

Monatsschr Kinderheilkd  
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-00978-w>

© Der/die Autor(en) 2020

**Redaktion**

B. Koletzko, München  
 T. Lücke, Bochum  
 E. Mayatepek, Düsseldorf  
 N. Wagner, Aachen  
 S. Wirth, Wuppertal  
 F. Zepp, Mainz



**G. F. Hoffmann<sup>1</sup> · C. Mundlos<sup>2</sup> · J. Dötsch<sup>3</sup> · H. Hebestreit<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland  
<sup>2</sup> Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V., Berlin, Deutschland  
<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland  
<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Zentrum für Seltene Erkrankungen – Referenzzentrum Nordbayern, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

# Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie – von der Diagnostik und Behandlung einzelner Erkrankungen zum Aufbau von Netzwerkstrukturen

In den letzten Jahren fanden eine selbst für Betroffene und Fachleute überraschend dynamische Entwicklung und Ausweitung der Möglichkeiten und Bedeutung der Diagnostik, Versorgung und spezifischen Behandlung von Menschen mit SE statt. Motor dieses Fortschritts ist v. a. die genomische Medizin, ausgehend von der Diagnostik (Sequenzierkosten für ein Gesamtexom und -genom inzwischen unter 1000 €), über das sich rapide erweiternde Verständnis pathophysiologischer Krankheitszusammenhänge und darauf aufbauend neuer, spezifischer und ursächlicher Therapieverfahren bis hin zur Möglichkeit der primären Korrektur von Fehlern in der genetischen Information.

Weltweit sind schätzungsweise 350 Mio. Menschen von einer SE betroffen, davon in Europa ca. 30 Mio. und in Deutschland ca. 4–5 Mio. [34]. Aktuell gilt eine Erkrankung in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union als selten, wenn ihre Prävalenz bei nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen liegt (Europäische Kommission, 2008). In anderen Ländern werden z. T. andere Definitionen verwandt. So wird in den USA eine Erkrankung als selten eingestuft, wenn nicht mehr als 200.000 Einwohner der USA betroffen sind, was bei einer Bevölkerung von 327,2 Mio. Einwohnern

zurzeit einer Prävalenz von weniger als 6 auf 10.000 Einwohnern entspricht [1]. Wichtig ist die aktuell ungebrochene Dynamik der zunehmenden Anzahl bekannter und diagnostizierbarer SE, die 9000 überschritten hat und weiterwächst [5]. Jedes Jahr kommen ca. 150 bis 250 weitere Erkrankungen hinzu. Diese Zunahme spiegelt v. a. die erfolgreiche Aufklärung der genetischen Ursachen der Mehrzahl der SE wider (■ Tab. 1). Die meisten SE, nämlich fast 85 %, bei denen die Prävalenz bekannt ist, sind mit einer Prävalenz unter 1:100.000 sehr selten. Aktuell ergeben sich für die „häufigeren“ der SE, die wiederum den Hauptteil der Gesamtzahl der Patienten ausmachen, mit raschen Fortschritten im Hinblick auf die Entwicklung ursächlicher Therapien neue und andere Schwerpunktaufgaben und Konstellationen als für die sehr seltenen Erkrankungen, bei denen die Herausforderungen der Diagnostikstellung und Wertigkeit gefundener genetischer Varianten im Hinblick auf Krankheitsbild, -ausprägung und -verlauf im Vordergrund stehen.

In einer aktuellen Arbeit wurden – basierend auf der europäischen Orphanet-Datenbank der SE und nach Ausschluss seltener Tumoren, Infektionen und Vergiftungen – 6171 SE evaluiert. Knapp 72 % sind genetisch bedingt, und knapp

70 % manifestieren sich ausschließlich im Kindesalter [33]. Weitere 18 % können sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Erwachsenenmedizin manifestieren, und nur bei 12 % treten die Krankheitsmanifestationen in der Regel erst nach den 18. Lebensjahr auf. Wie bei allen schweren und chronischen Erkrankungen sind eine zeitnahe richtige Diagnose und rasche und konsequente Einleitung der richtigen Therapien sowie eine kompetente Begleitung entscheidend für den Krankheitsverlauf und letztlich das Leben der Betroffenen. Bis dato werden durchschnittlich 8 Ärzte konsultiert, und es vergehen im Durchschnitt mindestens 5 Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt ist [7]. Je nach Erkrankungen und Gesundheitssystem kann diese Zeitspanne noch deutlich länger sein, z. B. ca. 10 Jahre bei spezifisch wiederum sehr gut behandelbaren Pterindefekten, wie dem Se-

**Abkürzungen**

<i>ACHSE</i>	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen
<i>ERN</i>	Europäische Referenz-Netzwerke für Seltene Erkrankungen
<i>NAMSE</i>	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen
<i>SE</i>	Seltene Erkrankungen

**Tab. 1** Definierte monogene Erkrankungen

	1966	1986	2011	2019
Autosomal-dominant	837	2201	3807	n.a.
Autosomal-rezessiv	531	1420	3788	n.a.
X-gebunden rezessiv	119	286	660	n.a.
<i>Gesamtzahl</i>	<i>1487</i>	<i>3907</i>	<i>8255</i>	<i>10.500</i>

gawa-Syndrom [38]. Gerade im Kindes- und Jugendalter sind dann entscheidende therapeutische Möglichkeiten für die Betroffenen vergeben. Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) hat im März 2019 eine neue Kommission für SE unter Einbeziehung der Patientenvertretung Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) eingerichtet, die helfen soll, die Versorgung v. a. von Kindern und Jugendlichen mit SE weiter zu verbessern, Details s. Hebestreit [20]. Mit diesem Artikel wollen wir eine aktuelle Standortbestimmung vornehmen und Anregungen für Diskussionen geben.

### Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie

SE manifestieren sich zumeist im Kindes- und Jugendalter und fallen damit in den Verantwortungsbereich der Kinder- und Jugendmedizin. Der Anteil klinisch manifester monogener Krankheiten ist im Neugeborenen- und Säuglingsalter am höchsten und im pädiatrischen Alltag unterschiedlich verteilt zwischen Praxis, Spezialambulanz, stationärer allgemein-pädiatrischer Versorgung und pädiatrischer Intensivstation. Publierte Zahlen reichen von 5 % in einem pädiatrischen Allgemeinkrankenhaus [27] bis zu mehr als 60 % im stationären Patientengut der Charité [2]. Notwendig sind klare, koordinierte Versorgungsstrukturen und Patientenpfade von den pädiatrischen Praxen, von denen jede mehrere Patienten mit SE betreut, zu den Spezialambulanzen und Zentren für SE. Die Diagnosestellung und Betreuung von Menschen mit SE müssen deshalb in der Kinder- und Jugendmedizin kompetent gewährleistet sein. Dreh- und Angelpunkt ist und bleibt dabei die Betreuung und Koordination in der ambulanten Pädiatrie. Für die spezia-

lisierte Diagnostik und Therapieführung sind wiederum die universitären Zentren für Kinder- und Jugendmedizin zentral, was der Gemeinsame Bundesausschuss aktuell bei der Definition von Anforderungen an Zentren für SE (ZSE) erkannt und formuliert hat [13]. Die Entwicklung der Konzepte und wesentlichen Strukturen in der Versorgung von Menschen mit SE in Europa und speziell in Deutschland illustriert **Abb. 1**. In unseren Versorgungsstrukturen ist die langfristige und konstante Vernetzung des Patienten mit der ambulanten Betreuung wie auch der Spezialversorgung in den Zentren noch nicht eindeutig in den Vordergrund gestellt und v. a. nicht finanziell abgesichert.

In Deutschland entstehen durch die besondere Stellung der ambulanten Pädiatrie in der Niederlassung große Chancen. So kann der Kinder- und Jugendarzt in der Praxis sowohl die hausärztliche Versorgung in Kooperation mit den Zentren für SE realisieren und gleichzeitig als spezialisierter Facharzt (z. T. mit Schwerpunktweiterbildung) bei der Identifizierung und Therapie von SE eine wichtige Rolle spielen. Dieser Dualismus ist in der deutschen Medizinlandschaft einmalig. Ein gut etabliertes Instrument zur frühzeitigen Identifizierung von SE im Kindes- und Jugendalter stellen für den ambulanten Sektor die strukturierten Vorsorgeuntersuchungen dar. Sie erlauben erste Verdachtsmomente, die die oben beschriebene Latenz zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung verkürzen können. Hierauf sollte bei zukünftigen Entwicklungen der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Auf dieser Basis ist ersichtlich, dass für die zukünftige Entstehung von Typ-C-Zentren (s. unten) der ambulanten Pädiatrie eine besondere Rolle zukommen könnte.

