

„Im Wochentakt entdecken Forscher neue Krankheiten“

Vor sieben Jahren begann der Aufbau einer strukturierten Versorgung für Menschen mit seltenen Erkrankungen. Hat das ihre Situation verbessert? Heiko Krude spricht über die Chancen von Genomanalysen und die Schwierigkeiten, welche die große Anzahl an Krankheiten mit sich bringt. *Das Interview führten Anna Seidinger und Alexandra von Knobloch.*



Professor Dr. Heiko Krude leitet das Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie der Charité sowie das Berliner Centrum für Seltene Erkrankungen der Charité. Außerdem ist er Konsortialleiter des Projekts „Translate-Name“.

Herr Professor Krude, 2013 wurde der „Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen“ verabschiedet. Wo steht der Maßnahmenplan nach Ihrer Einschätzung heute?

Dem Nationalen Aktionsplan waren zwei Jahre intensivste Arbeit aller Steakholder im Gesundheitssystem vorausgegangen. Er enthält extrem viele, inhaltlich sehr sinnvolle Vorschläge. Leider wurde deren Finanzierung damals nicht konkret geregelt. Das ändert sich allerdings jetzt, sieben Jahre später. Erstmals kann es einen Zuschlag für Zentren für seltene Erkrankungen geben, den man mit den Krankenkassen aushandelt. Ich werte das als Erfolg: Die Zentrumsstrukturen, die seit 2013 im Sinne des Maßnahmenkatalogs entstanden sind, haben sich etabliert. Quasi jede Universitätsklinik verfügt nun über ein Zentrum für seltene Erkrankungen. Damit existiert erstmals ein flächendeckendes System mit Anlaufstellen für Betroffene sowie Patienten, bei denen es sich noch nicht sicher feststellen lässt, ob sie an einer seltenen Erkrankung leiden.

Dieses System ermöglicht es, wichtige Projekte umzusetzen: Unter anderem haben Menschen mit einer unklaren, aber womöglich genetisch bedingten Krankheit die Möglichkeit, ihr Exom sequenzieren zu lassen, also jene Bereiche des Genoms, auf denen die Gene liegen. Die molekulare Diagnosemethode eröffnet ihnen die Chance, ihre Krankheit zu benennen und so überhaupt erst zu erfahren, was ihnen fehlt. Mehr noch: Wir verfügen inzwischen auch über Zahlen, die zeigen, was sich mit Hilfe dieser Strukturen bei der Diagnostik ungeklärter Fälle momentan tatsächlich erreichen lässt.

Warum sind solche Maßnahmen wichtig? Worin bestehen die übergeordneten Herausforderungen bei der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen?

Derzeit wissen wir von etwa 3500 seltenen genetischen Erkrankungen, deren Symptome

sich zudem innerhalb eines Krankheitsbildes unterscheiden können. Und ungefähr im Wochentakt entdecken Forscher momentan eine neue genetische seltene Krankheit. Diese extreme Vielfalt ist die Ursache für eine Trias von Problemen, mit der alle Patienten zu kämpfen zu haben: Zum Ersten ist da die verspätete Diagnose. In bestimmten Fällen dauert es mehrere Jahre, bis überhaupt der Verdacht auf eine seltene Erkrankung aufkommt, weil ein einzelner Arzt die Vielzahl der seltenen Krankheiten unmöglich überblicken kann. Gerade für extrem seltene Erkrankungen gibt es oft weltweit nur einen einzigen Experten. Das bedingt das zweite Problem: Nur dieser Fachmann weiß über die Behandlung der betreffenden Krankheit alles, was man wissen kann. Fehlt systematische Hilfe, ist es schwer, diese Experten zu finden und zu konsultieren. Das dritte Problem besteht darin, dass es sich für die Pharmaindustrie kaum lohnt, ein Medikament gegen die extrem seltenen Krankheiten zu entwickeln. Leicht vorstellbar, wenn man bedenkt, dass manche seltenen Erkrankungen nur zwei Dutzend Menschen weltweit betreffen.

