen die Länderpartner ein, die seit 2000 im Rahmen eines EU-finanzierten Projektes an der Übertragung der Gesundheitskommunikation von Orphanet France auf andere EU-Staaten mitwirken. Die Länderkoordinatoren sind in der Regel im Editorenausschuss vertreten und übernehmen weitergehende Aufgaben der Beschaffung von Informationen, Kontakten und nationalen Förderungen. Dabei sind sie im Rahmen des EU-Projektes dem INSERM direkt verantwortlich. Länderkoordinatoren können nationale Editorenausschüsse einrichten, die jedoch wiederum dem europäischen unterstehen, sofern sie Inhalte über den zentralen Orphanet-Server anbieten.

Die verlegerische Tätigkeit von Orphanet beschränkt sich hauptsächlich auf die elektronischen Publikationen. Zusätzlich wird in französischer Sprache ein Auszug aus der Datenbank, das bezuschusste „Jahrbuch für seltene Krankheiten“ (Annuaire Orphanet

des maladies rares), in einer Auflage von 10.000 Exemplaren kostenlos an Ärzte verteilt. Orphanet schützt seine Leistungen weltweit über mehrere internationale Dienstleistungsmarken. Diese sind von INSERM beantragt und im Besitz des Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Neben Europa, Japan und Australien wurde die Marke auch in den USA registriert⁹. Der Markenschutz erstreckt sich u.a. auf die Verwendung und Vermietung von Software zur Datenanalyse von Diagnostik und Therapie mit Orphan Drugs sowie auf das Management medizinischer Akten und entsprechender Versorgungsnetzwerke innerhalb eines globalen elektronischen Netzwerkes. Zum Betrieb des Portals besitzt Orphanet mehrere internationale und (landesspezifische) Domain-Namen, die es erlauben Leistungen gezielt sowohl weltweit als auch auf einzelnen Ländermärkten anzubieten. Eine wichtige Funktion haben die Konsortialpartner, da sie landesspezifische Daten erheben. Die Verwertungsrechte der Länderdaten bleiben bei Orphanet France, da die Länderpartner die vorgegebenen Datenstrukturen und die zur Verfügung gestellte Software übernehmen bzw. ihre Daten zentral über den Orphanet Server in Paris anbieten. Copyrights werden dadurch gewahrt, dass für jeden Länderpartner der Zugriff auf die Daten der anderen Konsortiumsmitglieder offiziell nur über das zentrale Haupt-Portal möglich ist und zwar erst dann, wenn die Daten von Orphanet France für die Öffentlichkeit freigegeben sind.

Tab 9 Nutzergruppen www.orpha.net 2000

43%	Öffentlichkeit (davon Patienten und Verwandte: 95%; Patientenorganisationen: 5%)
30%	medizinische Versorgung (davon Klinikärzte: 57%; niedergelassene Ärzte: 27%)
7%	schulischer und akademischer Bereich (davon Studenten: 57%)
11%	industrieller Bereich

Tab 10 Zugriffszahlen www.orpha.net 2000

62% aus Europa (8 Länder)	
davon 78%	Frankreich
8%	Belgien
7%	Italien
3%	Schweiz
2%	Deutschland
1%	Spanien
1%	Niederlande
1%	UK
23% aus Nordamerika	
davon 35%	Canada

Quelle: Orphanet France, Jan. 2003

Orphanet Deutschland

Orphanet Deutschland unterscheidet sich von dem eben beschriebenen Orphanet (France). Das deutsche Team besteht aus dem Länderkoordinator Jörg Schmidtke und seiner Mitarbeiterin Kathrin Rommel. Es wird unterstützt von einem nationalen wissenschaftlichen Beirat, der seit Ende 2002 aufgebaut wird und etwa 30 Experten aus 25 medizinischen Fachgebieten umfassen soll. Die Länderorganisation des europäischen Orphanet Netzwerkes wird über das INSERM aus EU-Mitteln im Rahmen der „Community Action on Rare Diseases“ aktuell bis November 2003 mit jährlich 40.000 € gefördert. Orphanet Deutschland hat seinen Sitz an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und betreibt eine nationale Website (www.orphanet.de). Die MHH stellt die technische Infrastruktur zur Verfügung. Die deutsche Orphanet Organisation wendet sich v.a. an Patienten mit seltenen Erkrankungen und deren Familien sowie an primär behandelnde Ärzte. Zunächst werden im 1. Quartal 2003 die Adressen und relevanten Leistungen von Labors mit Sitz in Deutschland, die eine zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik für eine seltene Krankheit anbieten, ins Netz gestellt. Später folgen Informationen zu entsprechenden Forschungsprojekten, spezialisierten Kliniken, genetischen Beratungseinrichtungen und Patientengruppen (etwa 200) in Deutschland. Gegen Ende dieses Jahres werden 400 deutschsprachige Kurzbeschreibungen („Abstracts“) für diejenigen seltenen Krankheiten bereitstehen, die