In der Kinder- und Jugendmedizin werden nicht nur für die meisten Patienten mit SE die entscheidenden Weichen gestellt, insbesondere durch die Diagnosestellung, hier konnten auch die bislang größten Erfolge erzielt und präventive Strategien entwickelt und umgesetzt werden. Bei allen Erkrankungen, insbesondere aber, wenn effektive spezifische Therapien zur Verfügung stehen, hängen Therapieerfolg und Langzeitergebnis v. a. von einer raschen Diagnosestellung ab. Nach mehrjährigem Krankheitsverlauf haben sich regelhaft schwere bleibende Schäden entwickelt, die selbst bei kausal prinzipiell gut behandelbaren Erkrankungen bei einem späten Behandlungsbeginn zu irreversiblen Funktionseinschränkungen führen [38]. Für Erkrankungen, die besonders früh beginnen und gut oder sogar sehr gut behandelbar sind, wurde deshalb bereits vor über 50 Jahren, zuerst für die Früherkennung der Phenylketonurie als Erkrankung mit einem erstmalig erfolgreichen ursächlichen Therapieansatz für eine neurogenetische Erkrankung, das Konzept des Neugeborenen Screenings entwickelt. Es erlaubt eine Diagnosestellung direkt nach der Geburt und damit die rasche Einleitung spezifischer Therapien. Inzwischen ist es die weltweit erfolgreichste Maßnahme der medizinischen Sekundärprävention. Bis heute konnten so in Deutschland ca. 15.000 betroffene Menschen vor schwerer Behinderung oder Tod bewahrt werden [16]. Während seit dem Beginn des Neugeborenen Screenings in den später 1960er-Jahren bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts 5 Krankheiten eingeschlossen waren, sehen wir ab dem Jahre 2000 eine rasante Entwicklung für das Screening auf weitere Erkrankungen in großen Pilotstudien [28] und aktuell jährlich zusätzlichen verbindlich eingeführten Zielkrankheiten. Im Jahre 2005 wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss 12 Stoffwechsel- und 2 endokrinologische Krankheiten als Zielerkrankungen für das bundesweite Neugeborenen Screening festgelegt. Im Jahr 2016 wurde die Mukoviszidose (zystische Fibrose) als 15. Zielkrankheit aufgenommen, 2018 die Tyrosinämie Typ I und 2019 die schweren kombinierten Immundefekte.

G. F. Hoffmann · C. Mundlos · J. Dötsch · H. Hebestreit

## Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie – von der Diagnostik und Behandlung einzelner Erkrankungen zum Aufbau von Netzwerkstrukturen

### Zusammenfassung

Die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen (SE) stellt das Gesundheitssystem vor große Aufgaben. Dieses betrifft in besonderem Maße die Kinder- und Jugendmedizin, denn mehr als 80 % aller SE werden im Verlauf des Kindesalters symptomatisch. Oft fehlten und fehlen trotz rascher diagnostischer und therapeutischer Fortschritte belastbare Behandlungs- und Betreuungskonzepte mit ausreichender personeller Kontinuität und Expertise im ambulanten wie auch stationären Bereich. Derzeit leben in Deutschland ca. 4 Mio. Patienten mit einer SE, und jeder Kinder- und Jugendmediziner, ob in der Praxis oder in der Spezialambulanz im Universitätsklinikum, wird immer wieder mit diesen Patienten beschäftigt sein. In den letzten Jahren konnten die diagnostischen und jetzt zunehmend auch

ursächlich therapeutischen Möglichkeiten entscheidend verbessert werden. Dieser Prozess ist äußerst dynamisch, wie die aktuellen Entwicklungen und Diskussionen um die ursächlichen genetischen Therapien der spinalen Muskelatrophie zeigen. Zur erfolgreichen Umsetzung der medizinischen Fortschritte in unser Gesundheitssystem wurde unter entscheidender Einbeziehung der Selbsthilfe, die für die Betroffenen von SE und ihre Angehörigen essenzielle Arbeiten leistet, 2013 ein *Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen* erarbeitet und verabschiedet. Dieser sieht sektorenübergreifende Versorgungsstrukturen und die Strukturierung von Zentren für seltene Erkrankungen vor. Innovationsfondprojekte haben inzwischen konkrete Verbesserungen der Versorgung von Patienten mit SE

erfolgreich erprobt, und die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) hat eine neue Kommission für SE unter Einbeziehung der Patientenvertretung *Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.* und der *Deutschen Gesellschaft für Humangenetik* eingerichtet. Diese soll sich dieser speziellen Thematik widmen sowie diese positiven Entwicklungen beratend unterstützen. Mit diesem Artikel nehmen wir eine aktuelle Standortbestimmung vor und geben Anregungen für Diskussionen.

### Schlüsselwörter

Seltene Erkrankungen · Zentren für Seltene Erkrankungen · Europäischen Referenz-Netzwerke · Patienten-Selbsthilfe · Genomische Medizin

## Rare diseases in pediatrics: from diagnostics and treatment of individual diseases to the construction of network structures

### Abstract

The treatment of people with rare diseases is a huge task for the healthcare system. The majority of these developments occur in pediatrics as more than 80% of rare diseases are manifested in childhood and adolescence. Despite rapid diagnostic and therapeutic progress, reliable treatment and care concepts with sufficient personnel continuity and expertise in the outpatient and also inpatient areas were and are often lacking. In Germany approximately 4 million people are currently affected by a rare disease and every pediatrician from outpatient pediatrics to highly specialized units of university hospitals will regularly encounter these patients. In recent years the diagnostic and now increasingly also causative therapeutic

possibilities could be decisively improved. This process is extremely dynamic as shown by the current development and discussion on the causative genetic treatment of spinal muscular atrophy. In 2013 a *National Plan of Action for People with Rare Diseases* was finalized and consented with decisive inclusion of self-help, which provides essential work for those affected by rare diseases and their relatives. This aim is the successful implementation of medical advances in the healthcare system. This prioritizes interdisciplinary treatment structures and the structuring of centers for rare diseases. To implement the necessary new concepts and structures into the German healthcare system, projects supported by the innovation fund have successfully been

started. The German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ) has now created a new committee for rare diseases, involving the umbrella patient organization, the Alliance of Chronic Rare Diseases (ACHSE) and the German Society of Human Genetics (GFH). This should be dedicated to this special topic and provide consultative support for this positive development. This article gives an overview of the current state of the art and provides stimulation for discussion.

### Keywords

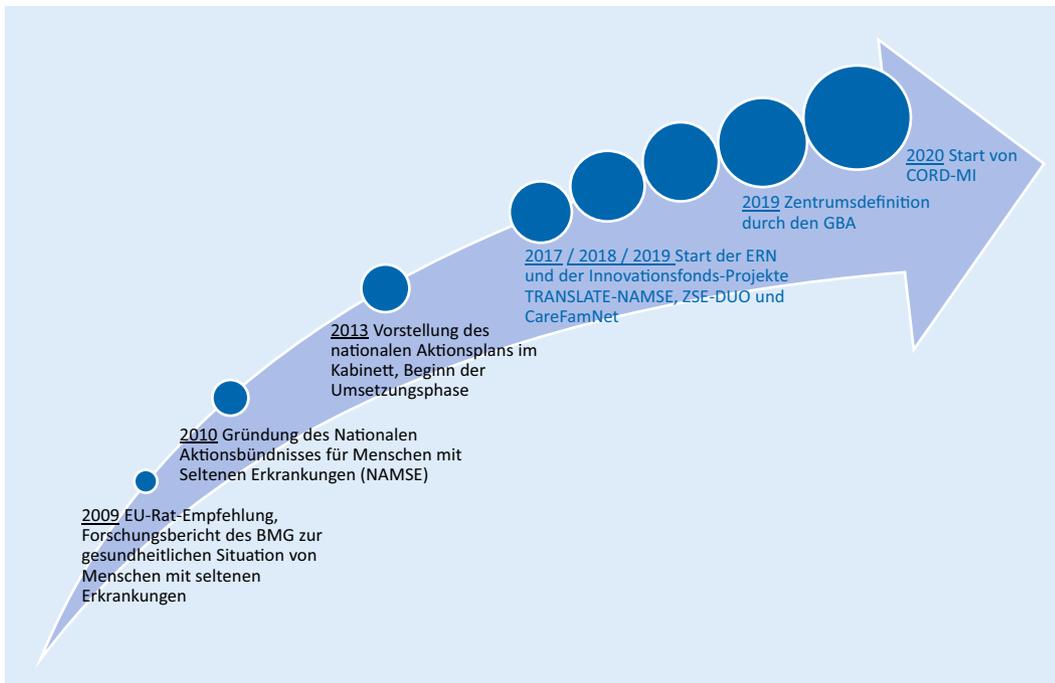
Rare diseases · Centers for rare diseases · European reference networks · Patient organisations · Genomic medicine

2020 werden aller Voraussicht nach die Sichelzellanämie und die spinale Muskelatrophie hinzukommen, mit weiteren Kandidatenkrankheiten am nahen Horizont. Diese rasante Entwicklung spiegelt v. a. die aktuellen Fortschritte der Therapiemöglichkeiten wider (s. unten). Grundsätzlich eröffnen nur die frühe Diagnose und die frühen Therapien den Betroffenen sehr gute Chancen auf

eine normale körperliche und soziale Entwicklung [28].