Nun haben Sie im Projekt „Translate-Name“ an mehreren Aspekten evaluiert, was die neu geschaffene Zentrumsstruktur leistet. Was sind die Ergebnisse?

Wir sind gerade noch damit beschäftigt, die Daten im Detail auszuwerten. Zu einigen Fragestellungen haben wir auch überwiegend qualitative Daten erhoben. Was die Diagnostik angeht, können wir jedoch erste quantitative Aussagen treffen. Dafür haben wir die Diagnoserate bei Patienten untersucht, die innerhalb des Projekts die schon erwähnte genetische Untersuchung erhalten haben, bei der das Exom sequenziert wird. Diese Patienten – ganz überwiegend Kinder – waren in das Projekt eingeschlossen worden, weil zuvor die Diagnose einer seltenen Krankheit noch nicht gestellt werden konnte, obwohl der Verdacht darauf

nahelag. Es hat sich herausgestellt, dass sich etwa 30 Prozent dieser speziellen Fälle durch die Exom-Sequenzierung aufklären ließen. Für etwa jeden Dritten dieser Patienten hat die Ungewissheit damit ein Ende. Wir können ihnen beziehungsweise den Eltern zumindest sagen, um welche Erkrankung es sich handelt, so dass sie nicht allein sind mit ihren Problemen und wissen, woher die Symptome kommen. Das ist psychologisch bedeutsam, selbst wenn noch keine guten Therapien existieren – und darum eine positive Nachricht. Sie betrifft zwar absolut gesehen nur wenige Menschen. Aber unter ihnen sind viele, die sonst jahrelang auf eine Diagnose warten müssten. Auch für das Familienumfeld der Patienten ist es wichtig, die Ursachen der Krankheit zu kennen, etwa im Hinblick auf die Familienplanung.

Was braucht es, um diese erfreuliche Entwicklung zu festigen, so dass Patienten mit seltenen Erkrankungen in der Breite davon profitieren?

Unser Anliegen ist es, das abgestimmte Vorgehen mit der Exom-Sequenzierung bei ungeklärten Diagnosen auch nach dem Ende des Projekts weiterzuführen. Tatsächlich stehen wir kurz davor, mit den großen Krankenkassen Selektivverträge abzuschließen, so dass wir diese Art der Diagnostik an den A-Zentren für seltene Erkrankungen zusammen mit den entsprechenden Einrichtungen für Humangenetik flächendeckend anbieten können. Das ist ein Fortschritt vor allem für Kinder mit seltenen genetisch bedingten Erkrankungen, die sich früh im Leben bemerkbar machen. Patienten mit anderen seltenen Erkrankungen, die nicht von den Erbanlagen herrühren – etwa bestimmten Autoimmunerkrankungen und neurologische Erkrankungen –, profitieren von den jetzt in Aussicht stehenden Selektivverträgen nicht. Hier bedarf es neuer Finanzierungen.

Angesichts der teilweise rudimentären Erkenntnisse über seltene Erkrankungen

sind die Fortschritte der Genom-Diagnostik trotzdem ein großer Schritt. Was darf man davon in Zukunft erwarten? Kann ein einmal erhobener genetischer Datensatz Patienten eventuell später noch nutzen?

Ein Viertel der Diagnosen, die wir in diesem Projekt aufgeklärt haben, betreffen Krankheiten, deren genetische Ursachen erst in den vergangenen beiden Jahren entdeckt wurden. In einigen Jahren werden wir wahrscheinlich viel mehr Betroffenen mitteilen können, woran sie leiden. Darum werden die Sequenzen unter größten Datenschutzvorkehrungen aufbewahrt, und wir bieten den Patienten gegenwärtig die Möglichkeit, ihre Exome nach zwei Jahren wieder auf neu gefundene Krankheiten hin untersuchen zu lassen, ohne dass eine erneute Blutentnahme nötig ist.

Ist das datenschutzrechtlich überhaupt machbar?