Tab 11 Auswahl aus weiteren elektronisch verfügbaren Quellen zu seltenen Krankheiten:

Internet	Land	Inhalte/ Anbieter
http://www.arzt-auskunft.de	D	direkte Informationen zu Ärzten und Kliniken (v.a. häufige Krankheiten); seit September 2002 Zusammenarbeit mit der AOK. Stiftung Gesundheit Kiel;
http://www.eddnal.com	B	Überblick über DNA-Labors in Europa (neu aktualisiert). European Directory of DNA Laboratories;
http://ipath.sourceforge.net	CH	die Basler Telepathologie-Gruppe bietet Anwendungen für Tele-mikroskopie, -pathologie und -medizin;
http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski http://pharmacos.eudra.org	USA EU	multiple kongenitale Anomalien und mentale Retardierung; Liste der europäischen Orphan Drug Designierungen und zugelassener Orphan Präparate (EMA);
http://www.pharmgkb.org http://syndroc.hospvd.ch	UK CH	Pharmacogenetics Knowledge Base; Syndromdatenbank (franz./englisch), Prof. D. Schorderet (CHUV Lausanne);
http://www.possum.net.au	AUS	Syndromdatenbank POSSUM (engl.), Prof. A. Bankier (auch als CD-rom erhältlich);
CD-ROMs		
London Dysmorphology Database	UK	LLDB (engl.) Oxford University Press;
Roche Lexikon Medizin 2000	D	enzyklopädische Beschreibungen seltener Krankheiten in deutscher und englischer Sprache (inkl. CD-rom) Urban und Fischer;
Verzeichnis weiterer Datenbanken		
Nucleic Acid Research 2003, vol31 no1	UK	wissenschaftliche Datenbanken (kostenfrei/kostenpflichtig), auch zu Forschung und Entwicklung;

Anmerkung:

Eine kritische Übersicht und Bewertung von Syndromdatenbanken in Rainer König (1999).

Die damalige Evaluation gilt ebenso für die weiterentwickelten, aktuellen Versionen (König, pers. Mitteilung, Januar 2003).

über das französische Portal am häufigsten abgefragt werden. Hierzu werden mit Unterstützung des wissenschaftlichen Beirats die von Orphanet Frankreich bereitgestellten Abstracts ins Deutsche übersetzt oder gegebenenfalls in Kooperation mit Patientenorganisationen, die selbst über einen medizinischen Beirat verfügen, eigene deutschsprachige Krankheitsbeschreibungen erarbeitet. Die deutschsprachige Version der Enzyklopädie und die anderen Informationen werden über die zentrale französische Website „www.orpha.net“ abrufbar sein und von dort auf die deutsche Webseite geleitet. Das Adressen- und Leistungsverzeichnis von Orphanet Deutschland umfasst jene Diagnostiklabors, die einer Veröffentlichung dieser Daten durch Orphanet Frankreich zugestimmt haben. Die gegenwärtig von Seiten der französischen Dachorganisation vorbereiteten Tools zur Patientenregistrierung werden vorerst noch nicht über die nationale Website von Orphanet Deutschland zugänglich sein, da nach Jörg Schmidtke die entsprechenden Fragen zur Vertraulichkeit, Datensicherung und der Weitergabe von Daten noch sehr sorgfältig überdacht werden müssen.