Viele seltene/genetische Erkrankungen zeigen bereits bei Geburt schwere Symptomkonstellationen. Sie führen insgesamt die Liste der Säuglingssterblichkeit in Deutschland an. Circa 15 % aller Säuglinge in pädiatrischen Intensivstationen leiden an SE, die oft sehr rasch und tödlich verlaufen [29].

Bei diesen schwerstkranken Kindern wird die Symptomatik primär betroffener Organsysteme und/oder ursächlicher Stoffwechsel-/Signalwege rasch vom Bild des sich verschlechternden und schwerstbeeinträchtigten Allgemeinzustands überlagert, sodass eine zielgerichtete Diagnostik erschwert ist, wenn nicht sogar unterbleibt. Selbst bei Vorliegen eines Verdachts kommt auf-



**Abb. 1** ◀ Entwicklung gesundheitspolitischer Prozesse und Vorgaben sowie neuer Versorgungsstrukturen für seltene Erkrankungen im Zeitstrahl

grund der klinischen Variabilität und phänotypischen Überlappung seltener und nicht-seltener Erkrankungen initial zumeist eine Vielzahl möglicher Erkrankungen in Betracht. Eine rasche und effiziente Diagnosestellung seltener Ursachen ist häufig nur durch genomweite Untersuchungen mittels Hochdurchsatztechniken möglich. In einer aktuellen Praxisstudie konnten unter Einbezug einer automatisierten Phänotypisierung aus elektronischen Krankenakten die Gesamtprozesszeiten für eine derartige Analytik bei akut schwer kranken Neugeborenen bis auf 20h Labor- und Befundungszeit gesenkt werden [6]. Retrospektiv und auch prospektiv konnten in einem derart kurzen Zeitfenster bei über 100 Kindern entscheidende Diagnosen gestellt werden. Die Diagnosestellung hatte bei jedem Patienten sofortige Auswirkungen auf Behandlung und Management. Es ist vorhersehbar und segensreich, dass diese Entwicklungen in den nächsten Jahren einen flächendeckenden Einzug in die pädiatrischen Intensivstationen finden werden. Dafür sind regulatorische Anpassungen erforderlich, denn aktuell sind genomweite Untersuchungen in der Regelversorgung nicht abgebildet. Die hier skizzierte Diagnostik der SE erfordert eine flächendeckende Vernetzung

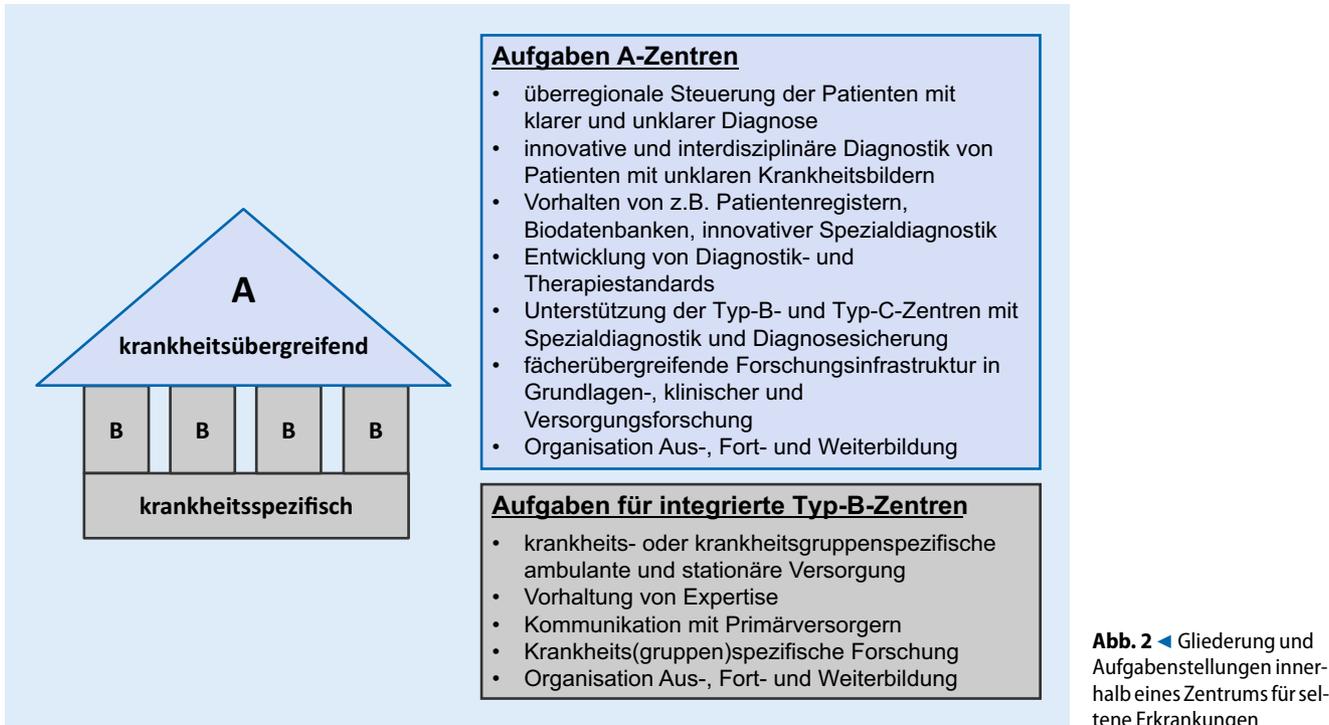
aller klinisch pädiatrischen Einheiten mit Zentren für SE und genetischen Hochleistungslaboratorien.

### Die Rolle der Patientenselbsthilfe

Versorgungsdefizite im Gesundheits- und im Sozialwesen geben für Patienten oft den Anstoß, in eigener Sache aktiv zu werden. Dies gilt insbesondere für die Betroffenen von SE und ihre Angehörigen. Die Seltenheit ihrer Erkrankungen macht sie zu Suchenden: erst nach der richtigen Diagnose, verbunden mit einer oft jahrelangen Odyssee von Arzt zu Arzt, dann nach krankheitsspezifischen Informationen sowie geeigneten Experten, die erforderliches Wissen und Erfahrung für den Umgang und die längerfristige Versorgung der Betroffenen einbringen können. Auf diesem Weg erfahren die Patienten und ihre Angehörigen viel Ablehnung und Unverständnis, weil Kenntnisse zu den meist sehr komplexen Erkrankungen in der Ärzteschaft nicht weit verbreitet sind und das Vorliegen einer SE häufig nicht in Erwägung gezogen wird [9]. Die Folgen reichen von Fehldiagnosen mit Fehltherapien bis zur Klassifizierung „Simulant oder Psychosomatiker“ – währenddessen die Erkrankungen fortschreiten und den

Betroffenen wichtige Lebenszeit und Lebensqualität verlorengelht.

Auch nach Erhalt der Diagnose sind die Betroffenen weiter gefordert, sich für die mit ihrer Erkrankung verbundenen Anliegen aktiv einzusetzen und mit dem Mangel an Spezialisten und Spezialambulanzen, wirksamen Therapien, verständlichen Informationen und fundiertem Wissen umzugehen. Sehr oft schließen sie sich einer Patientenselbsthilfeorganisation an oder gründen gar selbst eine. Hier sammeln und erhalten Betroffene wertvolle Informationen zu ihrer Erkrankung, tauschen sich mit Gleichbetroffenen aus, erfahren konkrete Hilfe und Stärkung bei der Krankheitsbewältigung und dem Leben mit der Erkrankung. Auch unabhängig von der Digitalisierung, die eine niedrigschwellige Teilhabe an Informationen und Wissen ermöglicht, und dem Diktum der Gesundheitspolitik „gesundheitsliche Kompetenz zu erhöhen, Patientensouveränität zu steigern“ [14], ist die Rolle des Patienten im Gesundheitswesen längst „multifunktional“: als Vertreter krankheitsspezifischer Interessen, als Teilnehmer und Teilhaber an Forschungsprojekten, als Empfänger wissenschaftlicher Erkenntnisse und therapeutischer Entwicklungen, als Anspruchsberechtigte medizinischer Leistungen, als Gutachter



**Abb. 2** ◀ Gliederung und Aufgabenstellungen innerhalb eines Zentrums für seltene Erkrankungen

und Kritiker von Entwicklungen in der Medizin und Forschung und als wichtiges Glied in der Versorgungskette der Betroffenen.