Die Exom-Sequenz eines Patienten ist nur in jenem Zentrum gespeichert, das die Sequenzierung vorgenommen hat. Persönliche Daten wandern keinesfalls in einen großen, zentralen Pool. Allerdings muss die Wissenschaft natürlich verschiedene Genvarianten vergleichen, um jene Abweichungen zu identifizieren, die eine Krankheit auslösen. Darum werden Genveränderungen anonymisiert an Labore weitergeleitet, die diese analysieren. Das ist im Bezug auf den Datenschutz nach unserem europäischen Standard sicher und auch rechtlich kein Problem. Ich halte diese Vorsicht für angebracht, denn zweifellos ist das Wissen, das man aus der Sequenzierung der Exome generieren kann, eine Ware, mit der sich womöglich viel Geld verdienen lässt. Uns Wissenschaftlern in dem Projekt ist es ein großes Anliegen, die Daten ausschließlich im geschützten, universitären Bereich aufgehoben zu wissen. Es wäre aus unserer Sicht nicht zu rechtfertigen, Erkenntnisse, die aus Forschungsgeldern, also aus

Steuermitteln oder aus öffentlichem Geld der Krankenkassen finanziert wurden, an die private Wirtschaft zu geben, damit diese Gewinne erzielt.

Was wünschen Sie sich für die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen insgesamt und für die von betroffenen Kindern im Besonderen?

Ich wünsche mir, dass die Forschung in der molekularen Diagnostik sehr intensiv weiterbetrieben wird und die dafür nötige Finanzierung auch bereitsteht. Immer noch lässt sich bei 70 Prozent der Patienten, bei denen wir eine vererbte seltene Krankheit vermuten, die Erkrankung nicht benennen. Das macht den Betroffenen und ihren Familien schwer zu schaffen. Solange wir eine Krankheit nicht kennen, lässt sich auch keine gezielte Therapie entwickeln. Gleichzeitig müssen wir dafür sorgen, dass die Forschungserkenntnisse in der Diagnostik auch sofort in die Routineversorgung übergehen – und die Patienten erreichen. Diesen Übergang zu meistern, sehe ich insgesamt als den entscheidenden Schritt im Feld der Diagnostik der angeborenen seltenen Erkrankungen für die nächsten zehn bis 20 Jahre.

Es ist ein anspruchsvolles Unterfangen, weil hier riesige Datenmengen anfallen. Nur wenn man diese sinnvoll und automatisch verwaltet, kann die Übertragung in den medizinischen Alltag schnell gelingen.

Als Zweites wünsche ich mir eine Art staatliche Einrichtung, die finanziell einspringt, wenn es darum geht, Therapien für ganz besonders seltene unter den seltenen Krankheiten zu entwickeln. Sobald es möglich ist, so eine Krankheit auf der molekularen Ebene zu diagnostizieren, zeichnet sich oft ein Lösungsweg für eine genbasierte Behandlung ab. Allerdings rentiert sich die Entwicklung wirtschaftlich fast nie. Darum hoffe ich, dass Förderprogramme ausgebaut werden, die neue Therapieansätze bis zur Markteinführung ermöglichen.



ANZEIGE

„Molekularbiologie und Medizingenetik sind weltweit auf dem Vormarsch“

Dr. med. Tatjana Gabbert

Was fasziniert Sie an der Gentherapie?

Gentherapien bedeuten für viele Patienten mit Seltene Erkrankungen, die ich als Kinderärztin erlebt habe, endlich eine Chance auf ursächliche Behandlung. Diese Kinder werden von Ärzten und Therapeuten engagiert betreut – aber häufig nur auf symptomatischer Ebene. Allerdings gibt es gegenüber gentherapeutischen Behandlungsansätzen noch Vorbehalte. Ich würde mich freuen, wenn sich mehr Menschen mit den neuen Möglichkeiten vertraut machen und sich über Funktionsweise, Nutzen und Risiken der Gentherapie informieren. Es gibt ein breites Angebot im Netz, auch bei uns. Wir können alle Informationen wissenschaftlich transparent erläutern und tun das auch gern.

Warum ist die Hämophilie B für eine Gentherapie besonders gut geeignet?

