

# Seltene Krankheiten

## – Prototypen der personalisierten Medizin

---

Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner

Universität Zurich und Kinderspital Zürich

Leiter KFSP radiz – Rare Disease Initiative Zürich der UZH

August 2017

# Seltene Krankheiten sind nicht selten

- Definition  $< 1 : 2'000$
- Mehrzahl seltener als 1 in 100'000
- Mehr als 7'000 verschiedene Krankheiten
- 5 – 8 % der Weltbevölkerung
- Geschätzt 500'000 Patienten in der Schweiz

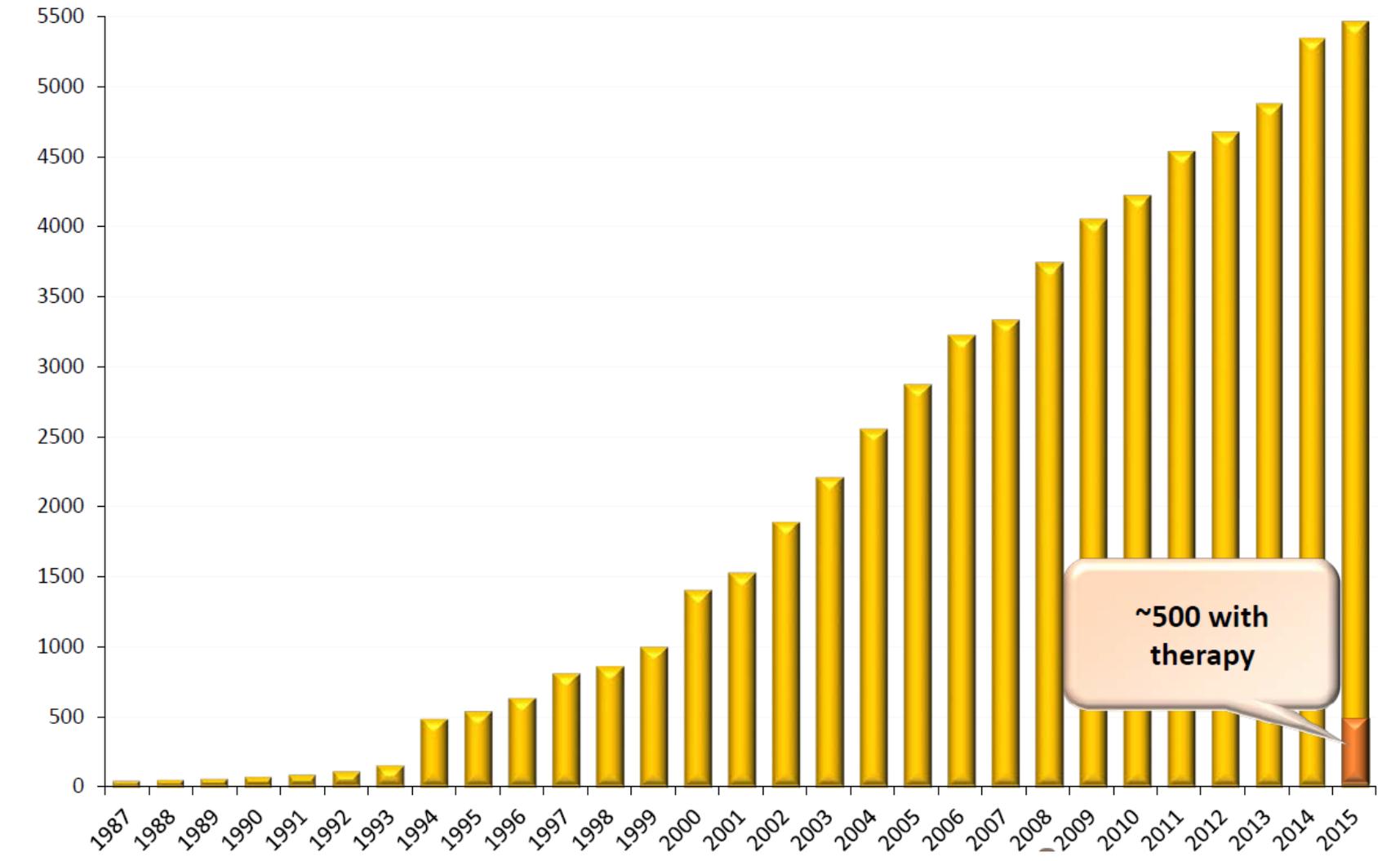
# Charakteristika seltener Krankheiten

- Meist genetisch bedingt
- Beginn oft im Kindesalter
- Oft lebensbedrohlich oder chronisch invalidisierend
- Meist keine wirksame Therapie verfügbar
- Oft vergehen Jahre bis zur korrekten Diagnosestellung  
→ Grosse Belastung für Patient und Familie

# Forschung über seltene Krankheiten

- Wenig bekannt über Verlauf und zugrundeliegende Mechanismen
- Klinische und biologische Informationen verstreut und schwer zugänglich
