



Forschung zu Prävention

Mehr Leben und Lebensqualität für Menschen mit Seltene Erkrankungen

Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

Vorstandsvorsitzende der Eva Luise und Horst Köhler Stiftung

Berlin, den 09.06.2023

Agenda

1 Prävention im
Gesundheitswesen

Gesundheits-
wesen

4 Welche Strukturen stehen
heute zur Verfügung

Rahmen-
bedingungen

2 Prävention bei den
Seltene Erkrankungen

Seltene
Erkrankungen

5 Ziele der Prävention

Take Home
Messages

3 1. Cystische Fibrose
2. genetisch bedingte Adipositas
3. Ceroid Lipofuzinose Typ2

Beispiele

6 Was brauchen wir für die
Zukunft

Ausblick



Die allgemeine Bedeutung des Begriffs Prävention beinhaltet Maßnahmen, die geeignet sind Risiken zu verringern oder schädliche Auswirkungen zu vermeiden.



PRIMÄRE PRÄVENTION im Gesundheitswesen

Die **primäre Prävention** zielt darauf ab, die **Entstehung von Krankheiten**, insbesondere die der sogenannten "Volkskrankheiten" zu verhindern.

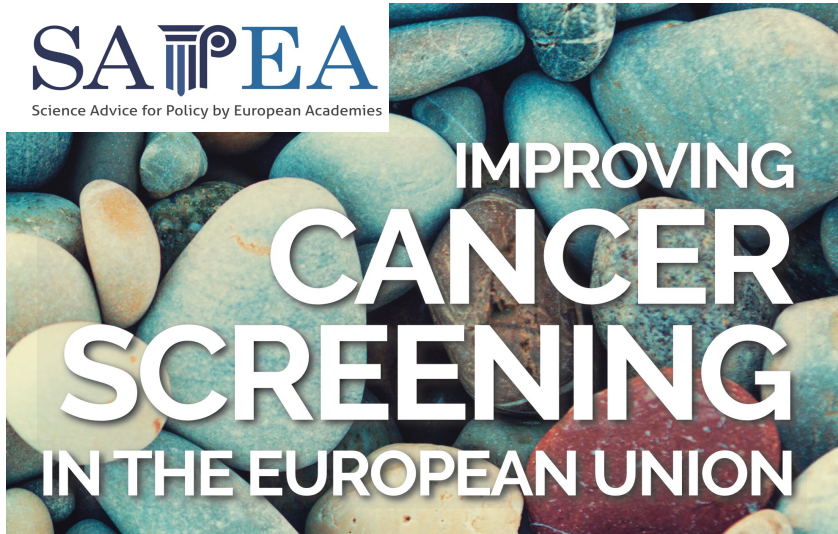
Hier geht es im Wesentlichen um eine Prävention durch **Änderung** des Verhaltens und der **Lebensweise**.

Ein weiteres Beispiel der primären Prävention ist die Vermeidung von Infektionskrankheiten durch **Impfungen**.



Neugeborenenenscreening

SAPEA
Science Advice for Policy by European Academies



Krebsfrüherkennung

SEKUNDÄRE PRÄVENTION im Gesundheitswesen

Die sekundäre Prävention ist auf die **Früherkennung von Krankheiten** gerichtet.

Erkrankungen sollen zu einem möglichst **frühen Zeitpunkt** erkannt werden, um so eine frühzeitige Therapie einleiten und Krankheitsfolgen (möglichst komplett) vermeiden zu können.

TERTIÄRE PRÄVENTION im Gesundheitswesen

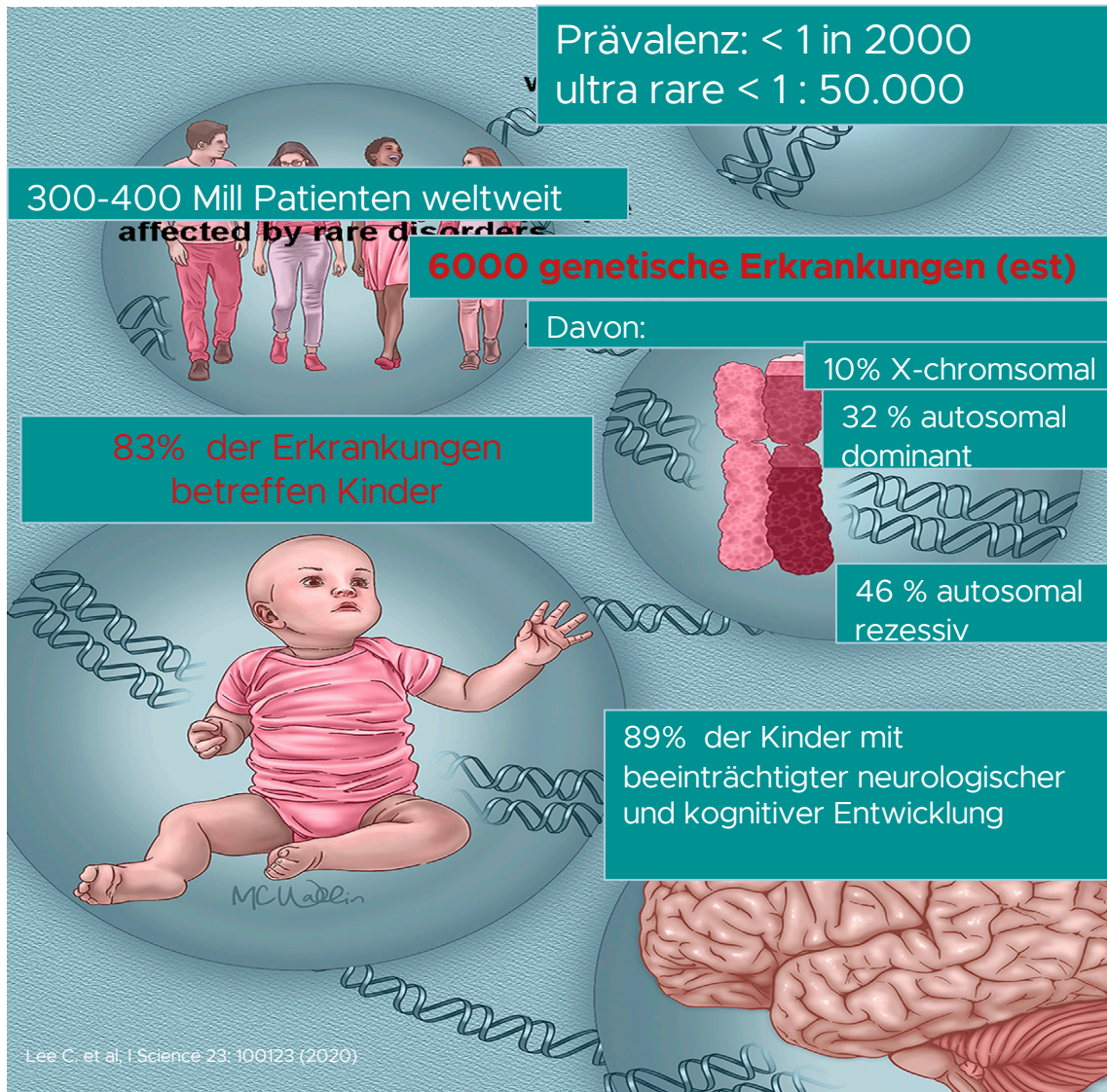
Die tertiäre Prävention hat das Ziel, **Krankheitsfolgen zu mildern**, einen **Rückfall** bei schon bestehenden Krankheiten **zu vermeiden** und die Verschlimmerung der Erkrankung zu verhindern.