Der Selbsthilfe der Seltenen geht es darum, Verbesserungen im Sinne eines gleichberechtigten Zugangs zu bedarfsgerechter Versorgung für die Betroffenen zu erlangen. Die besonderen Herausforderungen, die mit diesen Erkrankungen einhergehen, erfordern besondere Anstrengungen: die Etablierung strukturierter Patientenpfade, disziplin- und sektorenübergreifende Zusammenarbeit unterschiedlichen Fachpersonals, Einsatz spezifischer Diagnostik, Wissensmanagement, Forschungsförderung und breit gefächerte Sensibilisierung für das Thema. Gemäß der Devise der UN-Behindertenkonvention „Nicht ohne uns über uns!“ ([https://en.wikipedia.org/wiki/Nothing\\_About\\_Us\\_Without\\_Us](https://en.wikipedia.org/wiki/Nothing_About_Us_Without_Us)) bietet sich die Patientenselbsthilfe als kritisch-konstruktiver Gesprächspartner für die verschiedenen Belange in der Gesundheitsversorgung an und leistet selbst in vielfältiger Weise konkrete Beiträge [41]:

– **Beratung:** Die Patientenselbsthilfe ist Ansprechpartner für Betroffene und ihre Familien, aber auch für

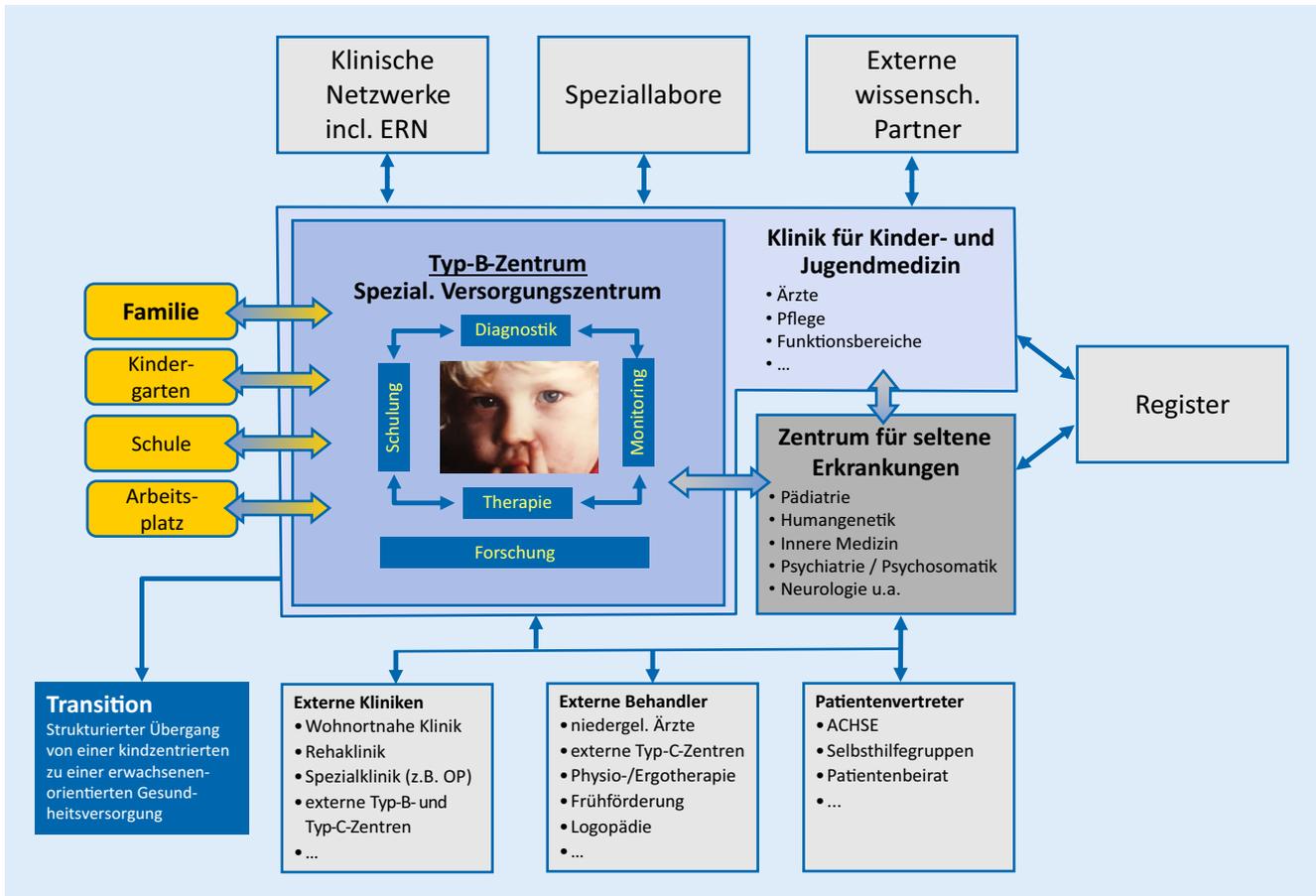
Ärzte, Therapeuten, Wissenschaftler und alle Interessierten, die beim Umgang mit einer SE Unterstützung benötigen.

- **Wissensmehrung:** In der Patientenselbsthilfe werden Informationen zu und dem Leben mit diesen Erkrankungen gesammelt und verfügbar gemacht.
- **Vernetzung:** Das Netzwerk der Patientenselbsthilfe erfasst Betroffene, Ärzte, Therapeuten, Wissenschaftler und andere wichtige Akteure des Gesundheits- und Sozialwesens.
- **Forschungsunterstützung:** Mit ihrem spezifischen Erfahrungswissen kann die Patientenselbsthilfe nicht nur einen wichtigen Beitrag für die Medizin und die Forschung leisten, sie ist vielfach auch selbst Initiator von Forschungsaktivitäten.
- **Interessenvertretung/Öffentlichkeit schaffen:** Die Patientenselbsthilfe gibt den Anliegen und Bedürfnissen der Betroffenen eine Stimme, mit der sie sich Gehör verschaffen: in der Politik, im Gesundheitswesen, aber auch in der breiten Öffentlichkeit.
- **Empowerment:** Gegenseitige Unterstützung und Stärkung sowie gegenseitiges Lernen sind Grund-

pfeiler des Zusammenwirkens in der Patientenselbsthilfe und Basis für nachhaltige Selbsthilfearbeit.

Unter dem Dach der ACHSE e.V. haben sich seit ihrer Gründung 2004 über 130 Patientenselbsthilfeorganisationen versammelt, die eine oder mehrere SE vertreten. ACHSE bündelt die Erfahrungen, Anliegen und Bedürfnisse aus ihrem Netzwerk und setzt sich in der Politik, bei Leistungsträgern und Leistungserbringern im Gesundheitswesen und in der Wissenschaft für Verbesserungen im Informationstransfer und in der Wissensgenerierung, in der Versorgung und in der Forschung für Menschen mit SE ein.

Gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der ACHSE gründete das Ministerium für Gesundheit (BMG) 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) und hat mit weiteren 25 Bündnispartnern aus relevanten Bereichen des Gesundheitswesens den ersten nationalen Aktionsplan für Menschen mit SE erstellt. Der Plan, der sich immer noch in der Umsetzung befindet, umfasst 52 Maßnahmen, die die drängendsten Probleme



**Abb. 3** ▲ Konzept der ambulanten wie auch stationären Versorgung durch ein interdisziplinär und multiprofessionell zusammenarbeitendes Team im Fachzentrum

der Betroffenen behandeln [32]. ACHSE ist u. a. Partner in verschiedenen aus dem Innovationsfonds des G-BA geförderten Projekten (TRANSLATE-NAMSE, ZSE-DUO, CARE-FAM-NET [23]), mit denen Verbesserungen in der Versorgung von Patienten mit SE erprobt werden (Abb. 1). Als Dachorganisation der Seltenen steht sie sowohl in regelmäßigem Austausch mit den Zentren für SE, die bundesweit an über 30 Universitätskliniken entstanden sind, also auch mit den Forschungsverbänden der vom BMBF seit 2003 geförderten Forschungsnetzwerke für SE.

### Zentren für seltene Erkrankungen

Bei vielen der in Deutschland lebenden 4 bis 5 Mio. Menschen, die an einer SE leiden, sind Lebensqualität und Lebenserwartung aufgrund des häufig langen Wegs zur Diagnose und

des bislang zumeist Fehlens wirksamer Therapien eingeschränkt [32]. Zur Verbesserung von Diagnose und Betreuung wie auch zur Aus- und Weiterbildung von Ärzten und zur Intensivierung der Forschung wurde im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit SE [32] eine Bildung und Strukturierung von Zentren für SE vorgeschlagen, die sog. Referenz- oder Typ-A-Zentren, krankheits(gruppen)spezifische Fach- bzw. Typ-B-Zentren und ausschließlich ambulant tätige Typ-C-Zentren vorsieht (Abb. 2; [30]).