Die Hämophilie B ist eine seltene Form der Bluterkrankheit und eignet sich sehr gut für eine Gentherapie, weil hier nur ein einzelnes Gen defekt ist, das für die Produktion des Gerinnungsfaktors IX in der Leber erforderlich ist. Die Leber ist als Organ sehr geeignet für die Gentherapie, da sich die Leberzellen mit den viralen Gefäßen sehr gut erreichen lassen. Wir können die Oberfläche dieser Viren so gestalten, dass sie am liebsten an Leberzellen andocken und dort das gesunde Gen einschleusen. Die Arbeit begann schon vor drei Jahrzehnten, nachdem das Gen identifiziert worden war. Nach gründlicher Vorbereitung begannen erste Studien am Menschen bereits in den 1990-er Jahren. Wir hoffen, dass erste Gentherapien für die Hämophilie bereits im nächsten Jahr zugelassen werden.

Welche Herausforderungen waren bisher zu lösen?

Zunächst mussten Vehikel gefunden werden, um das funktionsfähige Gen in die Leberzellen zu bringen. Mit den

AAV-Vektoren gelang dies schließlich. Allerdings passt nicht jedes Gen in die Virushülle, manche sind dafür zu groß. Bei der Hämophilie B passt es aber. Anfangs hat man das normale, bei Gesunden vorhandene Gen verwendet. Durch Zufall wurde dann bei einer italienischen Familie aus Padua eine aktivere Variante des Gens entdeckt, die sogenannte Padua-Variante. Wird sie mit dem Vektor eingeschleust, ist die Gentherapie noch effektiver. Damit hat ein glücklicher Zufall zur Entwicklung einer Therapie beigetragen, die die Lebensqualität der Hämophilie-Patienten hoffentlich langfristig verbessern kann.

Was erwarten Sie für die Zukunft?

Ich denke, Gentherapien werden sich in den nächsten Jahren als Behandlungsoption etablieren. Nach langem Vorlauf sind Molekularbiologie und Medizingenetik weltweit auf dem Vormarsch. Wir haben das Ziel, in der nächsten Dekade Gentherapien für mehr als zehn Seltene Erkrankungen bereitzustellen. Sind Plattform und Knowhow einmal entwickelt, getestet und etabliert, rücken ursächliche Behandlungen vieler Seltener Erkrankungen endlich in greifbare Nähe.



Dr. med. Tatjana Gabbert

ist Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, hat Molekulargenetik studiert und arbeitet als Senior Medical Advisor bei Pfizer.

Rund vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an einer Seltene Erkrankung. Allerdings verteilt sich diese hohe Zahl auf rund 8.000 verschiedene Krankheitsbilder, so dass jeweils nur vergleichsweise wenige Menschen betroffen sind. Zugelassene Therapien gibt es bisher für etwa 200 Seltene Erkrankungen, also nur einen sehr geringen Teil. Da

4 000 000

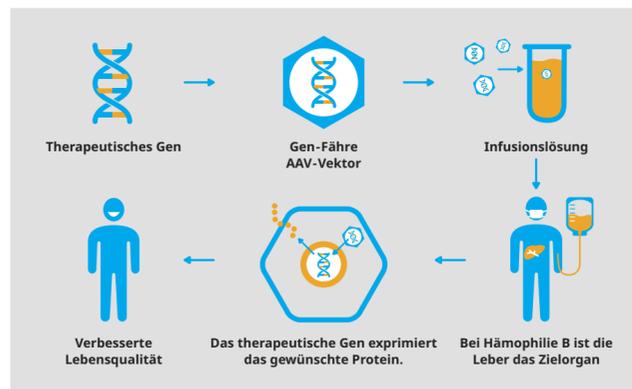
Menschen in Deutschland leiden an einer Seltene Erkrankung

etwa 80 Prozent der Seltene Erkrankungen erblich bedingt sind, richtet sich die Hoffnung zunehmend auf innovative Behandlungsansätze, die fehlerhafte Erbinformationen reparieren oder durch gesunde Versionen ersetzen. Das würde eine ursächliche Behandlung der jeweiligen Erkrankung möglich machen. Gentherapeutische Ansätze sind vor allem bei Erkrankungen erfolgreich, die auf einem einzelnen Gendefekt beruhen.