Kontinuierliche BZ Messungen



Defi-Schrittmacher

Der Begriff wird häufig im Zusammenhang mit der **medizinischen Rehabilitation** verwendet.



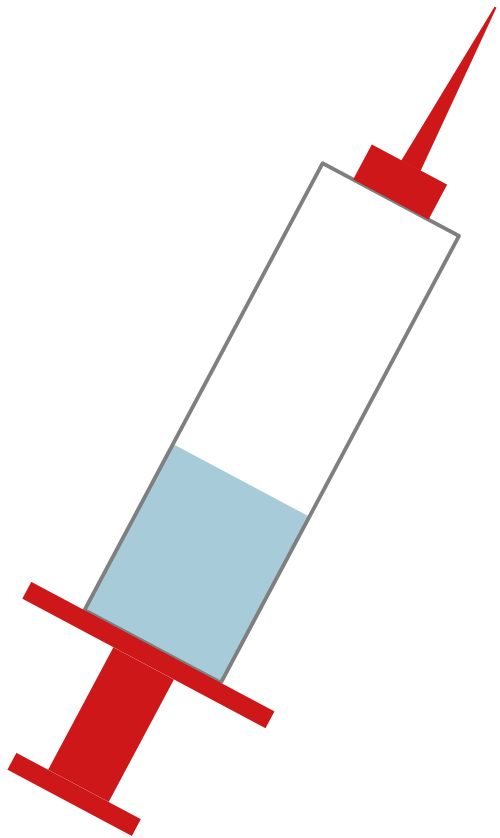
PRÄVENTION bei Seltenen Erkrankungen

- Seltene Erkrankungen meistens angeboren mit genetischer Grundlage
- Überwiegend im Kindes- und Jugendalter symptomatisch
- Oft neurologische und kognitive Entwicklung betroffen

Das Ziel der Prävention ist es die Erkrankungen so frühzeitig zu erkennen, dass durch eine Therapie die Ausprägung der Erkrankungen komplett vermieden oder signifikant verringert werden kann.

Ziel: SEKUNDÄRE PRÄVENTION

Beispiele erfolgreicher **sekundären PRÄVENTION** bei Seltenen Erkrankungen



1 „Häufige“ Seltene Erkrankung: **Cystische Fibrose (Mukoviszidose, CF)**

2 Ultraseltene Erkrankungen : **genetisch bedingte Adipositas**

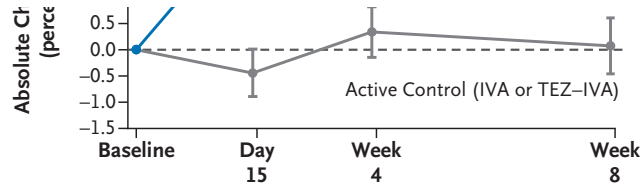
3 Seltene Erkrankung des ZNS: **Ceroid Lipofuzinose Typ2 (CLN2)**



1. Cystische Fibrose

- Multisystemerkrankung: **Häufigkeit: 1: 2000 – 4000 Neugeborene** (200 -300 Neugeborene pro Jahr)
- Über 2.000 unterschiedliche Mutationen sind weltweit im CFTR Gen beschrieben (in Deutschland ca. 80)
- Mutationsspezifische Pharmakotherapien sind seit wenigen Jahren zugelassen, die die Aktivität des Transporters durch unterschiedliche Mechanismen verbessern.
- Zeitenwende: Die Lebensqualität und das Überleben wird durch diese Medikamente signifikant verbessert
- Seit 2017 gibt es in Deutschland ein Neugeborenencreening (in Australien seit mehr als 30 Jahren)