Typ-A-Zentren sind jeweils eng mit einer Reihe von Typ-B-Fachzentren vernetzt und verfügen über eine Lotsenstruktur zur Lenkung von Patienten an die passenden Ansprechpartner innerhalb des eigenen Zentrums sowie an andere Einrichtungen deutschlandweit und darüber hinaus. Sie arbeiten mit standardisierten Vorgehensweisen zur Abklärung bei Menschen mit unklarer Dia-

gnose incl. speziellen Ambulanzen, interdisziplinären Strukturen für Fallbesprechungen und Fallkonferenzen sowie Zugang zu innovativer Diagnostik. Auch sind Typ-A-Zentren in Grundlagenforschung und klinischer Forschung aktiv, koordinieren den Aufbau von Registern und bilden die Basis der medizinischen Ausbildung im Bereich der SE. Nicht zuletzt pflegen die Typ-A-Zentren Kontakte zur Selbsthilfe und unterstützen bei Bedarf Betroffene, Selbsthilfegruppen und Typ-B-Zentren [30].

Ein Typ-B-(Fach)Zentrum betreut Patienten mit einem definierten Krankheitsbild oder einer definierten Gruppe verwandter Erkrankungen und bietet sowohl ambulante wie auch stationäre Versorgung durch ein interdisziplinär und multiprofessionell zusammenarbeitendes Team (Abb. 3). Auch wird in Typ-B-Zentren häufig eine spezialisierte Diagnostik bei konkretem Verdacht auf eine bestimmte SE durchgeführt. In



**Abb. 4** ◀ Karte der Zentren für seltene Erkrankungen in Deutschland

vielen Typ-B-Zentren findet Forschung zu den betreuten Krankheitsbildern auf hohem Niveau statt. Im Rahmen der studentischen Lehre, der ärztlichen Weiterbildung und von Fortbildungsveranstaltungen werden die verschiedenen an der Betreuung beteiligten Berufsgruppen aus- und weitergebildet, um die Versorgung weiterzuentwickeln und langfristig sicherzustellen. In Informationsveranstaltungen, die oft zusammen

mit entsprechenden Selbsthilfegruppen organisiert werden, werden die Betroffenen und ihre Angehörigen geschult. Typ-B-Zentren können zu derselben Einrichtung wie ein Typ-A-Zentrum gehören oder auch an anderen (universitären) Krankenhäusern angesiedelt sein.

Typ-C-Zentren bieten ambulante interdisziplinäre multiprofessionelle Versorgungsangebote für definierte SE oder konkrete Verdachtsfälle. Sie können im

Bereich von Praxen oder Krankenhäusern angesiedelt sein. Die Entwicklung eines Kriterienkatalogs für Typ-C-Zentren durch das Nationale Aktionsbündnis steht noch aus.

In den vergangenen Jahren sind in Deutschland und Europa zahlreiche interdisziplinär und multiprofessionell arbeitende Forschungs- und Versorgungsstrukturen für Menschen mit SE entstanden. Die Typ-A-Zentren für SE in

**Tab. 2** Europäische Referenznetzwerke (ERN) für seltene Erkrankungen

Erbte und angeborene Anomalien (ERNICA)
Epilepsie (EpiCARE)
Genetische Tumorrisikosyndrome (ERN GENTURIS)
Seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN)
Seltene Augenerkrankungen (ERN EYE)
Seltene Bindegewebserkrankungen und muskuloskeletale Erkrankungen (ERN ReCONNET)
Seltene endokrine Erkrankungen (Endo-ERN)
Seltene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen einschließlich seltener Ursachen mentaler Entwicklungsstörungen (ERN ITHACA)
Seltene hämatologische Erkrankungen (EuroBloodNet)
Seltene Hauterkrankungen (ERN Skin)
Seltene Herzerkrankungen (ERN GUARD HEART)
Seltene Immundefekte, immunologische und autoinflammatorische Erkrankungen (ERN RITA)
Seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)
Seltene Lungenerkrankungen (ERN LUNG)
Seltene Knochenerkrankungen (ERN BOND)
Seltene kraniofaziale Fehlbildungen und seltene Erkrankungen der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (ERN CRANIO)
Seltene Krebserkrankungen des Erwachsenen (solide Tumoren) (ERN EURACAN)
Seltene multisystemische vaskuläre Erkrankungen (VASCERN)
Seltene neurologische Erkrankungen (ERN-RND)
Seltene neuromuskuläre Erkrankungen (ERN EURO-NMD)
Seltene Nierenerkrankungen (ERKNet)
Seltene urogenitale Erkrankungen (ERN eUROGEN)
Tumorerkrankungen im Kindesalter (ERN PaedCan)
Transplantation bei Kindern (ERN TRANSPLANT-CHILD)

Deutschland sind aktuell primär an Universitätskliniken angesiedelt und damit auch für die bei diesen Erkrankungen besonders wichtige translationale Forschung gut aufgestellt (■ **Abb. 4**). Leider ist die Finanzierung dieser zentralen Versorgungsstrukturen bundesweit noch nicht eindeutig geregelt, geschweige denn gesichert.

Einen Überblick über die Typ-A- und Typ-B-Zentren in Deutschland gibt der SE-Atlas ([www.se-atlas.de](http://www.se-atlas.de)), in dem auch die Selbsthilfegruppen jeweils mit Kontaktdaten verzeichnet sind. In dem Atlas kann auch nach Ansprechpartnern und Experten für einzelne SE gesucht werden.

### Die europäischen Referenznetzwerke für seltene Erkrankungen und Innovationsfondsprojekte

Die geringe Zahl von Patienten mit einzelnen SE, die „Seltenheit“ kompetenter Experten und der Mangel an Ressourcen für die einzelnen Erkrankungen

implizieren, dass selbst große Länder wie Deutschland den Patienten mit SE nur eingeschränkt gerecht werden können. Glücklicherweise wurden in den letzten Jahren auf europäischer Ebene Strukturen zu Verbesserung und Koordination der Zusammenarbeit zwischen den nationalen Gesundheitssystemen entwickelt, die einen strukturierten, sektorenübergreifenden Informationsfluss sowie gegenseitige Beratung und Unterstützung ermöglichen. Ordnungsrahmen und Rechtsstrukturen für eine grenzüberschreitende Krankenversorgung, einschließlich der Kostenerstattung, innerhalb der Europäischen Union wurden geschaffen. Die „Cross-Border-Healthcare“-Initiative ist nicht auf die Fragestellungen der SE begrenzt, bietet aber eine erste Grundlage, um die eingangs skizzierten Problemfelder dieser Erkrankungen zukunftsweisend zu bearbeiten. Allerdings machen bislang nur wenige Patienten mit SE von der Möglichkeit der Behandlung durch Ex-

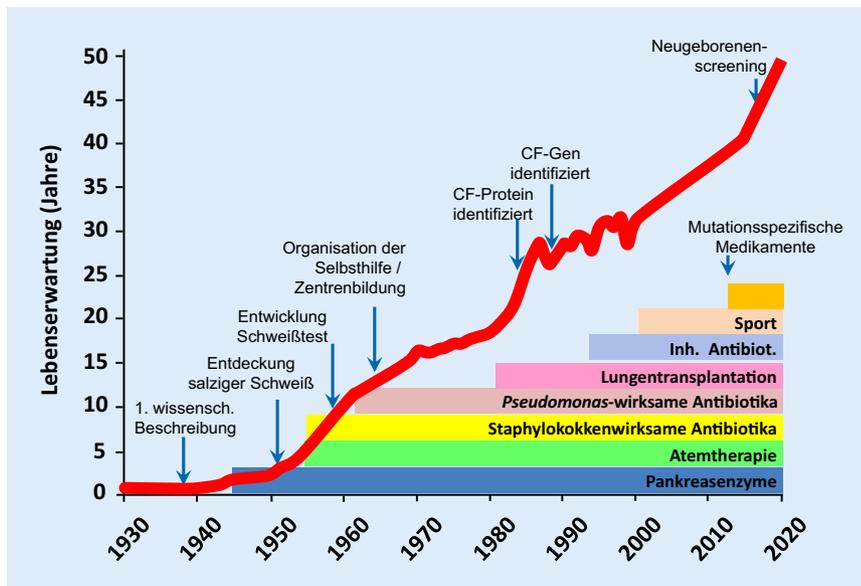
### Infobox 1 Mehr Informationen zur Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.

*Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.*

Rund 4 Mio. Kinder und Erwachsene in Deutschland haben eine chronische seltene Erkrankung. Die ACHSE e. V. ist das Netzwerk von und für Menschen mit SE. Sie berät Betroffene und ihre Angehörigen, aber auch ratsuchende Ärzte und Therapeuten. Sie vernetzt und gibt den „Seltenen“ in Politik und Gesellschaft, in Medizin und Forschung und Wissenschaft eine starke Stimme. Weitere Informationen finden Sie unter [www.achse-online.de](http://www.achse-online.de).

perten in anderen EU-Staaten Gebrauch. Gleichzeitig verlief der Aufbau nationaler Versorgungsstrukturen für SE in vielen EU-Mitgliedstaaten im Rahmen der nationalen Aktionspläne schleppend. Aus diesen Erfahrungen erwuchs das Konzept der EU-weiten Vernetzung besonders qualifizierter Referenzzentren für seltene und komplexe Erkrankungen mit der Möglichkeit zu virtuellen Konsultationen („the expertise should travel rather than the patient“) [21].

