



DEZEMBER 2023  
AUSGABE

4

GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES  
GEMEINSAM GETRAGEN VON RKI UND DESTATIS

# Journal of Health Monitoring

## Seltene Erkrankungen

### Seltene Erkrankungen

---

- 3 *Editorial* Seltene Erkrankungen: Herausforderung für Medizin und Public Health
- 8 *Focus* Seltene Erkrankungen in Deutschland – Entwicklungen in der Versorgungssituation
- 19 *Fact sheet* Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Das Krebsprädispositionssyndrom-Register
- 26 *Fact sheet* Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Das GAIN-Register: Ein Register für Personen mit angeborenen Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen
- 33 *Fact sheet* Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Mit kleinen Fischen und Super-resolution-Mikroskopie auf den Spuren einer seltenen Erkrankung

Journal of Health Monitoring · 2023 8(4)  
DOI 10.25646/11825  
Robert Koch-Institut, Berlin

Angela Fehr<sup>1\*</sup>, Franziska Prütz<sup>2\*</sup>

\* geteilte Erstautorenschaft

<sup>1</sup> Robert Koch-Institut, Berlin  
Zentrum für Internationalen Gesundheits-  
schutz

<sup>2</sup> Robert Koch-Institut, Berlin  
Abteilung für Epidemiologie und  
Gesundheitsmonitoring

Eingereicht: 16.11.2023

Akzeptiert: 16.11.2023

Veröffentlicht: 13.12.2023

## Seltene Erkrankungen: Herausforderung für Medizin und Public Health

Die vorliegende Ausgabe des Journal of Health Monitoring widmet sich einem Public-Health-Thema, für das ein bevölkerungsweites Gesundheitsmonitoring kaum Daten liefern kann: Seltene Erkrankungen, ihre Erforschung und die Versorgung von Betroffenen.

Seltene Erkrankungen werden auch als „orphan diseases“, ihre Medikamente als „orphan drugs“ bezeichnet. Mit diesen Begriffen beschreiben Betroffene und Forschende den Umstand, dass es sich um wenig beachtete „Waisen“ (engl. orphan) der Forschung und Versorgung handelt. Die Prävalenzen für die einzelnen, ca. 8.000 bekannten Seltenen Erkrankungen mögen gering sein, die Gesamtpopulation der Betroffenen ist es nicht. In der Europäischen Union leben ca. 30 Millionen Menschen mit einer Seltenen Erkrankung; in Deutschland sind es geschätzt 4 Millionen. Weltweit geht man von 300 Millionen Betroffenen aus [1].

Seltene Erkrankungen sind überwiegend genetisch bedingte Erkrankungen mit oftmals schweren, chronischen Verläufen. Für viele Seltene Erkrankungen gibt es keine diagnostischen Verfahren und therapeutischen Leitlinien, verfügbare Behandlungen lindern oft nur Symptome, können die Krankheit aber nicht heilen. In einer 2005 durchgeführten Umfrage unter 5.980 Patientinnen und Patienten stellte die Europäische Organisation für Seltene Krankheiten (EURORDIS) fest, dass 25% zwischen 5 und 30 Jahre auf eine korrekte Diagnose gewartet hatten, 40% der Befragten hatten bei Ausbruch der Krankheit eine Fehldiagnose

erhalten, was bei 33% zu falscher Medikation, bei 16% zu Operationen aufgrund der Fehldiagnose und bei 10% zu unpassender psychologischer Beratung führte [2, 3]. Es fehlt somit an flächendeckender Expertise und an lückelosen Behandlungspfaden.

Auch die Entwicklung von Medikamenten für Seltene Erkrankungen birgt besondere Herausforderungen. Die pharmazeutische Industrie erwartet hohe Kosten, aber niedrige Einnahmen aufgrund kleiner Fallzahlen. Dabei geht die „Verwaisung“, d. h. die stark rückläufige Arzneimittelentwicklung für Seltene Erkrankungen, auf einen regulatorischen Fortschritt zurück: Infolge der Contergan-Tragödie wurden 1962 in den USA Gesetzesänderungen verabschiedet, nach denen kontrollierte Studien zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit für alle Arzneimittel durchgeführt werden müssen. Die Arzneimittelsicherheit stieg, gleichzeitig erhöhten sich die Kosten. Forschung und Entwicklung von Medikamenten für wenige Patientinnen und Patienten wurde zugunsten derer für häufige Krankheiten zurückgestellt [4]. In den 1970er Jahren schlossen sich Patientinnen und Patienten mit Seltenen Erkrankungen in den USA zusammen, forderten ein Recht auf gleiche medizinische Betreuung und Behandlung und riefen zu politischen Maßnahmen auf. Ihr Engagement führte zur Verabschiedung der ersten Gesetzgebung für Medikamente für Seltene Erkrankungen, dem U. S. Orphan Drug Act von 1983. Er enthielt vor allem finanzielle Anreize für die pharmazeutische Industrie. Erstmals wurden in diesem Gesetz

für die USA Seltene Erkrankungen über ihre Häufigkeit definiert (höchstens 7 von 10.000 Personen). Gesetze mit ähnlichen Anreizen, aber leicht abweichenden Prävalenzen folgten (Japan 1997: 4/10.000; Australien 1998: 1,1/10.000; EU 2000: 5/10.000) [5]. Jüngste Studien identifizierten Orphan-Drug-Regelungen in 92 von 200 untersuchten Ländern bzw. Regionen [6].

Die Heterogenität Seltener Erkrankungen, die alle medizinische Disziplinen umfassen, hat lange die Seltenheit als gemeinsamen Nenner und als Ursache für die besonderen infrastrukturellen Probleme in den Hintergrund gedrängt [7]. Dies betrifft sowohl die Forschung als auch die Herausforderungen in der gesundheitlichen Versorgung. [Schlangen und Heuing](#) geben in ihrem Focus-Artikel einen Überblick über Entwicklungen in der Versorgungssituation von Seltenen Erkrankungen in Deutschland und beschreiben Ziele, Erfolge und Herausforderungen. Eine wichtige Rolle spielt dabei das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE), das im Jahr 2010 auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE), einem Netzwerk von Selbsthilfeorganisationen für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, und 25 weiterer Bündnispartner gegründet wurde. 2013 veröffentlichte NAMSE einen Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Im Rahmen des Aktionsplans aufgebaute Referenz-, Fach- und ambulante Zentren haben laut einem Gutachten aus dem Jahr 2023 [8] bereits wesentliche Verbesserungen in der Gesundheitsversorgung gebracht.

Eine Bestandsaufnahme zur Forschung zu Seltenen Erkrankungen aus dem Jahr 2014 [9] zeigt, dass die meisten

Projekte durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das BMBF gefördert wurden. Zwei Drittel der Projekte betrafen krankheitsorientierte Grundlagenforschung. Vor allem wurden seltene onkologische und hämatologische Erkrankungen erforscht, ein weiterer Forschungsbereich waren seltene genetisch bedingte, vor allem neurologische, Erkrankungen [9]. Das BMBF fördert seit 2003 Netzwerke, die gemeinsam an verschiedenen universitären Standorten Ursachen und Therapieansätze für Seltene Erkrankungen erforschen. Die darin oft enthaltenen Patientenregister liefern notwendige Daten für die klinische und die Versorgungsforschung. Drei in dieser Ausgabe vorgestellte Forschungsprojekte verdeutlichen exemplarisch, wie vielschichtig die Thematik der seltenen Erkrankungen ist, und wie bedeutend Innovationen sowie interdisziplinäre und multinationale Zusammenarbeit sind. [Dutzmann et al.](#) stellen das international vernetzte Krebsprädispositionssyndrom-Register zur Prävention und Früherkennung von genetischen Veränderungen vor, die ein erhöhtes Krebsrisiko mit sich bringen. [Stapornwongkul et al.](#) berichten über das GAIN-Register (German genetic multi-organ Auto-Immunity Network), das auf der Grundlage einer von der europäischen ESID (European Society for Immunodeficiencies) bereitgestellten Plattform Menschen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen in Deutschland, Italien und Portugal erfasst. Der Beitrag von [Endlich](#) beschreibt ein Forschungsprojekt zu einer seltenen Nierenerkrankung (FSGS): Dieses nutzt eine mit einem Nobelpreis ausgezeichnete Mikroskopie-Technik für die quantitative Auswertung von Nierengewebe sowie ein Hochdurchsatz-Screening mit Hilfe von Zebrafischlarven für eine schnelle Identifizierung potenziell für eine Behandlung geeigneter Medikamente.

Internationale Forschungskooperation und nachhaltige Förderung sind ein Schlüssel zur besseren Diagnose und Versorgung Seltener Erkrankungen, vor allem auch in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen. Die internationale Allianz für Seltene Erkrankungen (Rare Disease International/RDI) unterzeichnete 2019 ein Memorandum of Understanding mit der WHO und gründete das Globale Netzwerk für Seltene Erkrankungen (GNRD), gestützt auf die Erklärung der Vereinten Nationen zu Universal Health Coverage. Das International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) hat zum Ziel, dass bis 2027 alle Patientinnen und Patienten, die von einer bekannten Seltenen Erkrankung betroffen sind, innerhalb eines Jahres die korrekte Diagnose erhalten sollen. Europäische Zusammenarbeit zu Seltenen Erkrankungen findet z. B. im European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) statt.

Die vorliegende Ausgabe des Journal of Health Monitoring kann das gesamte Themenspektrum der Seltenen Erkrankungen nicht abdecken, möchte jedoch einen Einblick in die vielfältigen Herausforderungen und die besonderen Anstrengungen geben, die unternommen werden, um das Leid vieler Menschen mit Seltenen Erkrankungen zu lindern.

#### Korrespondenzadresse

Dr. Angela Fehr  
 Informationsstelle für internationalen Gesundheitsschutz (INIG/ZIG 1)  
 Zentrum für internationalen Gesundheitsschutz (ZIG)  
 Robert Koch-Institut  
 Nordufer 20  
 13353 Berlin  
 E-Mail: [FehrA@rki.de](mailto:FehrA@rki.de)

#### Zitierweise

Fehr A, Prütz F (2023)  
 Seltene Erkrankungen: Herausforderung für Medizin und Public Health.  
 J Health Monit 8(4):3–7.  
 DOI 10.25646/11825

Die englische Version des Artikels ist verfügbar unter:  
[www.rki.de/jhealthmonit-en](http://www.rki.de/jhealthmonit-en)

#### Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Danksagung

Wir danken Katja Franke-Rupp und Corinna Schultheis, Koordinierungsstelle der Forschungsverbände für seltene Erkrankungen, LMU Klinikum, München, für die engagierte Unterstützung.

#### Literatur

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A et al. (2020) Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 28(2):165–173
2. EURORDIS (2009) The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. [https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2009/12/EURORDISCARE\\_FULLBOOKr.pdf](https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2009/12/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf) (Stand: 16.11.2023)
3. Knight AW, Senior TP (2006) The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust* 185(2):82–83
4. Haffner ME, Whitley J, Moses M (2002) Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov* 1(10):821–825
5. Gammie T, Lu CY, Babar ZU (2015) Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One* 10(10):e0140002

6. Chan AYL, Chan VKY, Olsson S et al. (2020) Access and Unmet Needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review With Content Analysis. *Value Health* 23(12):1580–1591

---

7. Ayme S, Schmidtke J (2007) Networking for rare diseases: a necessity for Europe. *Bundesgesundheitsbl* 50(12):1477–1483

---

8. Aichinger H, Brkic N, Schneider D et al. (2023) Die gesundheitliche Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen in Deutschland. Ein Gutachten des Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung ISI.  
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/gutachten-zur-gesundheitlichen-situation-von-menschen-mit-seltenen-erkrankungen> (Stand: 28.11.2023)

---

9. Loos S, Sander M, Albrecht M (2014) Bestandsaufnahme zur Forschungssituation bei seltenen Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisbericht. Im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.  
[https://projektraeger.dlr.de/media/gesundheit/GF/SE\\_Bestandsaufnahme2014.pdf](https://projektraeger.dlr.de/media/gesundheit/GF/SE_Bestandsaufnahme2014.pdf) (Stand: 15.11.2023)

## Impressum

### Journal of Health Monitoring

[www.rki.de/jhealthmonit](http://www.rki.de/jhealthmonit)

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

### Redaktion

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring  
Fachgebiet Gesundheitsberichterstattung  
General-Pape-Str. 62–66  
12101 Berlin  
Tel.: 030-18 754-3400  
E-Mail: [healthmonitoring@rki.de](mailto:healthmonitoring@rki.de)

### Verantwortlicher Redakteur

Dr. Thomas Ziese  
Stellvertretung: Dr. Anke-Christine Saß

### Redakteurinnen

Johanna Gutsche, Dr. Birte Hintzpeter,  
Dr. Livia Ryl, Simone Stimm

### Satz

Katharina Behrendt, Alexander Krönke, Kerstin Möllerke

ISSN 2511-2708

### Hinweis

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die  
Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz.



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im  
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Journal of Health Monitoring · 2023 8(4)  
DOI 10.25646/11731  
Robert Koch-Institut, Berlin

Miriam Schlangen, Katharina Heuing

Geschäftsstelle Nationales Aktionsbündnis  
für Menschen mit Seltenen Erkrankungen  
(NAMSE)

Eingereicht: 26.06.2023  
Akzeptiert: 26.09.2023  
Veröffentlicht: 13.12.2023

# Seltene Erkrankungen in Deutschland – Entwicklungen in der Versorgungssituation

## Abstract

**Hintergrund:** Seltene Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe von komplexen Krankheitsbildern, die überwiegend chronisch verlaufen. Die Seltenheit der einzelnen Erkrankungen erschwert die medizinische Versorgung.

**Ergebnisse:** Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen empfiehlt im Handlungsfeld „Versorgung, Zentren, Netzwerke“ des Nationalen Aktionsplans die Bildung eines dreistufigen, miteinander vernetzten Zentrenmodells. Diese Versorgungsform wurde in zwei großen Forschungsprojekten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Diagnose deutlich verkürzt wurde. Das vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegebene Gutachten zur gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland von 2023 kommt zu dem Schluss, dass sich seit Einführung des Nationalen Aktionsplans die Versorgung dieser Personengruppe deutlich verbessert hat. Als wichtigste Entwicklung wird die Etablierung der Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE) gesehen. Es wird jedoch festgestellt, dass es noch immer an koordinierten Versorgungspfaden fehlt, über die Patientinnen und Patienten an geeignete Einrichtungen überwiesen werden.

**Schlussfolgerung:** Mit Umsetzung der Maßnahmen aus dem Nationalen Aktionsplan hat sich die Versorgungssituation für Menschen mit Seltenen Erkrankungen verbessert. In einem nächsten Schritt müssen Versorgungspfade über die Sektorengrenzen hinweg etabliert werden. Herausforderungen bestehen weiterhin im Bereich der psychosozialen Versorgung und der langfristigen Sicherung der Finanzierung dieser Strukturen.