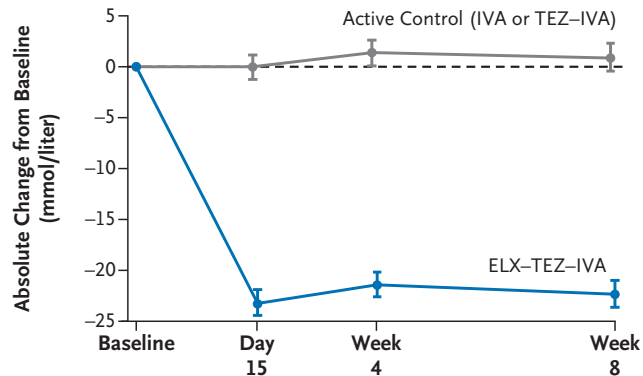
Mutationsspezifische CFTR Modulatoren bei Cystischer Fibrose (Triple Therapie) Barry P et al., NEJM 2021; 385:815-825



No. of Patients

ELX-TEZ-IVA	132	110	101	98
Active Control (IVA or TEZ-IVA)	126	106	97	96

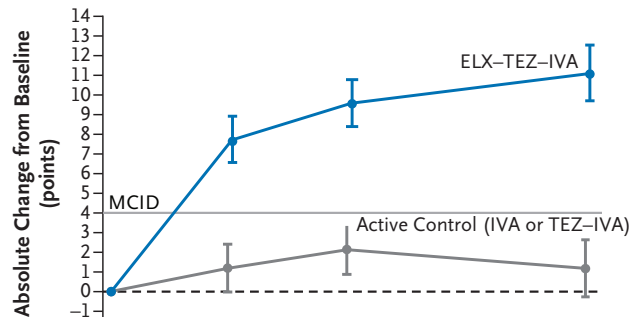
B Sweat Chloride Concentration



No. of Patients

ELX-TEZ-IVA	132	99	97	101
Active Control (IVA or TEZ-IVA)	126	105	102	96

C CFQ-R Respiratory Domain Score



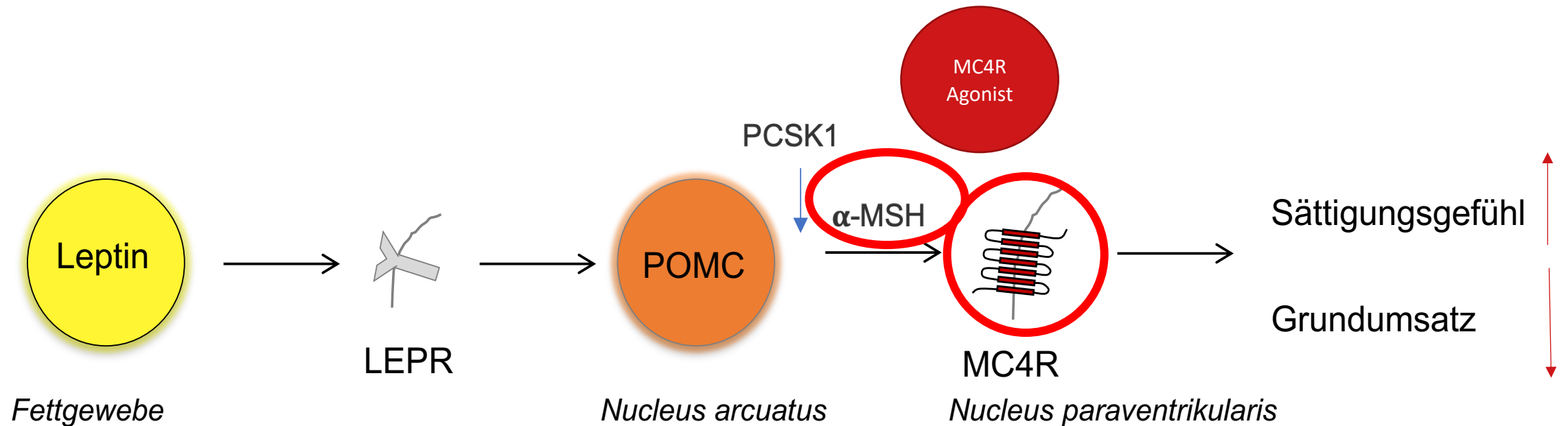
132 Patienten (> 12 Jahre) (mit Phe508del-gating-Mutationen oder Phe508del mit einer residualen Funktion) erzielten Verbesserungen gegenüber einer Kontrollgruppe (n=126)

- **FRV1** (+3.7 Prozent (95% confidence interval [CI], 2.8 to 4.6) im Vergleich zur Ausgangssituation und gegenüber Kontrollen(+3.5 Prozent (95% confidence interval [CI], (95% CI, 2.2 to 4.7)
- eine **niedrigere Chloridkonzentration** im Schweißtest um 22.3 mmol/l (95% CI, 20.2 to 24.5) im Vergleich zur Ausgangssituation und um 23.1 mmol/l (95% CI, 20.1 to 26.1) im Vergleich zur Kontrollgruppe

2. Seltene genetische **Adipositas**

(< 1: 1.00.000)

Leptin-Mangel, Leptin - Rezeptor Defekt, POMC Mangel, MC4R Defekt



20 Jahre „Präzisionsmedizin“

Monogenen Adipositas aufgrund einer gestörten Signaltransduktion am MC4 Rezeptor im Hypothalamus



Erstbeschreibung
der Krankheit

1998



Nature genetics **1998**, 19: 155-157
Severe early-onset obesity,
adrenal insufficiency and red hair
pigmentation caused by POMC
mutations in humans