Vom Dienstleister zum Gatekeeper

Es steht heute eine Fülle valider Informationen zu seltenen Krankheiten zur Verfügung (siehe Tab. 11). eHealth-Anbieter sind Informations-Makler. Die Besonderheit ihrer Leistung liegt darin, dass sie interorganisatorisch und branchenübergreifend Funktionen der Vermittlung, Koordination und

Überwachung übernehmen können. Im Unterschied zu den Akteuren nationaler Gesundheitssysteme können sie regulatorische Grenzen überschreiten. Die Natur ihrer Produkte (digitale Daten) und die Informationstechnologie ermöglichen die Abdeckung ausgedehnter geographischer Räume. OMIM, GeneTests und Orphanet agieren über ihre Internet-Portale und die lingua franca (Englisch) weltweit. Sie unterscheiden sich darin, wie sie in Bezug auf seltene Krankheiten thematische Felder bedienen bzw. für welche Regionen sie ihre Dienstleistungen in die Tiefe entwickeln. OMIM und GeneTests bedienen im wesentlichen Nordamerika, Orphanet (West-)Europa. Die Einflussphären überlappen sich in UK und Kanada.

Gesundheitsinformationen

Im Unterschied zu OMIM bieten GeneTests und Orphanet Gesundheitsinformationen an. Obwohl die Aufbereitung dieser Informationen überaus zeitraubend, aufwendig und kostenintensiv ist, lohnt sich der Einsatz: sie dienen u.a. dazu, den Webseitenverkehr und damit den Marken und Marktwert des jeweiligen Portals zu erhöhen. Ein nicht zu unterschätzender Faktor ist, dass der jeweilige Anbieter damit seine Leistungsfähigkeit demonstrieren und diese zum Ausbau weiterer Geschäftsfelder nutzen kann.

Diese Vorteile gelten, wenn die Qualität der Informationen auf hohem wissenschaftlichem Niveau bereitgestellt, übersichtlich präsentiert sind, sowie schnell verfügbar gemacht und stets

aktualisiert werden. Das Verfallsdatum von Informationen im Internet ist gegenüber Informationen aus den Printmedien wesentlich kürzer und zwingt deshalb Portalbetreiber zu einem hohen Pflegeaufwand. Dies betrifft vor allem Diagnostik und Therapieinformationen. Beispielsweise wurde der Orphanet Volltext zur Gaucher-Erkrankung seit seiner Ersterstellung im Februar 1997 auf www.orpha.net nicht aktualisiert (Hämophilie seit: 1999). Eine aktualisierte Kurzbeschreibung zu Gaucher (2002) steht zwar im Italienischen zur Verfügung, doch wird der Interessent aus Italien für Informationen über Diagnostik und Therapie zum französischen Volltext geleitet. Dort finden sich die Diagnostik- und Medikamentenangebote von 1997, aber kein Hinweis auf Miglustat, das im Oktober 2000 in der EU als Orphan Drug für Gaucher Typ 1 ausgewiesen wurde. Ähnlich ist es bei den Informationen zur Gaucher-Behandlung, die in Spanien verbreitet werden.

Gendiagnostik

Über die Integration der Grundlagenforschung liefern alle drei Portale wichtige Informationen für F&E von Gendiagnostik. Mit den Labor- und Klinikverzeichnissen gehen GeneTests und Orphanet einen Schritt weiter als OMIM, indem beide Portale diejenigen Daten einbeziehen, die für die Vermarktung von Labordiagnostik und medizinischen Versorgungsleistungen von Bedeutung sind. Für Labors und Kliniken bietet der Eintrag in einem glaubwürdigen Nonprofit-Umfeld Wettbewerbsvorteile. Dabei profitie-

ren in Europa am meisten diejenigen Einrichtungen, die sehr spezielle Diagnostiken und Behandlungsleistungen anbieten, denn die Krankenversicherer erstatten europaweit die Kosten i.d.R. immer dann, wenn inländische Angebote fehlen (siehe auch EU-Rechtssprechung zur Patientenmobilität). Ebenfalls einen Nutzen ziehen Labors und Kliniken, die an eine universitäre Einrichtung assoziiert sind. Sie können durch Veröffentlichung ihrer Kontaktdaten und Leistungsangebote leichter entsprechende Patienten für Forschungsaufgaben rekrutieren. Bei Orphanet France werden französische Labors mit in Frankreich behördlich zugelassenen Leistungen (z. B. für Pränataldiagnostik) speziell gekennzeichnet, während vergleichbare Angaben oder Qualitätsausweise bei ausländischen Laboreinrichtungen fehlen. Hinzukommt, dass die Selektion der Labors, die ihre Leistungen im Orphanet-Portal anbieten dürfen, nicht durchgehend transparent und extern validiert ist¹⁰.