 SELTENE ERKRANKUNGEN · NAMSE · NATIONALER AKTIONSPLAN · ZENTRENMODELL · PATIENTENPFADE · DEUTSCHLAND  
SELTENE KRANKHEITEN · PATIENTENVERSORGUNG · KRITISCHE PFADE

## 1. Einleitung

In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Allein in Deutschland leben Schätzungen zufolge etwa vier Millionen Menschen mit einer Seltenen Erkrankung [1], in der gesamten EU geht man von 30 Millionen Menschen aus. Seltene Erkrankungen bilden

eine Gruppe von sehr unterschiedlichen und zumeist komplexen Krankheitsbildern. Die meisten Seltenen Erkrankungen verlaufen chronisch, gehen mit gesundheitlichen Einschränkungen und/oder eingeschränkter Lebenserwartung einher und führen häufig bereits im Kindesalter zu Symptomen. Etwa 80% der Seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt oder mitbedingt, selten sind sie heilbar.

## Infobox 1 Seltene Erkrankungen

Etwa 30.000 Krankheiten sind weltweit bekannt, davon zählen circa 8.000 zu den Seltenen Erkrankungen, auch „Orphan Diseases“ genannt. Beim Hutchinson-Gilford-Syndrom beispielsweise, auch bekannt als Progerie, scheinen betroffene Kinder wie im Zeitraffertempo zu altern. In Deutschland sind nur wenige Fälle bekannt. Auch die Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose (englisch cystic fibrosis, CF) gehört mit mehr als 8.000 Betroffenen in Deutschland zu den Seltenen Erkrankungen. Die europäische Datenbank für Seltene Erkrankungen, Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)), informiert über zahlreiche Seltene Erkrankungen und Arzneimittel. Einen Überblick über Versorgungsmöglichkeiten für Seltene Erkrankungen in Deutschland liefert der Versorgungsatlas für Seltene Erkrankungen (se-atlas, [www.se-atlas.de](http://www.se-atlas.de)). Informationen zu Seltenen Erkrankungen und Patientenverbänden stellt die Dachorganisation Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V. (ACHSE, [www.achse-online.de](http://www.achse-online.de)) zur Verfügung.

Seltene Erkrankungen weisen einige Besonderheiten auf, die die Versorgung und Forschung erschweren: Auch, wenn es in der Summe viele sind, ist die Anzahl der Betroffenen mit einer bestimmten Seltenen Erkrankung gering. Auch gibt es meist nur wenige, räumlich verteilte Expertinnen und Experten, die Menschen mit der jeweiligen Seltenen Erkrankung versorgen können und die Erkrankung weiter erforschen. Qualitätsgesicherte Versorgungsstrukturen sind dementsprechend rar. Menschen mit Seltenen Erkrankungen durchlaufen häufig eine jahrelange Odyssee durch das Gesundheitssystem – im Durchschnitt mindestens fünf Jahre – bevor eine präzise Diagnose gestellt wird und das, obwohl die Fortschritte in den diagnostischen Möglichkeiten in den letzten Jahren rasant sind. Dies führt nicht selten dazu, dass therapeutische Maßnahmen oft sehr spät eingeleitet werden können, für manche kommt die Diagnose dann schon zu spät. Bisher gibt es im deutschen Gesundheitssystem keine fest etablierten Strukturen, die eine zielgerichtete Diagnostik und Behandlung durch die jeweiligen Expertinnen und Experten ermöglichen. Für viele Seltene Erkrankungen fehlt bisher aufgrund mangelnder Forschungs- und Entwicklungsanreize eine medikamentöse Behandlung.

Der Rat der Europäischen Union hat im Jahr 2009 alle Mitgliedsstaaten dazu aufgerufen, eine Strategie zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen bis Ende 2013 festzulegen und zu implementieren [2]. Parallel hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) einen Forschungsbericht zur Versorgungssituation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland veröffentlicht und darin auf Grundlage wissenschaftlicher Analysen prioritäre Handlungsfelder

sowie Verbesserungsvorschläge und Lösungsszenarien beschrieben [3].

Im Jahr 2010 wurde daraufhin das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) auf gemeinsame Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e. V.) sowie 25 weiterer Bündnispartner – ausschließlich Spitzen- und Dachverbände der wesentlichen Akteure im Gesundheitswesen – gegründet. Das Bündnis arbeitet heute in zwei Arbeitsgruppen und vier themenspezifischen Unterarbeitsgruppen; ausgewählte Arbeitsergebnisse werden

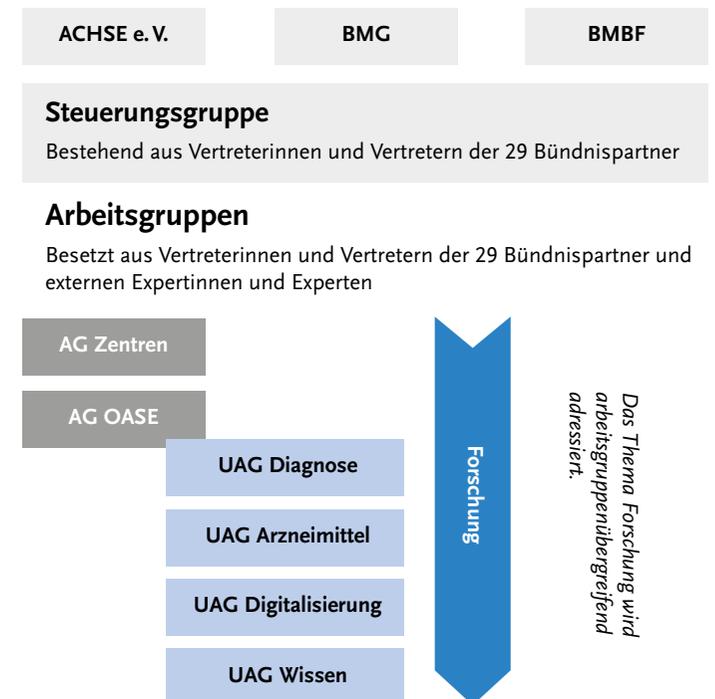


Abbildung 1

Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE)

Quelle: Eigene Darstellung

## Infobox 2 Bündnispartner des NAMSE

- ▶ ACHSE e.V. Allianz chronischer seltener Erkrankungen
- ▶ Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) – vertreten durch das jeweilige Vorsitzland
- ▶ Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- ▶ Beauftragter der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten
- ▶ Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e.V. (BAG SELBST-HILFE e.V.)
- ▶ Bundesärztekammer
- ▶ Bundesministerium für Arbeit und Soziales
- ▶ Bundesministerium für Bildung und Forschung
- ▶ Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend
- ▶ Bundesministerium für Gesundheit
- ▶ Bundespsychotherapeutenkammer
- ▶ Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)
- ▶ Bundesverband Medizintechnologie e.V.
- ▶ Bundeszahnärztekammer
- ▶ Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- ▶ Deutscher Hausärzterverband e.V.
- ▶ Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V.
- ▶ Deutscher Pflegerat e.V.
- ▶ Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltene Erkrankungen
- ▶ Gemeinsamer Bundesausschuss
- ▶ GKV-Spitzenverband
- ▶ Kassenärztliche Bundesvereinigung
- ▶ Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
- ▶ Medizinischer Fakultätentag der Bundesrepublik Deutschland e.V. (MFT)
- ▶ Orphanet-Deutschland
- ▶ PKV Verband der privaten Krankenversicherung e.V.
- ▶ Verband der forschenden Arzneimittelhersteller – vfa bio
- ▶ Verband der Universitätsklinika Deutschlands e.V. (VUD)
- ▶ Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)

durch die Steuerungsgruppe beraten und konsentiert (zur Arbeit des NAMSE siehe [Abbildung 1](#)).

Das Bündnis hat im Jahr 2013 einen Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen veröffentlicht, der in sechs Handlungsfeldern insgesamt 52 Maßnahmevorschläge zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen macht. In Kapitel 3.1, Handlungsfeld „Versorgung, Zentren, Netzwerke“, widmet sich der Aktionsplan dem Thema Versorgung [4]. Vorgeschlagen wird ein dreistufiges Zentrenmodell mit drei Typen von Zentren, die sich nicht hinsichtlich der Qualität der Versorgung unterscheiden, aber im angebotenen Leistungsspektrum. Diese drei Arbeitsebenen sollen miteinander vernetzt sein. Die Umsetzung der vorgeschlagenen Maßnahmen wird durch die NAMSE-Geschäftsstelle gemonitort und dokumentiert und wurde durch ein vom BMG finanziertes Projekt (WB-NAPSE, 2015–2017) wissenschaftlich begleitet [5]. Im Jahr 2023 wurde ein vom BMG in Auftrag gegebenes Gutachten veröffentlicht, in dem die aktuelle Versorgungssituation von Menschen mit Seltene Erkrankungen im Vergleich zu 2009 analysiert wurde [6].

Ziel dieses Beitrags ist eine Übersicht über die Entwicklungen in der Versorgung von Menschen mit Seltene Erkrankungen in Deutschland vor dem Hintergrund der Arbeit des NAMSE und weiterer Projekte und Initiativen.

## 2. Entwicklung der Versorgung von Menschen mit Seltene Erkrankungen

### Versorgungszentren für Seltene Erkrankungen

Das NAMSE hat im Handlungsfeld „Versorgung, Zentren, Netzwerke“ des Nationalen Aktionsplan die Einführung

eines vernetzten Zentrenmodells empfohlen [7]. Dabei wird von drei arbeitsteilig gegliederten und miteinander vernetzten Ebenen ausgegangen, die sich nicht hinsichtlich der Qualität ihrer Versorgung, aber im angebotenen Leistungsspektrum unterscheiden sollen. Mit diesem Zentrenmodell soll die Zusammenarbeit der Spezialistinnen und Spezialisten sowie der Austausch von Fachwissen auf dem Gebiet der Seltene Erkrankungen national und international gefördert werden. Somit sollen die Voraussetzungen geschaffen werden, um eine wohnortnahe Versorgung zu ermöglichen ([Abbildung 2](#)). Letzteres ist vor allem auch eine Forderung der Patientenselbsthilfe.

Die Typ A Zentren, Referenzzentren für Seltene Erkrankungen, sind dabei sowohl für die stationäre als auch für die ambulante Versorgung zuständig und sind Anlaufstelle für Patientinnen und Patienten mit unklarer Diagnose. Sie verfügen über Lotsinnen und Lotsen und haben die Möglichkeit, interdisziplinäre Fallkonferenzen und innovative Spezialdiagnostik durchzuführen. Die Typ B Zentren, Fachzentren für eine bestimmte Krankheit bzw. Krankheitsgruppe, arbeiten ebenfalls ambulant und stationär, sind aber für die Versorgung von Personen mit gesicherter Diagnose oder konkreter Verdachtsdiagnose zuständig, z. B. ein Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen. Als krankheitsspezifische Fachzentren bilden sie den Baustein der europäischen Referenznetzwerke (ERNs), die in der Richtlinie (2011/24/EU) [2] über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung gefordert werden. Typ C Zentren stellen die krankheits- oder krankheitsgruppenspezifische ambulante Versorgung interdisziplinär und multiprofessionell sicher. Ein Typ C Zentrum ist in erster Linie für die Erbringung

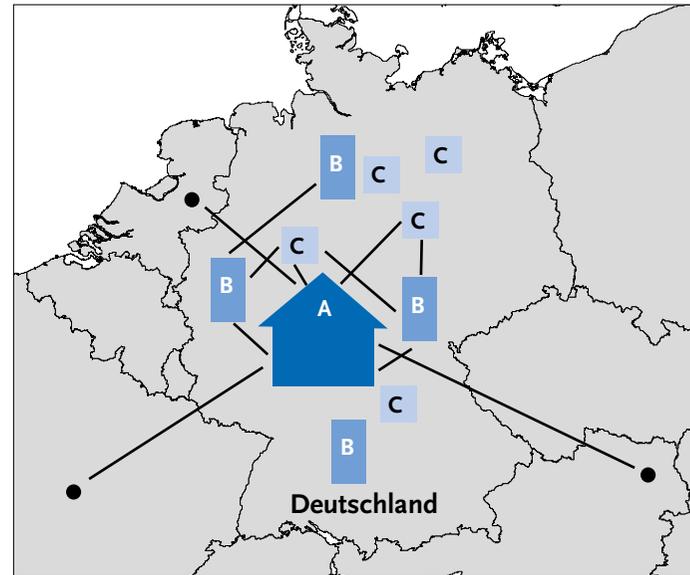
### Infobox 3 Handlungsfelder des Nationalen Aktionsplans

Im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen werden in folgenden Handlungsfeldern Maßnahmen vorgeschlagen:

- ▶ Versorgung, Zentren, Netzwerke
- ▶ Forschung
- ▶ Diagnose
- ▶ Register
- ▶ Informationsmanagement
- ▶ Patientenorientierung

**Abbildung 2 (links)**  
**Vernetztes Zentrenmodell nach NAMSE**

Quelle: Eigene Darstellung



Kartengrundlage GfK GeoMarketing  
A=Versorgungszentrum Typ A,  
B=Versorgungszentrum Typ B,  
C=Versorgungszentrum Typ C, (Erklärung siehe Text)

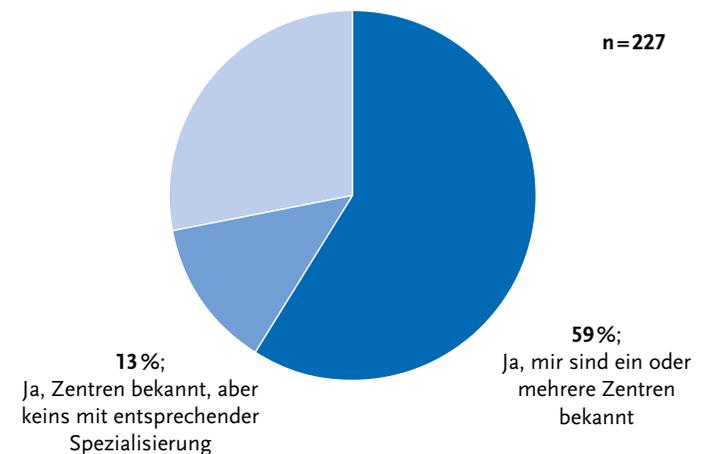
konkreter Versorgungsleistungen bei Patienten mit gesicherter Diagnose oder klarer Verdachtsdiagnose zuständig. Die Implementierung dieses Netzwerkmodells ist die zentrale Forderung des Nationalen Aktionsplans von 2013. Das NAMSE hat Qualitätskriterien zu Strukturen und Prozessen in den Zentren formuliert, die seit 2021 unter Einbindung einer unabhängigen Zertifizierungsstelle im Rahmen eines Zertifizierungsverfahrens für die Typ A Zentren Anwendung finden [8]. Ein Zertifizierungsverfahren für Typ B Zentren ist in Vorbereitung.

**Abbildung 3**  
**Bekanntheit der Zentren für Seltene Erkrankungen**

Quelle: Online Befragung von Betroffenen im Rahmen des Gutachtens zur gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen in Deutschland [6]

Mehr als 30 Zentren für Seltene Erkrankungen haben sich in den vergangenen Jahren an den Universitätskliniken in Deutschland gegründet (eine Übersicht bietet der se-atlas unter [www.se-atlas.de](http://www.se-atlas.de)). Die ersten Einrichtungen haben bereits das Zertifizierungsverfahren erfolgreich abgeschlossen. Sie erfüllen nachweislich die durch das NAMSE formulierten Qualitätskriterien. Mit dem Zertifizierungsverfahren soll Transparenz für Betroffene, Angehörige und niedergelassene Ärztinnen und Ärzte über die Versorgungslandschaft gefördert werden. Obwohl sich in den vergangenen Jahren spezialisierte Zentren nach diesen Kriterien etabliert haben, sind laut einer Online-Umfrage im Rahmen des Gutachtens zur gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen von 2023 diese Strukturen unter den Betroffenen noch unzureichend bekannt (Abbildung 3).

