

Seltene Krankheiten – eine komplexe Herausforderung

Klaus Zerres¹, Christine Scholz²

1) Institut für Humangenetik der
Rheinisch-Westfälischen
Technischen Universität Aachen

2) Verlag medizinischegenetik,
München

Wir möchten Herrn Professor Dr. rer. nat. Dipl. Phys. Reinhardt Rüdell, Direktor des Instituts für Allgemeine Physiologie der Universität Ulm, dieses Themenheft zu seinem 65. Geburtstag vor allem für seinen aktiven Einsatz für den Dialog zwischen Vertretern von Selbsthilfeverbänden und Humangenetikern widmen.

Seltene Krankheiten sind eine komplexe Herausforderung für alle Beteiligten: für Patienten und ihre Familien, Patientenorganisationen, die beteiligten Ärzte, die forschenden Arzneimittelhersteller, die Regulierungsbehörden auf nationaler und internationaler Ebene.

Über Jahrzehnte hinweg gehörten die seltenen Krankheiten zu den „vernachlässigten, verwaisten Krankheiten“. Sie hatten weder eine Lobby von Seiten der Betroffenen noch unterstanden sie staatlicher Protektion. Die Suche nach den Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten glich einem Aufbruch in unbekannte Gefilde und war vorwiegend von rein akademischem Interesse. Speziell für die Industrie war die Beschäftigung mit hohen finanziellen Risiken verbunden. Nur wenige trauten sich und kämpften isoliert für ihre Interessen. Dies hat sich grundlegend geändert.

17 Jahre nachdem in den USA der Orphan Drug Act verabschiedet worden war – um die geeigneten Rahmenbedingungen für Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten zu schaffen – zog die EU mit ihrer Orphan-Drug-Verordnung im Jahr 2000 nach. Die Verbesserung der Behandlung von seltenen Erkrankungen sieht der Autor des ersten Beitrages unseres Themenschwerpunktes, Peter Liese, als eine typisch europäische Aufgabe: nur durch das Sammeln von Daten und Erfahrungen aus vielen Ländern Europas können statistisch relevante Fakten zu einzelnen sehr seltenen Krank-

heiten zusammengetragen werden, die Aussicht auf Erfolg für Diagnostik und Therapie versprechen. Noch nutzen die Selbsthilfegruppen und Patientenvertreter aus Deutschland nicht die bereits bestehenden Möglichkeiten, sich an der europäischen Debatte umfassend zu beteiligen und ihre ureigensten Interessen zu artikulieren. Peter Liese, selbst Mitglied des Europäischen Parlaments, fordert hierfür eine stärkere, durch öffentliche Mittel gestützte Einmischung von deutschen Selbsthilfegruppenvertretern in die europäischen Angelegenheiten. Vertreter aus den Niederlanden, Großbritannien und Frankreich sind hier viel engagierter. Am Beispiel der französischen Initiative „Orphanet“ veranschaulicht Wolf Kroner, wie von französischer Seite ein umfassendes Netzwerk aufgebaut wurde, das Patienten und Ärzten weitreichenden Service anbietet. Durch seine personellen und organisatorischen Verflechtungen ist „Orphanet“ gerade dabei, weitere Geschäftsfelder aufzubauen und miteinander zu verknüpfen: dazu zählen die Erfassung von Forschungsprojekten und ihre Überführung in industrielle F&E bzw. in biotechnologische Marktangebote, die Beteiligung an medizinischen Konsultationsangeboten für Patienten mit seltenen Erkrankungen oder auch die Patientenrekrutierung via online-Registrierung für klinische Studien und Gewebebanken.

Deutschland hat nun nachgezogen: die Bundesregierung wird im Rahmen des Gesundheitsforschungsprogrammes ab 2003 die Vernetzung der Er-

forschung seltener Erkrankungen unterstützen. Gezielt sollen Krankheiten mit hoher klinischer Relevanz behandelt werden, die lebensbedrohlich sind oder zu einer chronischen Erkrankung bzw. zu gravierenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität führen und/oder hohe Kosten verursachen. Wie Birgit Wetterauer (PT-DLR, Projektträger des BMBF) betont, sollen diese Netzwerke eine effiziente Kommunikation zwischen Grundlagenforschern und Klinikern gewährleisten sowie betroffenen Patienten Informationen über Behandlungszentren und Therapien zur Verfügung stellen. Ein direkter Nutzen für die Patienten wird erwartet.