Behandlung des
POMC Mangels

2016



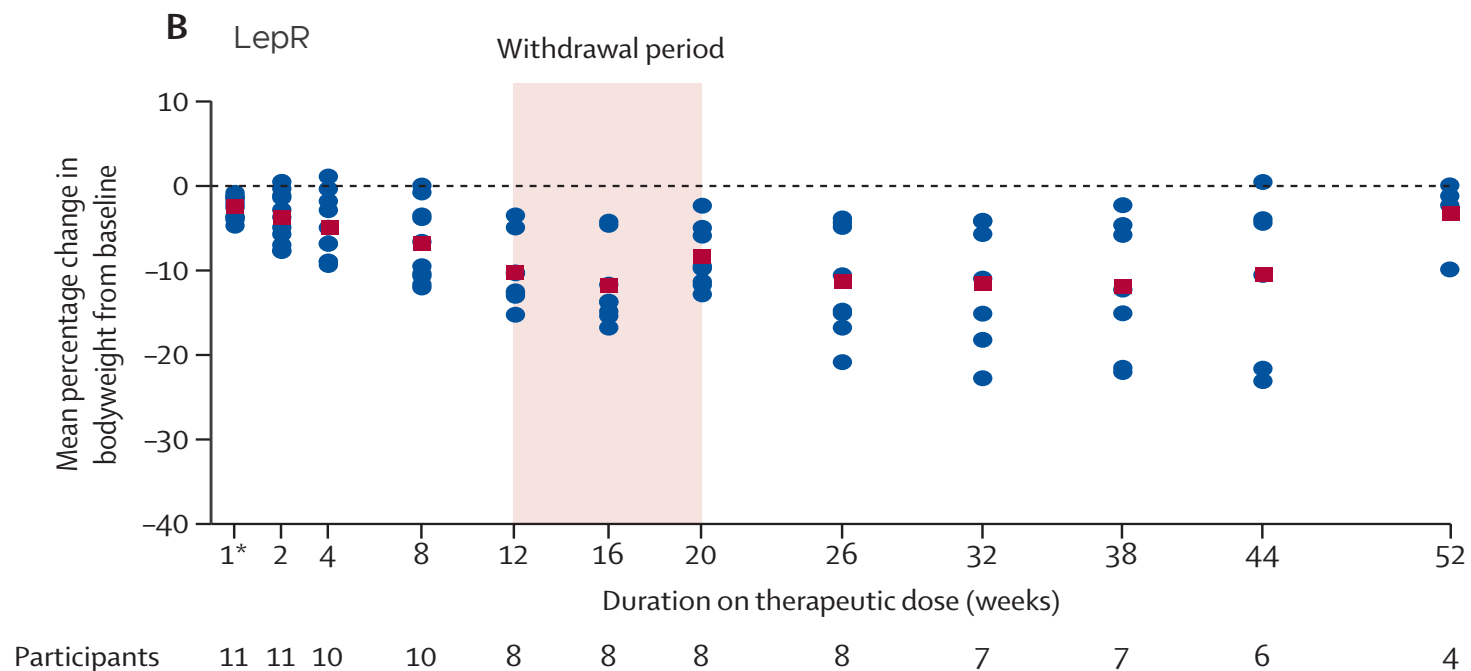
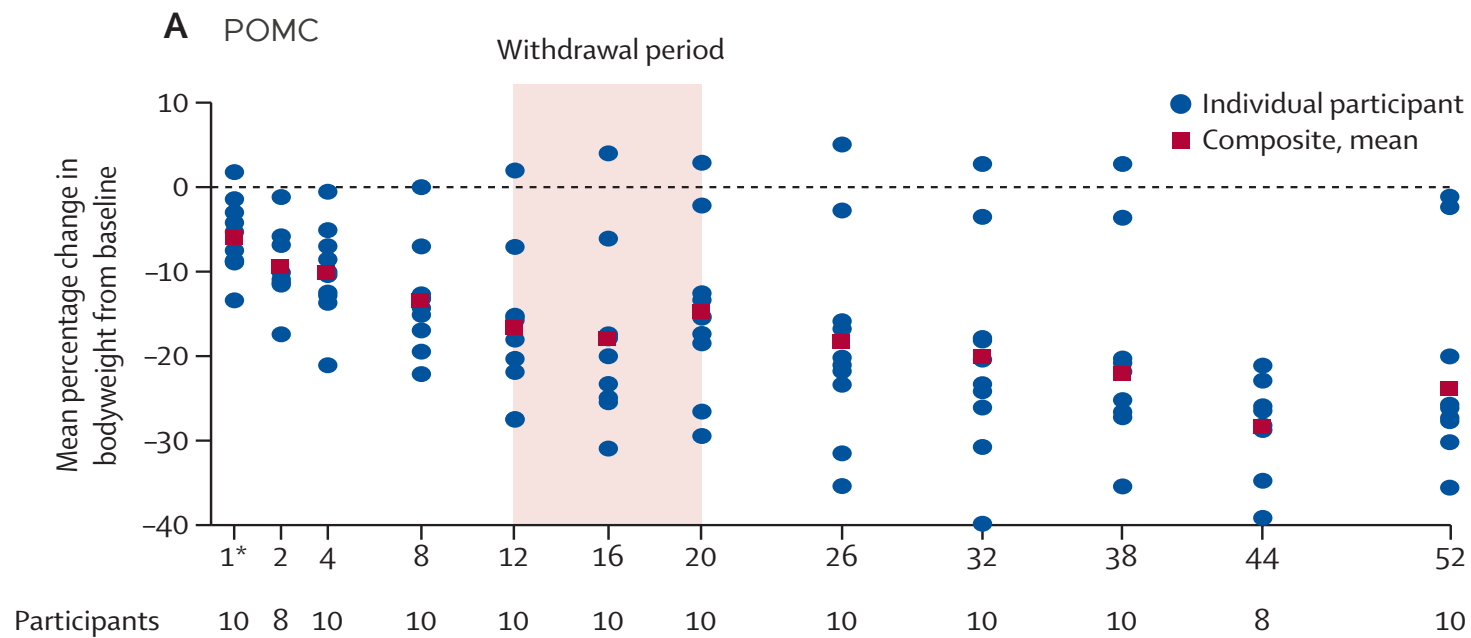
NEJM **2016**;375:240-246
Proopiomelanocortin Deficiency
Treated with a Melanocortin-4
Receptor Agonist