28%;  
Mir sind keine Zentren für Seltene Erkrankungen bekannt



## Seltene Erkrankungen brauchen eine spezialisierte Versorgung.

## Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen empfiehlt im Nationalen Aktionsplan ein dreistufiges Zentrenmodell.

### Erprobung neuer Versorgungsansätze: Innovationsfondsprojekte TRANSLATE-NAMSE und ZSE-DUO

Im Rahmen des Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde von 2017 bis 2020 das Projekt TRANSLATE-NAMSE gefördert mit dem Ziel, die vom NAMSE vorgeschlagenen Zentrenstrukturen und Prozesse einzuführen und nachhaltig umzusetzen. Als wesentliches Element der Strukturqualität eines NAMSE Zentrums Typ A wurden im Rahmen des Projekts Lotsinnen und Lotsen sowie ärztliche Koordinatorinnen und Koordinatoren an allen beteiligten Standorten eingestellt. Insgesamt waren zehn Universitätskliniken mit herausragender klinischer Expertise beteiligt, die im Rahmen der Prozessqualität miteinander vernetzt wurden. Ein Teil der Zentren in diesem Netzwerk übernahm außerdem innovative Spezialdiagnostik. Hauptbaustein und neue Leistung waren die interdisziplinären Fallkonferenzen, in deren Rahmen auch die Indikationsstellung zu dieser Diagnostik getroffen wurde. Durch die im Rahmen des Projektes erprobten neuen Versorgungsformen konnte der Diagnoseprozess deutlich verkürzt werden und die Versorgungseffizienz signifikant verbessert werden. So dauerte der diagnostische Prozess bei Patientinnen und Patienten ohne gesicherte Diagnose nur ein halbes Jahr, während Kinder zuvor im Mittel vier und Erwachsene zuvor acht Jahre lang wegen ihrer Symptome in diversen Versorgungseinrichtungen behandelt worden waren.

Gleichzeitig wurde aber deutlich, dass derzeit noch eine geringe Kenntnis der Versorgungsangebote durch die Typ A Zentren bei Primärversorgenden und Patientinnen und Patienten besteht [9].

Das vom Innovationsfonds geförderte Projekt ZSE-DUO – Duale Lotsenstruktur zur Abklärung unklarer Diagnosen

in Zentren für Seltene Erkrankungen [10] schlägt ebenfalls geeignete krankheitsübergreifende Strukturen und Abläufe zur Diagnosefindung bei Menschen mit unklarer Diagnose und Verdacht auf eine Seltene Erkrankung vor. Dabei wurde eine duale Lotsen-Anlaufstelle geschaffen, die neben einer somatisch-fachärztlichen auch eine psychiatrisch-psychosomatische Expertise beteiligt. Auf diese Weise soll die Diagnosezeit verkürzt und die Patientinnen und Patienten effizienter einem Versorgungsangebot zugeführt werden. Damit adressiert das Projekt den auch im aktuellen Gutachten des Fraunhofer-Instituts für System- und Innovationsforschung IS [6] erneut sichtbar gemachten Bedarf an psychologischer Begleitung, wobei der Zugang zu und damit auch die Inanspruchnahme von psychosozialen Versorgungsangeboten bei einem Teil der im Gutachten befragten Akteure weiterhin als eher schwierig eingeschätzt wird. Als Ursache wird der Mangel an Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten gesehen. Um die Patientinnen und Patienten an dieser Stelle aufzufangen, spielt noch immer vor allem die Selbsthilfe eine große Rolle, indem Gesprächsangebote, im Sinne eines peer-to-peer Austausches ermöglicht werden und für Laien verständlich aufbereitetes Wissen und Informationen bereitgestellt werden. Der Patientenselbsthilfe kommt grundsätzlich gerade im Bereich der Seltenen Erkrankungen eine wichtige Rolle zu, weil Patientinnen und Patienten und Angehörige für ihre Erkrankung die Expertise haben und damit auch wichtige Partnerinnen und Partner für die Behandelnden sind.

Die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e.V. – kurz ACHSE – ist der Dachverband von und für Menschen mit chronischen seltenen Erkrankungen und deren Angehörige in Deutschland. Mit ihren mehr als 130

## Vom Innovationsfonds geförderte Forschungsprojekte zeigen die Wirksamkeit der aus drei Typen von Versorgungszentren bestehenden Struktur.

Patientenorganisationen bündelt die ACHSE Expertise und Wissen im Bereich Seltene Erkrankungen und vertritt die Interessen betroffener Menschen.

### Gesetzgebung zur besseren Versorgung Seltener Erkrankungen

Rund zehn Jahre nach Veröffentlichung des Nationalen Aktionsplans hat das NAMSE wichtige Verbesserungen im Bereich der Versorgung angestoßen [11]. Mit dem Gesetz zur Stärkung des Pflegepersonals (Pflegepersonal-Stärkungsgesetz) wurden mit § 136c Absatz 5 Fünftes Sozialgesetzbuch (SGB V) durch den G-BA Ende 2019 erstmals die besonderen Aufgaben von Zentren für Seltene Erkrankungen definiert und bundeseinheitliche Qualitätsanforderungen festgelegt [12]. Dabei wurden die durch das NAMSE bereits definierten Anforderungen für Zentren berücksichtigt. Diese besonderen Aufgaben sollen über Zentrumszuschläge finanziert werden. Das stellt die Voraussetzung für eine nachhaltige Implementierung des Zentrenmodells dar.

Mit dem Patientendaten-Schutz-Gesetz (PDSG) aus dem Jahr 2015 wurde ein Semantikzentrum am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) etabliert und

mit dem Digitale-Versorgung-und-Pflege-Modernisierungsgesetz (DVPMG) vom 3. Juni 2021 die Grundlage geschaffen, die eindeutige Kodierung Seltener Erkrankungen im stationären Bereich vorgeben zu können. Seit dem 1. Januar 2023 ist diese verbindlich umzusetzen. Mit der verbindlichen, präzisen Kodierung Seltener Erkrankungen wurde ein wichtiger Meilenstein erreicht. Durch die Kodierung werden Seltene Erkrankungen sichtbar. Die genaue, digital auswertbare Benennung der Diagnose ist außerdem nicht nur für Abrechnungszwecke relevant, sondern insbesondere auch für Epidemiologie, Forschung und die Nutzung von künstlicher Intelligenz (KI). Sie ist darüber hinaus von elementarer Bedeutung für die Patientensicherheit, damit im klinischen Kontext – auch und gerade im Notfall – besondere Risikofaktoren und therapeutische Notwendigkeiten umgehend berücksichtigt werden können [13].

Viele weitere Projekte und (gesetzliche) Initiativen sind in den vergangenen Jahren initiiert worden und leisten einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation. Eine Übersicht ausgewählter Projekte und Initiativen ist [Tabelle 1](#) zu entnehmen.

Studie	Thema/Ziele	Zeit	Quelle
<b>Gutachten, Empfehlungen und Aktionspläne</b>			
Studie zur gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen	Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit SE	2009	[3]
EU-Empfehlung für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten	Empfehlung zur Diagnose, Behandlung und Pflege für von Seltene Erkrankungen Betroffene	2009	[2]
Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen		2010	[7]
Gutachten des Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung (ISI)	Gesundheitliche Situation von Menschen mit SE	2023	[6]

Fortsetzung nächste Seite

**Tabelle 1**  
**Gutachten, Empfehlungen und Projekte zu Seltene Erkrankungen**  
Quelle: Eigene Darstellung

**Tabelle 1 Fortsetzung**  
**Gutachten, Empfehlungen und**  
**Projekte zu Seltene Erkrankungen**  
 Quelle: Eigene Darstellung

Studie	Thema/Ziele	Zeit	Quelle
<b>Forschung</b>			
WB-NAPSE	Wissenschaftliche Begleitung des Nationalen Aktionsplans	2019	[5]
TRANSLATE-NAMSE	Umsetzung der Ziele des Nationalen Aktionsplans im Bereich Versorgung	2017–2020	[9]
ZSE-DUO	Duale Lotsenstruktur zur Abklärung unklarer Diagnosen in Zentren für Seltene Erkrankungen	2018–2022	[11]
NARSE – Nationales Register für Seltene Erkrankungen	Aufbau eines nationalen Registers für Seltene Erkrankungen	seit 2021	[14]
FAIR4Rare	Begleitende Evaluation des Aufbauprozesses eines offenen Nationalen Registers für Seltene Erkrankungen (NARSE)	2023–2025	[15]
ESE-Best	Evaluation von Schnittstellenmanagementkonzepten bei Seltene Erkrankungen	2019–2022	[16]
<b>Sonstiges</b>			
se-atlas	Versorgungsatlas für Menschen mit Seltene Erkrankungen	seit 2015	[17]
Zentrenzuschläge	Krankenhäuser, die als Zentren besondere Aufgaben stationär wahrnehmen können hierfür finanzielle Zuschläge erhalten	2019	[12]
Zertifizierungsverfahren für Zentren für Seltene Erkrankungen	Zertifizierung durch unabhängige Zertifizierungsstelle clarcert GmbH	2021	[8]

## Das Gutachten zur gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen des Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI aus dem Jahr 2023 zur gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen stellt eine Verbesserung der Versorgung seit 2009 fest.

### 3. Diskussion und Fazit

Seit der Gründung des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltene Erkrankungen im Jahr 2010 sind viele wichtige Meilensteine in der Versorgung erreicht worden.

Das im Jahr 2023 publizierte, vom BMG beauftragte Gutachten zur gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen [6] stellt fest, dass sich die Versorgungssituation von Menschen mit Seltene Erkrankungen im Vergleich zur Situation von 2009 und seit Einführung und Umsetzung des Nationalen Aktionsplans (NAP) im Jahr 2012 verbessert hat. Dabei wird besonders der Aufbau einer spezialisierten und miteinander vernetzten Versorgungsstruktur durch den Aufbau und die Etablierung der

empfohlenen Zentrenstruktur mit den Typ A und Typ B Zentren als zentral angesehen. Die Konkretisierung der Typ C Zentren für die qualitätsgesicherte wohnortnahe Versorgung steht dabei noch aus. Mit Einführung dieser spezialisierten Strukturen wurden Anlaufstellen für Menschen mit Seltene Erkrankungen geschaffen. In den Innovationsfondsprojekten TRANSLATE-NAMSE und ZSE-DUO konnte die Wirksamkeit dieser neuen Ansätze der vernetzten Versorgung gezeigt und lokal etabliert werden [9, 10]. Eine Verstetigung der neuen Leistungen durch Aufnahme in die Regelversorgung ist ein nächster wichtiger Schritt. Die mit den Zentrenzuschlägen eingeführten neuen Finanzierungsinstrumente stärken diese Netzwerkstruktur.

Die Befragung von Betroffenen im Rahmen des Gutachtens ergab, dass fast zwei Drittel der Befragten innerhalb

---

## Für eine Weiterentwicklung der Versorgung müssen strukturierte Patientenpfade implementiert werden.

---

der letzten 10–15 Jahre Verbesserungen in der medizinischen Versorgung wahrgenommen haben, im Hinblick auf die gesellschaftliche Teilhabe und die Auswirkungen der Erkrankung auf die wirtschaftliche Situation sowie die Lebenssituation insgesamt jedoch wenig Verbesserungen spürbar sind [6].

Die Arzneimittelversorgung als weiterer wichtiger Versorgungsbereich für Menschen mit Seltenen Erkrankungen wird nach dem Gutachten [6] durch die befragten Akteursgruppen als gut bewertet. Dabei wurde als wesentlicher Grund dafür festgestellt, dass neue Medikamente unmittelbar ab der Zulassung in Deutschland verfügbar sind. Laut Befragung ergeben sich durch Orphan Drugs (Arzneimittel für Seltene Erkrankungen) für einige Menschen mit Seltenen Erkrankungen neue Behandlungsoptionen; dabei habe die Anzahl der verfügbaren Präparate sich in den letzten Jahren erhöht. Es wurde aber gleichzeitig darauf hingewiesen, dass für viele Seltene Erkrankungen nach wie vor keine Therapien zur Verfügung stünden und sich die Arzneimittelversorgung für diese Betroffenen nicht verändert habe. Somit sind viele Betroffene (weiterhin) auf Off-Label-Use, also den Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete, angewiesen. Aus den Interviews resultieren jedoch keine Hinweise darauf, dass dabei besonders häufig Probleme aufträten.

Die zum 1. Januar 2023 verpflichtend eingeführte einheitliche und eindeutige Kodierung im stationären Setting mittels Alpha-ID-SE ermöglicht erstmals eine eindeutige Erfassung und damit eine bessere Sichtbarkeit von SE für Forschung und Versorgung von Seltenen Erkrankungen. Mit dem durch die Eva Luise und Horst Köhler Stiftung

initiierten Nationalen Register für Seltene Erkrankungen (NARSE) [14] sollen besonders sehr seltene Erkrankungen systematisch erfasst werden, um ihre Versorgung in Zukunft verbessern zu können. Die Wirksamkeit dieses Registers soll im Rahmen des Innovationsfondsprojekts FAIR4Rare [15] geprüft werden.

Verbesserungen, insbesondere in der Diagnostik von Seltenen Erkrankungen, werden sich auch durch den Einsatz von Künstlicher Intelligenz versprochen, wenngleich es noch viele offene Fragen zu diskutieren und zu beantworten gibt [6]. Mit verschiedenen Projekten und politischen Vorhaben wurden in den letzten Jahren zweifelsohne wichtige Voraussetzungen in Bezug auf die Harmonisierung von Daten, ihre Zusammenführung und Nutzung geschaffen, die eine wichtige Grundlage für den Einsatz von KI bilden.

Herausforderungen bestehen laut dem o. g. Gutachten in der Anbindung der Zentren insbesondere an die vertragsärztliche Versorgung [6]. Obwohl mit Einführung des medizinischen Versorgungsatlas für Seltene Erkrankungen (se-atlas) im Jahr 2015 eine Übersicht über die vorhandenen Versorgungsstrukturen geschaffen wurde, scheinen diese auf Seiten der Primärversorgenden noch unzureichend bekannt zu sein. Laut Gutachten ist aus Sicht der Zentren ein gutes und niederschwelliges Angebot vorhanden, das aber die Zielgruppe offensichtlich nicht erreicht. Hier scheint es weiterhin von Zufällen und individuellem Engagement der Betroffenen abzuhängen, ob sie zielgerichtet eine Diagnose und damit Behandlung erhalten oder weiterhin eine Odyssee durchlaufen. Auch das vom BMG geförderte Projekt „Evaluation von Schnittstellenmanagementkonzepten bei Seltenen Erkrankungen:

systematische Bestandsaufnahme & Erstellung von Best-Practice-Empfehlungen (ESE-best)“ [16] aus dem Jahr 2022 kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Versorgungslandschaft durch Einführung des Zentrenmodells positiv verändert hat, aber diese spezialisierte Versorgung in besonderem Maße durch Schnittstellenprobleme gekennzeichnet ist, die die Versorgungsqualität erheblich beeinträchtigen können. Genannt werden hier u. a. Defizite in der Kommunikation und Informationsweitergabe zwischen den Sektoren und organisatorische Defizite. Das Projekt hat Empfehlungen zum Management von Schnittstellen formuliert. Das BMG hat die Geschäftsstelle des NAMSE beauftragt, auf eine Umsetzung der Empfehlungen in der Versorgungspraxis hinzuwirken. Die Arbeitsgruppen des NAMSE werden sich in den Jahren 2023 bis 2026 mit diesen Themen auseinandersetzen und Lösungsvorschläge erarbeiten.

