

Orphan Diagnostics die Diagnose des „Seltenen“

JM Nuoffer

 **INSELSHOSPITAL**
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

u^b

^b
**UNIVERSITÄT
BERN**

Institut für Klinische Chemie, Spezialanalytik und interdisziplinäres Stoffwechselteam

Übersicht

- Orphan Krankheiten
 - Orphan Krankheiten?
 - Wie erfolgen die Diagnosen (welche Untersuchung ist diagnostisch?)
 - Bedeutung der Diagnose
 - Probleme bei Diagnosestellung
 - Diskussion

Orphan Krankheiten

- Definition EU : KH Prävalenz $< 1:2000$
aber Mehrheit $< 1:100'000$
- Viele verschiedene Krankheiten: 5000-8000
ca. 5% der Bevölkerung
- Jedes Jahr ca. 5 neue Krankheiten

Orphan Krankheiten

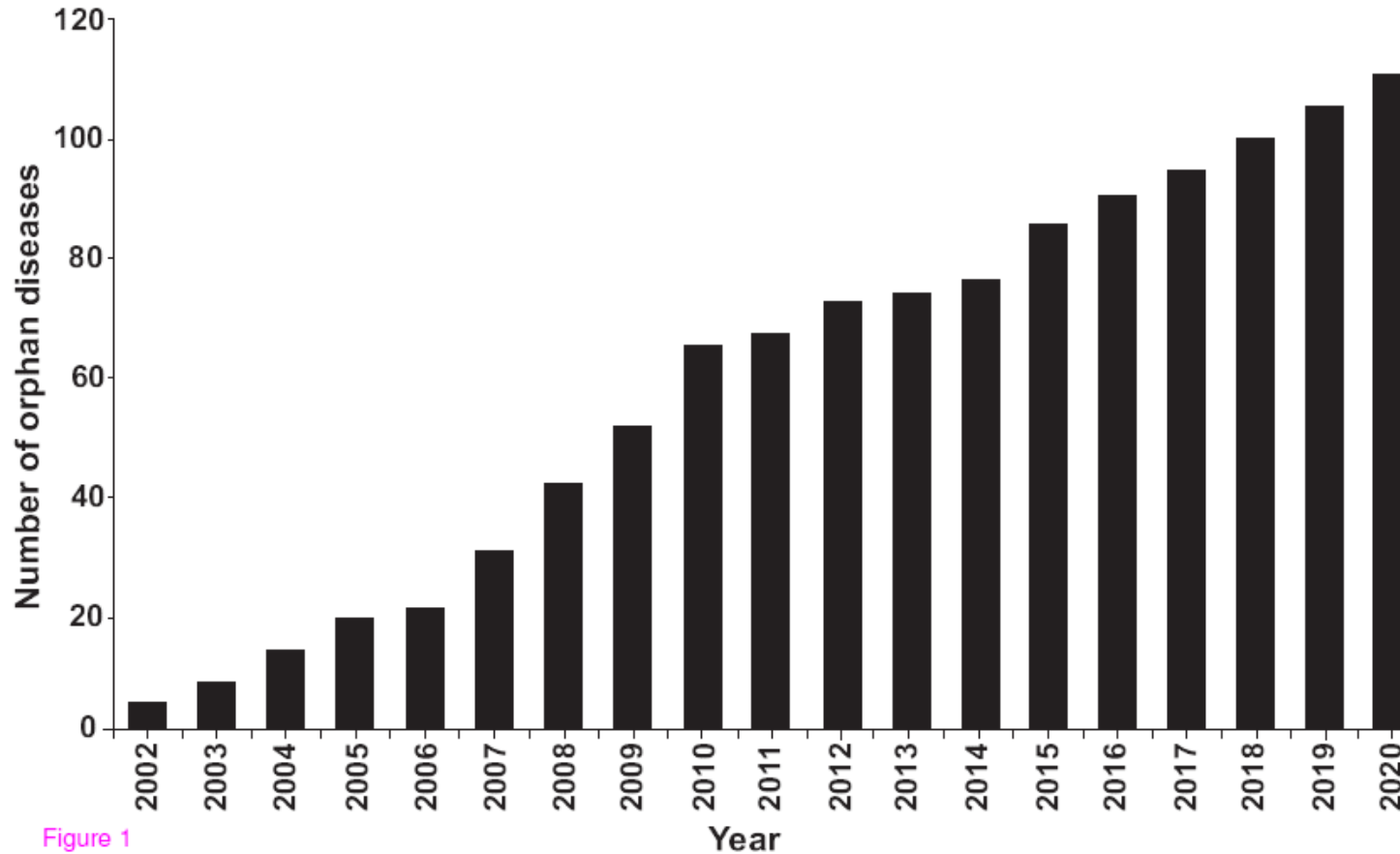
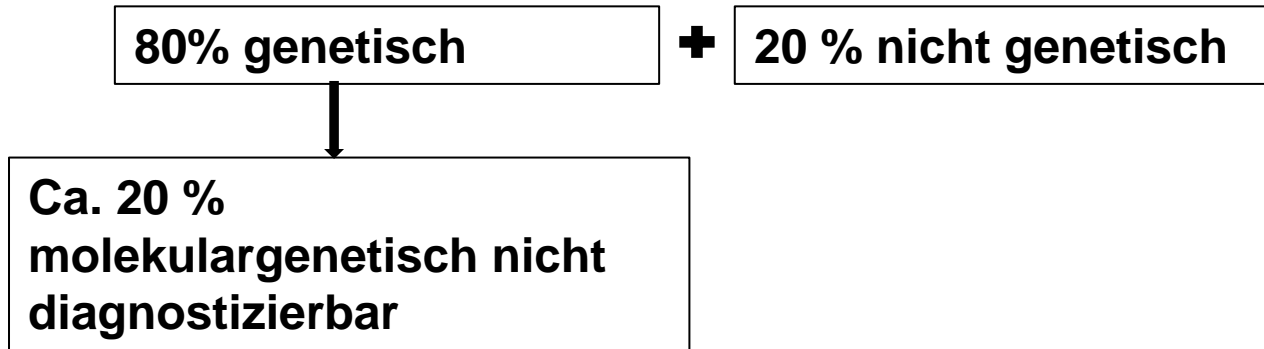