- Studien basieren bestenfalls auf kleinen Fallserien
- Wenig geeignete Tiermodelle
- Interesse der Pharmaindustrie auf wenige seltene Krankheiten beschränkt

# Seltene Krankheiten mit bekannter molekularer Basis



# Beispiel 1: Snyder-Robinson Syndrom (Sperminsynthase-Mangel)

- 1969 erstbeschrieben
- sehr seltener Gendefekt, entdeckt 2003
- führt zu schwerer Behinderung
- Prävalenz unbekannt, weltweit mind. 10 betroffene Familien, geschätzt 1: 300 000 000
- In der Schweiz eine einzige Familie
- 2016 am Kinderspital Zürich neuer potentieller Biomarker für die Krankheit entdeckt

Abela L, et al. J Inherit Metab Dis. 2016:131-7

## Beispiel 2: Methylmalonazidurie

Knabe, heute 7 Jahre

- normale SS und Geburt
- normale Entwicklung
- metabolische Krise mit 5 Mo  
schwere metabolische Azidose

⇒ Intensivstation

⇒ Methylmalonazidurie

# Mädchen

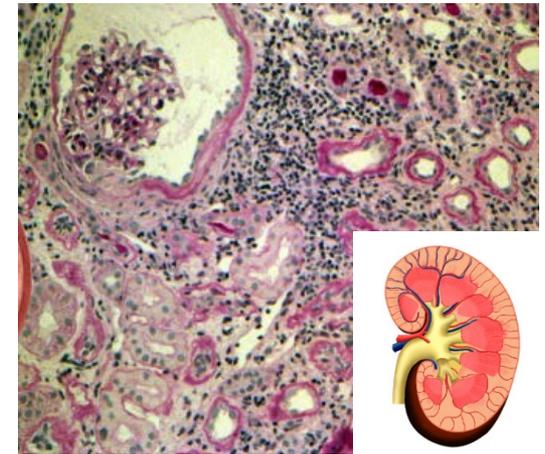
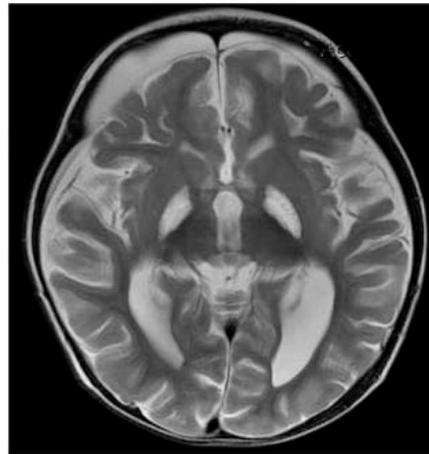
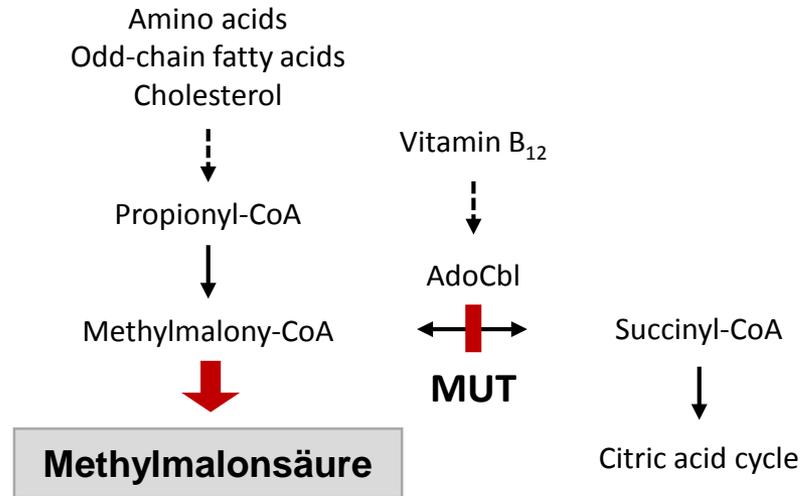
heute 6 Jahre