Wie fruchtbar die Zusammenarbeit zwischen staatlichen Stellen und privatwirtschaftlicher Initiative auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten sein kann, zeigt Claudia Wiesmann in ihrem Beitrag anhand der Entwicklung des Enzyersatzstoffes Glucocerebrosidase zur Behandlung von Morbus Gaucher. Schon 1984 konnten erste kontrollierte Studien am National Institute of Health durchgeführt werden, die dann 1991 in die weltweit erste Zulassung auf der Grundlage des Orphan Drug Act durch die FDA mündeten. Der eigentliche Anreiz, große Investitionen zu tätigen, liegt heute in den weitreichenden Schutzbestimmungen zur Entwicklung der Orphan Drugs, die den Herstellern z.B. eine zehnjährige Marktexklusivität einräumen. Der gängige Patentschutz reicht nach Auffassung von Patentanwalt Dieter Laudien (Boehringer Ingelheim) kaum aus, die Investitionen zurückzu-

verdienen, da es sich bei Arzneimitteln für die Behandlung seltener Krankheiten um Nischenmärkte handelt.

So sind auf der einen Seite wirtschaftliche Anreize nötig, um die Forschung und Entwicklung von Therapien für seltene Erkrankungen zu ermöglichen. Auf der anderen Seite müssen international allgemeinverbindliche Regularien geschaffen werden, die einen möglichen Wildwuchs im Bereich der DNA-Analytik, genetischer Diagnostik und Testsysteme verhindern. Es gilt die Notwendigkeit von Patentierungsregularien, die den Interessen der Arzneimittelhersteller einerseits gerecht wird, andererseits darf die Verwendung wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht durch restriktive Bestimmungen behindert werden. Die Diskussion um die BRCA-Gendiagnostik zeigt hier die gesamte Problematik der Patentierung auf. *Wolfram Henn* vom Institut für Humangenetik in Homburg/Saar und *Stefan Winter* aus dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung plädieren deshalb für ein neues Gentestgesetz, das sowohl einen Schutz für Patienten als auch Rechtssicherheit für Ärzte bietet und darüber hinaus ethisch vertretbare Fortschritte im Bereich genetischer Diagnostik und Therapie ermöglicht.

Auf eine andere Möglichkeit verweist *Robert Schäfer*, geschäftsführender Arzt der Ärztekammer Nordrhein, in seinem Artikel, wenn es darum geht, den praktizierenden Ärzten mehr Rechtssicherheit zu geben: Regeln für die Genmedizin (Künstliche Befruchtung, Gentherapie, genetische Diagnostik und gentechnologische Forschung) sollen Bestandteil des Berufungs- und Weiterbildungsrechts für Ärzte werden. Ärzte müssen sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen durch eine Ethikkommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und -rechtlichen Fragen beraten lassen. Gerade bei seltenen Krankheiten entspricht die wissenschaftliche Basis für ärztliches Handeln in Diagnostik und Therapie nicht dem ärztlichen Standard, so dass Patientenaufklärung allein nicht aus-

reicht. In dieser Situation der Unsicherheit ist nach Meinung des Medizinrechtlers *Dieter Hart* eine ausführliche Beratung notwendig, „weil nur eine intensiv beratene Patientenentscheidung solche Behandlungen legitimieren kann“. Damit wächst den Ärzten eine gesteigerte Verantwortung für ihr Handeln zu und gleichzeitig verlagert sich die Legitimation für ärztliches Handeln mehr auf die selbstbestimmte Entscheidung des Patienten über die Behandlung. Er qualifiziert sich damit zum „mündigen Patienten“ auf individueller Ebene und zum „mündigen Bürger“ auf institutioneller Ebene. Denn die effektive und effiziente Behandlung seltener Erkrankungen erfordert kooperative Strukturen und Beteiligungsmodelle, in denen die Patienten(-vertreter) als aktive Partner mit Entscheidungskompetenzen vorkommen. Einen entscheidenden Schritt hierzu hat die European Organisation for Rare Disorders (EURORDIS) unternommen. Sie hat sich zum Ziel gesetzt, die nationalen Patienten-Dachorganisationen auf europäischer Ebene zusammenzuführen und gegenüber den Institutionen der Europäischen Union zu vertreten. Dass Patientenvertreter im Committee on Orphan Medicinal Products (COMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen sind und gemeinsam mit Fachvertretern über die Zulassung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen beraten, werten *Andreas Reimann* und *Stephan Kruip*, beide Vertreter der Mukoviszidose e.V. in Bonn, als einen wichtigen Meilenstein. Beide Autoren zeigen, wie bedeutsam die europäische Einmischung ist: gemeinsam mit anderen europäischen CF-Patienten-Vertretern sind sie gerade dabei, eine „CF-Europe“ als europäischen Zweig der weltweit operierenden Patientenorganisation „CF-Worldwide“ zu gründen. Aber auch auf nationaler Ebene stellen *Reimann* und *Kruip* integrierte Versorgungsmodelle für Mukoviszidose-Patienten vor. Es existiert bereits ein differenzierter Kriterienkatalog für die Zertifizierung von Mukoviszidose-Ambulanzen – zunächst nur als Gütesiegel (für die Patienten gedacht) und später möglicherweise als Ansatz, verstärkt Qualitätsaspekte in die Versorgung

von gesetzlich Versicherten einzubringen, wenn Qualität an Vergütung gekoppelt werden sollte.