Figure 1

Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:62

Orphan Krankheiten



Diagnostik basiert auf je nach Krankheit auf:

- **Molekulargenetischer Analyse**
- **Messung des defekten Enzymes**
- **Funktionelle Assay (in Zellen)**
- **Score (Klinik und Analysen)**

Orphan Krankheiten

Es sind sehr viele, verschiedene
sehr seltene Krankheiten

Krankheiten dem Nichtspezialisten unbekannt

über die wir wenig über Diagnostik („Gold Standard“)
und sehr wenig über den Verlauf wissen

Diagnostische Methode dem Arzt unbekannt

und es in vielen Fällen keine Therapien gibt

Wie erfolgen die Diagnosen

- Superspezialisten
- Eingabe in internationale Internetforen (z.b. metab-L)
- OMIM

The screenshot displays the Orphanet website interface. At the top, there are logos for Inserm, the French flag, the European Union flag, and EuroGentest. A navigation bar includes links for 'Seltene Krankheiten', 'Orphan Drugs', 'Experten zentren', 'Diagnostik', 'Forschung und klinische Studien', 'Selbsthilfe', 'Fachleute und Einrichtungen', and 'Weitere Informationen'. Below this, there are buttons for 'Suche', 'EuroGentest', and 'Registrierung / Aktualisierung Ihrer Daten'. The main content area is divided into two sections: 'EINFACHE SUCHE' and 'WEITERE SUCHOPTIONEN'. The 'EINFACHE SUCHE' section contains a search input field, a dropdown for 'Land' (set to 'Alle Länder'), and checkboxes for 'Akkreditierte Labors', 'EQA-Teilnehmende Labors', and 'Zertifizierte Labors'. The 'WEITERE SUCHOPTIONEN' section includes a list of search options and a table titled 'ORPHANET DATA'.