Behandlung des
Leptinrezeptor-
Defekts

2018



Nature Medicine **2018**, 24, 551-555
MC4R agonism promotes durable weight
loss in patients with leptin receptor
deficiency



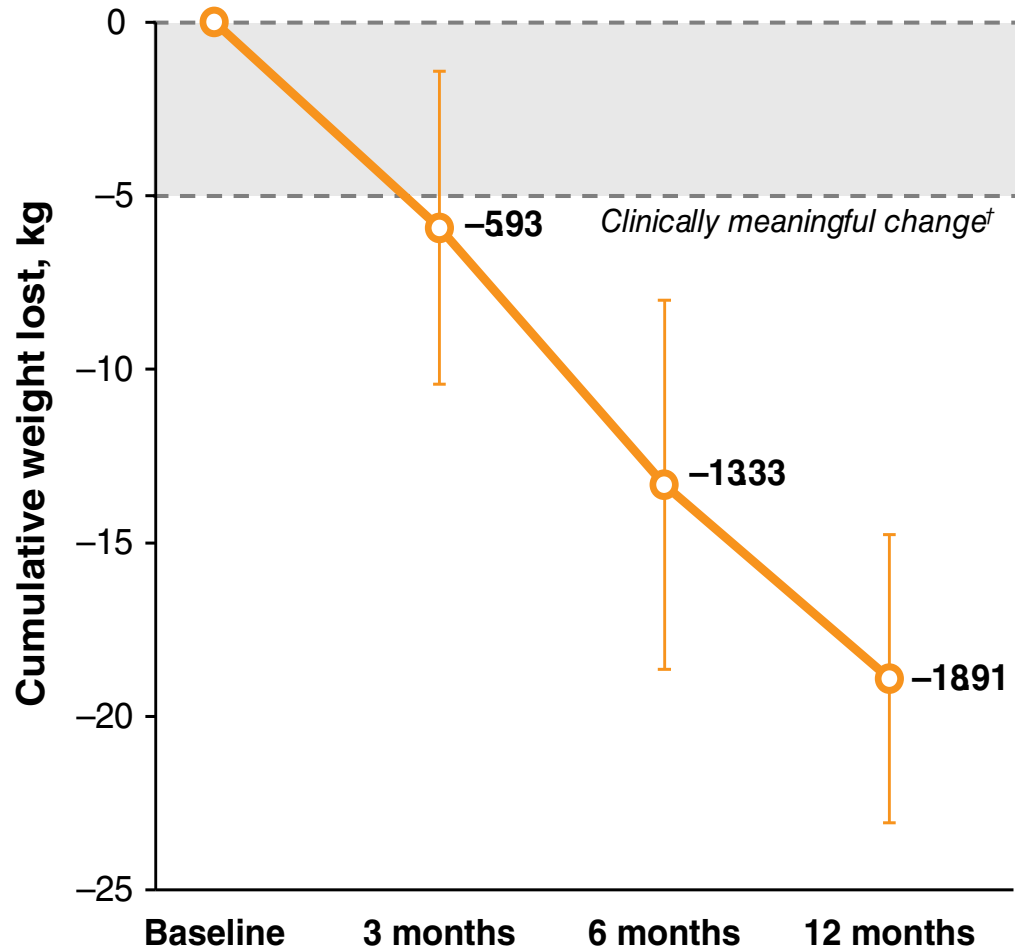
Gewichtsabnahme in den Normalbereich von Patienten mit POMC-Mangel und Leptin-Rezeptor-Resistenz durch Therapie mit einem MC4R-Agonisten über einen Zeitraum von 12 Monaten

Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8(12):960–970

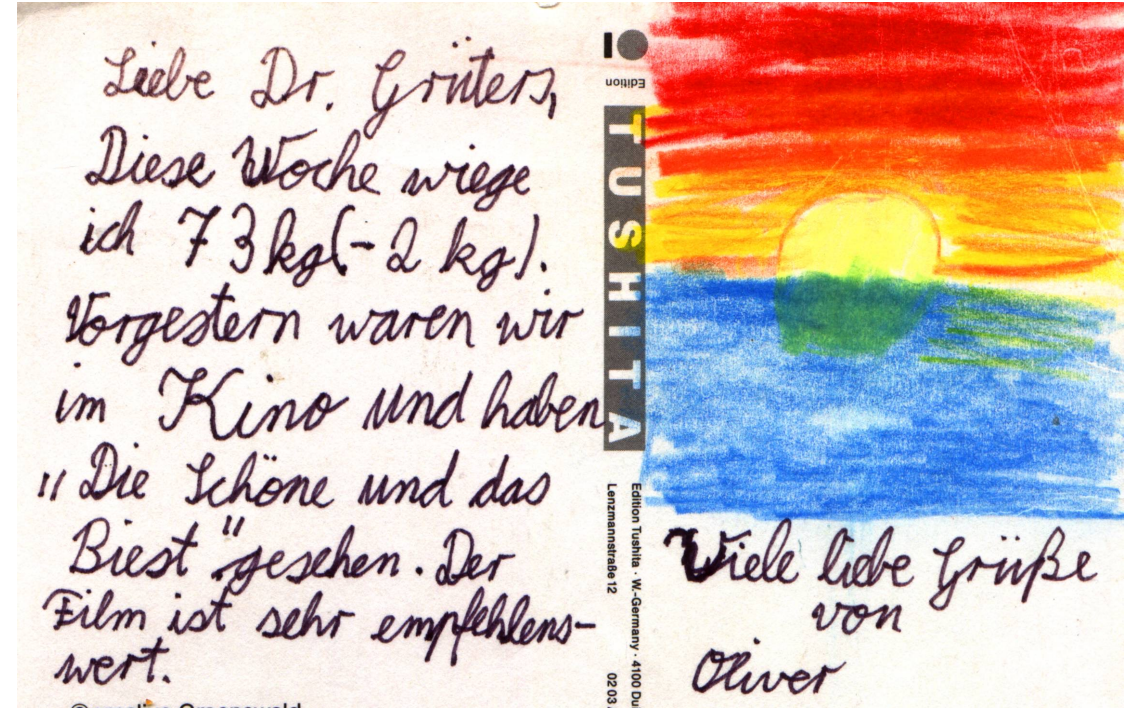
Gewichtsabnahme von Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom (1:150.000)

in einem Zeitraum von 12 Monaten.

Diabetes Obes Metab. **2020**; 22(11):2133–2140



Wirksamkeit bei Adipositas durch Craniopharyngeome (seltene Tumoren im Hypothalamus) in Prüfung

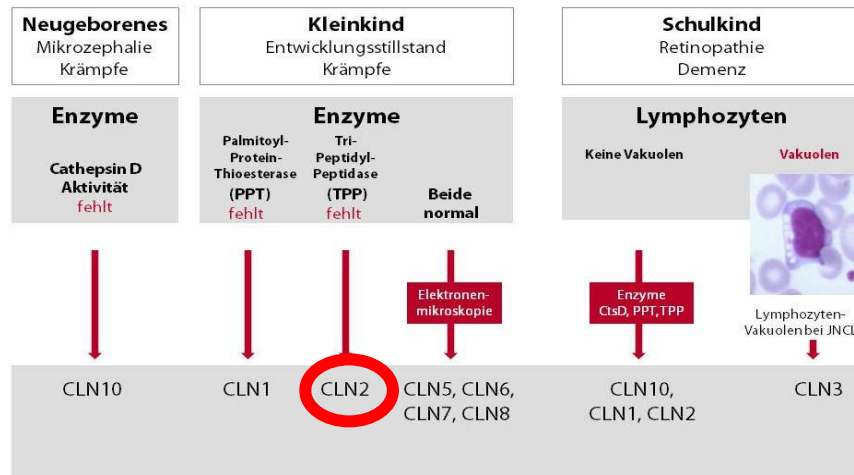


26 verschiedene Gene bei Bardet Biedl Syndrom bekannt !!

3. Neuronale Ceroid Lipofuzinose (NCL)



Clara (CLN2)

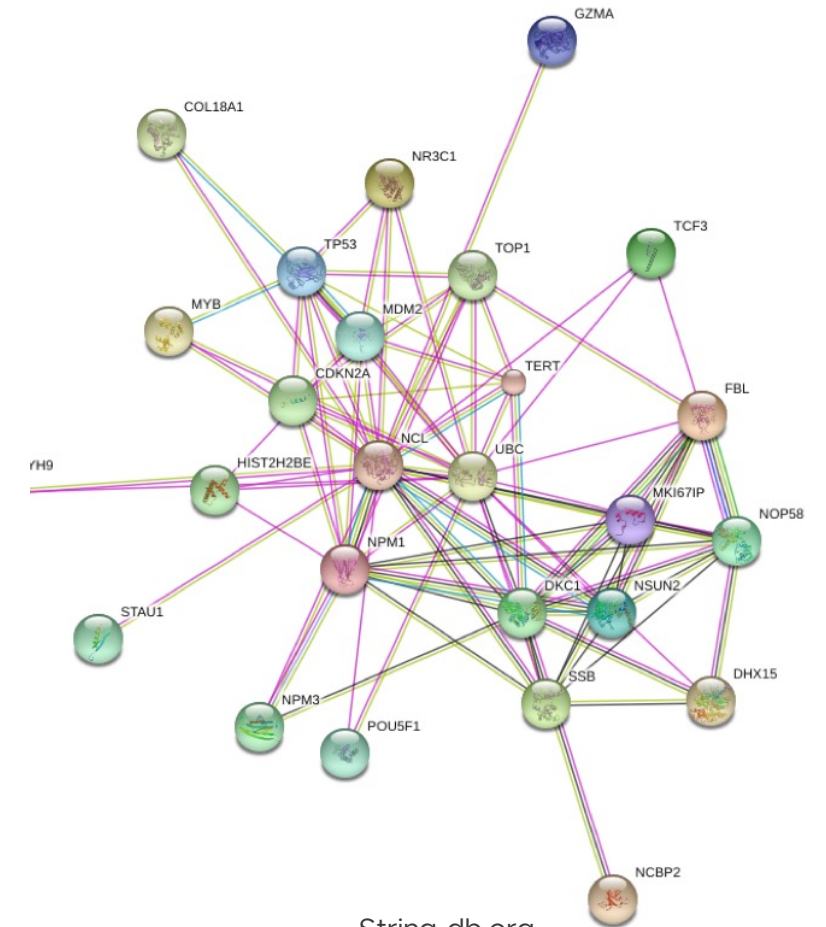


Mutationsanalyse

Übersicht zur diagnostischen Strategie bei Verdacht auf NCL: Zunächst ist zwischen einem Erkrankungsbeginn im Neugeborenenalter, im Kleinkindalter und einem Beginn im Schulalter zu unterscheiden. Quelle: <http://ncl-netz.de/diagnostik.htm>