- normale SS und Geburt
- Gedeihstörung
- „etwas stimmt nicht“
- metabolische Krise mit 1.5 J  
schwere metabolische Azidose

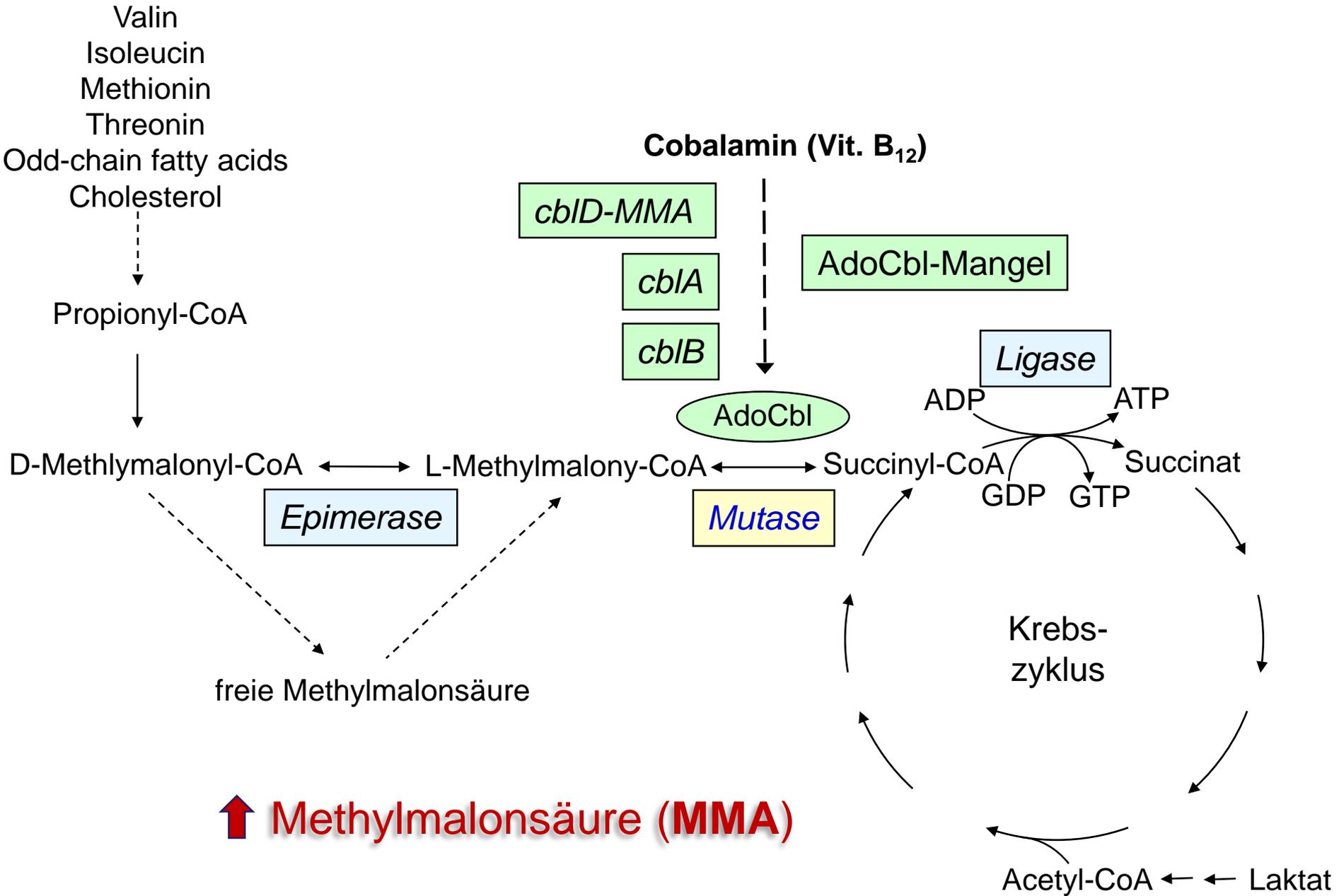
⇒ Intensivstation

⇒ **Methylmalonazidurie**

# Methylmalonazidurie (MMA)



# Verschiedene Formen der Methylmalonazidurie



## **cbIB-Mangel**

*MMAB* p.Q234X/p.Q234X

→ Hochdosiert Vitamin B<sub>12</sub>

## **Mutase-Mangel**

*MUT* p.R31X/L685dup

→ Strikt eiweissarme Diät

# Klinische Studien: statistische Seltenheit ist grosse Herausforderung

- Geringe Patientenzahlen bedingen internationale Multizenterstudien mit herausfordernder Rekrutierung
- Wirksamkeit aufgrund Seltenheit schwer zu zeigen
- Pädiatrische Studien bergen zusätzliche Schwierigkeiten
- Wahl der Endpunkte schwierig
- Goldstandard placebokontrollierte Doppelblindstudie meist unerreichbar → alternatives, innovatives Studiendesign

→ Patientenregister essentiell

# Patientenregister

- Nationale, krankheitsübergreifende Register
  - erleichtern Patientenrekrutierung
  - geben Aufschluss über Epidemiologie
  - ermöglichen Versorgungsplanung
- Internationale, krankheits(gruppen)spezifische Register
  - dokumentieren den natürlichen Verlauf der Krankheit und erlauben erst ein Studiendesign
  - ermöglichen Therapiemonitoring