EINFACHE SUCHE

Suche *

(*) *Felder müssen ausgefüllt werden*

Krankheitsname
 Genname

→OK

Land:

Akkreditierte Labors
 EQA-Teilnehmende Labors
 Zertifizierte Labors

WEITERE SUCHOPTIONEN

- > Suche / Stadt
- > Suche / Labor
- > Suche /Person

ORPHANET DATA

Diseases	: 5954
Expert centres	: 4942
Laboratories	: 5424
Professionals	: 15019
Daily visitors	: 12810

Beispiel: WF

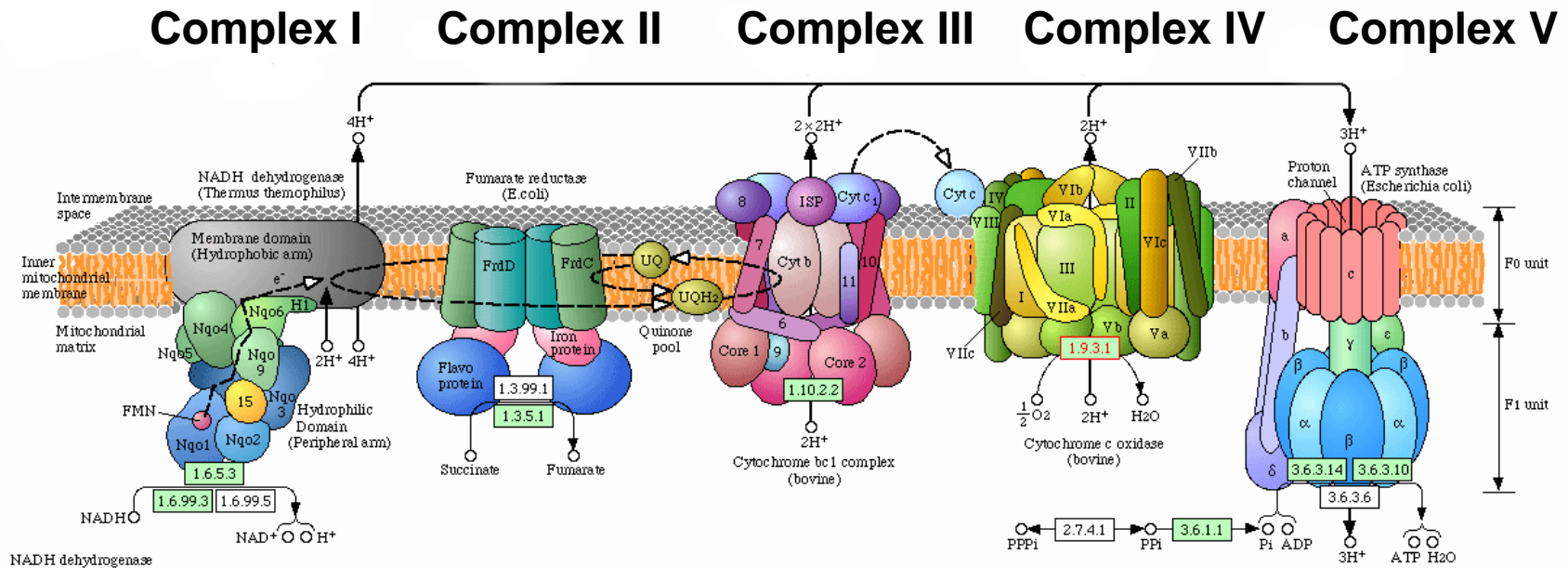
- Mit 6Mt.: Progressive Encephalopathie, Optikus Atrophie, MRI/MRS und Stoffwechselscreening normal
- Mit 8J.: taubstumm, blind, Epilepsie, erhöhtes Laktat (2-5mM)

Verdacht auf Mitochondriopathie

Messung der Atemkette in Fibroblasten: Normal

Messung der Atemketten in Muskel (Komplex II Defekt)