Arzneimittelentwicklung

Ein weiteres Geschäftsfeld von eHealth-Anbietern ist die Arzneimittelentwicklung. OMIM ist gegenwärtig das einzige der genannten Portale, das heute Informationen liefert, die für die pharmakogenomische Medikamentenentwicklung von Bedeutung sind und daraus auch Lizenzeinnahmen generiert. GeneTests bedient diesen Bereich nicht, sondern konzentriert sich auf spätere Stufen der Wertschöpfung, nämlich die medizinische Versorgung. Dagegen baut Orphanet das Geschäftsfeld Arzneimittelentwicklung intensiv nach beiden Seiten der Wertschöpfungskette aus, d.h. sowohl in die Erfassung (akademischer) Forschungsprojekte und der Präklinik, als auch in spätere Phasen der Überführung in die industrielle F&E und die Vermarktung. Ein zentraler Baustein ist seit 2002 die Kooperation im bzw. mit dem „Groupement d'Intérêt Scientifique Institut des Maladies Rares“, IMR, (www.orpha.net/nestasso/GIS-IMR/). Zu den zentralen Aufgaben des IMR gehört, die Bündelung der naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschung im akademischen wie im industriellen Umfeld. Hier ist v.a. der präklinische Bereich

von Bedeutung. Über das IMR werden Anfragen und Kooperationsangebote an das „Institut de la Clinique Souris“ (ICS) abgewickelt. ICS produziert Mausmutanten, unterhält ein Phänotypisierungszentrum für Mutationen („Mausklinik“) und betreibt die konzentrierte Überführung der Daten in biotechnologische Marktangebote (Pate für das ICS war das Maus-Screening an der GSF München, zu dem ICS heute in Wettbewerb tritt). Am IMR sollen die Präklinikdaten schneller mit den klinisch diagnostischen verknüpft werden. Im Gespräch ist, unter Beteiligung von Orphanet am IMR einen medizinischen Konsultationsservice für Patienten mit seltenen Krankheiten aufzubauen. Dabei schließt das IMR an die bereits existierende „Plateforme pour les Maladies Rares“ (PMR) an (Réalités 2001). PMR hat ebenfalls ihren Sitz am Hôpital Broussais in Paris. Unter einem Dach vereinigt PMR, Orphanet und das Call Center „Allo Gènes“ mit der Aufgabe telefonische Patientenfragen individuell zu bearbeiten, zu bündeln und weiterzuleiten. Ein weiterer Teil der PMR sind die Alliance Maladies Rares, eine Sammelorganisation von Patientengruppen in Frankreich, sowie EURORDIS, das diese Aufgabe im europäischen Ausland übernimmt.

Orphanplatforms

OMIM und GeneTests haben im Gegensatz zu Orphanet gegenwärtig keine Expansionspläne. Unter Führung von Orphanet (INSERM/Orphanet et al. 2002) wird seit etwa einem Jahr gemeinsam mit EURORDIS, Europabio und weiteren Partnern „Orphanplatforms“ eingerichtet. Das Aktionsnetzwerk soll den Technologietransfer in marktfähige Anwendungen beschleunigen, insbesondere bei Arzneimitteln für seltene Leiden. Orphanet France soll dabei eine Schlüsselstellung einnehmen.

Das Portal wird um den Bereich „e-learning“ erweitert. Neue Geschäftsfelder sind Technologietransfer, klinische Studien und Arzneimittelzulassung. Im Bereich Technologietransfer sollen ein europaweiter Online-Dienst zur Konsultation von Experten eingerichtet, weitere Partnering-Treffen ver-