Gentherapie ist nicht gleich Gentherapie

Es gibt zwei unterschiedliche Arten von Gentherapien: Bei der in Deutschland verbotenen sogenannten Keimbahntherapie wird das Erbgut der Spermien oder Eizellen verändert. Das bedeutet, dass die behandelten Patienten die therapeutische Genveränderung an ihre Nachkommen weitervererben. Hierzulande kommen nur somatische Gentherapien zum Einsatz. Dabei werden nur reguläre Körperzellen behandelt, ohne Auswirkung auf

die Keimzellen. Die Zielzellen werden entweder direkt im Körper (in-vivo) behandelt oder zunächst entnommen, außerhalb des Körpers (ex-vivo) gentherapeutisch behandelt und dem Körper anschließend wieder zugeführt.



Erste Gentherapien sind bereits zugelassen, zum Beispiel zur Behandlung von Blutkrebs, erblichen Netzhauterkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen. Weitere sind in der Entwicklung, auch im Bereich Seltene Erkrankungen, für die es bisher keine oder nur unzureichende Therapieoptionen gibt.

Funktionsweise des Gentransfers

Bei der somatischen Gentherapie per Gentransfer wird künstlich eine gesunde Version des fehlerhaften Gens nachgebildet und in einen sogenannten Vektor verpackt. Das sind im Labor hergestellte Hüllen von Viren, die im Menschen keine Krankheiten auslö-

sen. In den meisten Fällen kommen sogenannte Adeno-assoziierte Viren (AAV) als Vektoren zum Einsatz. Die auch als Kapsid bezeichnete Virus-hülle transportiert das gesunde Gen in die Körperzellen. Im Zellkern wird

dieses außerhalb der Chromosomen als zusätzliche genetische Information (Episom) abgelegt, also nicht in die Erbsubstanz eingebaut.

Gentherapien für Bluter und Muskelkranke

Bei Menschen mit Hämophilie ist aufgrund eines Gendefekts die Blutgerinnung gestört. Ihre Leber kann bestimmte, für die Gerinnung erforderliche Eiweiße nicht in ausreichendem Maße herstellen, so dass sie mit der Gefahr lebensbedrohlicher Hirn- oder innerer Blutungen leben und schon bei leichten Verletzungen unter zum Beispiel schweren Gelenkblutungen leiden. Um die Gefahr zu verrin-

gern, müssen sich die Patienten den fehlenden Gerinnungsfaktor bisher lebenslang mehrmals pro Woche spritzen. Dennoch kann es immer wieder zu Blutungen kommen, da der Körper den gespritzten Gerinnungsfaktor stetig abbaut. Eine Gentherapie könnte den Betroffenen dagegen dauerhaft helfen. Dafür erhalten die Patienten über eine Infusion viele Vektoren mit gesunden Kopien des defekten Gens.

Für nur 3%

der bisher bekannten Seltene Erkrankungen gibt es zugelassene Therapien

Diese docken an den Leberzellen an und schleusen dort das künstlich hergestellte Gen ein. Die so behandelten Zellen beginnen anschließend, den zuvor fehlenden Gerinnungsfaktor zu produzieren. Erste klinische Studien belegen diesen Effekt. Neben einer Gentherapie zur Behandlung der Bluterkrankheit Hämophilie B arbeitet das Unternehmen Pfizer an Wirkstoffen für weitere Seltene Erkrankungen. Weit fortgeschritten ist die Forschung auch bei der Muskeldystrophie Duchenne. Bei dieser Krankheit fehlt in den Muskelzellen aufgrund eines Gendefekts das Protein Dystrophin. Ohne dieses Protein bauen die Muskeln stetig ab, die Betroffenen verlieren ihre Gehfähigkeit und versterben früh durch Beeinträchtigung der Herz- und Atemmuskulatur. Durch Einschleusen eines künstlichen Dystrophin-Gens hoffen die Forscher, den Verlauf der Erkrankung künftig deutlich abmildern zu können.