- Normale Entwicklung in den ersten 2-4 Jahren
- Zunehmende Rückschritte in der Entwicklung der Sprache, Kognition, des Sehens und der Motorik.(Kinderdemenz)
- **Tod in der frühen Adoleszenz**

Gene	Disease	Protein	Localisation	Main storage material
<i>CLN1</i>	Infantile, also late infantile, juvenile and adult	PPT1 palmitoyl protein thioesterase	lysosomes	Saposins A and D
<i>CLN2</i>	Late infantile, juvenile	TPP1 tripeptidyl peptidase 1	lysosomes	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN3</i>	Juvenile	CLN3 transmembrane protein	lysosomes	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN4 (not identified)</i>	Adult	not known	not known	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN5</i>	Late infantile,	CLN5 soluble protein	lysosomes	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN6</i>	Late infantile	CLN6 transmembrane protein	endoplasmic reticulum	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN7 (MFSD8)</i>	Late infantile,	MFSD8 transmembrane protein of MFS facilitator family	lysosomes	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN8</i>	Late infantile, Northern epilepsy	CLN8 transmembrane protein	endoplasmic reticulum	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN9 (not identified)</i>	Juvenile	not known	not known	Subunit c of ATP synthase
<i>CLN10 (CTSD)</i>	Congenital, late infantile	CTSD, Cathepsin D, lysosomal aspartyl protease	lysosomes	Saposins A and D
<i>CLCN7</i>	Infantile osteopetrosis and CNS degeneration	CLC7 lysosomal chloride channel/exchanger	lysosomes	Subunit c of ATP synthase



www.uke.de

Claras Mutter in der Welt am Sonntag, 2011



„**Man steht manches Mal allein da.** Die Ärzte im Krankenhaus wechseln häufig. Dann sagt der eine das eine und ein anderer etwas anderes. Dann ist die Akte verschlampt worden. Und so weiter. **Das ist, als würde man mit einem ganz leisen Stimmchen gegen einen Sturm anschreien.** „

„**Die Mühlen sind so unendlich langsam.**

Erst eine Vorstudie hier, dann noch eine Vorstudie, dann die Affen, und dann darf es vielleicht mal ein Kind sein.

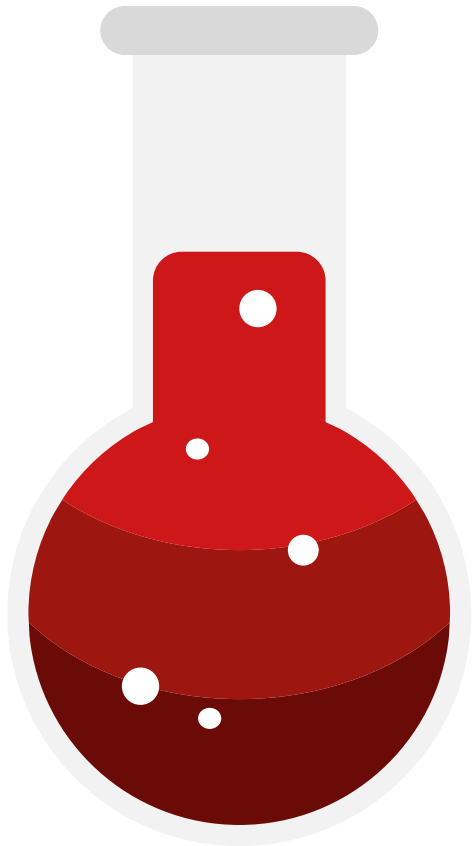
Und dann muss das alles erst mal ausgewertet werden, über 18 Monate verfolgt werden, dann muss es veröffentlicht werden. **Da vergeht so unendlich viel Zeit, und wir haben doch überhaupt keine Zeit**

Jeden Tag wird das Kind weniger. **Das ist wie ein Sirup, in dem man feststeckt, und man kommt einfach gar nicht voran.**

Dieser zweite Virus, der verbesserte Virus, mit dem jetzt wieder Kinder in New York behandelt werden, den gab es schon, als Clara behandelt wurde, **aber bis dann die Finanzierung stand und das alles...**“

Jetzt erst ist es so weit. Und jetzt ist Clara nicht mehr da.

Notwenige Rahmenbedingungen bei **PRÄVENTION** bei **Seltenen Erkrankungen**



Engagierte Forscher (Medizin, Grundlagenwissenschaft, Clinician Scientists)
Clinician/ Medical Scientist Programme
(Fakultäten, BMBF, DFG, EKFS und ELHKS)



Kooperationen der Förderinstitutionen **Alliance4Rare**



Kooperation mit Betroffenen **ELHKS und Achse**



Register **NARSE und Fair4Rare (ELHKS, BIH und Innovationsfond)**



Strukturierte Therapieentwicklung in Partnerschaft mit Industrie **Die Zukunft**



Kontinuierliche Prüfung der Parameter des Neugeborenen Screenings aufgrund der Therapieentwicklungen
hoffentlich bald Gegenwart