Nach mehrjährigen Planungen und Abstimmungen mit bereits etablierten nationalen Netzwerkstrukturen (z. B. in Frankreich) erfolgte Anfang 2017 die Einrichtung von 24, jeweils thematisch auf relevante Krankheitsgruppen bezogene europäischen Referenznetzwerken (ERN) für SE (■ **Tab. 2**; [8, 10]). Hierbei erwarben 953 Spezialabteilungen mit Zustimmung der nationalen Gesundheitsbehörden in einem aufwendigen Evaluierungsverfahren den Titel eines „europäischen Referenzzentrums“. In Mitgliedstaaten ohne Referenzzentren wurden 247 weitere Zentren als „affilierte Partner“ mit den ERN assoziiert, um die Leistungen der Netzwerke flächendeckend verfügbar zu machen. Übergeordnetes Ziel ist die Optimierung der Versorgung von Patienten mit SE in Europa durch Harmonisierung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens, strukturierte Wissensvermittlung sowie eine effizientere klinische Forschung: Über eine Onlineplattform leisten Experten virtuelle Konsultationen zu unklaren und komplexen Fällen.



**Abb. 5** ▲ Entwicklung der Lebenserwartung von Patienten mit zystischer Fibrose zusammen mit den Fortschritten in Diagnostik, Therapie und strukturierter Versorgung der Betroffenen im Zeitstrahl

In Kooperation mit Orphanet wird die Klassifikation der SE fortlaufend aktualisiert. Vielfältige Weiterbildungsaktivitäten dienen der Vermittlung des aktuellen Wissensstands; insbesondere die von mehreren ERN angebotenen Webinar-Serien erfreuen sich großer Beliebtheit. Ein weiterer Schwerpunkt der ERN besteht in der Erarbeitung von Leitlinien und Praxisempfehlungen, aber auch Patienteninformationen in allen europäischen Sprachen in Zusammenarbeit mit EURORDIS, der europäischen Dachorganisation für Patienten mit SE. In ERN-weiten Patientenregistern sollen langfristig alle in den Referenzzentren behandelten Patienten erfasst und prospektiv verfolgt werden. Diese Dokumentation dient der Gewinnung epidemiologischer Daten, der Identifizierung von Patientenkohorten für klinische Studien und dem Monitoring von Behandlungsqualität und -erfolg in den Zentren.

Deutschland ist mit insgesamt 120 Referenzzentren in allen 24 ERN repräsentiert; weitere 105 Zentren bewerben sich im Rahmen der aktuellen Erweiterungsrunde um Aufnahme in die ERN. Die ERN für seltene Lungen-, Leber-, Nieren- und neurologische Erkrankungen werden von deutschen Koordinatoren geleitet. Die anstehende Verknüpfung der

ERN-Aktivitäten mit dem NAMSE-Prozess – die ERN-Zentren entsprechen im wesentlichen „Typ-B“-Zentren – ist eine wichtige Aufgabe und Chance zur weiteren Umsetzung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltene Erkrankungen, der die Strukturierung und Vernetzung betreuender Einrichtungen vorsieht [32].

Für die ERN wurde entschieden, kein eigenständiges ERN für Patienten mit noch ungeklärter Verdachtsdiagnose einer SE zu etablieren. Diese Patienten werden in Deutschland durch die Typ-A-Zentren und ihre Netzwerke betreut und begleitet. Die Ergebnisse der Innovationsfondsprojekte TRANSLATE NAMSE und ZSE-DUO legen hier aktuell wesentliche konkrete Grundlagen für die Implementierung und langfristige Strukturierung des deutschen Gesundheitssystems. Die deutschen Strukturen und Netzwerke sind v.a. bei der Abklärung von Multiorganerkrankungen essenziell und müssen weiterausgebaut werden. In einem weiteren aktuellen Projekt des Innovationsfonds, CARE-FAM-NET, werden 2 neue psychosoziale Versorgungsformen für Kinder mit einer SE sowie für deren Geschwister und Eltern umgesetzt und evaluiert (▣ Abb. 1).

## Entschlüsselung der Ursachen und Pathophysiologien seltener Erkrankungen und translationale Forschung

Hochdurchsatztechniken in der Biochemie und Molekularbiologie, gepaart mit neuen Dimensionen der Datenspeicherung und -verarbeitung, bis hin zur künstlichen Intelligenz erlauben und erlauben die großen Fortschritte in der Diagnostik wie auch im Krankheitsverständnis der SE. Die genomweiten Untersuchungen wie Exom- bzw. Genomanalysen werden dabei entscheidend durch die Vernetzungen der Ergebnisse der identifizierten Varianten mit Bestimmungen von Stoffwechselmetaboliten, Proteinen, Lipiden und v. a. einer exakten und umfangreichen Phänotypisierung ergänzt.

Die Forschung an SE wird durch konsortial, im Rahmen von Forschungsnetzwerken etablierte Patientenregister entscheidend unterstützt, z. B. im Rahmen der ERN. Diese ermöglichen die Bündelung von Wissen, die u. a. eine systematische und gemeinschaftliche Auswertung von Langzeitverlaufsdaten, die präzise klinische Phänotypisierung [25], die frühe Prädiktion des klinischen Schweregrads [42], die Evaluation aktueller diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten [3, 35], die Untersuchung der Lebensqualität betroffener Menschen und deren Familien [24], die Evaluation existierender Präventionsprogramme (z. B. Neugeborenencreening) [28] und die firmenunabhängige Nachverfolgung von Orphan-Drugs nach Marktzulassung ermöglichen. Zudem unterstützen diese Register durch die Identifizierung valider Endpunkte und die Durchführung von Machbarkeitsanalysen die Vorbereitung klinischer Studien für innovative Therapieansätze und sind u. a. wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung und Revision evidenzbasierter Leitlinien [4, 19]. Interessenskonflikte müssen offengelegt bzw. ausgeschlossen und geltende Datenschutzrichtlinien beachtet werden. Patienten und deren Vertreter sind aktiver Teil des Netzwerks.

## Innovative Therapien und Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen

Die Entwicklung der vergangenen Jahre zeigt, dass Forschung zu SE ein enormes Potenzial hat, durch Aufklärung der Pathophysiologie grundlegende Mechanismen zu erkennen und die Auswirkungen der Erkrankungen zu mildern bzw. sogar zu stoppen. Wie die Betreuung von Menschen mit SE fordert auch die translationale und klinische Forschung eine gute Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen. Immer wieder werden dabei Entwicklungen, die zunächst gezielt für einzelne Erkrankungen gedacht waren, durch Übertragung auf Krankheitsmechanismen anderer seltener, aber auch häufiger Erkrankungen dann auch vielen anderen Menschen zugutekommen.

Die Aufklärung von Mechanismen, die SE bedingen, führt zu neuen Erkenntnissen, z. B. über die Physiologie der Gewbeerhaltung und -erneuerung bei der sog. Sclerosteosis, einer SE mit übermäßig dicken Knochen. Gegen das hier verantwortliche Eiweiß, das Sclerostin, wurde ein Antikörper entwickelt, mit dessen Hilfe ein Knochenaufbau in der Therapie der häufigen Erkrankung der Osteoporose erreicht werden kann [26]. Eine Phase-II-Studie war erfolgreich [31]. Das Medikament könnte 2020 auch zur Behandlung einer schweren Osteoporose bei Frauen in der Menopause auf den Markt kommen. In Würzburg konnte nachgewiesen werden, dass es auch eine Wirkung bei einer weiteren seltenen Knochenkrankheit hat, bei der Hypophosphatasie. Forschung an SE lohnt sich also für die SE, mit manchmal neuen wichtigen Erkenntnissen für häufigere „Volkskrankheiten“ [37].

Inzwischen resultieren die wissenschaftlichen Fortschritte und verbesserten regulatorischen und finanziellen Rahmenbedingungen in einer zunehmenden Anzahl erfolgreich getesteter und zugelassener Arzneimittel für SE. Exemplarisch kann dieses für das Gebiet der lysosomalen Speichererkrankungen gezeigt werden. 1991 wurde Alglucerase als erstes spezifisches Medikament für die Behandlung des M. Gaucher zugelassen, bis 2019 kamen weitere 22 Medikamen-

te für die Behandlung von insgesamt 11 Speichererkrankungen hinzu, 2017 Cerliponase alfa (BMN 190) als erstes Medikament zur Behandlung der spätinfantilen neuronalen Zeroidlipofuszinose mit direkter Applikation in das Hirngewebe [12]. Zur Einordnung wurden im gleichen Zeitraum insgesamt 783 Medikamente für spezifische Behandlungen von SE zugelassen.

### Transition

Die erfolgreiche Diagnostik und zunehmend erfolgreichen spezifischen Behandlungen von Kindern mit SE erlauben inzwischen sehr vielen Betroffenen befriedigende bis sehr gute körperliche und psychosoziale Entwicklungen und langfristig ein selbstbestimmtes Leben als Erwachsene trotz, ohne frühe Diagnose und Therapie ansonsten schwer und oft tödlich verlaufenden Erkrankungen [40]. Besonders eindrucksvoll ist dieses für die im Neugeborenen-Screening präsymptomatisch erfolgreich diagnostizierten Patienten [28]. Hier entwickelten und entwickeln sich inzwischen die allermeisten vieler Zehntausend Betroffenen ohne schwere Beeinträchtigungen oder gar frühen Tod altersentsprechend und unauffällig und erreichen (zumindest weitgehend) unbeeinträchtigt das Erwachsenenalter. Vergleichbares gilt auch zunehmend für Jugendliche mit erfolgreich behandelten angeborenen Fehlbildungen des Herzens, der Nieren und letztlich Erkrankungen aus allen in **Tab. 2** aufgeführten Krankheitsgruppen. Bei all diesen Erkrankungen gab es aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung noch nie so viele Erwachsene (Patienten). Bei großen relevanten Krankheitsgruppen, wie der zystischen Fibrose, den angeborenen Herzerkrankungen oder angeborenen Stoffwechselerkrankungen, übertrifft inzwischen die Anzahl erwachsener Patienten die der Kinder und Jugendlichen weit (**Abb. 5**; [22]). Dennoch sind viele dieser Erkrankungen in relevanten medizinischen Fachkreisen, insbesondere bei Internisten, Neurologen und anderen Kollegen der Erwachsenenmedizin, noch weitgehend unbekannt. Unbekannt sind ferner bislang noch viele Langzeitfol-

gen, selbst bei relativ häufigen und gut untersuchten Erkrankungen, wie z. B. bei Phenylketonurie mit internistischen, neurologischen und psychiatrischen Problemfeldern [39]. Mit der spezifischen ursächlichen Behandlung entwickeln sich Betroffene völlig anders als Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf. Die Langzeitentwicklungen, auch evtl. neu auftretende Pathologien, können wiederum nur in diesen Patientenkollektiven untersucht werden. Komplikationen oder Komorbiditäten müssen erst erkannt, um spezifisch behandelt und hoffentlich wiederum langfristig vermieden zu werden.

Beim Wechsel von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin müssen Jugendliche mit einer chronischen Erkrankung zahlreiche zusätzliche psychosoziale Herausforderungen der Adoleszenz bewältigen. Sie haben einen individuellen Bedarf an Gesundheitsversorgung und Betreuung. Die Auswirkungen der Erkrankung auf einzelne Lebensbereiche sind dabei zwischen den unterschiedlichen Erkrankungen wie auch den einzelnen Betroffenen sehr unterschiedlich. Auch junge Menschen, die heute dank guter Therapiemöglichkeiten im Alltag kaum eingeschränkt sind und sich selbst nicht als krank erleben, können Benachteiligungen erfahren und benötigen in dieser Lebensphase eine besondere Unterstützung. Dieser Übergangsprozess (Wechsel in die Rolle des erwachsenen Patienten und Wechsel in eine Versorgungseinrichtung der Erwachsenenmedizin) wird als Transition bezeichnet.

Eine ungenügende, gescheiterte oder gar nicht stattgefundene Transition birgt für die Betroffenen das Risiko einer Reduktion oder gar des Abbruchs der Therapiekontinuität [15, 36]. Darüber hinaus können für die weitere Behandlung relevante medizinische Informationen verloren gehen. In der Folge kommt es zu Verschlimmerungen der Symptome und des Krankheitsverlaufs mit u. U. irreversiblen Schäden. Die Folgen können verheerend sein, z. B. bei Jugendlichen nach erfolgreicher Nierentransplantation bei seltenen pädiatrischen Nierenerkrankungen [36]. In historischen Kohorten wurde bei über der Hälfte der jungen Erwachse-

nen innerhalb von 2 Jahren nach dem Übergang in die Erwachsenenmedizin ein GFR-Verlust  $\geq 50\%$  festgestellt. Für diese Menschen resultieren dann mittelfristig erneut eine Dialysepflichtigkeit und in Deutschland in dieser kritischen Lebensphase eine sehr lange Wartezeit für ein neues Organ.

Entscheidend bei der Transition im medizinischen Bereich wie auch bei psychosozialen und beruflichen Fragestellungen sind über einen längeren Zeitraum erfolgende Schulungen der Patienten und ihrer Familien durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam [36]. Dabei ist es von besonderer Bedeutung, die Selbstständigkeit und Eigenverantwortung der Patienten zu schulen. Für einzelne, relativ häufige chronische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Epilepsie) wurde mit dem Berliner Transitionsprogramm [11] ein sektorenübergreifendes Konzept entwickelt. Dieses berücksichtigt allerdings nicht die spezifischen Anforderungen der Transition von Menschen mit SE. Im Unterschied zu häufigeren Krankheiten muss bei Patienten mit SE im Transitionsprozess neben der langfristigen Vorbereitung der Transition in der Pädiatrie oft auch ein strukturierter Transfer von Expertenwissen aus der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin erfolgen [17]. Eine besonders bei Menschen mit komplexen SE mit Multiorganbeteiligung inkl. geistiger Behinderung erfolgreich gelebte Struktur ist die altersgruppenübergreifende Versorgung in einem „Lebenszeit“-Zentrum, in dem neben Pädiatern Erwachsenenmediziner zum multiprofessionellen Team gehören, z.B. Mukoviszidosezentrum (Abb. 3). Die Teammitglieder der anderen relevanten Berufsgruppen, abhängig vom Krankheitsbild z.B. Diät- bzw. Ernährungstherapeuten, Physiotherapeuten, Logopäden, Techniker etc., sind an der Versorgung sowohl der Kinder als auch der Erwachsene beteiligt.

Eine wesentliche Aufgabenstellung des durch den Innovationsfonds geförderten Projekts TRANSLATE-NAMSE [17, 18] war die Erarbeitung eines strukturierten sektorenübergreifenden Versorgungspfades von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin mit einem 3-stu-

gen Transitionsprozess (Abb. 3). Nach Erhebung einer Transitionsepikrise und der Gesundheitskompetenz des Patienten erfolgen bedarfsgerechte Schulungen der Jugendlichen. Relevante Dokumente werden zum Weiterbehandler wie auch zum Patienten weitergeleitet. Der konkrete Übergang in die Erwachsenenmedizin erfolgt dann im Rahmen einer gemeinsamen pädiatrisch-internistisch/neurologisch etc. Transfersprechstunde, bei der neben der Übergabe relevanter medizinischer und psychosozialer Aspekte auch der zukünftige Behandlungsplan erstellt wird. Ein Beratungsangebot auch nach dem Transfer in die Erwachsenenmedizin bietet den Betroffenen die Sicherheit, bei späteren Fragen oder Problemen weiterhin einen vertrauten Ansprechpartner zu haben.

### Fazit für die Praxis

- Eine seltene Erkrankung (SE) liegt vor, wenn weniger als 1:2000 Personen betroffen sind.
- Zur Verbesserung der Versorgung wurde im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit SE u. a. die Bildung von spezialisierten Zentren mit einer Netzwerkstruktur empfohlen, die universitäre Zentren mit Fachzentren anderer Krankenhäuser und spezialisierten Praxen verknüpft.
- Die Pädiatrie ist wie kein anderes klinisches Fach mit der Betreuung einer Vielzahl von SE befasst und integraler Bestandteil der Zentren für SE.
- Daher fokussiert die DGKJ u. a. durch die Bildung einer Kommission für SE stark auf das Thema.
- Intensive Forschung zur Aufklärung der Pathophysiologie der SE, schnelle und sichere Diagnoseverfahren und effiziente Therapeutika sind von entscheidender Bedeutung.
- Therapieerfolg und Langzeitergebnis bei SE hängen v. a. von einer raschen Diagnosestellung ab. Das seit über 50 Jahren praktizierte Neugeborenencreening auf allesamt SE ist inzwischen die weltweit erfolgreichste Maßnahme der medizinischen Sekundärprävention.