Um Qualität und Patientenrechte geht bei den Internationalen Richtlinien zur prädiktiven molekulargenetischen Diagnostik der Huntington-Krankheit. *Stefan Engel* und *Christiane Lohkamp* berichten in ihrem Artikel über den mühsamen Dialog zwischen den einzelnen nationalen Selbsthilfgruppenorganisationen. Die seit 1989 gültigen internationalen Richtlinien sind inzwischen zum „goldenen Standard“ in der medizinischen Diagnostik der Huntington-Krankheit geworden und dienen anderen Betroffeneninitiativen als Grundlage und Vorbild für eigene Richtlinien. Die Tragfähigkeit und die Brauchbarkeit solcher Richtlinien speist sich in erster Linie aus dem direkten Erfahrungszusammenhang der Betroffenen und ihrer Angehörigen. In zunehmendem Maße wird die Kompetenz der „mündigen“ Patienten im Umgang mit ihren seltenen Krankheiten von medizinischen Experten als wertvolle Wissensressource entdeckt. Anschaulich schildert *Andreas Litty* von der Deutschen Klinefelter-Syndrom-Vereinigung e.V. die Kooperation seiner Initiative mit Patienten, Ärzten und forschenden Arzneimittelherstellern.

Seltene Erkrankungen sind in der Summe also keine vernachlässigten Erkrankungen mehr. Die pharmazeutische Industrie reagiert auf staatliche Anreize. Netzwerke für Orphan Diseases werden umfangreich finanziell gefördert. Erkenntnisse über die molekulare und pathophysiologische Basis seltener Erkrankungen werden auch einen Erkenntnisgewinn für häufige Zivilisationskrankheiten bringen. Auf europäischer Ebene dreht sich das Rad der Erforschung seltener Erkrankungen bereits; in Deutschland findet die Initialzündung diesen Sommer statt. Es bleibt spannend und abzuwarten, wer mit wem zu welchen Zwecken Koalitionen und Kooperationen einght.

Seltene Krankheiten als gemeinsames Anliegen für Selbsthilfegruppen wie für Humangenetiker

Zahlreiche Autoren, die zur Entstehung dieses Themenschwerpunktes beigetragen haben, engagieren sich seit Jahren für den Dialog zwischen Patientenvertretern und Medizinern. Dokumentiert wird dies u.a. durch ihre Beteiligung am dritten Arbeitstreffen „Selbsthilfegruppen und Humangenetik im Dialog“, das vom 11.-13. Dezember 1998 in Bonn stattfand. Damals standen vor allem die Diskussionen um die Beteiligung von Selbsthilfegruppen bei der Ausformulierung von Stellungnahmen und Richtlinien, die berufspolitischen Aspekte von Sicherheit und Recht bei Diagnostik und Therapie genetisch bedingter Erkrankungen und die Auswirkungen des §218 im Vordergrund der Debatte. In ersten Ansätzen wurde auch gesundheits- und gesellschaftspolitische Aspekte seltener Erkrankungen diskutiert – Referenten aus den europäischen Ausland berichteten über erste Bemühungen der EU, eine Orphan Drug Gesetzgebung auf den Weg zu bringen.

Dieses dritte Treffen schloss sich thematisch an die vorangegangenen Arbeitstreffen an: Das erste Treffen „Selbsthilfegruppen und Humangenetik im Dialog“ vom 29.11.-1.12. 1991 in Bonn war noch weitgehend von tiefem Misstrauen gegenüber dem Gesprächsangebot der Humangenetiker gekennzeichnet (Zerres und Rüdél (Hrsg): *Selbsthilfegruppen und Humangenetik im Dialog*, Enke Verlag, Stuttgart 1993). Ein zweites Treffen „Vom Dialog zum Gemeinsamen Handeln – Versuch einer Bestandsaufnahme gemeinsamer Ziele“ in Bad Herrenalb (12.-14. September 1993) diente vor allem dem gegenseitigen Austausch von Sachinformationen zu damals aktuellen Themen wie Heterozygotendiagnostik, prädiktive Testung, Pränataldiagnostik als Screeningmethode. Nach einer fruchtbaren Phase nicht-formalisierter Treffen zwischen Humangenetikern und Selbsthilfegruppenvertretern diente ein weiteres Treffen vom 3.-4. Februar 1995 in Frankfurt der Vorbereitung zur Gründung eines Dachverbandes „Arbeits-

gemeinschaft Selbsthilfegruppen und Humangenetiker“, der dann auch gegründet werden konnte. Er fand in der Folge aber leider nicht den Zuspruch, wie es sich die Initiatoren erhofft hatten. Die Gründe für diese „Zurückhaltung“ sind sicher vielfältig und können letztlich nur vermutet werden.