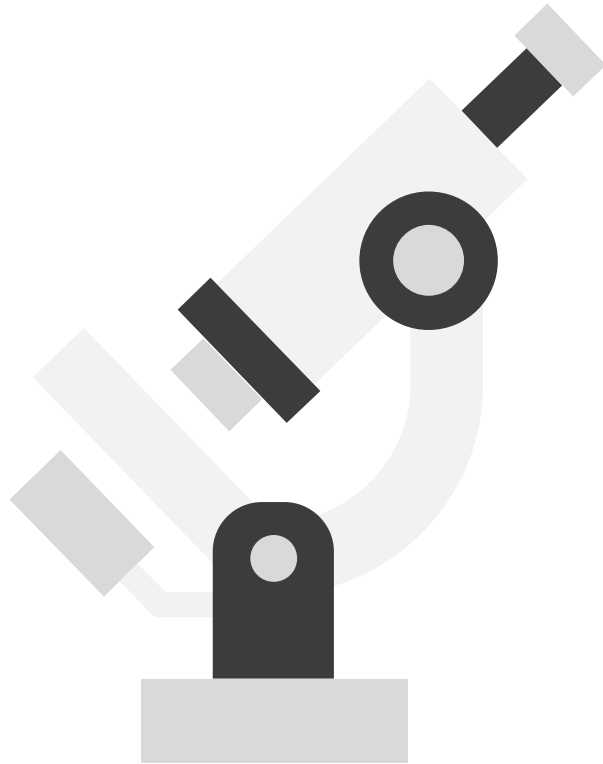


Zivilgesellschaftliches Engagement (Stiftungen, private Spender)

**Christiane Herzog Stiftung, NCL
Stiftung, u.v.m.**



Take Home Messages



1

Sekundäre Prävention

Das Ziel ist die sekundäre Prävention. Daher ist die Prävention eng an eine Früherkennung der Erkrankung geknüpft.

2

Gezielte Therapien der Präzisionsmedizin

Ersatztherapien (Hormone, Enzyme, Signalmoleküle), modulatorische mutationsspezifische Therapien (z.B. Transporter), Antikörpertherapien als auch Zell- und Gentherapien.

3

Spezifische Therapien

Spezifische Therapien, um Barriere der Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Insbesondere für Erkrankungen des ZNS

4

Innovationspotenzial

Signifikantes Innovationspotential, nicht nur für Seltene Erkrankung, auch für häufigere Erkrankungen



Ausblick

Präzise Therapien

Die Entwicklung gezielter und präziser Therapien Seltener Erkrankungen nimmt (endlich!) zu (nicht nur die der Gentherapien).

1

Früherkennungsstrategien

Da der Erfolg der Therapie bei angeborenen Erkrankungen von einem möglichst frühen Zeitpunkt der Therapie abhängig ist, müssen neue Früherkennungsstrategien etabliert werden, z.B. neue Parameter im Neugeborenenenscreening eingeführt werden.

2

Nationales Register

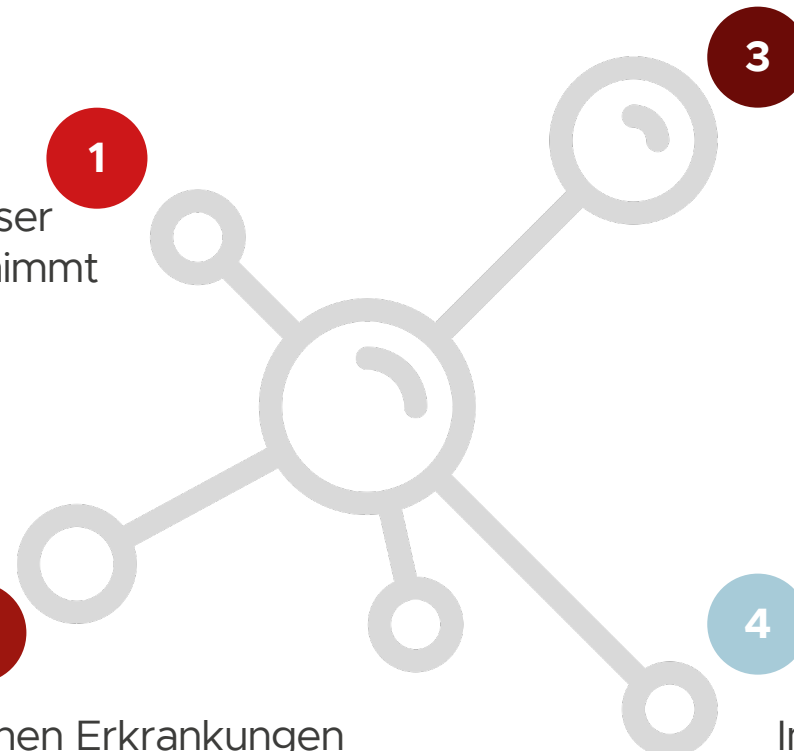
Zur Erfassung der in Deutschland lebenden Patienten ist ein nationales Register notwendig, das interoperabel mit dem in Etablierung befindlichen europäischen Register ist.

3

NAMSE

Im Hinblick auf eine Beschleunigung der Entwicklung sollte das NAMSE einen nationalen Aktionsplan und eine Roadmap der Früherkennung entwickeln sowie eine Therapieallianz auf den Weg bringen.

4





P·R·I·O·R·I·T·I·E·S

“A HUNDRED YEARS FROM NOW IT WILL NOT MATTER WHAT MY BANK ACCOUNT WAS,
THE SORT OF HOUSE I LIVED IN, OR THE KIND OF CAR I DROVE...BUT THE WORLD
MAY BE DIFFERENT BECAUSE I WAS IMPORTANT IN THE LIFE OF A CHILD.”

**Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit**