Abschließend kann festgestellt werden, dass nach Veröffentlichung des Nationalen Aktionsplans im Jahr 2013 wirkungsvolle Bausteine zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen entwickelt wurden, die nun miteinander verknüpft werden müssen, um das gestellte Ziel einer verbesserten Versorgung zu erreichen. Dass von einer Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung Seltener Erkrankungen auch Menschen mit häufiger vorkommenden Erkrankungen profitieren, wird auch im Fazit des Gutachtens hervorgehoben: „SE stellen gleichsam ein „Brennglas“ für das deutsche Gesundheits- und Sozialwesen dar, welches grundlegende Herausforderungen und Weiterentwicklungsbedarfe frühzeitig hervortreten lässt. Damit bieten SE eine wichtige Chance, um Lehren für die Weiterentwicklung des Gesundheitssystems zu ziehen und

Best-Practice Ansätze zu identifizieren, von denen die Versorgung in Breite profitieren könnte. Somit können SE dazu beitragen, allen Menschen unabhängig von der Häufigkeit ihrer individuellen Erkrankung eine gute und bedarfsgerechte medizinische Versorgung und gesellschaftliche Teilhabe zu ermöglichen.“ [6, S. 64]

**Korrespondenzadresse**

Dr. Miriam Schlangen  
NAMSE Geschäftsstelle c/o Mukoviszidose Institut gGmbH  
In den Dauen 6  
53117 Bonn  
E-Mail: [mschlangen@namse.de](mailto:mschlangen@namse.de)

**Zitierweise**

Schlangen M, Heuing K (2023)  
Seltene Erkrankungen in Deutschland –  
Entwicklungen in der Versorgungssituation.  
J Health Monit 8(4): 8–18.  
DOI 10.25646/11731

Die englische Version des Artikels ist verfügbar unter:  
[www.rki.de/jhealthmonit-en](http://www.rki.de/jhealthmonit-en)

**Förderungshinweis**

Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages.

**Interessenkonflikt**

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Ferreira CR (2019) The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A* 179(6):885–892.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124> (Stand: 18.10.2023)
2. Rat der europäischen Union (2009) Empfehlung des Rates vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich Seltener Krankheiten (2009/C 151/02).  
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009H0703\(02\)&from=BG](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009H0703(02)&from=BG) (Stand: 20.06.2023)
3. Eidt D, Frank M, Reimann A et. al (2009) Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland.  
[https://www.namse.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/BMG\\_Forschungsbericht\\_Seltene\\_Krankheiten.pdf](https://www.namse.de/fileadmin/user_upload/downloads/BMG_Forschungsbericht_Seltene_Krankheiten.pdf) (Stand: 21.08.2023)
4. Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE).  
<https://www.namse.de/> (Stand: 20.06.2023)
5. Bratan T, Aichinger H, Eidt-Koch D et al. (2018) Wissenschaftliche Begleitung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltene Erkrankungen (WB-NAPSE). Schlussbericht.  
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/wissenschaftliche-begleitung-des-nationalen-aktionsplans-fuer-menschen-mit-seltenen-erkrankungen-entwicklung-eines-evaluationskonzepts-und-durchfuehrung-der-evaluation-wb-napse.html> (Stand: 21.08.2023)
6. Aichinger H, Brkic N, Schneider D et al. (2023) Die gesundheitliche Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen in Deutschland. Ein Gutachten des Fraunhofer Institut für System und Innovationsforschung ISI.  
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/gutachten-zur-gesundheitlichen-situation-von-menschen-mit-seltenen-erkrankungen> (Stand: 20.06.2023)
7. Geschäftsstelle des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltene Erkrankungen (Hrsg) (2013) Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen.  
[https://www.namse.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/Nationaler\\_Aktionsplan.pdf](https://www.namse.de/fileadmin/user_upload/downloads/Nationaler_Aktionsplan.pdf) (Stand: 20.06.2023)
8. Clarcert. Internationales Zertifizierungsinstitut für Management und Personal (2021) Zertifizierung von NAMSE – Typ A Zentren für Seltene Erkrankungen.  
<https://www.clarcert.com/systeme/namse/system.html> (Stand: 26.06.2023)
9. Ergebnisbericht TRANSLATE-NAMSE.  
[https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/158/2022-04-01\\_TRANSLATE-NAMSE\\_Ergebnisbericht.pdf](https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/158/2022-04-01_TRANSLATE-NAMSE_Ergebnisbericht.pdf) (Stand: 19.06.2023)
10. Hebestreit H, Lapstich AM, Brandstetter L et al. (2023) Added Value of a Mental Health Specialist for Evaluation of Undiagnosed Patients in Centres for Rare Diseases – The ZSE-DUO Cohort Study. Available at SSRN.  
[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4404858](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4404858) (Stand: 20.6.2023)
11. Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE). Aktivitäten des NAMSE und Entwicklungen im Bereich Seltene Erkrankungen im Zeitverlauf.  
<https://www.namse.de/zum-aktionsbueundnis/aktivitaeten-und-entwicklungen-im-zeitverlauf> (Stand: 19.06.2023)
12. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erstfassung der Regelungen zur Konkretisierung der besonderen Aufgaben von Zentren und Schwerpunkten gemäß § 136c Absatz 5 SGB V (Zentrums-Regelungen).  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4072/2019-12-05\\_Zentrums-Regelungen\\_Erstfassung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4072/2019-12-05_Zentrums-Regelungen_Erstfassung_BAnz.pdf) (Stand: 20.06.2023)
13. Wessel T, Heuing K, Schlangen M et al. (2022) Seltene Erkrankungen und Digitalisierung im Kontext des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE). *Bundesgesundheitsbl* 65, 1119–1125
14. Eva Luise und Horst Köhler Stiftung. Nationales Register für Seltene Erkrankungen.  
<https://www.elhks.de/forschung/narse-nationales-register-fur-se/> (Stand: 20.06.2023)
15. FAIR4RARE.  
<https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/fair4rare-begleitende-evaluation-des-aufbauprozesses-eines-offenen-nationalen-registers-fuer-seltene-erkrankungen-narse.536> (Stand: 25.06.2023)
16. Evaluation von Schnittstellenmanagementkonzepten bei Seltene Erkrankungen: Systematische Bestandsaufnahme & Erstellung von Best-Practice-Empfehlungen (ESE-Best). Projektabschlussbericht.  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/ese-best\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/ese-best_bf.pdf) (Stand: 18.10.2023)
17. SE-Atlas, Versorgungsatlas für Menschen mit Seltene Erkrankungen.  
<https://www.se-atlas.de> (Stand: 21.08.2023)

## Impressum

**Journal of Health Monitoring**

[www.rki.de/jhealthmonit](http://www.rki.de/jhealthmonit)

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

### Redaktion

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring  
Fachgebiet Gesundheitsberichterstattung  
General-Pape-Str. 62–66  
12101 Berlin  
Tel.: 030-18 754-3400  
E-Mail: [healthmonitoring@rki.de](mailto:healthmonitoring@rki.de)

### Verantwortlicher Redakteur

Dr. Thomas Ziese  
Stellvertretung: Dr. Anke-Christine Saß

### Redakteurinnen

Johanna Gutsche, Dr. Birte Hintzpeter,  
Dr. Livia Ryl, Simone Stimm

### Satz

Katharina Behrendt, Alexander Krönke, Kerstin Möllerke

ISSN 2511-2708

### Hinweis

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die  
Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz.



**Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im  
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit**

Journal of Health Monitoring · 2023 8(4)  
DOI 10.25646/11806  
Robert Koch-Institut, Berlin

Christina M. Dutzmann, Nathalie E. Palmaers,  
Lucas J. Müntnich, Farina J. Strüwe,  
Judith Penkert, Birte Sänger,  
Beatrice Hoffmann, Anja Karow,  
Christina Reimer, Tanja Gerasimov,  
Marena R. Niewisch, Christian P. Kratz

Klinik für Pädiatrische Hämatologie  
und Onkologie  
Medizinische Hochschule Hannover

Eingereicht: 10.08.2023  
Akzeptiert: 07.11.2023  
Veröffentlicht: 13.12.2023

# Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Das Krebsprädispositionssyndrom-Register

## Abstract

**Hintergrund:** Krebsprädispositionssyndrome (KPS) sind seltene Erkrankungen, die auf Grund von genetischen Veränderungen mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Mindestens 8% aller Krebserkrankungen im Kindesalter sind auf ein KPS zurückzuführen [1, 2]. 2017 wurde das KPS-Register eröffnet, um mehr über KPS zu lernen und um die Betreuung Betroffener zu verbessern.

**Methode:** Es handelt sich um ein international vernetztes Register sowie daran angegliederte Begleitstudien, die die Krebsrisiken und -spektren, die Möglichkeiten der Krebsprävention und -früherkennung sowie der -therapie untersuchen.

**Ergebnisse:** Für mehrere KPS wurden neue Erkenntnisse zu Krebsrisiken und Krebsarten sowie zu Faktoren, die das Krebsrisiko modifizieren, erworben. Zudem wurden experimentelle, psychoonkologische sowie präklinische und klinische Studien ins Leben gerufen.

**Schlussfolgerungen:** Das KPS-Register ist ein Beispiel dafür, wie für Menschen mit Seltenen Erkrankungen innerhalb kurzer Zeit durch systematische Datensammlung und Forschung Fortschritte erzielt werden können.

🔍 KREBSPRÄDISPOSITION · PRÄVENTION · FRÜHERKENNUNG · LI-FRAUMENI SYNDROM · SELTENE ERKRANKUNGEN · KINDER

## Einleitung

Krebsprädispositionssyndrome (KPS) sind seltene genetische Erkrankungen, die mit einem erhöhten Krebsrisiko im Vergleich zu Gesunden einhergehen. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen gehören KPS zu den wichtigsten Risikofaktoren für Krebs und mindestens 8% [1, 2] der an Krebs erkrankten Personen haben ein KPS. Eines der bekanntesten KPS ist das Li-Fraumeni Syndrom (LFS), welches mit einer Prävalenz von 1:5.000 rechnerisch 16.000 Menschen in Deutschland betrifft [3]. Das LFS geht mit einem drastisch erhöhten Risiko für eine Vielzahl von Krebserkrankungen sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter einher. Für

jedes der vielen verschiedenen KPS stellen sich diverse Fragen: Wie hoch ist das Krebsrisiko in welcher Lebensphase? Welche Krebsarten treten auf? Welche genetischen und welche Umwelt-Faktoren beeinflussen das Krebsrisiko Betroffener? Wie kann man das Krebsrisiko Betroffener verringern? Wie kann man Krebs bei Betroffenen früh erkennen? Welche Besonderheiten bei der Krebsbehandlung gibt es? Was sind die psychoonkologischen Konsequenzen und Bedürfnisse?

Um diesen Fragen nachzugehen, wurde 2017 das KPS-Register ([www.krebs-praedisposition.de](http://www.krebs-praedisposition.de)) eröffnet. Forschung für Menschen mit KPS hat nicht nur Konsequenzen für KPS-Betroffene, sondern auch für Personen mit sporadischen,

## Infobox

### Translationale Forschung zu Seltenen Erkrankungen – ein Förderschwerpunkt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen von einer solchen Diagnose betroffen sind. Über 8.000 Seltene Erkrankungen sind bekannt. Es wird geschätzt, dass allein in Deutschland mehr als vier Millionen Menschen von einer Seltenen Erkrankung betroffen sind.

Rund 80% der Seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt, einige Erkrankungen verursachen bereits im Kindesalter erste Symptome. Die Krankheitsursachen sind jedoch häufig unerforscht. Die relativ geringe Anzahl an Betroffenen, Expertinnen und Experten sowie geeigneten Medikamenten erschweren den Weg zu einer Diagnose und passgenauen Therapie. Liegt keine Diagnose vor oder kann diese erst spät gestellt werden, sind oftmals irreversible Krankheitsverläufe die Folge. Daher ist Forschung für die Betroffenen existenziell. Dabei spielt Grundlagenforschung eine wichtige Rolle: Diese ermöglicht nicht nur neue Erkenntnisse für Seltene Erkrankungen, sondern kann auch dazu beitragen, häufigere Erkrankungen besser zu verstehen.

Seit 2003 werden vom [Bundesministerium für Bildung und Forschung](#) (BMBF) Netzwerke gefördert, die gemeinsam an verschiedenen universitären Standorten Ursachen und Therapieansätze für Seltene Erkrankungen erforschen. Eine [Koordinierungsstelle](#) unterstützt diese Verbünde u. a. bei der Vorstellung ihrer Ergebnisse in der Öffentlichkeit (siehe auch [https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster\\_R4R\\_2023-2026\\_DEU.pdf](https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster_R4R_2023-2026_DEU.pdf)).

Auf europäischer Ebene sind die Forschungsverbünde in die [Europäischen Referenznetze](#) (ERN) zu Seltenen Erkrankungen eingebunden. Zudem gibt es internationale Programme, wie das [European Joint Programme on Rare Diseases](#) (EJP RD) zur Erforschung der Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen, an denen sich das BMBF ebenfalls beteiligt.

also nicht erblichen, Krebserkrankungen, da den erblichen und sporadischen Krebserkrankungen identische Signalwege zugrundeliegen. Beispielsweise wird das Li-Fraumeni Syndrom durch erbliche Varianten in *TP53* verursacht, einem Gen, das auch in vielen sporadisch auftretenden Krebsarten verändert ist. Daher hat die KPS-Forschung eine große Bedeutung für die Krebsforschung generell.

## Projekt

Das KPS-Register wurde 2017 als eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie eröffnet, mit dem primären Ziel, die o. g. Fragen zu adressieren. Der Fokus der Datensammlung liegt auf genetischen Befunden, detaillierten Informationen zu Krebserkrankungen bei Betroffenen und deren Verwandten sowie Früherkennungsmaßnahmen. Integraler Bestandteil des Registers sind eine Biobank sowie eine MRT-Bildatenbank. Das KPS-Register dient als Basis für den Forschungsverbund [ADDress](#) (Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response), der sich explizit auf die mit einem besonders hohen Krebsrisiko assoziierte KPS-Subgruppe der DNA-Reparaturdefekte fokussiert. In diesem nationalen Konsortium werden diverse Fragestellungen zu KPS-Ursachen, Psychoonkologie, Früherkennung durch MRT und/oder Liquid Biopsy (Nachweis von zellfreier Tumor-DNA über eine Blutentnahme), Mechanismen der Krebsentstehung sowie neue Behandlungen adressiert.