## *Specific objectives*

**1. European patient registry:** to describe the natural history, epidemiology, current diagnostic and therapeutic strategies, to provide information to national and EU healthcare authorities

→ ca. 200 Patienten mit Methylmalonazidurie

**2. European evidence-based consensus care protocols** provided via a website in official EU languages

→ Guideline für MMA

Baumgartner MR, et al. Orphanet J Rare Dis. 2014:131-7



## Ziel

Registrierung eines **minimalen Datensatzes** aller in der Schweiz wohnhaften Menschen mit nicht-onkologischen seltenen Krankheiten

- Erfassung der Schweizer Situation in Bezug auf
  - **Epidemiologie** (Inzidenz, Prävalenz, Mortalität)
  - Gesundheitsversorgung
- **Zentrale Kontaktstelle** → verbesserte Teilnahmemöglichkeit an (inter)nationalen Studien

Umsetzung an der Universität Bern, Prof. Claudia Kuehni

# Zusammenfassung

- Seltene Krankheiten sind Paradebeispiele für die personalisierte Medizin
- Erfahrung im Bereich seltener Krankheiten, insbesondere im Studiendesign, ist für die personalisierte Medizin von allgemeinem Nutzen – und vice versa
- Forschung und Versorgung überlappen im Bereich der seltenen Krankheiten
- Hoher «unmet medical need» mit attraktiven Forschungsmöglichkeiten