anstaltet und akademische Forschungsprojekte bewertet werden. Im Bereich klinische Studien sollen wie bisher epidemiologische Studien angeboten werden und um Patientenrekrutierung (per Online-Registrierung), Logistik und Koordinationsleistungen für klinische Studien in ganz Europa (inkl. der osteuropäischen EU-Beitrittskandidaten) erweitert werden. Orphanet kann dazu ein parallel laufendes Projekt nutzen, das derzeit unter Federführung von EURORDIS anläuft. Gemeinsam mit weiteren Partnern (ebenfalls aus Frankreich und Irland) wird ein Ressourcenzentrum für biologische Proben, die Eurobiobank, aufgebaut. Für dieses Projekt, das im Wettbewerb mit der britischen Biobank von Wellcome Trust und Medical Research Council steht, übernimmt Orphanet ebenfalls die Online-Registrierung, den Datenaustausch und andere elektronische Dienste. Nach den vorliegenden Plänen will Orphanet seine Kontakte und die Expertise den industriellen Entwicklern von diagnostischen Tests und Medikamenten „kosteneffektiv“ zur Verfügung stellen. Ein Vorteil für Orphanet und seine Auftraggeber ist es, dass die Organisation in den EMEA-Gremien sowohl auf der Seite der wissenschaftlichen Gutachter, Scientific Review Group (z. B. für Protocol Assistance), als auch auf der Seite der Patientenvertreter, im COMP vertreten ist¹¹. Das COMP wiederum hat frühen Zugang zu Pharmaentwicklungsprojekten. Darüber hinaus setzt das COMP die Kriterien fest, mit denen es dann im Einzelfall über die Designierung eines Arzneimittels als Orphan Drug entscheidet.

Mit dieser Positionierung an den Schaltstellen sind freilich Interessenkonflikte nicht ausgeschlossen. Ein Beispiel ist die Orphanet-Empfehlung von Idefenone der Firma Takeda zur Behandlung der Friedreichschen Ataxie (FA). In der aktualisierten Krankheitsbeschreibung (Jan. 2002) empfiehlt Alexis Brice dieses Medikament und beschreibt die Zulassung des Orphan Drugs der Firma Takeda nur noch als Frage der Zeit, nicht als Ausgangspunkt für notwendige weitere klinische Studien. Es finden sich im Orphanet-Text keine Hinweise auf

alternative Anbieter für Compassionate Use von Idebenone (z.B. in Italien: Wyeth Lederle). Brice ist Mitglied des Comité Scientifique von Orphanet und hat an der Pitié Salpêtrière den inzwischen abgeschlossenen klinischen Versuch zu Idebenone bei Friedreichscher Ataxie koordiniert. Die Firma Takeda wiederum wurde für ihren Orphan Drug Antrag bei der EMEA vom engeren Orphanet Umfeld speziell beraten. Der Antrag von Takeda wurde vom COMP befürwortet. Am 20.11.2001 erhielt die französische Takeda-Tochter von der EMEA für ihr Idebenone die Designierung als Arzneimittel für seltene Leiden. Die europaweite Zulassung und damit Marktexklusivität hat Takeda's Idebenone jedoch noch nicht von der EMEA erhalten.

In Europa gibt es neben der zentralen noch die nationalen Zulassungsbehörden. Diese entscheiden darüber, zu welchen Bedingungen ein Medikament im Ländermarkt ausgeben werden kann. Derzeit ist die EMEA dabei, ihre Entscheidungen mit jenen der 18 beteiligten EU Länder zu harmonisieren. Aktionen in transnationalen Portalen sind kontraproduktiv, die solchen Abstimmungsprozessen vorgehen, insbesondere wenn auf Patientenseite Druck auf die Zulassung erzeugt wird (vgl. aktuell in der französischen Schweiz von www.achaf.org) und Pharmahersteller (z.B. Takeda Schweiz) ermuntert werden, Compassionate use-Klauseln auszunutzen bzw. Kosten für klinische Studien zu sparen. Sie sind kontraproduktiv, weil auch Patienten mit seltenen Krankheiten ein Anrecht darauf haben, dass ihre Arzneimittel auf Sicherheit und Wirksamkeit gründlich getestet werden. Aus diesem Grund enthält sich auf ihren Webseiten die italienische Telethon-Stiftung einer Empfehlung von Idebenone zur Behandlung von FA. Der ärztliche Beirat der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft plädiert dafür, vorsichtig mit dem Medikament umzugehen und die Ergebnisse klinischer Prüfungen in UK und den USA abzuwarten. OMIM erwähnt zwar das positive Resultat der INSERM Forschergruppe mit Idebenone, macht jedoch den tentativen Charakter der Resultate deutlich, er-

wähnt alternative Studien und verzichtet darauf, Ärzten eine spezifische Medikamenten-Empfehlung zu geben.