Ziel des Registers ist es, vor allem für die Patientinnen und Patienten Forschungsstrukturen zu schaffen, die nicht über bereits existierende Aktivitäten anderer Forschungsgruppen, wie beispielsweise in den Bereichen familiärer Brust- und Eierstockkrebs und erbliches Kolonkarzinom, abgebildet werden. Es besteht zudem ein enger Austausch

mit den etablierten Therapiestudien im Bereich der Kinderonkologie. Das Register ist sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche geöffnet. Es sollen somit fortlaufend Erkenntnisse zu verschiedenen KPS erlangt werden, die sowohl im Erwachsenenalter als auch im Kindes- und Jugendalter relevant sind.

## Ergebnisse und Einordnung

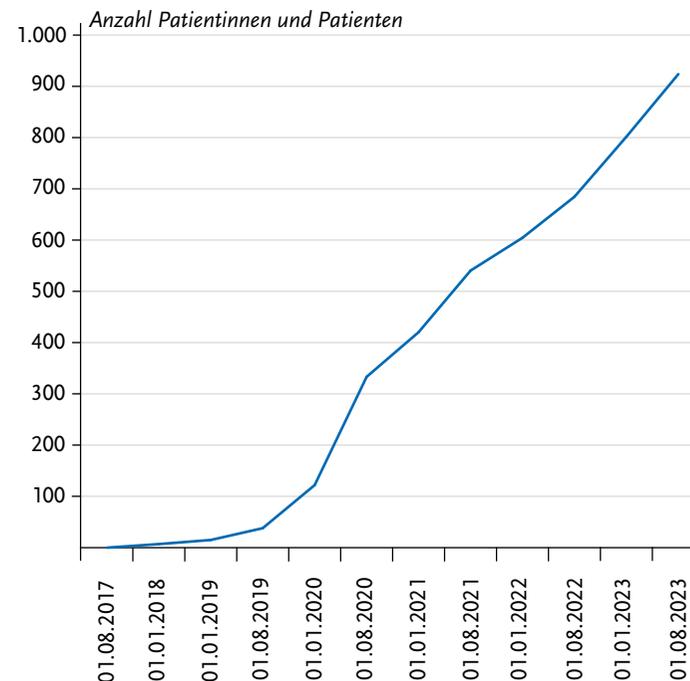
Nachdem das Register 2017 in Zusammenarbeit der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Kindertumorzentrum Heidelberg eröffnet wurde, waren im Juli 2023 923 Patientinnen und Patienten registriert ([Abbildung 1](#)). Die Neuregistrierungen umfassen jedes Jahr ca. 150 Personen mit steigender Tendenz. Das Register ist für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen sowie alle KPS geöffnet. Ein Einschluss ins Register ist entweder über ein behandelndes Zentrum, dies ist insbesondere im Bereich der Kinderonkologie der Fall, oder die Betroffenen selbst als Selbstregistrierung durch direkte Kontaktaufnahme der Patientinnen und Patienten mit dem KPS-Register möglich und kann für deutsche als auch internationale Patientinnen und Patienten erfolgen. Weiterhin wurde an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover eine eigenständige KPS-Ambulanz etabliert, in der Betroffene mit KPS beraten und behandelt werden. Außerdem ist vor allem für Menschen mit LFS sowie für Kinder und Jugendlichen mit diversen KPS die Durchführung der Durchführung der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen dort möglich. Durch die enge räumliche, personelle und organisatorische Zusammenarbeit zwischen KPS-Ambulanz und KPS-Register ist zum

**Mindestens 8% aller Krebserkrankungen sind auf das Vorliegen eines Krebsprädispositionssyndroms zurückzuführen.**

einen die Rekrutierung zahlreicher Patientinnen und Patienten für das Register möglich, zum anderen wächst die Expertise der behandelnden Ärztinnen und Ärzte durch die über die Registeraktivitäten erlangten Erkenntnisse. Die steigenden Registrierungszahlen (**Abbildung 1**) bieten die Möglichkeit, aussagekräftige Auswertungen der Daten vorzunehmen und verschiedene KPS besser zu verstehen. Von diesen Erkenntnissen und deren Umsetzung in die Klinik, beispielsweise durch die Anpassung der Krebsfrüherkennung, können die Betroffenen diverser KPS unmittelbar profitieren. Die Aufnahme in das KPS-Register ist jedoch keinesfalls Voraussetzung für die Anbindung an die KPS-Ambulanz. Darüber hinaus werden Betroffene häufig über soziale Netzwerke und Patientenorganisationen auf

die Tätigkeiten des KPS-Registers aufmerksam. Zudem wurde die Webseite [www.krebs-praedisposition.de](http://www.krebs-praedisposition.de) etabliert, die neben der Online-Repräsentanz des KPS-Registers auch zahlreiche Informationen rund um viele verschiedene KPS sowohl für Fachpersonal als auch für Patientinnen und Patienten bietet. Neben der Datenerhebung stellt auch die fachliche, individuelle Beratung der Patientinnen und Patienten mit einem KPS einen großen Teil der Arbeit innerhalb des Registers dar. Diese erfolgt entweder telefonisch über die KPS-Registerärztinnen und -ärzte oder bei einer persönlichen Vorstellung durch die KPS-Ambulanzärztinnen und -ärzte in der oben beschriebenen KPS-Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover, in der sich Patientinnen und Patienten aus ganz Deutschland vorstellen. Das Register vereint mit den Subprojekten und der engen Kooperation mit der KPS-Ambulanz Forschung, klinische Beratung sowie Krebsfrüherkennung, so dass aus den daraus gewonnen Erkenntnissen maßgebliche Verbesserungen in der Versorgung von Menschen mit KPS entstehen.

Zu den bisherigen Ergebnissen gehören zwei populationsbasierte epidemiologische Arbeiten, in denen das Krebsrisiko im Kindesalter bei verschiedenen KPS kalkuliert wurde [4, 5]. Dies erfolgte für Patientinnen und Patienten mit Fanconi Anämie (FA), Ataxia teleangiectasia (AT) sowie dem Beckwith-Wiedemann Spektrum (BWSp) durch einen Abgleich mit den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters, in dem nahezu sämtliche Krebserkrankungen im Kindesalter registriert werden. Für Kinder mit FA ergab sich ein 39-fach und für Kinder mit AT ein 56-fach erhöhtes Risiko (im Vergleich zur altersentsprechenden Gesamtbevölkerung), bis zum Alter von 18 Jahren an Krebs zu erkranken. Für Kinder mit BWSp zeigte sich ein 32-fach erhöhtes Risiko



**Abbildung 1**

**Kumulative Registrierungen im KPS-Register**

Quelle: KPS-Register, Stand: 31.07.2023

## Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen gehören Krebsprädispositionssyndrome zu den wichtigsten Krebs-Risikofaktoren.

für das Auftreten einer Krebserkrankung bis zum Alter von 15 Jahren. Zudem wurde das Krebspektrum für die genannten Erkrankungen und deren Subgruppen im Kindesalter ermittelt. Diese Arbeiten haben wichtige Implikationen für die risikoadaptierte Früherkennung, die bereits klinisch umgesetzt wird. So können beispielsweise bestimmte Untersuchungen erst in späterem Lebensalter begonnen werden oder Früherkennungsmaßnahmen je nach Krebsrisiko für bestimmte Subgruppen intensiviert oder gelockert werden. Konkret bedeutet dies beispielsweise, dass mit der jährlichen Knochenmarkpunktion im Rahmen der Krebsfrüherkennung bei Kindern mit der FA-Subgruppe FA-A, FA-C oder FA-G erst nach dem dritten Lebensjahr begonnen werden kann, da das früheste Auftreten eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten myeloischen Leukämie erst im Alter von vier Jahren beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu sind für Kinder mit den FA-Subgruppen FA-D1 und FA-N umfassendere Krebsfrüherkennungsuntersuchungen angeraten, aufgrund des differierenden Krebspektrums. Für Kinder mit BWSp wurde ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere Hepatoblastome und Nephroblastome, beobachtet, was die empfohlenen regelmäßigen sonographischen und klinischen Untersuchungen dahingehend unterstützt. Ausnahme bilden Patienten mit einer „Loss of Methylation im Imprinting Center 2 (IC2-LOM)“, bei denen aufgrund des geringen Krebsrisikos von diesen Früherkennungsuntersuchungen abgesehen werden kann.

Weitere Arbeiten [6, 7] befassen sich mit dem Spektrum der Erkrankungen, die mit Keimbahnvarianten in *TP53* bzw. dem Li-Fraumeni Syndrom (LFS), einem der bedeutendsten KPS, assoziiert sind. Dabei wird gezeigt, dass es

innerhalb des LFS zu verschiedenen klinischen Ausprägungen und Verläufen kommen kann. Es werden anhand des Spektrums klinisch relevante Genotyp-Phänotyp Korrelationen aufgedeckt, es wird also gezeigt, dass verschiedene genetische Veränderungen innerhalb eines Gens beispielsweise zu unterschiedlichen Krebsarten und unterschiedlichem Alter bei einer Krebserkrankung führen können. Dies kann zukünftig für die risikoadaptierte Früherkennung von Bedeutung sein.

Eine weitere Arbeit quantifiziert erstmalig die Bedeutung von adulten KPS-Genen im Kindes- und Jugendalter [8]. Adulte KPS-Gene führen bekanntermaßen im Erwachsenenalter zu einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen. Beispiele sind das *BRCA1*- und das *BRCA2*-Gen, die mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergehen. Im Kindes- und Jugendalter spielen Varianten in diesen Genen bereits eine Rolle, aber mit niedriger Penetranz (die Penetranz beschreibt, in welchem Maß eine genetische Veränderung klinisch zur Ausprägung kommt). Diese Arbeit hat wichtige Implikationen für die genetische Beratung, denn derartige Varianten werden durch die Panelsequenzierung, eine Methode der umfangreichen humangenetischen Testung, zunehmend identifiziert. Für gesunde Kinder und Jugendliche, bei denen eine dieser Varianten nachgewiesen wurde, sind aktuell keine Krebsfrüherkennungsuntersuchungen empfohlen. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen empfohlen. Die Ergebnisse weiterer Studien zeigen jedoch, dass bei Kindern und Jugendlichen, die bereits eine Krebserkrankung durchlebt haben und bei denen eine pathogene Variante in einem adulten KPS-Gen vorliegt, das Risiko für eine weitere Krebserkrankung (Zweitneoplasie) erhöht sein kann,

## Forschung an Krebsprädispositionssyndromen ist essenziell, um die Versorgung Betroffener zu optimieren.

insbesondere dann, wenn eine genotoxische Therapie, wie eine Bestrahlung, erfolgt ist.

Durch das KPS-Register konnten bereits wertvolle Erkenntnisse für die Versorgung von Menschen mit KPS gewonnen werden. Durch Fortführung des KPS-Registers und der bereits etablierten Subprojekte ADDRESS und Liquid Biopsy sollen weitere maßgebliche Forschungsergebnisse erzielt werden, die die Früherkennung von Krebs-erkrankungen bei Menschen mit KPS verbessern und die psychosoziale Unterstützung betroffener Patientinnen und Patienten sowie deren Familien optimieren sollen. Zudem sollen weitere KPS-Ursachen identifiziert und neue Therapieansätze generiert werden. Ein wichtiges Anliegen des KPS-Registers zusammen mit der KPS-Ambulanz ist es, den Patientinnen und Patienten eine Anlaufstelle zu bieten, bei der sie mit ihrer seltenen Erkrankung Gehör finden, von Experten beraten und optimal behandelt werden.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christian Kratz  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
E-Mail: [Kratz.Christian@mh-hannover.de](mailto:Kratz.Christian@mh-hannover.de)

### Zitierweise

Dutzmann CM, Palmaers NE, Müntnich LJ, Strüwe FJ, Penkert J et al. (2023) Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Das Krebsprädispositionssyndrom-Register. J Health Monit 8(4): 19–25. DOI 10.25646/11806

Die englische Version des Artikels ist verfügbar unter:  
[www.rki.de/jhealthmonit-en](http://www.rki.de/jhealthmonit-en)

### Datenschutz und Ethik

Die Aktivitäten des Registers finden unter strikter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) statt. Eine Prüfung des Registers und die Erteilung eines positiven Votums erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover mit der Antragsnummer 7233. Jede Teilnehmerin und jeder Teilnehmer wird vor Teilnahme ausführlich über die Studie aufgeklärt und stimmt der Teilnahme anschließend schriftlich zu.

### Datenverfügbarkeit

Wir stehen in engem Austausch im Rahmen von internationalen Kollaborationen. Dadurch können wir trotz der Tatsache, dass wir uns im Bereich der seltenen Erkrankungen bewegen, ausreichend große Studienkohorten generieren, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Soweit vom Ethikvotum und der Einwilligung abgedeckt, werden die vom KPS-Register erfassten Daten im Rahmen bestimmter KPS-Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt. Zudem besteht die Möglichkeit für die Registerteilnehmenden, einer erneuten Kontaktaufnahme für den optionalen Einschluss in Folge- oder Begleitstudien zuzustimmen oder diese abzulehnen. Dies erfolgt im Rahmen der initialen Einwilligung und kann jederzeit auch nachträglich ergänzt oder entzogen werden.

Die für Forschungskollaborationen genutzten Daten werden in anonymisierter Form genutzt bzw. weitergegeben. Anfragen zur Datenweitergabe können an die KPS-Registerzentrale an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover gerichtet werden.

### Förderungshinweis

Das KPS-Register wird gefördert durch die finanzielle Unterstützung der Deutschen Kinderkrebsstiftung (Grant 2021.25). Das ADDRESS-Projekt wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert (Grant 01GM2205A).

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Danksagung

Wir danken den Betroffenen und den kooperierenden Ärztinnen und Ärzten für die Unterstützung der Forschung. Ferner danken wir der Deutschen Kinderkrebsstiftung, Förderkennzeichen: DKS 2021.25 und dem BMBF, Förderkennzeichen: 01GM2205A.

### Literatur

1. Zhang J, Walsh MF, Wu G et al. (2015) Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 373(24):2336–2346
2. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J et al. (2018) The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 555(7696):321–327
3. de Andrade KC, Frone MN, Wegman-Ostrosky T et al. (2019) Variable population prevalence estimates of germline TP53 variants: A gnomAD-based analysis. *Hum Mutat* 40(1):97–105
4. Dutzmann CM, Spix C, Popp I et al. (2022) Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia – A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany. *J Clin Oncol* 40(1):32–39
5. Cöktü S, Spix C, Kaiser MS et al. (2020) Cancer incidence and spectrum among children with genetically confirmed Beckwith-Wiedemann spectrum in Germany: a retrospective cohort study. *Br J Cancer* 123(4):619–623
6. Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN et al. (2021) Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis. *JAMA Oncol* 7(12):1800–1805
7. Penkert J, Strüwe FJ, Dutzmann CM et al. (2022) Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. *J Hematol Oncol* 15(1):107
8. Kratz CP, Smirnov D, Autry R et al. (2022) Heterozygous BRCA1 and BRCA2 and Mismatch Repair Gene Pathogenic Variants in Children and Adolescents With Cancer. *J Natl Cancer Inst* 114(11):1523–1532

## Impressum

### Journal of Health Monitoring

[www.rki.de/jhealthmonit](http://www.rki.de/jhealthmonit)

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

### Redaktion

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring  
Fachgebiet Gesundheitsberichterstattung  
General-Pape-Str. 62–66  
12101 Berlin  
Tel.: 030-18 754-3400  
E-Mail: [healthmonitoring@rki.de](mailto:healthmonitoring@rki.de)

### Verantwortlicher Redakteur

Dr. Thomas Ziese  
Stellvertretung: Dr. Anke-Christine Saß

### Redakteurinnen

Johanna Gutsche, Dr. Birte Hintzpeter,  
Dr. Livia Ryl, Simone Stimm

### Satz

Katharina Behrendt, Alexander Krönke, Kerstin Möllerke

ISSN 2511-2708

### Hinweis

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die  
Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz.