Das vorliegende Themenheft soll aktuell informieren aber auch in der Tradition des gemeinsamen Dialoges zur interdisziplinären Zusammenarbeit einladen.

Widmung

Reinhardt Rüdél ist ein herausragender Muskelforscher und hat wichtige wissenschaftliche Arbeiten u.a. zu vielfältigen Aspekten von Ionenkanalkrankheiten als Ursache neuromuskulärer Krankheiten verfasst. Er war Organisator und Mitorganisator von mehr als 20 vorwiegend internationalen Tagungen. Eine ehrenvolle herausgehobene Aufgabe war die Ausrichtung des „7th International Congress on Neuromuscular Diseases“ 1990 in München, eine Tagung, die wissenschaftlich bereits ganz im Zeichen genetischer Entdeckungen stand. Reinhardt Rüdél hat sich in besonderem Maße sehr für die Anliegen Betroffener eingesetzt, er war nicht nur Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V., er ist Gründungsmitglied des ENMC (European NeuroMuscular Center), einer Institution zur Koordination der europäischen Forschungsanstrengungen aus dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen, die in etwa 100 Workshops wesentlich zur Förderung der Europäischen Muskelforschung beigetragen hat.

Für Reinhardt Rüdél war darüber hinaus der Dialog mit Betroffenen immer ein zentrales Anliegen. Als Vorsitzender der Gesellschaft für Muskelkranke e.V. aber auch der EAMDA (European Alliance of Muscular Dystrophy Associations) und des ENMC (European NeuroMuscular Center), einer Institution, die sowohl die Muskelforschung als auch die Zusammenarbeit mit nationalen Selbsthilfeverbänden vorbildlich fördert, hat er oft auch gegen Widerstände „aus den eigenen Reihen“ die Idee des Dialoges vorgebracht. Als Vorsitzender und Mitbegründer der Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen und Humangenetiker e.V. hat er diesen Gedanken konsequent weitergeführt. In der von Reinhardt Rüdél ins Leben gerufenen Aktion „100 Verwundete aus Bosnien“, die die neurochirurgische Versorgung von Kriegsversehrten aus Tuzla/Bosnien organisiert hat, stand die konkrete Hilfe gänzlich im Vordergrund. Die Liste der Aktivitäten ließe sich beliebig verlängern. Die Verleihung des Verdienstkreuzes 1. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland ist nur eine der vielen Ehrungen, die Reinhardt Rüdél für seine vielfältigen Aktivitäten erhalten hat.

Wer Reinhardt Rüdél kennt, der ist von seiner positiven Lebenseinstellung beeindruckt. Er nimmt als Rollstuhlfahrer nicht nur den Kampf mit den Widrigkeiten des Alltags auch auf den vielen Auslandsreisen auf sich, er ist auch in dieser Hinsicht aktiver als viele Nichtbehinderte. Reinhardt Rüdél macht damit Menschen Mut, ihre Behinderung zu akzeptieren. Das gemein-

sam mit Ina Rösing verfaßte Buch „Das Buch der sechszwanzig Beine – Mit dem Rollstuhl in den Anden“ (Quell Verlag, Stuttgart, 1997), ist nicht nur eine faszinierende Beschreibung einer ungewöhnlichen Reise durch die Anden, es ist auch ein Buch, das vielen Menschen, die große Ängste vor Verlust ihrer Gehfähigkeit haben, Mut, Selbstvertrauen und Kraft gegeben hat, diesen neuen Lebensabschnitt auch als Chance und Zugewinn neuer Mobilität zu verstehen.

Wir wünschen Reinhardt Rüdél alles Gute, sind aber sicher und hoffen, dass er sich weiterhin aktiv einmischen wird.

Danksagung

Die Autoren danken denjenigen, die aktiv an der Organisation der Arbeitstreffen beteiligt waren. Dem Bundesministerium für Gesundheit und der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V., die das dritte Arbeitstreffen finanziell unterstützt haben. Unser Dank für die Hilfe an der Vorbereitung und Durchführung der Tagung gilt Frau Dr. Kristin Bosse, Frau Dr. Herdit Schüller, Frau Dr. Sabine Rudnik-Schöneborn, Frau cand. med. Christiane Knobbe, Frau cand. med. Caroline Linn stellvertretend für die vielen, die konstruktiv das gemeinsame Gespräch gefördert haben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Klaus Zerres
Institut für Humangenetik der
Rheinisch-Westfälischen Technischen
Universität Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
Tel. 0241/8080178
Fax 0241/8082580
kzerres@ukaachen.de