Weichenstellungen und Aufgabenverteilung

Kritische Erfolgsfaktoren für die Umsetzung der Pläne von Orphanplatforms, die in Teilbereichen bereits verwirklicht sind, bilden die Einflussnahme auf politische Rahmenbedingungen und die Durchsetzung von Standards und Normen als allgemeinverbindlich. Dazu positioniert sich die Organisation heute mit antiamerikanischen Untertönen als Träger der EU-Industriepolitik („Reduzierung der aktuellen Wettbewerbslücke zwischen der EU-Industrie und den USA“). Medizinischen Fachgesellschaften wird eine flankierende Rolle zugewiesen bei der Akzeptanzbeschaffung bzw. Bearbeitung von ethischen, regulatorischen und sozialen Problemen, die im Zuge der Abwicklung von Projekten der Orphanplatforms auftauchen. Als zentraler Arm für die Durchsetzung und Verbreitung von Empfehlungen soll das „Public and Professional Policy Committee“ der European Society of Human Genetics fungieren. Darüber hinaus sollen nationale Fachgesellschaften über die Meinungsführer in die verschiedenen Aktivitäten der Plattformpartner eingebunden werden. Parallel dazu wird die entsprechende Anbindung nationaler Patienten-Dachorganisationen über EURORDIS mit derselben Stossrichtung vorangetrieben.

Während sich z.B. die OMIM-Standards über den Gebrauch durch die Nutzer quasi von unten bewährt haben, zielt die neue Initiative von Orphanplatforms auf die rasche Implementierung verbindliche Referenzstandards „von oben“. Diese sollen zentral in EU-Schlüsselgremien und über gezielte Einbindung nationaler Gatekeeper durchgesetzt werden. Dies betrifft zunächst neben den Klassifikationen für seltene Krankheiten und epidemiologischen Messkriterien bzw. Zahlen insbesondere die Etablierung von europaweit verbindlichen Referenzstandards für klinische Studien. Guy Vassal (Institut Gustave Roussy, ITCC) arbeitet bereits an entsprechenden Protokollen für

Krebstherapien bei Kindern. Entscheidend für den operativen Erfolg von Orphanplatforms im Bereich der Standardisierung sind drei sog. Kerngruppen. Das bestehende EU Konsortium bildet die „Datenbank Gruppe“. Diese liefert die o.a. Daten, die benötigt werden, um länderspezifische, epidemiologische Zahlen zu generieren, Marktinformationen über und Zugänge zu den Interessenten in den einzelnen Ländern zu erhalten. Die „Gruppe für das Management klinischer Studien“ ist mit anderen Personen (A, E, F, IRE, UK) besetzt, darunter der derzeitige Vorsitzende des COMP. Zu ihren Aufgaben gehört der Aufbau von Patientenregistern und Pools für die Teilnahme an klinischen Studien. Die „Methodologie-Gruppe“ setzt sich wiederum aus anderen Personen (B, F, FIN, IL, IT, SE, UK) zusammen. Sie erarbeitet die Referenzmethoden. Für den Betrieb von Orphanplatforms sind bis 2007 rund 10 Mio. € veranschlagt. Dazu sind Mittel aus dem 6. EU Forschungsrahmenprogramm beantragt.

Die eHealth-Anbieter stehen in internationalem Wettbewerb. Netzwerke sind klassischen (Einzel-) Organisationen deutlich überlegen an Flexibilität und Ressourcenschöpfung. Die programmatische Ausrichtung auf „Non-Profit“ hat gegenüber privatwirtschaftlichen Anbietern enorme Vorteile: Das öffentliche Wohlwollen verzeiht qualitative Mängel eher. Es finden sich leichter Mäzene und öffentliche Geldgeber, die die Anbieter von negativen Geschäftsrisiken entlasten. Es gibt weder Insolvenz noch Konkurs. Die Option der späteren Umwandlung in eine „For-Profit“-Organisation ist nicht ausgeschlossen. Non-profit-Organisationen sind im Vorteil, wenn sie Marktmonopole aufbauen, weil sie nicht denselben regulatorischen Beschränkungen wie private Unternehmen unterworfen sind. Sie sind im Vorteil, wenn sie Politik betreiben, denn sie können sich glaubwürdiger als Unternehmen auf Gemeinwohlinteressen berufen.