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im  
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Journal of Health Monitoring · 2023 8(4)

DOI 10.25646/11707

Robert Koch-Institut, Berlin

Cynthia Stapornwongkul<sup>1,2</sup>, Alexandra Nieters<sup>1,2</sup>,  
Paulina Staus<sup>3</sup>, Stephan Rusch<sup>1,2</sup>, Anita Delor<sup>1,2</sup>,  
Ulrich Baumann<sup>4</sup>, Julius Wehrle<sup>5,6</sup>,  
Melanie Boerries<sup>7</sup>, Markus G. Seidel<sup>8\*</sup>,  
Bodo Grimbacher<sup>1,9</sup>, Gerhard Kindle<sup>1,2</sup>

\* Im Namen der ESID Registry Working Party  
<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party>

<sup>1</sup> Institut für Immundefizienz, Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

<sup>2</sup> FREEZE-Biobank – Zentrum für Biobanking, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

<sup>3</sup> Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

<sup>4</sup> Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>5</sup> Datenintegrationszentrum, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

<sup>6</sup> Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

<sup>7</sup> Institut für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

<sup>8</sup> Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Österreich

<sup>9</sup> Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Eingereicht: 15.06.2023

Akzeptiert: 28.08.2023

Veröffentlicht: 13.12.2023

# Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Das GAIN-Register: Ein Register für Personen mit angeborenen Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen

## Abstract

**Hintergrund:** Patientenregister sind insbesondere im Bereich der seltenen Erkrankungen ein wichtiges Instrument für die Vernetzung der medizinischen Betreuenden und die Forschung. Bei Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen leiden Betroffene typischerweise an Entzündungen mehrerer Organe.

**Projekt:** GAIN (German genetic multi-organ Auto-Immunity Network) ist das deutsche Netzwerk für die Erforschung und Therapieoptimierung von Personen mit angeborenen Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen. Als ein Teilprojekt des Netzwerks erfasst das Register Daten dieser Patientengruppe systematisch und stellt sie für die Forschung zur Verfügung.

**Ergebnisse:** Für das GAIN-Register wurde ein Datensatz entwickelt und bereitgestellt, der die komplexen Krankheitsbilder von Personen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen abbilden kann. Bisher wurden die Daten von 486 Personen dokumentiert.

**Schlussfolgerungen:** Das GAIN-Register erlaubt eine sehr umfassende Dokumentation, die deutlich über bisherige Ansätze hinausgeht, bspw. durch die Verknüpfung mit im Konsortium gesammelten Bioproben. Durch das geplante Einbeziehen der Patientinnen und Patienten in die Dokumentation, z. B. von Daten zur Lebensqualität, wird ein neuer Bereich erschlossen.

◆ MULTI-ORGAN-AUTOIMMUNERKRANKUNGEN · SELTENE ERKRANKUNGEN · LEBENSQUALITÄT · ANGEBORENE IMMUNDEFEKTE

## Einleitung

Angeborene Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen gehören zu den äußerst seltenen Erkrankungen. Bei Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen greift das körpereigene Immunsystem fälschlicherweise eigene Organe an. Betroffene haben typischerweise Entzündungen mehrerer Organe, zum Beispiel von Knochenmark, Darm, Lunge, Nieren,

Haut und zentralem Nervensystem. Die Komplexität der Erkrankungsbilder sowie die unzureichende Datenlage erschweren die Diagnosestellung und die Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten. Als Ursache sind bereits monogenetische Mutationen (ein Gen betreffende Veränderungen) in Genen, die das Immunsystem regulieren, bekannt. Das Vorhandensein einer genetischen

## Infobox Translationale Forschung zu Seltenen Erkrankungen – ein Förderschwerpunkt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen von einer solchen Diagnose betroffen sind. Über 8.000 Seltene Erkrankungen sind bekannt. Es wird geschätzt, dass allein in Deutschland mehr als vier Millionen Menschen von einer Seltenen Erkrankung betroffen sind.

Rund 80% der Seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt, einige Erkrankungen verursachen bereits im Kindesalter erste Symptome. Die Krankheitsursachen sind jedoch häufig unerforscht. Die relativ geringe Anzahl an Betroffenen, Expertinnen und Experten sowie geeigneten Medikamenten erschweren den Weg zu einer Diagnose und passgenauen Therapie. Liegt keine Diagnose vor oder kann diese erst spät gestellt werden, sind oftmals irreversible Krankheitsverläufe die Folge. Daher ist Forschung für die Betroffenen existenziell. Dabei spielt Grundlagenforschung eine wichtige Rolle: Diese ermöglicht nicht nur neue Erkenntnisse für Seltene Erkrankungen, sondern kann auch dazu beitragen, häufigere Erkrankungen besser zu verstehen.

Seit 2003 werden vom [Bundesministerium für Bildung und Forschung](#) (BMBF) Netzwerke gefördert, die gemeinsam an verschiedenen universitären Standorten Ursachen und Therapieansätze für Seltene Erkrankungen erforschen. Eine [Koordinierungsstelle](#) unterstützt diese Verbünde u. a. bei der Vorstellung ihrer Ergebnisse in der Öffentlichkeit (siehe auch [https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster\\_R4R\\_2023-2026\\_DEU.pdf](https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster_R4R_2023-2026_DEU.pdf)).

Auf europäischer Ebene sind die Forschungsverbünde in die [Europäischen Referenznetze](#) (ERN) zu Seltenen Erkrankungen eingebunden. Zudem gibt es internationale Programme, wie das [European Joint Programme on Rare Diseases](#) (EJP RD) zur Erforschung der Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen, an denen sich das BMBF ebenfalls beteiligt.

Mutation bestimmt aber nicht alleine, ob eine Patientin oder ein Patient tatsächlich die Erkrankung entwickelt. Neben weiteren noch unbekanntem Genmutationen könnten auch Umweltfaktoren, wie Lebensstil und Infektionen, bei der Entwicklung der Multi-Organ-Autoimmunerkrankung eine Rolle spielen. Die Erforschung dieser Erkrankungen kann auch zum Verständnis und der Behandlung häufigerer polygener (mehrere Gene betreffender) Autoimmunerkrankungen beitragen [1].

GAIN (German genetic multi-organ Auto-Immunity Network) ist das deutsche Netzwerk für die Erforschung und Therapieoptimierung von Personen mit angeborenen Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen. Die unterschiedlichen Teilprojekte des GAIN-Konsortiums haben eine Verbesserung des Verständnisses der Krankheitsentstehung und der Behandlung von Personen mit solchen Autoimmunerkrankungen zum Ziel. Innerhalb des Konsortiums bildet das GAIN-Register eine zentrale Komponente und fördert die Kooperation der Teilprojekte, welche detailliert auf der GAIN Webseite ([www.g-a-i-n.de](http://www.g-a-i-n.de)) beschrieben werden. Zu diesen zählt auch eine durch die Hannover Unified Biobank (HUB) koordinierte Biobank mit dezentraler Probenlagerung, die eine hoch-qualitative Bioprobensammlung von GAIN-Registrierten unterstützt. Durch die Verknüpfung dieser wertvollen Bioproben mit den zugehörigen Daten aus dem Register können die Forschungsprojekte im GAIN-Konsortium optimal unterstützt werden.

Patientinnen und Patienten mit Immundefekten werden seit etwa 20 Jahren auf europäischer Ebene im Online-Register der European Society for Immunodeficiencies (ESID) dokumentiert. Zusätzlich wurde ab 2009 in Deutschland ein nationales Online-Register für Personen mit pri-

mären (angeborenen) Immundefekten, das PID-NET-Register, aufgebaut. Im Vordergrund steht hier die möglichst weitgehende Erfassung von Personen mit primären Immundefekten mit Hilfe eines überschaubaren Datensatzes [2]. Das GAIN-Register ergänzt seit dem produktiven Start der Online-Datenerfassung Anfang 2021, das Feld der bestehenden Patientenregister für seltene immunologische Erkrankungen [3].

### Projekt

Das GAIN-Register baut auf der von ESID zur Verfügung gestellten technischen Plattform für die Dokumentation auf und garantiert damit den nachhaltigen Betrieb, auch nach Ende der Projektdauer. Im GAIN-Register werden genetische, klinische und Labor-Daten sowie Daten zur Therapie und Lebensqualität von Personen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen dokumentiert. Mittels der systematischen, strukturierten Langzeiterfassung durch regelmäßige Follow-ups sollen Erkenntnisse über Häufigkeit und Verlauf der Erkrankungen sowie über krankheitsbedingte Einschränkungen der Lebensqualität gewonnen werden.

Das GAIN-Register wurde als detaillierter (Level 2) Datensatz im ESID-Register implementiert. Es steht damit allen ESID-Zentren (<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Documenting-centers>) zur Dokumentation offen. Das ESID-Register beinhaltet einen Kern Datensatz (Level 1), der auch für alle GAIN-Patientinnen und -Patienten dokumentiert wird. Personen mit einer nachgewiesenen Genmutation, welche bekanntermaßen eine Multi-Organ-Autoimmunerkrankung verursacht, können in das Register aufgenommen werden. Zusätzlich

## Das GAIN-Register erfasst seit Anfang 2021 Personen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen.

können auch Menschen mit bisher noch nicht genetisch definierten Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen eingeschlossen werden. Alle Personen müssen die Kriterien des ESID-Registers erfüllen [4]. Die Entscheidung, wer in das Register aufgenommen wird, liegt bei der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt. Patientinnen und Patienten mit einer erworbenen Immunschwäche werden nicht eingeschlossen. Die wichtigste Datenquelle für das Register sind die (elektronischen) Patientenakten. Zudem werden Informationen aus lokalen Forschungsdatenbanken, z. B. über genetische Informationen der Patientinnen und Patienten integriert. Als dritte Quelle bereichern Informationen aus Fragebögen das Register, z. B. zum Thema Lebensqualität, die von den Betroffenen selbst ausgefüllt werden. Die identifizierenden Daten der Personen werden nicht im GAIN-Register gespeichert. Eine Zusammenführung dieser Daten mit den im Register gespeicherten Informationen kann lokal in den dokumentierenden Zentren und entsprechend der Nutzungsrechte erfolgen. Bei den dokumentierenden Zentren handelt es sich um klinische Einrichtungen wie Universitätskliniken, in denen die Patientinnen und Patienten behandelt werden. Die medizinischen Dokumentarinnen oder Dokumentare der Zentren übertragen die Informationen aus den unterschiedlichen Quellen in das Register. Für Informationen zum Datenschutz wird auf den Abschnitt „[Datenschutz und Ethik](#)“ verwiesen.

### Ergebnisse und Einordnung

Für das GAIN-Register wurde ein umfangreicher Datensatz entworfen und implementiert, der es ermöglicht, die komplexen Krankheitsbilder von Personen mit Multi-Organ-

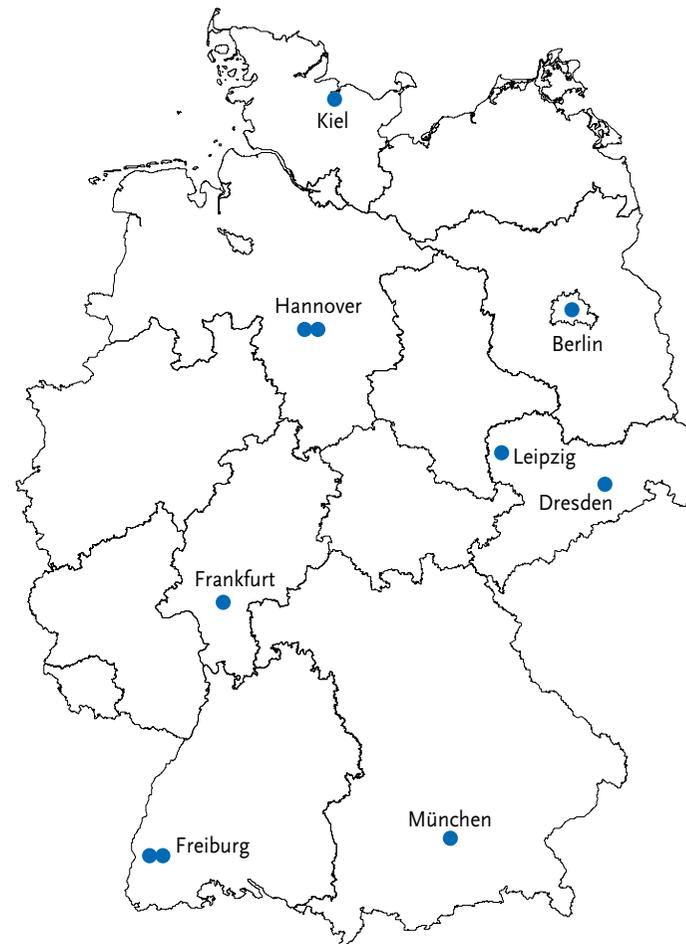
Autoimmunerkrankungen abzubilden. Die verwendete Datenstruktur ähnelt der einer elektronischen Patientenakte.

Informationen über Betroffene, die sich im Laufe der Zeit nicht ändern, werden nur einmal erhoben. Angaben zu Labor- und Befundwerten sowie Fragebögen können für jeden Besuch im jeweiligen Zentrum erneut dokumentiert werden. Ein Besuch und eine damit verbundene Dokumentation in das Register wird mindestens jährlich angestrebt. Darüber hinaus werden Therapien, Infektionen sowie Erkrankungen und andere organbezogene Symptome erfasst. Hierzu kann stets auch ein Start- und Enddatum angegeben werden, um den zeitlichen Verlauf abzubilden. Die GAIN-Datensatzstruktur kann über eine Demoversion des ESID-Registers eingesehen werden (<https://cci-esid-reg-demo-app.uniklinik-freiburg.de/EERS>, Benutzername: demouser, Passwort: Demo-2019) [5].

Um die Interoperabilität und Nachhaltigkeit des GAIN-Datensatzes zu erhöhen, basiert er auf internationalen Kodierungssystemen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um einen späteren Vergleich oder eine Zusammenführung mit anderen Datensätzen zu ermöglichen.