Oxidative Phosphorylation (OXPHOS)



- ~ 90 Proteine formen die Atemkette (13 mtDNA)
- nur Komplex II ist nur *nukleäre DNA* kodiert

Diagnose:

Bisher nur : Komplex II Untereinheit A (SDHA) (7 case reports)

SDHB, SDHC & SDHD nur assoziiert mit Paragangliomas & Phaeochromocytomas

➤ *2 Mutationen im SDHD von Komplex II
(bisher nicht beschrieben, 1. Fall !!!)*

Mitochondriopathien (Prävalenz ca. 1/10000)

Nur 15 % können genetisch gesichert werden!!

Abklärung der Trägerschaft der Eltern wurde nicht übernommen.

Probleme:

- Viele Orphan diseases haben „private Mutationen“
- **Analysenliste:** Position 2160 = genetische Analyse (orphan disease)

Punkt a-f: **f** „Die diagnostische Sensitivität.....liegt im akzeptablen Bereich“

Anlageträgerschaft im Hinblick auf Vererbungsmöglichkeit keine Pflichtleistung!

Pränatale Analysen der Analysenliste mit Risiko $> 1:380$ (Pflichtleistung)

Bedeutung der Diagnose

- Stopp Doktor Shopping – der Krankheit einen Namen geben
- Zugang zu Therapie
- Familienscreening bei Präsymptomatischen, falls Therapie
- Prognose / Ansprechen auf Therapie (Art der Therapie)
Chaperone
- Genetische Beratung – pränatale Diagnostik
- Betreuung durch Kompetenzzentrum

Bedeutung der Diagnose

- **Stopp Doktor Shopping**

Nationale prospektive Studie (1 Jahr)

24 Referenzlaboratorien in Frankreich

Aminoacidopathien, Organoacidurien,
Harnstoffzyklus-, Kohlenhydrat-, Fettsäureoxidations-,
lysosomale-, peroxisomale Störungen und CDG

Ausgeschlossen: NG-Screening, Porphyrie,
Neurotransmitter, Mitochondriopathien

Zusammenfassung der Resultate:

- 65 verschiedene Krankheiten in 252 neuen Patienten (71 Erwachsene)
- globale Inzidenz 1: 26'000 Einwohner
- Diagnostik Verzögerung (1. Symptoms – Diagnosis)
Tage bis > 30Jahre (mittel bei Erwachsenen 8 Jahre)

Kosten??

Probleme bei Diagnosestellung

- **Analysenliste** (Art 34 Abs 1 KVG)
 - Positivliste
 - Keine Analogie Verrechnung
 - orphan Analysen kommen nicht auf AL
 - Position 2160 = genetische Analyse (orphan disease)
- *„Die als Pflichtleistung zu vergütenden Analysen müssen nach Artikel 25 Absatz 1 KVG der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit und ihrer Folgen dienen....“*

Aber:

- *Analysen, bei denen schon zum Zeitpunkt der Anordnung feststeht, dass das Resultat keine medizinisch-therapeutischen Konsequenzen hat, sind von der Kostenübernahme ausgeschlossen.“*

Probleme bei Diagnosestellung

- Trägerabklärungen
- Postmortem Diagnosen

1/5 bis 1/3 der Analysen für orphan Krankheiten werden nicht abgerechnet (Kinderspital Zürich/Spezialanalytik Inselspital) ca. 1000 Analysen (Jahr).

Diskussion

- Orphan Analysen Position (nicht genetisch)
- Ist diagnostisch auch „medizinisch therapeutisch“ wenn es keine Therapie gibt?
- Wie kann eine pränatale Diagnostik erfolgen ohne Trägerabklärung?
- Postmortem Diagnosen
- Vorgehen bei Anträgen

Quellen

Eurodis: <http://www.eurordis.org/de>

European Committee of Experts of Rare Disease:
<http://www.eucerd.eu>

Orphanet: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE>

OJRD (Orphanet Journal of rare disease)
<http://www.ojrd.com/>

OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>