Das aktuelle Projekt Orphanplatforms kündigt eine neue Dimension von eHealth im Feld der seltenen Krankheiten an. Statt eine angebotsunab-

hängige Nachfrage zu bedienen, wird die Nachfrage so vorstrukturiert, dass sie optimal mit den verfügbaren personellen Ressourcen und Leistungen der spezifischen Organisation abgedeckt und die Angebote gegen konkurrierende Anbieter abgesichert werden können. Es bleibt abzuwarten, wie die Mitbewerber – aber auch die angezielten Akteure im Feld der seltenen Krankheiten – darauf reagieren.

Anmerkungen

- 1) Arzneimittel i.S. des Gesetzes sind chemische oder biologische Therapeutika ebenso wie Gewebepräparate und in-vitro Diagnostika.
- 2) In vielsprachigen Verwendungskontexten verstärken uneinheitliche und wechselnde Begrifflichkeiten bzw. die mangelnde Standardisierung von Synonymen die Probleme der Arzneimittelentwicklung und Zulassung. Derzeit wird von der EMEA das multilinguale elektronische Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedRA) implementiert, das auch für Orphan Drug Sponsoren verbindliche Normen aufstellt. Dabei geht es v.a. um Pflichtmeldungen der Hersteller an die Behörden über klinische Studien und unerwünschte Nebenwirkungen. Präzise, valide und stabile Begrifflichkeiten sind eine Kernvoraussetzung für das Funktionalisieren von MedRA.
- 3) Die Point-of-Care-Diagnostik und mobile Kommunikationsgeräte kommen bereits in klinischen Studien zum Einsatz. Damit wird das dezentrale Monitoring von Patienten erleichtert, die wie jene mit seltenen Krankheiten geographisch verstreut und nur schwer erreichbar sind. Schließlich erlauben die neuen Geräte weltweit den Ersatz lokaler Laborleistungen für Pharmastudien und die Steuerung bzw. SOP-konforme Durchführung der Analysen durch spezialisierte Zentrallabors (vgl. Schulz 2002).
- 4) In Österreich wird derzeit heftig die Einführung der e-card als Krankenschein-Ersatz diskutiert. Die Umsetzung (geplant bis 2004) kommt deshalb nicht voran, weil die Regierung aus dem elektronischen Krankenschein eine Art „Bürgerkarte“ machen will. Seit 2002 ist dies für rund 24 Mio. BürgerInnen Taiwans bereits Wirklichkeit.
- 5) Die Zahlen beziehen sich auf die Woche vom 10.–16. Februar 2002. Dabei ist zu beachten, dass die Daten nicht im statistischen Sinne repräsentativ sind. Etwa 1/3 der Anfragen kann nicht zugeordnet werden, da bei OMIM die Identifizierung der Nutzer aus Datenschutzgründen nur über die Länderkennung der Domäne erfolgt.
- 6) Anmeldung: 12/12/01; Reg. Nr. 2649185, Ser. Nr. 76348117.
- 7) Hier und bei der Zahl der Zugriffe auf das Laborverzeichnis handelt es sich um die aufgerufenen html-Seiten und Bilder. Diese Zahl ist somit nicht direkt vergleichbar mit den genannten Zugriffszahlen („hits“) von OMIM und Orphanet, da im Fall der „hits“ jeder Zugriff (Seite, Bild, Button) gezählt wird.

- 8) Bei der Verbreitung oder Übersetzung solcher Statements ist in plurikulturellen Kontexten wie in Europa eine besondere Sensibilität angezeigt. Der folgende (im Original französische) Ausschnitt aus dem Orphanet-Text zur Pränataldiagnostik bei Gaucher (Jan. 2002/2003) trifft die herrschende Meinung in Frankreich. Aus der Sicht der Diskussionen in Deutschland um Schwangerschaftsabbruch, Pränataldiagnostik und Lebensrecht von Behinderten bietet die Empfehlung Zündstoff: „Da es bis heute keine wirksame Therapie gibt, ist die Pränataldiagnostik die einzige Möglichkeit, die Eltern angeboten werden kann, die ein Kind mit Gaucher Typ 2 haben.“
- 9) ab 1999: ORPHA NET, 75782760; in Frankreich und anderen Ländern Bildmarke „orpha.net“
- 10) Dies betrifft z.B. die Nichtveröffentlichung der Registrierkriterien
- 11) Im Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMEA sind drei Patientenvertreter zugelassen. Zwei davon kommen aus Frankreich bzw. Spanien und gehören EURORDIS an. Ein weiterer Patientenvertreter ist von der britischen Dachorganisation Genetic Interest Group entsandt.