Im GAIN-Register wird die klinische Hauptdiagnose, zusätzlich zu der im ESID-Register standardmäßig verwendeten IUIS-Klassifikation [6], mit der aktuellen internationalen Klassifikation von Erkrankungen (ICD-11) der Weltgesundheitsorganisation [7] sowie der sogenannten ORPHA-Nomenklatur erfasst. Die ORPHA-Nomenklatur wird von dem von der Europäischen Kommission geförderten Konsortium „orphanet“ gepflegt und wurde speziell für seltene Krankheiten entwickelt [8]. Für die Dokumentation der Symptome wurde die Human Phenotype Ontology (HPO) gewählt [9]. Der Katalog wird direkt über

**Das Ziel des GAIN-Registers ist eine möglichst gute Charakterisierung der Betroffenen, um Erkenntnisse über Häufigkeit und Verlauf der Erkrankungen, zum Therapieverlauf sowie zu krankheitsbedingten Einschränkungen der Lebensqualität zu gewinnen.**



**Abbildung 1**  
Verteilung der in das GAIN-Register dokumentierenden Zentren innerhalb von Deutschland. In Freiburg und Hannover gibt es jeweils zwei dokumentierende Zentren  
Quelle: GAIN-Register

Die Basiskarte stammt von d-maps.com (<https://d-maps.com>) und wurde anschließend angepasst

eine Schnittstelle (<https://hpo.jax.org/api/hpo/docs>) im GAIN-Register zur Verfügung gestellt, so dass immer der aktuelle Stand verfügbar ist. Medikamente werden nach ihren Inhaltsstoffen mit dem ATC-Code (Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification) kodiert [10]. Zusätzlich wird, wenn möglich, der vollständige Produktname des

Medikaments anhand einer von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bereitgestellten Tabelle dokumentiert. Diese enthält alle in Europa zugelassenen Medikamente [11].

Aktuell dokumentieren zwölf verschiedene Zentren in das GAIN-Register, zehn Zentren aus verschiedenen Regionen innerhalb Deutschlands (Abbildung 1) und jeweils ein Zentrum aus Mailand, Italien und Lissabon, Portugal.

Vom 11. Januar 2021 bis zum 15. Mai 2023 konnten insgesamt 486 Personen in das GAIN-Register aufgenommen werden, davon sind 258 Frauen (53,1 %) und 228 Männer (46,9 %). Das Durchschnittsalter liegt bei 39,5 Jahren. Bei fehlendem Geburtstag oder Geburtsmonat wurde die Mitte des Monats (15.) oder die Mitte des Jahres (1. Juli) für die Berechnung verwendet.

Für 421 Betroffene (86,6 %) wurde eine genetische Untersuchung ins Register dokumentiert. Bei 69,6 % ( $n=293$ ) der Getesteten wurde mindestens eine Genmutation festgestellt. Insgesamt wurden Mutationen in 45 verschiedenen Genen dokumentiert. Das am häufigsten betroffene Gen (57 Betroffene, 13,5 %) ist das mit dem Variablen Immundefekt (CVID) assoziierte Gen NFKB1 (Tabelle 1). Der Patientengruppe mit angeborenen Mutationen in diesem Gen widmet sich ein eigenes Forschungsprojekt innerhalb des GAIN-Netzwerks.

Seit 2023 wird das GAIN-Konsortium durch eine epidemiologische Studie über die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen und ihre Beziehung zu einer patientenorientierten Versorgung (Qualy-GAIN) ergänzt. Hier ist das GAIN-Register eine wichtige Voraussetzung, um Personen für die Studie zu identifizieren. Außerdem soll in den

**Tabelle 1**  
**Gene mit Mutationen der genetisch**  
**Getesteten im GAIN-Register**  
**(N = 421, n = 217 Frauen, n = 204 Männer),**  
**sortiert nach Häufigkeit\***  
 Quelle: GAIN-Register

Gene mit Mutationen	Anzahl (N=421)	%
NFkB1	57	13,5
CTLA4	41	9,7
TNFRSF13B	41	9,7
NFkB2	19	4,5
STAT3	18	4,3
STAT3 GOF (gain-of-function)	18	4,3
LRBA	13	3,1
ADA2	12	2,9
STAT1	10	2,4
PIK3CD	9	2,1
STAT1 GOF (gain-of-function)	8	1,9
IKZF1	7	1,7
ICOS	6	1,4
TNFAIP3	6	1,4
FAS	5	1,2
BACH2	4	1,0
CARMIL2	3	0,7
UNC13D	3	0,7
CARD11	2	0,5
FLG	2	0,5
MST1	2	0,5
PIK3R1	2	0,5
SH2D1A	2	0,5
Andere Gene	25	5,9
Keine Mutation gefunden	106	25,2
Ergebnis ausstehend	22	5,2

\*Aufgeführt sind nur diejenigen Gene, welche bei mehr als einem Individuum dokumentiert wurden. Pro Person sind mehrere mutierte Gene möglich, weshalb sich die Prozentzahlen nicht auf 100 % summieren

kommenden Jahren über das Register die notwendige Infrastruktur bereitgestellt werden, um nicht nur die bereits im GAIN-Konsortium eingesetzten Fragebögen, sondern auch PROMs (Patient Reported Outcome Measures) und PREMs (Patient Reported Experience Measures) im

Zusammenhang mit der Qualy-GAIN Studie direkt über eine App zu erfassen. PROMs erheben mit Hilfe von standardisierten Fragebögen von Patientinnen und Patienten berichtete Behandlungsergebnisse z. B. in Bezug auf die Lebensqualität oder den Gesundheitszustand. Mit PREMS werden die Erfahrungen der Patientinnen und Patienten während des Behandlungsprozesses z. B. hinsichtlich der Versorgungskoordination oder der Wartezeiten erfasst. Diese Daten sollen anschließend mit den bereits im Register vorhandenen Daten verknüpft werden.

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Dipl. Inf. Gerhard Kindle  
 Institut für Immundefizienz, Centrum für Chronische Immundefizienz,  
 Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät,  
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
 Breisacher Str. 115  
 79106 Freiburg  
 E-Mail: [gerhard.kindle@uniklinik-freiburg.de](mailto:gerhard.kindle@uniklinik-freiburg.de)

#### Zitierweise

Stapornwongkul C, Nieters A, Staus P, Rusch S, Delor A et al. (2023)  
 Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland –  
 Das GAIN-Register: Ein Register für Personen mit angeborenen  
 Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen.  
 J Health Monit 8(4): 26–32.  
 DOI 10.25646/11707

Die englische Version des Artikels ist verfügbar unter:  
[www.rki.de/jhealthmonit-en](http://www.rki.de/jhealthmonit-en)

#### Datenschutz und Ethik

Das Register unterliegt den datenschutzrechtlichen Bestimmungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG), welche strikt

In das GAIN-Register dokumentieren aktuell zehn verschiedene Zentren innerhalb Deutschlands sowie jeweils ein Zentrum in Italien und Portugal.

**Für Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen kann eine Mutation in einem von vielen Genen verantwortlich sein; im GAIN-Register weisen Betroffene aktuell Mutationen in 45 verschiedenen Genen auf.**

eingehalten werden. Das ESID-Register folgt den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethik-Kommission der Universität Freiburg (Antragsnr. 493/14 und zugehörige Amendments) und den lokalen Ethik-Kommissionen der beteiligten Zentren genehmigt. Nur Patientinnen und Patienten mit einer schriftlichen Einwilligung in die Teilnahme am ESID-Register können in das GAIN-Register eingeschlossen werden. Sie wurden über die Ziele und Inhalte sowie über den Datenschutz informiert. Die Teilnahme ist freiwillig. Die Einwilligung zur Teilnahme kann jederzeit widerrufen werden.

#### Förderungshinweis

Das Projekt wurde bzw. wird in den Zeiträumen 2019 – 2022 (01GM1910A) und 2023 – 2025 (01GM2206A) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

#### Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Danksagung

Diese Studie wurde vom GAIN-Register in Zusammenarbeit mit dem ESID-Register durchgeführt und verwendete die ESID Online-Datenbank zur Datenerfassung. Wir möchten der ESID Registry Working Party für ihre Unterstützung und Zusammenarbeit danken.

Zudem danken wir den teilnehmenden Patientinnen und Patienten sowie allen, die an dem GAIN-Register mitwirken.

#### Literatur

1. Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK et al. (2016) The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol* 137(1):3–17
2. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S et al. (2019) The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol* 10:1272
3. Staus P, Rusch S, El-Helou S et al. (2023) The GAIN Registry – a New Prospective Study for Patients with Multi-organ Autoimmunity and Autoinflammation. *J Clin Immunol*:1–13
4. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B et al. (2019) The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(6):1763–1770
5. Scheible R, Rusch S, Guzman D et al. (2019) The NEW ESID online database network. *Bioinformatics* 35(24):5367–5369
6. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W et al. (2018) International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 38(1):96–128
7. WHO World Health Organization (2019/2021) International classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11). <https://icd.who.int/en> (Stand: 25.09.2023)
8. Orphanet: the online rare disease and orphan drug data base (1999) Orphanet nomenclature of rare diseases. <http://www.orpha.net> (Stand: 25.09.2023)
9. Kohler S, Gargano M, Matentzoglou N et al. (2021) The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Res* 49(D1): D1207–D1217
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2023. Oslo, Norway 2022.
11. EMA European Medicine Agency (2020) Article 57 export of 'Brand name' for EU authorised medicines

## Impressum

### Journal of Health Monitoring

[www.rki.de/jhealthmonit](http://www.rki.de/jhealthmonit)

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

### Redaktion

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring  
Fachgebiet Gesundheitsberichterstattung  
General-Pape-Str. 62–66  
12101 Berlin  
Tel.: 030-18 754-3400  
E-Mail: [healthmonitoring@rki.de](mailto:healthmonitoring@rki.de)

### Verantwortlicher Redakteur

Dr. Thomas Ziese  
Stellvertretung: Dr. Anke-Christine Saß

### Redakteurinnen

Johanna Gutsche, Dr. Birte Hintzpeter,  
Dr. Livia Ryl, Simone Stimm

### Satz

Katharina Behrendt, Alexander Krönke, Kerstin Möllerke

ISSN 2511-2708

### Hinweis

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die  
Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz.



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im  
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Journal of Health Monitoring · 2023 8(4)  
DOI 10.25646/11827  
Robert Koch-Institut, Berlin

Nicole Endlich

Institut für Anatomie und Zellbiologie  
Universitätsmedizin Greifswald

Eingereicht: 10.09.2023  
Akzeptiert: 21.11.2023  
Veröffentlicht: 13.12.2023

# Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Mit kleinen Fischen und Superresolution-Mikroskopie auf den Spuren einer seltenen Erkrankung

## Abstract

**Hintergrund:** Die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist eine seltene Erkrankung bzw. Schädigung der Filtereinheiten der Niere, der Glomeruli, über die es bisher nur begrenzte Kenntnisse und wenig Behandlungsmöglichkeiten gibt. Das STOP-FSGS-Konsortium hat sich zum Ziel gesetzt, das Wissen über diese Erkrankung zu vertiefen und neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

**Projekt:** Durch intensive Forschung und den Einsatz modernster Techniken wie der Superresolution-Mikroskopie, KI-basierter Bildgebung und Einzelzellforschung, arbeitet das Konsortium daran, ein tieferes Verständnis der Mechanismen von FSGS zu erlangen. Dies ermöglicht es, die Krankheit exakter zu diagnostizieren, um so eine gezielte und effektivere Behandlung der Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Suche nach Medikamenten, die die Erkrankung verlangsamen oder sogar heilen.

**Ergebnisse:** Durch die Etablierung eines schnellen Tiermodells, der Zebrafischlarve, wurden potentielle Substanzen/ Medikamente identifiziert, die die FSGS abmildern können. Daneben wurde die Superresolution-Mikroskopie eingesetzt, um die strukturellen Veränderungen in der Niere präzise durch die Bestimmung der sogenannten „Filtrationsschlitzdichte“ (FSD) zu quantifizieren als auch ein Markerprotein identifiziert, das eine personalisierte Prognose und Verlaufsbeurteilung der Erkrankung ermöglichen kann.

**Schlussfolgerungen:** Die erhaltenen Ergebnisse tragen dazu bei, das Fortschreiten der FSGS besser zu erkennen und die Behandlung optimal anzupassen, um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen und Nierenersatztherapien zu vermeiden.

📌 FOKAL SEGMENTALE GLOMERULOSKLEROSE · PODOZYTEN · MEDIKAMENTE · PERSONALISIERTE DIAGNOSTIK · ZEBRAFISCH ·  
SUPERRESOLUTION MIKROSKOPIE

## Infobox

### Translationale Forschung zu Seltenen Erkrankungen – ein Förderschwerpunkt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen von einer solchen Diagnose betroffen sind. Über 8.000 Seltene Erkrankungen sind bekannt. Es wird geschätzt, dass allein in Deutschland mehr als vier Millionen Menschen von einer Seltenen Erkrankung betroffen sind.

Rund 80% der Seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt, einige Erkrankungen verursachen bereits im Kindesalter erste Symptome. Die Krankheitsursachen sind jedoch häufig unerforscht. Die relativ geringe Anzahl an Betroffenen, Expertinnen und Experten sowie geeigneten Medikamenten erschweren den Weg zu einer Diagnose und passgenauen Therapie. Liegt keine Diagnose vor oder kann diese erst spät gestellt werden, sind oftmals irreversible Krankheitsverläufe die Folge. Daher ist Forschung für die Betroffenen existenziell. Dabei spielt Grundlagenforschung eine wichtige Rolle: Diese ermöglicht nicht nur neue Erkenntnisse für Seltene Erkrankungen, sondern kann auch dazu beitragen, häufigere Erkrankungen besser zu verstehen.

Seit 2003 werden vom [Bundesministerium für Bildung und Forschung](#) (BMBF) Netzwerke gefördert, die gemeinsam an verschiedenen universitären Standorten Ursachen und Therapieansätze für Seltene Erkrankungen erforschen. Eine [Koordinierungsstelle](#) unterstützt diese Verbände u. a. bei der Vorstellung ihrer Ergebnisse in der Öffentlichkeit (siehe auch [https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster\\_R4R\\_2023-2026\\_DEU.pdf](https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster_R4R_2023-2026_DEU.pdf)).

Auf europäischer Ebene sind die Forschungsverbände in die [Europäischen Referenznetze](#) (ERN) zu Seltenen Erkrankungen eingebunden. Zudem gibt es internationale Programme, wie das [European Joint Programme on Rare Diseases](#) (EJP RD) zur Erforschung der Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen, an denen sich das BMBF ebenfalls beteiligt.

## Einleitung

Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist eine seltene und komplexe Erkrankung bzw. Schädigung der Niere, bei der bestimmte Bereiche der Glomeruli, der Blut-filternden Einheiten der Niere, geschädigt und vernarbt sind. Sie tritt in hochindustrialisierten Ländern wie Europa in etwa 20 Fällen pro Million Einwohner (Erwachsene) pro Jahr auf [1]. Dabei entwickeln ein Drittel der erwachsenen Patientinnen und Patienten eine chronische oder wiederkehrende Erkrankung. Bei etwa 20% aller Kinder, die eine lebenslange Nierenersatztherapie benötigen, ist der Grund eine Erkrankung an FSGS [2, 3].