- Die Gründung von Zentren für SE erlaubt zusammen mit sich entwickelnden Netzwerkstrukturen lokal, national und international eine rasche und rationale Diagnostik, Therapie auf dem aktuellen Stand des Wissens und einen guten Informationsaustausch als entscheidende Punkte für ein erfolgreiches Betreuungskonzept bei SE.
- Die optimale Weiterversorgung betroffener Patienten in der Erwachsenenmedizin erfordert den Aufbau entsprechender Expertise bei Internisten, Neurologen etc. sowie besondere Transitionskonzepte bzw. interdisziplinäre altersgruppenübergreifende Versorgungsstrukturen.
- Die Transition betroffener Patienten in die Erwachsenenmedizin und Etablierung einer flächendeckenden Versorgung für die stetig zunehmende Patientenzahl sind besonders wichtige Herausforderungen.
- Die Betroffenen und Patientenselbsthilfeorganisationen sind wichtige Partner, weil sie das oft geringe Wissen zu einzelnen SE sammeln, bündeln, zur Verfügung stellen und einen entscheidenden Beitrag zum „Leben mit einer SE“ leisten.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. G. F. Hoffmann**  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Deutschland  
georg.hoffmann@med.uni-heidelberg.de

**Danksagung.** Wir danken den vielen Beteiligten, die die Entwicklung der Diagnostik, Behandlung und Betreuung von Menschen mit SE voranbringen und sich aktiv für die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen einsetzen. Dank gilt allen Beteiligten und Partnern der Innovationsfondsprojekte TRANSLATE-NAMSE, ZSE-DUO und CARE-FAM-NET sowie den Kolleginnen und Kollegen der Kommission für Seltene Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Die Arbeiten von Georg F. Hoffmann zu diesem Thema wurden und werden durch die großzügige Förderung der Dietmar Hopp Stiftung, St. Leon-Rot, ermöglicht.

**Funding.** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** G. F. Hoffmann hat Vortragshonorare der Fa. Takeda erhalten. C. Mundlos, J. Dötsch und H. Hebestreit geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- 107 US Kongress (2002) Rare disease act. <https://history.nih.gov/research/downloads/PL107-280.pdf>. Zugegriffen: 8. Mai 2020
2. Bösch A, Wagner J, Zernikow B et al (2018) Life-limiting conditions at a University Pediatric Tertiary Care Center: A cross-sectional study. *J of Palliat Med* 21:169–176
3. Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA et al (2018) Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 83:970–979
4. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM (2017) Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 40:75–101
5. Boycott KM, Rath A, Chong JX et al (2017) International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet* 100:695–705
6. Clark MM, Hildreth A, Batalov S et al (2019) Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation. *Sci Transl Med* 11:eaat6177
7. Engel PA et al (2013) Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians
8. European Commission (2014) Implementation report on the commission communication on rare diseases: Europe's challenges. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare\\_diseases/docs/2014\\_rarediseases\\_implementationreport\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/2014_rarediseases_implementationreport_en.pdf). Zugegriffen: 23. März 2020
9. EURORDIS – Rare Disease Europe (2009) The voice of 12,000 Patients. Brüssel. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_09\\_345](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_09_345)
10. Evangelista T, Hedley V, Atalala A et al (2016) The context for the thematic grouping of rare diseases to facilitate the establishment of European reference networks. *Orphanet J Rare Dis* 11:17
11. Findorff J, Mütter S, von Moers A et al (2016) Das Berliner Transitionsprogramm: Sektorübergreifendes Strukturprogramm zur Transition in die Erwachsenenmedizin. de Gruyter, Berlin
12. Garbade SF, Zielonka M, Mechler K et al (2020) FDA orphan drug designations for lysosomal storage disorders—a cross-sectional analysis. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239072>
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) <https://www.g-ba.de/beschlusse/4072/>
14. Gesundheitsziele.de (2011) Nationales Gesundheitsziel – Gesundheitliche Kompetenz erhöhen, Patient(inn)ensouveränität stärken – Bilanzierung, Aktualisierung, zukünftige prioritäre Maßnahmen. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/Gesundheitsziele/Broschuere\\_Nationales\\_Gesundheitsziel\\_-\\_Gesundheitliche\\_Kompetenz\\_erhoehen\\_Patientinnensouveraenitaet\\_staerken.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/Gesundheitsziele/Broschuere_Nationales_Gesundheitsziel_-_Gesundheitliche_Kompetenz_erhoehen_Patientinnensouveraenitaet_staerken.pdf). Zugegriffen: 24. März 2020
15. Goossens E, Bovijn L, Gellwig M et al (2016) Predictors of care gaps in adolescents with complex chronic condition transitioning to adulthood. *Pediatrics* 137:2015–2413
16. Gramer G, Nennstiel-Ratzel U, Hoffmann GF (2018) 50 Jahre Neugeborenencreening in Deutschland. Bisherige Ergebnisse und zukünftige Herausforderungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:987–993
17. Grasemann C, Matar N, Bauer J et al (2020) Ein strukturierter Versorgungspfad von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin für Jugendliche und junge Erwachsene mit einer seltenen Erkrankung – Modell und Praxis im Innovationsfonds Projekt TRANSLATE-NAMSE des G-BA. *Monatsschr Kinderheilkd*
18. Grüters-Kieslich A, Burgard P, Berner R, Hoffmann GF, TRANSLATE-NAMSE-Konsortium (2017) Zentren für seltene Erkrankungen. Umsetzung des Konzepts in die Praxis. *Monatsschr Kinderheilkd* 165:211–215
19. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A (2019) Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis* 42:1192–1230
20. Hebestreit H (2019) Kommission für seltene Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 167:1181
21. Héon-Klin V (2017) European reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? *Orphanet J Rare Dis* 12:137
22. Hollak CE, Lachmann R (2016) Inherited metabolic disease in adults: a clinical guide. Oxford University Press, Oxford
23. <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/>. Zugegriffen: 27. März 2020
24. Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM (2016) Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 39:231–241
25. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al (2015) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 38:1059–1074
26. Lewiecki EM (2014) Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6:48–57
27. Lialiaris T, Mantadakis E, Kareli D et al (2010) Frequency of genetic diseases and health coverage of children requiring admission in a general pediatric clinic of northern Greece. *Ital J Pediatr* 36:9
28. Lindner M, Gramer G, Haegge G et al (2011) Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases—report of 10 years from south-west Germany. *Orphanet J Rare Dis* 6:44
29. Malam F, Hartley T, Gillispie MK et al (2017) Benchmarking outcomes in the neonatal intensive care unit: cytogenetic and molecular diagnostic rates in a retrospective cohort. *Am J Med Genet A* 173:1839–1847
30. Mayatepek E, Zeidler C (Hrsg) (2016) Herausforderung seltene Erkrankungen – die Entwicklung der pädiatrischen Bereiche der Zentren für seltene Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Berlin. ISBN 978-3-00-053115-6
31. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al (2014) Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 370:412–420
32. Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (2013) Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/N/NAMSE/Nationaler\\_Aktionsplan\\_fuer\\_Menschen\\_mit\\_Seltenen\\_Erkrankungen\\_-\\_Handlungsfelder\\_Empfehlungen\\_und\\_Massnahmenvorschlaege.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/NAMSE/Nationaler_Aktionsplan_fuer_Menschen_mit_Seltenen_Erkrankungen_-_Handlungsfelder_Empfehlungen_und_Massnahmenvorschlaege.pdf). Zugegriffen: 8. Mai 2020
33. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A et al (2019) Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the orphanet database. *Eur J Hum Genet*. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
34. Posada M, Taruscio D, Groft S (2017) Rare diseases epidemiology: update and overview, 2. Aufl. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4>
35. Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS et al (2019) Impact of diagnosis and therapy on cognitive function in urea cycle disorders. *Ann Neurol* 86:116–128
36. Rieger S, Bethe D, Bagorda A et al (2019) A need-adapted transition program after pediatric kidney transplantation. *J Transition Med* 1(1):20180004
37. Seefried L, Baumann J, Hemsley S et al (2017) Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia. *J Clin Invest* 127:2148–2158
38. Tadic V, Kasten M, Bruggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C (2012) Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol* 69:1558–1562
39. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM et al (2019) Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities—a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet J Rare Dis* 14:181
40. Treiber D, Hoffmann GF, Haas D (2018) Sozialrechtliche Aspekte der Transition von Jugendlichen

- 
- mit einer chronischen Erkrankung. Pädiatr Prax  
90:391–401
41. UN-Behindertenkonvention (2017) Übereinkommen über die Rechte von Menschen von Behinderungen; Herausgeber: Beauftragte der Bundesregierung für die Belange von Menschen mit Behinderungen. [https://www.behindertenbeauftragte.de/SharedDocs/Publikationen/UN\\_Konvention\\_deutsch.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.behindertenbeauftragte.de/SharedDocs/Publikationen/UN_Konvention_deutsch.pdf?__blob=publicationFile&v=2). Zugegriffen: 27. März 2020
42. Zielonka M, Kölker S, Gleich F et al (2019) Early prediction of phenotypic severity in citrullinemia type 1. *Ann Clin Transl Neurol* 6:1858–1871