Literatur

- Atlan, Henri (1999) La fin du tout génétique? Editions INRA, Paris.
- Aymé, Ségolène (2000) Les injustices de la naissance. Hachette, Paris.
- Aymé, Ségolène (Persönliche Mitteilung – Jan. 2003).
- Barataud, M. Bernard (2001) Cinq mille maladies „rares“ Le choc de la génétique. Journal Officiel de la République Française No. 16, 1 oct.
- Bullinger Hans-Jörg, Schuster, Erwin, Wilhelm Stephan (2000) Content Management Systeme. In: Fraunhofer Institut für Arbeitswirtschaft und Organisation/Handelsblatt, Stuttgart.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2002) Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation. Brussels 3-26.
- Downton, Christian (2002) European Gene Therapy Markets. Frost & Sullivan Report B112, Dec.
- EG Verordnung Nr. 141/2000 16. Dez. 1999 des Europäischen Parlaments und des Rates (2000) Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt Nr. L 018 vom 22. Jan. 2000:1-5.
- Forabosco Antonino, Menozzi Cristina (2003) Medical Cytogenetics in Italy. ECA newsletter 11.1.2003: 14-18.
- Hurrelmann Klaus, Leppin Anja (Hrsg.) (2001) Moderne Gesundheitskommunikation. Vom Aufklärungsgespräch zur E-Health. Huber, Bern.
- INSERM Orphanet, Eurordis, National University of Ireland Cork, Epossi, European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, EuropaBio, Emerging Biopharmaceutical Enterprises (2002) ORPHANPLATFORMS. A European Plat-

form of Integrated Services and Tools for the Development of Rare Diseases, Clinical Research and Orphan Medicinal Products. Call EO1.FP6.

Kroner Wolf G (2000) Selbsthilfegruppen zwischen öffentlicher Förderung und privatem Sponsoring. medgen 12:518.

Kroner Wolf G (2001) Gendiagnostik im Umfeld von Medizin, Recht und Versicherungen. Bioworld 2:38-41.

Kroner Wolf G, Lindpaintner Klaus (2001) Pharmakogenomik und Pharmakogenetik zur patientengerechten Arzneimittelentwicklung. medgen 13:239-240.

Kroner Wolf G (2003) Profitable Orphan Drugs. LabFuture: 56-59.

König, Rainer (1999) Computerprogramme in der Dymorphologie. Ein Vergleich der Programme POSSUM und LDDB. medgen 11, Heft 3:423-426.

Kunz Regina, Ollenschläger Günter, Raspe Heiner, Jonitz Günther, Kolkmann Friedrich Wilhelm (2001) Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Deutscher Ärzte Verlag, Köln.

McKusick Victor A (1998) Mendelian Inheritance in Man. 12. Ausgabe, Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Pagon Roberta A (2002) GeneTests-GeneClinics: Genetic testing information for a growing audience. Human Mutation 19, 5:501-509.

Pfeiffer Karl P, Hofdijk Jacob (Hrsg.) (2002) There is gold in your data for you and your patients! Proceedings of 18th Patient Classification Systems Europe. Innsbruck 2-5 october 2002.

Precht Engelbert (2001) Sequenzierung und Genotypisierung in der klinischen Routine. Labor Management Aktuell. November 2001:4-25.

Réalités (2001) Les maladies rares. No. 58-60.

Riehm Ulrich (2002) E-Commerce bleibt auf der Agenda von Wirtschaft und Politik. Büro für Technikfolgen Abschätzung beim Deutschen Bundestag. Dezember, 12-15.

Schulz, Hermann (2002) Clinical Trial Management. Präsentation Bio M, München, 2. Dezember.

Wolf Ulrich (1995) The genetic contribution to the phenotype. Human Genetics 95:127-148.

Korrespondenzadresse

Wolf G. Kroner
medgen press
Goethestr. 21
80336 München
Tel 0049 89 5483 2818
Fax 0049 89 5483 2817
medgen@medgenpress.com