Die genauen Ursachen und Mechanismen der FSGS sind noch nicht verstanden und können vielfältig sein. Aufgrund des Mangels an spezifischen Medikamenten oder anderen Therapieoptionen [4] besteht ein dringender Bedarf an weiterer Forschung, um das Verständnis von FSGS zu vertiefen und neue Behandlungsstrategien zu entwickeln. Die akute Phase wird häufig mit Immunsuppressiva (Medikamente, die das Immunsystem hemmen) behandelt, vor allem mit hochdosierten Glukokortikoiden, die mit erheblichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen verbunden sind. Es gibt aber nur wenige Fortschritte bei den Behandlungsmöglichkeiten und die Sterblichkeit liegt bei diesen Patientinnen und Patienten bei 50% innerhalb von fünf Jahren an der Dialyse, unabhängig vom Alter.

Eine FSGS führt zu einer gestörten Filtrationsfunktion der Niere, sichtbar an der Ausbildung von Ödemen und einem schäumenden Urin. Dies sind wichtige Hinweise auf eine verminderte Nierenfunktion, die oftmals zum Nierenversagen führt. In schweren Fällen können dann nur eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation

das Überleben der Patientinnen und Patienten sichern. Die Dialyse stellt aber eine extreme Belastung für die Erkrankten und ihre Angehörigen dar und führt oftmals zu schweren Herzkreislauferkrankungen, die dann zum Tod führen können.

Um frühzeitig, d. h. bevor der Nierenschaden sich großflächig ausgeweitet hat, Funktionsstörungen zu diagnostizieren, sind neuartige und detaillierte Analysen des Nierengewebes notwendig.

Dies kann allerdings, wie im Fall der FSGS, sehr herausfordernd sein. Eine wirkliche personalisierte Analyse von Gewebeproben (Biopsien) aus der Niere unter Nutzung von speziellen Markern, aber auch messbaren Merkmale der Erkrankung im Blut sind für eine frühzeitige Diagnose und eine Prognose über den Verlauf der Erkrankung entscheidend. Je genauer man das Erkrankungsbild analysiert, desto besser kann die anschließende Behandlung sein. So könnten Fortschritte in der Diagnostik dazu beitragen, zum einen die Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zum anderen die Behandlung zu optimieren.

Darüber hinaus ist es wichtig, Medikamente zu identifizieren, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder sogar stoppen können. Dies würde die Lebensqualität der Betroffenen erheblich verbessern und die Notwendigkeit von invasiven Behandlungen wie Dialyse oder Transplantationen und ihre damit verbundenen Risikofaktoren reduzieren oder gar unnötig machen.

Die Forschung an FSGS ist somit von entscheidender Bedeutung, um das Wissen über die Erkrankung zu erweitern und dem neuesten Stand der Wissenschaft entsprechende Verfahren für eine personalisierte Diagnostik und Therapie zu entwickeln.

## Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist eine seltene und komplexe Erkrankung bzw. Schädigung der Filtereinheiten der Niere, für die es derzeit nur eingeschränkt Behandlungsmöglichkeiten gibt.

### Abbildung 1

Durch den Einsatz der hochauflösenden Super-Resolution-Technik SIM können wir den Filtrationsschlitz, der für die einwandfreie Funktion der Niere von entscheidender Bedeutung ist, in Gewebeproben von Patienten sowie in Tiermodellen darstellen und Veränderungen quantifizieren. Die Dichte der dargestellten Linien in diesem Bereich korreliert direkt mit der Gesundheit dieses Nierenabschnitts d. h. je enger die hellen Linien beieinander liegen, desto gesünder ist dieser Teil der Niere.

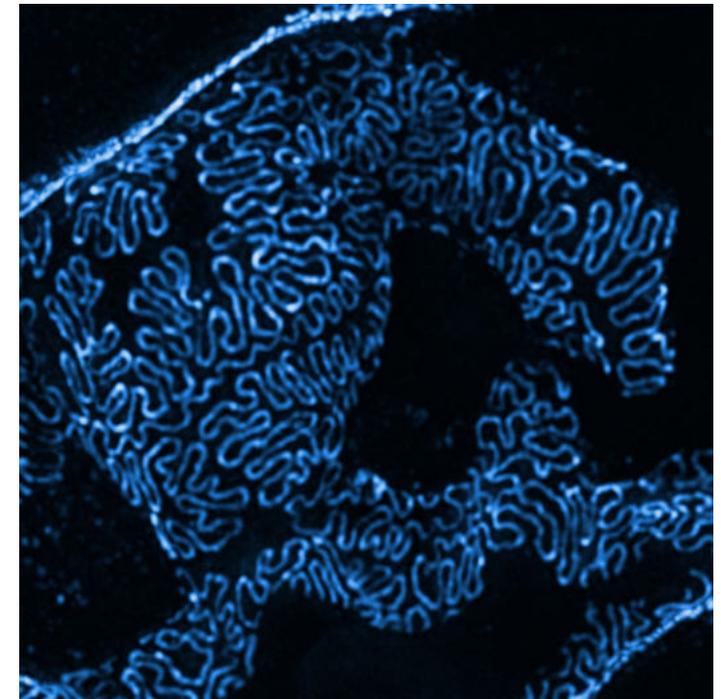
### Projekt

Der Forschungsverbund STOP-FSGS ist ein Zusammenschluss aus deutschen FSGS-Expertinnen und -Experten. Die in dem hier vorgestellten Teilprojekt des Forschungsverbunds angewendeten Methoden wurden im Rahmen der Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zum großen Teil weiterentwickelt. Nun können diese Techniken für diagnostische Verfahren genutzt werden. Dabei sind besonders zwei Verfahren hervorzuheben: zum einen das auf der sogenannten Superresolution-Mikroskopie basierende Verfahren der quantitativen Analyse von Nierengewebe (PEMP: podocyte exact morphology measurement procedure) [5, 6] in Kombination mit dem Einsatz von neuen Markerproteinen (z. B. dem Protein Claudin 5) [7]. Zum anderen wurde ein Hochdurchsatz-Screening (automatisierte Massentestung von Substanzen) mit Hilfe eines Zebrafischschadensmodells zur schnellen Identifizierung von Medikamenten optimiert und verwendet [8, 9]. Hier spielen neben neuen chemischen Substanzen auch bereits für andere Krankheiten eingesetzten Medikamente, für ein sogenanntes „Repurposing“ (Nutzung bekannter Wirkstoffe für einen neuen Zweck), eine zentrale Rolle. Dies erlaubt eine schnellere Anwendung potentiell wirksamer Medikamente in der Klinik, da sie bereits eine Zulassung haben.

### Ergebnisse und Einordnung

Das STOP-FSGS-Projekt setzt sich aus mehreren Teilprojekten zusammen, und unser Forschungsbereich befasst sich zum einen mit der Verbesserung der Diagnostik durch den Einsatz der sogenannten Superresolution-Mikroskopie als auch mit der Identifizierung von heilenden Medikamenten. Die Technologie der Superresolution-

Mikroskopie, stellt eine Weiterentwicklung der Lichtmikroskopie dar und wurde 2014 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet [10]. Im STOP-FSGS-Projekt wurde diese Methode für eine Anwendung in der Nierenanalyse etabliert. Mit Hilfe dieser Methode können nun für die Nierendiagnostik Patientenbiopsien und experimentelle Nierenproben erstmals quantitativ ausgewertet und somit präzise Messungen von Nierenveränderungen vorgenommen werden (Abbildung 1). Dies stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Nierenanalyse dar, da bisher strukturelle Veränderungen der feinen Nierenstrukturen nur mittels aufwendiger und nicht quantitativer Verfahren wie der Elektronenmikroskopie analysiert werden konnten. Durch die



Mit Hilfe eines etablierten Zebrafisch-Modells konnten potentielle Medikamente zur Behandlung der FSGS identifiziert werden.

Die hochauflösende Superresolution-Mikroskopie ermöglicht eine präzisere Diagnostik und somit eine personalisierte Therapie der FSGS.

Anwendung der 3D-Superresolution-Mikroskopie können nun Standardbiopsien, die routinemäßig in Pathologien und Forschungseinrichtungen durchgeführt werden, schnell, quantitativ und reproduzierbar ausgewertet werden. Dadurch kann eine neue Kennzahl berechnet werden, die sogenannte Filtrationsschlitzdichte (FSD). Damit erhält man zum ersten Mal exakte Werte für die Nierenveränderungen und durch eine Kombination mit einer Marker-Analyse sogar die Möglichkeit einer Prognose für den Verlauf der Erkrankung. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass dieses Verfahren erstmals eine personalisierte Diagnostik ermöglicht, da sowohl bei Patientinnen und Patienten, aber auch bei Versuchstieren präzise Messungen der Nierenveränderungen im Zusammenhang mit FSGS erhalten werden können [11–13].

Im zweiten Forschungsbereich des vorgestellten Teilprojekts wurde eine Gruppe von Substanzen entdeckt, die das Potenzial haben, die Entstehung von FSGS zu verlangsamen oder sogar zu stoppen. Mithilfe des Hochdurchsatz-Screenings konnten mit Zebrafischlarven, die als Modellorganismus für FSGS eingesetzt werden, aus 138 Substanzen potenzielle Kandidaten identifiziert werden, die eine schützende Wirkung bei der FSGS haben [14]. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der einfachen Niere der Zebrafischlarve mit den Nieren von Mensch, Ratte und Maus ist dieses Modell gut geeignet, um Nierenerkrankungen zu untersuchen und potentielle Medikamente zu identifizieren.

Die Ergebnisse dieses Teilprojekts versprechen einen bedeutenden Fortschritt in der FSGS-Forschung und könnten den Weg für eine wirksamere Behandlungen in der Zukunft ebnet, welches auch zum Teil auf andere Nierenerkrankungen übertragen werden können.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Nicole Endlich  
Universitätsmedizin Greifswald  
Institut für Anatomie und Zellbiologie  
Friedrich-Loeffler-Str. 23 c  
17489 Greifswald  
E-Mail: [nicole.endlich@uni-greifswald.de](mailto:nicole.endlich@uni-greifswald.de)

#### Zitierweise

Endlich N (2023)  
Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland –  
Mit kleinen Fischen und Superresolution-Mikroskopie auf den Spuren  
einer seltenen Erkrankung.  
J Health Monit 8(4):33–38.  
DOI 10.25646/11827

Die englische Version des Artikels ist verfügbar unter:  
[www.rki.de/jhealthmonit-en](http://www.rki.de/jhealthmonit-en)

#### Datenschutz und Ethik

Das hier vorgestellten Teilprojekt des Forschungsverbunds STOP-FSGS unterliegt der strikten Einhaltung der Tierenschutzverordnung sowie der datenschutzrechtlichen Bestimmungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG). Die Ethikkommission der UMG hat die ethischen Gesichtspunkte geprüft und zugestimmt (Antragsnummer BB 166/19).

#### Datenverfügbarkeit

Die generierten Ergebnisse/Daten können im Rahmen einer Kooperation genutzt werden. Ferner sind die Daten bezüglich High Content Screening in der aktuellen Publikation Schindler et al. 2023 in der Zeitschrift „Journal of the

American Society of Nephrology“ (JASN) veröffentlicht und einsehbar. Im Rahmen von Kooperationen können weitere Details bei der Autorengruppe angefragt werden.

### Förderungshinweis

Wir möchten an dieser Stelle dem BMBF für die freundliche Unterstützung (BMBF Fördernummer: 01GM1518B) unserer Forschung danken.

### Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass die Technik der auf der Super-resolution-Mikroskopie beruhenden Analyse in ein Startup namens NIPOKA translatiert wurde, deren CEO sie ist.

### Danksagung

Die Autorin dankt ihrem Team vom Startup NIPOKA, welches das Bild gemacht und die Methode perfektioniert und standardisiert hat.

### Literatur

- Rao ST (2022) Focal segmental glomerulosclerosis. <https://emedicine.medscape.com/article/245915-overview> (Stand: 13.09.2023)
- NephCure (2023) Nephrotic Syndrome. <https://nephcure.org/livingwithkidneydisease/ns-and-other-glomerular-diseases/understanding-nephrotic-syndrome/> (Stand: 13.09.2023)
- Franke I, Aydin M, Lopez CEL et al. (2018) The incidence of the nephrotic syndrome in childhood in Germany. *Clin Exp Nephrol* 22(1):126–132
- Gipson DS, Troost JP, Spino C et al. (2022) Comparing Kidney Health Outcomes in Children, Adolescents, and Adults With Focal Segmental Glomerulosclerosis. *JAMA Netw Open* 5(8):e2228701
- Siegerist F, Ribback S, Dombrowski F et al. (2017) Structured illumination microscopy and automatized image processing as a rapid diagnostic tool for podocyte effacement. *Sci Rep* 7(1):11473
- Siegerist F, Endlich K, Endlich N (2018) Novel Microscopic Techniques for Podocyte Research. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:379
- Tesch F, Siegerist F, Hay E et al. (2021) Super-resolved local recruitment of CLDN5 to filtration slits implicates a direct relationship with podocyte foot process effacement. *J Cell Mol Med* 25(16):7631–7641
- Siegerist F, Zhou W, Endlich K, Endlich N (2017) 4D in vivo imaging of glomerular barrier function in a zebrafish podocyte injury model. *Acta Physiol (Oxf)* 220(1):167–173
- Hansen KUI, Siegerist F, Daniel S et al. (2020) Prolonged podocyte depletion in larval zebrafish resembles mammalian focal and segmental glomerulosclerosis. *FASEB J* 34(12):15961–15974
- The Nobel Prize (2014) Press release: The Nobel Prize in Chemistry 2014. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2014/press-release/> (Stand: 19.10.2023)
- Dalboge LS, Christensen M, Madsen MR et al. (2022) Nephroprotective Effects of Semaglutide as Mono- and Combination Treatment with Lisinopril in a Mouse Model of Hypertension-Accelerated Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines* 10(7)
- Pippin JW, Kaverina N, Wang Y et al. (2022) Upregulated PD-1 signaling antagonizes glomerular health in aged kidneys and disease. *J Clin Invest* 132(16)
- Rogg M, Maier JI, Van Wymersch C et al. (2022) alpha-Parvin Defines a Specific Integrin Adhesome to Maintain the Glomerular Filtration Barrier. *J Am Soc Nephrol* 33(4):786–808
- Schindler M, Siegerist F, Lange T et al. (2023) A Novel High-Content Screening Assay Identified Belinostat as Protective in a FSGS-Like Zebrafish Model. *J Am Soc Nephrol*

## Impressum

### Journal of Health Monitoring

[www.rki.de/jhealthmonit](http://www.rki.de/jhealthmonit)

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

### Redaktion

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring  
Fachgebiet Gesundheitsberichterstattung  
General-Pape-Str. 62–66  
12101 Berlin  
Tel.: 030-18 754-3400  
E-Mail: [healthmonitoring@rki.de](mailto:healthmonitoring@rki.de)

### Verantwortlicher Redakteur

Dr. Thomas Ziese  
Stellvertretung: Dr. Anke-Christine Saß

### Redakteurinnen

Johanna Gutsche, Dr. Birte Hintzpeter,  
Dr. Livia Ryl, Simone Stimm

### Satz

Katharina Behrendt, Alexander Krönke, Kerstin Möllerke

ISSN 2511-2708

### Hinweis

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die  
Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz.



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im  
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit