

**Brigitte Tag
Matthias Baumgartner
(Hrsg.)**

**unter Mitwirkung von
Carolin Ehrentraut
und Isabel Baur**



**Rare Diseases
Eine interdisziplinäre
Betrachtung**

Brigitte Tag
Matthias Baumgartner
(Hrsg.)
unter Mitwirkung von
Carolin Ehentraut
und **Isabel Baur**

Rare Diseases
Eine interdisziplinäre
Betrachtung

© 2026 – CC BY-NC-ND (Werk), CC BY-SA (Texte)

Verlag: EIZ Publishing (eizpublishing.ch),
Bellerivestrasse 49, 8008 Zürich, Schweiz
eizpublishing@europa-institut.ch

Herausgeber: Brigitte Tag, Matthias Baumgartner

ISBN:

978-3-03994-095-0 (Print – Softcover)

978-3-03994-096-7 (Print – Hardcover)

978-3-03994-097-4 (PDF)

DOI: <https://doi.org/10.36862/60RK-ECHK>

Version: 1.01 – 20260507

Dieses Werk ist als gedrucktes Buch sowie als E-Book (open access) in verschiedenen Formaten verfügbar. Weitere Informationen finden Sie unter der URL: <https://eizpublishing.ch/publikationen/rare-diseases-eine-interdisziplinare-betrachtung/>.

Vorwort

In Europa gilt eine Krankheit dann als selten, wenn sie höchstens 5 von 10'000 Personen betrifft. Eine «Ultra Rare Disease» liegt vor, wenn weniger als eine von 50'000 Personen von der Krankheit betroffen ist. Bislang wurden weltweit zwischen 7'000 und 8'000 seltene Krankheiten beschrieben, wobei die Zahl steigt. Seltene Krankheiten betreffen im Einzelfall jeweils nur eine kleine Zahl von Patientinnen und Patienten. Dieser Umstand prägt den öffentlichen Diskurs: Seltene Krankheiten erscheinen oftmals als Randphänomen. Betroffene sind häufig mit langwierigen Diagnoseprozessen konfrontiert und selbst wenn die Diagnose gestellt werden konnte, bedeutet das nicht, dass auch eine adäquate Therapie zur Verfügung steht, zumal insbesondere die Entwicklung geeigneter Arzneimittel und die Durchführung von Studien mit erheblichem Aufwand und hohen Kosten verbunden sind. Dabei sind in der Schweiz schätzungsweise sind mehr als 580'000 Menschen von einer seltenen Krankheit betroffen. In ihrer Gesamtheit handelt es sich bei seltenen Krankheiten somit nicht um ein marginales, sondern strukturell relevantes Phänomen, das medizinische, gesellschaftliche und rechtliche Fragestellungen aufwirft. Seltene Krankheiten machen sichtbar, wo bestehende Systeme an ihre Grenzen stossen. Gerade deshalb fordern sie dazu auf, bestehende Strukturen kritisch zu reflektieren und weiterzuentwickeln. Der vorliegende Sammelband versteht sich vor diesem Hintergrund als Beitrag zur fachlichen Diskussion zum Thema seltene Krankheiten und als Impuls für eine vertiefte Auseinandersetzung mit den damit verbundenen rechtlichen Fragestellungen.

Die Beiträge des vorliegenden Sammelbands sind als Abschlussarbeiten und Essays im Rahmen des CAS-Weiterbildungskurses «Rare Diseases UZH 2024/2025» entstanden. Der CAS unter der Leitung von *Prof. iur. utr. Brigitte Tag* ist ein Weiterbildungsangebot des Kompetenzzentrums Medizin – Ethik – Recht Helvetiae (MERH) der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit dem universitären Forschungsschwerpunkt «Innovative Therapies in Rare Diseases ITINERARE» der Universität Zürich. Der CAS richtet sich an Fachpersonen aus unterschiedlichen Disziplinen, die sich vertieft mit den Herausforderungen seltener Krankheiten auseinandersetzen möchten. Ziel des CAS ist es, seltene Krankheiten aus einer medizinischen, rechtlichen, ethischen Perspektive zu beleuchten, aktuellstes Wissen zu vermitteln und interdisziplinär zu diskutieren. Er ist somit auch eine Plattform, die den interdisziplinären Austausch zwischen Fachpersonen fördert.

Die im Sammelband veröffentlichten Beiträge spiegeln sowohl die Vielfalt der im CAS vertretenen beruflichen Hintergründe als auch die Bandbreite der

rechtlich, medizinisch und gesellschaftlich relevanten Themenfelder im Kontext seltener Krankheiten wider. Den Einstieg in das Thema bildet ein Bericht von dipl. Journalistin *Vanessa Grand*, die als Betroffene Einblicke in das Leben mit einer seltenen Krankheit gibt und diese in den Kontext unterschiedlicher Lebensphasen und Lebensbereiche stellt.

Anschliessend gibt *MLaw Ina Vogt* einen Überblick zur Humanforschung im Bereich seltener Krankheiten. Da Forschung in diesem Bereich besonders auf den internationalen Wissensaustausch angewiesen ist, widmet sich dipl. Ärztin *Ilaria Luperi* in ihrem Beitrag der Rolle von Orphanet als internationale Informationsaustauschbasis bei seltenen Krankheiten und verdeutlicht die Relevanz der internationalen Zusammenarbeit bei seltenen Krankheiten.

Der darauffolgende Themenblock befasst sich mit der Diagnosestellung bei seltenen Krankheiten. *Dr. med. Sandra Tölle* und *med. pract. Tanja Frey* beleuchten in einem gemeinsamen Beitrag das genomische Neugeborenencreening und analysieren dessen medizinische und rechtliche Aspekte als zentrale Schnittstelle zur Früherkennung von seltenen Krankheiten. *Dr. med. Marinella Gugliotta* setzt sich in der Folge mit der Phase nach der Diagnosestellung auseinander und untersucht insbesondere Mechanismen allfälliger medizinischer Fehlentscheidungen bei seltenen Krankheiten.

Die individuellen Diagnosewege sind jedoch nicht losgelöst vom institutionellen und politischen Rahmen zu betrachten. Auch auf politischer Ebene haben seltene Krankheiten in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Der Bund hat ein Nationales Konzept zu seltenen Krankheiten erarbeitet, um insbesondere den Zugang zur Diagnose sowie zur Vergütung von Therapien zu verbessern. Dieses Nationale Konzept wird von *med. pract. Tanja Frey* vorgestellt und bildet zugleich die Überleitung zu den sozialversicherungsrechtlichen Fragestellungen des Sammelbandes. In diesem Themenblock analysiert *MLaw Olivia Wälti* die medizinischen und rechtlichen Herausforderungen bei der Anerkennung seltener Krankheiten im IV-System der Schweiz.

Der abschliessende Themenblock des Sammelbands richtet den Blick auf die Praxis und die Therapie seltener Krankheiten. Zunächst zeigt dipl. Journalistin *Vanessa Grand* auf, welche Bedeutung der Partizipation für Betroffene einer seltenen Krankheit zukommt und thematisiert ausserdem die Transition bei seltenen Krankheiten von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin. *Dipl. Ärztin Ilaria Luperi* gibt anschliessend einen Überblick zur Präzisionsmedizin bei seltenen Krankheiten. Den Abschluss des Sammelbandes bilden zwei vertiefte Fallbeispiele: *Dr. med. Bianca Link* analysiert aus medizinischer, ethischer und rechtlicher Perspektive den Fall eines 20-jährigen Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ II und Enzyersatztherapie in palliativer Situation. Abschlies-

send erläutert *Med. pract. Tanja Frey* die Therapieentwicklung für seltene syndromale Entwicklungsstörungen am Beispiel des Prader-Willi-Syndroms.

Wir danken den Autorinnen und Autoren, ihre Arbeiten nebst ihrem weitreichenden Engagement im Bereich der seltenen Krankheiten für diesen Sammelband aktualisiert zur Verfügung gestellt zu haben. Den zuständigen Personen des Kompetenzzentrums MERH, stellvertretend für das gesamte Team, *MLaw Carolin Ehrentraut* und *Dr. iur. Isabel Baur*, danken wir für den grossen Einsatz bei der Erstellung des Sammelbandes. Schliesslich gebührt unser Dank auch dem Team des Europa Instituts an der Universität Zürich (EIZ) – namentlich *Dr. iur. Tobias Baumgartner*, Rechtsanwalt, und *MLaw Sophie Tschalèr* – für die angenehme, konstruktive Zusammenarbeit.

Zürich, im April 2026

Brigitte Tag
Matthias Baumgartner

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Inhaltsverzeichnis	IX
Herausgeberschaft und Autorinnen	XI
Leben mit einer seltenen Krankheit im Kontext der verschiedenen Lebensphasen und Lebensbereiche	1
Vanessa Grand	
Humanforschung im Bereich seltene Krankheiten – ein Überblick	17
Ina Vogt	
Orphanet als internationale Informationsaustauschbasis – Die Bedeutung der internationalen Zusammenarbeit bei seltenen Krankheiten	33
Ilaria Luperi	
Genomic Newborn Screening – die Zukunft des Neugeborenen Screenings? Eine medizinische und rechtliche Betrachtung	41
Tanja Frey / Sandra Tölle	
Wenn die Diagnose gestellt ist, hört das Denken auf – Mechanismen medizinischer Fehlentscheidungen und deren Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten	71
Marinella Gugliotta	
Nationales Konzept Seltene Krankheiten – Zugang zur Diagnose und zu ihrer Vergütung	83
Tanja Frey	
Rare Diseases – Die Anerkennung seltener Erkrankungen im IV-System der Schweiz – Medizinische und rechtliche Herausforderungen für Betroffene im IV-Verfahren	89
Olivia Wälti	
Der Stellenwert der Partizipation für Betroffene einer seltenen Krankheit	103
Vanessa Grand	

Transition bei seltenen Krankheiten – Von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin	109
Vanessa Grand	
Präzisionsmedizin bei seltenen Krankheiten	117
Ilaria Luperi	
Ein 20-jähriger Patient mit Mucopolysaccharidose Typ II und Enzymersatztherapie in palliativer Situation – Eine medizinische, ethische und rechtliche Fallbetrachtung	129
Bianca Link	
Therapieentwicklung für seltene syndromale Entwicklungsstörungen am Beispiel Prader-Willi-Syndrom	147
Tanja Frey	

Herausgeberschaft und Autorinnen

Herausgeberschaft

Brigitte Tag (Hrsg.)

Prof. Dr. iur. utr., Universität Zürich, Vorsitzende Kompetenzzentrum Medizin – Ethik – Recht Helvetiae (MERH), ITINERARE Principal Investigator

Matthias Baumgartner (Hrsg.)

Prof. Dr. med., Universität Zürich, Direktor Forschung & Lehre, Abteilungsleiter Stoffwechselkrankheiten am Universitäts-Kinderspital Zürich, Co-Direktor ITINERARE

unter Mitwirkung von

Carolin Ehrentraut

MLaw, Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Kompetenzzentrum MERH

Isabel Baur

Dr. iur., Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Kompetenzzentrum MERH, CAS MedLaw UZH

Autorinnen

Tanja Frey

Co-Koordinatorin ITHACA Zürich Referenzzentrum für seltene Entwicklungsstörungen, CAS Rare Diseases UZH

Vanessa Grand

dipl. Journalistin, Patientenvertreterin und -expertin, Parlamentarierin in der Behinderten- und Inklusionspolitik, MyPeer-Coach und Mitarbeiterin am Institut für kollaborative Gesundheitsversorgung & Leadership an der Berner Fachhochschule, CAS Rare Diseases UZH

Marinella Gugliotta

Dr. med., Fachärztin für Neurochirurgie, Schwerpunkt Wirbelsäulenchirurgie SGNC/SO, Zertifizierte medizinische Gutachterin SIM, Inhaberin der Facharztpraxis Neurochirurgie Cham Zug und Belegärztin Hirslanden Andreasklinik, DAS MedLaw UZH

Bianca Link

Dr. med., Oberärztin Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich, CAS Rare Diseases UZH

Ilaria Luperi

Dipl. Ärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, CAS Rare Diseases UZH

Sandra Tölle

Dr. med., Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Oberärztin mbF, Universitäts-Kinderspital Zürich, CAS Rare Diseases UZH

Ina Vogt

MLaw, Juristin bei schadenanwaelte, Fachanwaltskanzlei für Haftpflicht- und Versicherungsrecht, DAS MedLaw UZH

Olivia Wälti

MLaw, MAS MedLaw UZH

Leben mit einer seltenen Krankheit im Kontext der verschiedenen Lebensphasen und Lebensbereiche

Vanessa Grand*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	1
B.	Hintergrund zu seltenen Krankheiten	2
C.	Seltene Krankheiten in verschiedenen Lebensphasen	3
I.	Der lange Weg zur Diagnose	4
II.	Die verschiedenen Lebensphasen	4
III.	Psychologische und emotionale Belastungen	5
D.	Einfluss auf verschiedene Lebensbereiche	6
I.	Gesundheitsversorgung & Gesundheitssystem	6
II.	Sozialversicherungen	8
III.	Leben und Wohnen	9
IV.	Schule, Berufswahl, Arbeitsmarkt	10
V.	Freizeit und Gesellschaft	11
VI.	Familie und Beziehungen	12
VII.	Politik und Gesetzgebung	13
VIII.	Patientenorganisationen	14
E.	Fazit	14

A. Einleitung

Kaum ein Lebensweg lässt sich von vornherein planen. Jede Person hat in ihrem Leben Entscheidungen zu treffen, das eine oder andere Hindernis zu überwinden oder einen Umweg zu gehen. Ebenso beeinflussen gesellschaftliche Normen, was Menschen in verschiedenen Lebensphasen als lebens- und erstrebenswert erachten. Betroffene einer seltenen Krankheit und deren Familien stehen jedoch vor einer besonders spezifischen, anspruchsvollen und individuellen Lebensplanung und -gestaltung. Ihr Alltag ist geprägt von Hindernissen, Hürden, Zukunftsfragen, Angst, Ungewissheit, Hoffnung, Trauer,

* Patient*innenvertreterin und -expertin, Parlamentarierin in der Behinderten- und Inklusionspolitik, dipl. Journalistin, MyPeer-Coach und Mitarbeiterin am Institut für kollaborative Gesundheitsversorgung & Leadership an der Berner Fachhochschule.

Verzicht, aber auch medizinischen, finanziellen, administrativen, juristischen und emotionalen Herausforderungen. Dennoch berichten sie immer wieder von schönen Momenten im Leben.

In der vorliegenden Abschlussarbeit zum CAS «Rare Diseases UZH» wird dieser besondere Lebensweg in knapper Form dargestellt. Die Arbeit vermittelt einen allgemeinen Überblick mit Schwerpunkt auf die unterschiedlichen Lebensphasen und Lebensbereiche.

Die Autorin lebt mit Osteogenesis imperfecta, den sogenannten «Glasknochen», einer seltenen, genetisch bedingten Krankheit. Diese ist charakterisiert unter anderem durch eine erhöhte Knochenbrüchigkeit, Deformationen und Kleinwuchs. Genetische Veränderungen führen zu einer Beeinträchtigung der Knochenbildung und Stabilität, was sich in verschiedenen Schweregraden zeigt.

Die Schwangerschaft ihrer Mutter verlief ohne Komplikationen. Das Wissen um die Möglichkeit einer familiären genetischen Vererbung dieser Krankheit war nicht vorhanden. Bisherige Knochenbrüche und leichte Deformationen bei einzelnen Personen in der Verwandtschaft väterlicherseits wurden nicht mit dieser seltenen Krankheit in Verbindung gebracht. Im Alter von 7 Monaten kam es zum ersten Knochenbruch am rechten Oberschenkel. Der Hausarzt der Familie, welcher auch die Patientendossiers der anderen Familienmitglieder kannte, konnte durch sein Wissen und seine Erfahrung diese Krankheit innerhalb von wenigen Monaten diagnostizieren. Genetische Untersuchungen wurden keine durchgeführt. Dies war Ende der 1970er Jahre nicht üblich.

Bei der Autorin zeichnet sich die seltene Krankheit unter anderem aus durch Kleinwüchsigkeit, Deformationen, Knochenbrüche, Skoliose und vermindertes Lungenvolumen. Gerade das zu jeder Zeit vorhandene Risiko eines Knochenbruchs beeinflusst ihren Alltag in besonderer Weise. Die seltene Krankheit wirkt sich ebenso auf alle Lebensbereiche und Lebensphasen aus, die in den kommenden Kapiteln beschrieben werden.

B. Hintergrund zu seltenen Krankheiten

Eine Krankheit gilt dann als selten, wenn sie höchstens 5 von 10'000 Personen betrifft.¹ Bislang wurden weltweit rund 7'000-8'000 verschiedene seltene Krankheiten beschrieben. Rund 7 % der Schweizer Bevölkerung leben mit einer seltenen Krankheit, was rund 580'000 Personen entspricht. In Europa sind es ca. 30 Millionen Menschen. Die Mehrheit dieser Krankheiten ist genetisch

¹ Abrufbar unter <<https://www.kosekschweiz.ch/grundlagen/seltene-krankheiten>>.

bedingt, tritt kurz nach der Geburt oder im frühen Kindesalter auf, ist chronisch, fortschreitend, führt zu einer Behinderung oder ist lebensbedrohlich. Sie ist begleitet von sensorischen, motorischen, kognitiven und physischen Behinderungen. Betroffene sind in ihrem Leben meist auf Unterstützung angewiesen²

Bei vielen seltenen Krankheiten können die ersten Symptome schon kurz nach der Geburt oder in der frühen Kindheit auftreten. Die Erkrankung manifestiert sich bei über 50 % der seltenen Krankheiten erst im Erwachsenenalter. Für die meisten seltenen Krankheiten gibt es keine effiziente Therapie oder Behandlung, was bedeutet, dass eine Heilung nicht möglich ist. Gleichwohl können angemessene Pflegemaßnahmen die Lebensqualität verbessern. Patient:innen mit seltenen Krankheiten werden oft mit ähnlichen Problemen konfrontiert, wenn auch die Krankheit verschieden ist. Schwierigkeiten bestehen vor allem hinsichtlich der Diagnosestellung, der Verfügbarkeit relevanter Informationen und des Zugangs zu Facheinrichtungen und Expert:innen. Viele Patient:innen erhalten keine Diagnose, da durch den Mangel an ausreichenden wissenschaftlichen und medizinischen Kenntnissen eine seltene Krankheit oftmals nicht erkannt wird. Gerade diese Gruppe von Patient:innen ist dem stärksten Leidensdruck ausgesetzt, da für sie der Zugang zu angemessener Unterstützung (medizinisch, materiell und finanziell) erschwert ist. Dies wiederum wäre die Grundvoraussetzung für einen selbstbestimmten Alltag.³

C. Seltene Krankheiten in den verschiedenen Lebensphasen

«If you hear hoofbeats, think of horses, not zebras», so gab es Prof. Theodore Woodward von der University of Maryland seinen Medizinstudenten als Faustregel mit.⁴ Seit damals gilt für eine effiziente Diagnosefindung, zuerst an das Naheliegende und nicht an das «Seltene» zu denken. Dies kann jedoch gerade bei seltenen Krankheiten in die Irre führen. Daher spricht man in der Thematik der seltenen Krankheiten gerne von «Zebras», also vom nicht Naheliegenden.

² Abrufbar unter <<https://ig-seltene-krankheiten.ch/seltene-krankheiten/>>; abrufbar unter <<https://www.proraris.ch/de/merkmale-seltener-krankheiten-23.html>>.

³ Waldboth Veronika/Grand Vanessa, Seltene Erkrankungen in der Schweiz, in: Händler-Schuster Daniela/Budroni Helmut (Hrsg.), Gemeinde- und Familiengesundheitspflege, Bern 2023, S. 93–103.

⁴ Abrufbar unter <<https://www.seltenekrankheit.info/news/wenn-du-hufschlage-horst-denk-an-zebras/>>.

I. Der lange Weg zur Diagnose

Die Phase der Diagnosestellung ist sowohl für Betroffene als auch für ihre Familien sehr herausfordernd. Wenn eine Diagnosestellung zeitnah zum Auftreten der Symptome stattfindet und eng begleitet wird, kann eine gute Basis für die weitere gesundheitliche Versorgung in Zusammenarbeit mit den zuständigen Fachpersonen gelegt werden.⁵ Bei einer gelungenen Diagnosestellung werden Betroffene und ihre Angehörigen seitens kompetenten Fachpersonals aufgeklärt, begleitet und mit ihren Ängsten und Sorgen aufgefangen.

Der Zeitraum, bis eine Diagnose vorliegt, ist meist lang und beschwerlich. Es ist nicht selten, dass Betroffene zwischen 5 und 30 Jahre auf eine Diagnose warten. Auch Fehldiagnosen, unsichere und mehrfache Diagnosen sind keine Seltenheit. Symptome, die nicht klar einer Erkrankung zuzuordnen sind oder die sich im Laufe der Zeit verändern, erschweren die Diagnosestellung zusätzlich. Wenn keine Diagnose gestellt werden kann, besteht das Risiko einer nicht ausreichenden Gesundheitsversorgung.

Die Diagnose einer seltenen Krankheit führt bei vielen Eltern zu Beginn zu einer Krise, einem Schockmoment. Ihre Lebensplanung gerät aus den Fugen und Fragen nach der Lebensqualität des Kindes, den Behandlungsmöglichkeiten, der Heilung und der Zukunft stehen im Raum. Ebenfalls von Bedeutung ist die Auswirkung auf die gesamte Familie, sei es auf der Ebene der Partnerschaft, bei weiteren Kindern oder in finanzieller, psychischer und sozialer Hinsicht. Wertschätzung, enge Begleitung, Einbezug und Mitspracherecht sind in der Zeit der Diagnosestellung wichtige unterstützende Massnahmen, die für die Betroffenen und ihre Familien von grosser Bedeutung sind.

II. Lebensphasen

Das Leben eines Menschen umfasst verschiedene Phasen. Es beginnt mit der Geburt und verläuft über das Kleinkind- und Kindesalter, die Jugend und das junge Erwachsenenalter bis zu den Jahren des Erwachsenenlebens, dem Seniorenalter und endet mit dem Tod. Ähnlich verläuft es bei Betroffenen einer seltenen Krankheit, wobei viele der seltenen Krankheiten lebensverkürzend sind und dadurch womöglich früher zum Tode führen. Aufgrund des Fortschrittes in Forschung und Medizin steigt das Wissen um seltene Krankheiten und somit auch die Lebenserwartung. Nicht wenige Betroffene erreichen die Phase des Erwachsenen- und Seniorenalters. Was wiederum bedeutet, dass Lebensbereiche, die in diesem Zeitabschnitt für «gesunde» Menschen von Re-

⁵ Waldboth/Grand, S. 93 ff.

levanz sind, auch für Betroffene einer seltenen Krankheit eine wichtige Bedeutung erlangen. Zusätzlich stellen sich neue, spezifische, individuelle Herausforderungen.

Auch das Leben der Angehörigen verläuft nach diesen Lebensphasen. Die von ihnen getroffenen Entscheidungen und auch ihre eigene Gesundheit können massgebliche Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen aufweisen.

Die Autorin legt in dieser Arbeit einen kurzen Überblick dar über verschiedene Lebensbereiche in verschiedenen Lebensphasen und ihre Bedeutung in Bezug auf seltene Krankheiten.

III. Psychologische und emotionale Belastungen

Ein Leben mit einer seltenen Erkrankung ist geprägt von Zukunftsfragen, verbunden mit Angst, Ungewissheit, Hoffnung, Trauer und Verzicht. Zudem stellen sich medizinische, finanzielle, administrative und juristische Herausforderungen. Ebenso stehen Betroffene und ihre Familien im Laufe des Lebens vor Entscheidungen, deren Folgen nicht immer oder nur schwer abschätzbar sind. Viele dieser Entscheidungen sind schwer zu treffen und auch mit Verzicht, Einengung und Kompromissen verbunden. Zum Beispiel die Entscheidung für oder gegen eine Therapie oder die Wahl der Wohnform (Wohnen in einer Institution oder Verbleiben in der Familie). Im Kindesalter liegen diese Entscheidungen in der Verantwortung der Eltern. Sie möchten – wie alle Eltern – das «Beste für ihr Kind».

Nicht zu unterschätzen sind Grenzen, die zum einen die Krankheit und deren Fortschreiten mit sich bringen, zum anderen aber auch durch fehlende Versorgungsmöglichkeiten, Strukturen oder finanzielle Hürden bedingt sind.

Familien, bei denen eine Person mit einer seltenen Krankheit lebt, stehen unter einer enormen psychischen Belastung. Unsicherheiten bei der Zukunftsplanung, finanzielle Belastung, Pflege und Betreuung, administrative Hürden, Verzicht, Trauer, Verlust und Kompromisse sind Teil ihres Alltags. Auch die Beziehungsebene wird beeinflusst, als Ehepaar, als Geschwisterkind, als Freund oder Freundin. Eltern eines von einer seltenen Krankheit betroffenen Kindes sehen es als ihre Pflicht, sich um ihr Kind zu kümmern, und ziehen sich somit aus dem sozialen Leben zurück. Isolation und Einsamkeit sind keine Seltenheit. Zusätzlich besteht die Gefahr, dass sie sich selbst weniger um ihre eigene Gesundheit kümmern.

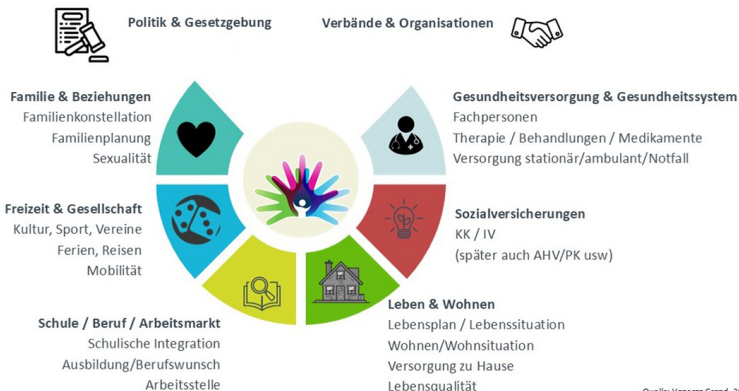
D. Einfluss auf verschiedene Lebensbereiche

Eine seltene Krankheit prägt den Alltag der Betroffenen dauerhaft. Es lässt sich nicht verleugnen, dass jeder Lebensbereich direkt oder indirekt durch die Krankheit beeinflusst und begleitet wird. Meist wird es den Betroffenen jedoch nicht immer klar bewusst: Sie organisieren und koordinieren, planen, managen und finanzieren ihr Leben. Sie verzichten, trauern, suchen neue Wege und finden trotzdem Momente, die sie als erfüllend oder glücklich bezeichnen. Sobald ein Familienmitglied von einer seltenen Krankheit betroffen ist, beeinflusst dies die gesamte Familie, einschliesslich der Geschwister, bis hin zu weiteren Angehörigen, wie die Grosseltern, und den Freundeskreis. Für die Familie selbst wird es herausfordernd, aber auch zu einem Teil des Alltags, des neuen Alltags.

Je nach Komplexität der seltenen Krankheit verändert sich der Einfluss auf ihr Leben.

In den folgenden Kapiteln werden jene Lebensbereiche näher betrachtet, die in der Abbildung grafisch dargestellt sind. Die Abbildung wurde durch die Autorin erstellt. In der Beschreibung fließen sowohl Informationen aus der Literatur, Fachwissen und auch Erfahrungsexpertise hinein.

Lebensbereiche unter Einfluss der seltenen Erkrankung



I. Gesundheitsversorgung und Gesundheitssystem

Betroffene einer seltenen Erkrankung sind auf eine multiprofessionelle, interprofessionelle und interdisziplinäre Gesundheitsversorgung angewiesen. Auf-

grund der Tatsache, dass viele der seltenen Krankheiten multisystemischer Art sind, bedarf es auch Behandlungs-, Therapie- und Untersuchungsmethoden aus verschiedenen Disziplinen. Dazu gehören unter anderem: Pädiatrie, Fachärzte verschiedenster Disziplinen (Kardiologie, Neurologie, Pneumologie, Chirurgie, Radiologie, Psychologie etc.), Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Diätetik, Orthopädie- und Reha-technik, Spitex, Sozialarbeiter etc.). Eine gute und engmaschige Zusammenarbeit der Fachpersonen dieser Disziplinen ist von grosser Bedeutung und unerlässlich. Hindernisse und Hürden zeigen sich in der Schwierigkeit der Koordination der Untersuchungs- und Behandlungstermine, der Verfügbarkeit der Spezialisten, dem Mangel an Fachwissen und Kenntnissen über die Krankheit und deren Verlauf. Es stellt sich immer die Frage nach dem Vorhandensein von Therapie- und Behandlungsmöglichkeiten und von verfügbaren Medikamenten. Betroffene sind oft auf eine zeitnahe Therapie und Medikation angewiesen, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen und/oder die Lebensqualität zu verbessern. Die Zulassung eines Medikaments erfolgt durch die Swissmedic und ist oft mit verschiedenen Hürden verbunden. Dasselbe gilt für die Kostenübernahme durch die Grundversicherung.⁶

Die Seltenheit dieser Erkrankungen führt dazu, dass sie in der primären und sekundären Versorgung im Gesundheitswesen nicht immer auf fundiertes Wissen und Kenntnis stossen. Die Primärversorgung bezeichnet die erste Ebene der medizinischen Versorgung, die in der Regel von Hausärzten und anderen Fachkräften aus den Gesundheits- und Sozialberufen geleistet wird.⁷ Damit gemeint sind die medizinische Grundversorgung, die Erstberatung sowie die Entscheidungen über weitere Behandlungsschritte. Der sekundäre Versorgungspfad im Gesundheitswesen bezeichnet die Phase der medizinischen Behandlung, die auf Fachärzte und andere spezialisierte Dienstleister (beispielsweise Krankenhäuser) zurückgreift.⁸ Eine Versorgung in der näheren Umgebung der Betroffenen ist nicht immer möglich. Da diese jedoch nötig ist, nehmen Betroffene und ihre Familien oft weite Wege in Kauf für Untersu-

⁶ Broschüre der Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz, Seltene Krankheiten, 2025, abrufbar unter <<https://vips.ch/neue-vips-broschuere-seltene-krankheiten/>>.

⁷ Fiedler Manfred, Gegliederte Versorgung: Prävention – Kuration – Rehabilitation – Langzeitversorgung, 245 ff., in: Schmitz Daniela et al. (Hrsg.), Chronic Care – Wissenschaft und Praxis, Berlin/Heidelberg 2024; Gobet Pierre, Medizinische Versorgung, in: Bovin Jean-Michel et al. (Hrsg.), Wörterbuch der Schweizer Sozialpolitik, Zürich/Genf 2020; Grasemann Corinna et al., Ein strukturierter Versorgungspfad von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin für Jugendliche und junge Erwachsene mit einer seltenen Erkrankung, Monatschrift Kinderheilkunde 2022/170, 61–69; Zimmermann Thomas, Primäre Gesundheitsversorgung/Primary Health Care, in: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.), Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention, Köln 2023.

⁸ Fiedler, 248 f; Gobet; Grasemann et al., 61 ff.; Zimmermann.

chungs-, Behandlungs- und Therapietermine. Dies verlangt viel Organisation, Koordination und Flexibilität und verursacht meist hohe Kosten. Da mindestens ein Elternteil einer Arbeit nachgeht, erhöht dies die Komplexität.

Die Pflege und Betreuung von Kindern mit einer seltenen Krankheit werden zu Hause von den Eltern übernommen. In gewissen Fällen ist eine zusätzliche Betreuung durch die Kinderspitex angebracht, vor allem aufgrund der medizinischen Komplexität, aber auch um die Eltern zu entlasten.

Viele Kinder und Jugendliche, die mit einer seltenen Krankheit leben, werden dank des medizinischen Fortschritts heute älter und erreichen die Pubertät und das Erwachsensein. Während des Übergangs ins Erwachsenenalter sind Jugendliche mit körperlichen, kognitiven und psychosozialen Umbrüchen konfrontiert. Bei einer seltenen Krankheit müssen Betroffene sich zusätzlich noch mit einer chronischen oder sogar lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sehen. Parallel erfolgt der Wechsel zur Erwachsenenmedizin, die, im Gegenzug zur Pädiatrie nicht zentral, interdisziplinär und ganzheitlich auftritt, sondern monodisziplinär, dezentral und problemfokussiert. Daher ist eine geplante, strukturierte Transition besonders wichtig für den Verlauf der Krankheit und die Lebensqualität der Betroffenen.

In einer Familie gibt es oft weitere Geschwister, die nicht von dieser Krankheit betroffen sind. Diese müssen sich oft mit der Situation zurechtfinden, dass ihr Geschwisterchen mehr Pflege und Betreuung, sprich mehr Zeit, benötigt. Eine im März 2025 veröffentlichte Studie des Vereins «Raum für Geschwister» und der Hochschule Luzern zeigt auf, dass nicht betroffene Geschwister hier sehr viel Verständnis aufbringen und zum Teil sogar die Betreuung mitübernehmen.⁹ Daher ist es von grosser Bedeutung, der Familie Entlastungsmöglichkeiten zu bieten, damit auch das Geschwisterkind zu «seiner» oder «ihrer» Elternzeit kommt.

II. Sozialversicherungen

Sobald sich erste Symptome einer Erkrankung zeigen, werden Arztbesuche und Untersuchungen das Leben der Betroffenen bestimmen. Hier zeigt sich die Wichtigkeit einer frühen Diagnose. Die Invalidenversicherung führt eine sogenannte Geburtsgebrechenliste, eine Liste mit anerkannten Leiden, für die ein Anspruch auf IV-Leistungen besteht.¹⁰ Als Geburtsgebrechen gelten Ge-

⁹ Verein Raum für Geschwister (VRG) Schweiz, Geschwisterstudie 2020–2024, abrufbar unter <<https://www.geschwisterkinder.ch/de/kompetenzzentrum/forschung.html>>.

¹⁰ Anhang der Verordnung des EDI über Geburtsgebrechen (GgV-EDI) vom 3 November 2021 (SR 831.232.211).

brechen, die bei vollendeter Geburt bestehen (Art. 3 Abs. 2 ATSG¹¹). Somit ist der Zeitpunkt, bei dem die Diagnose gestellt werden kann und somit das Geburtsgebrechen als solches anerkannt wird, unerheblich. Ab diesem Zeitpunkt gelten sie als Versicherte der Invalidenversicherung. Vor dem 20. Geburtstag übernimmt somit die IV alle zur Behandlung des Geburtsgebrechens notwendigen medizinischen Massnahmen, und zwar ohne Rücksicht auf zukünftige Erwerbsfähigkeit.¹² Ab dem 20. Geburtstag ist die Krankenversicherung für die Finanzierung der medizinischen Massnahmen zuständig (siehe Art. 13 Abs. 1 IVG¹³). Dies kann dazu führen, dass gewisse medizinische Massnahmen (Medikamente, Therapien, Therapiegeräte usw.) nicht mehr bezahlt werden, obwohl sie für den Verlauf der Krankheit von besonderer Bedeutung wären. Ebenso bleibt den Betroffenen der Zugang zu diversen Zusatzversicherungen aufgrund ihrer Krankheit verwehrt. Hilfsmittel, die nicht zu therapeutischen Zwecken verwendet werden (Rollstuhl, Badelift usw.), bezahlt die Invalidenversicherung auch nach dem 20. Geburtstag unter bestimmten Auflagen.

Hilfsmittel, die jedoch nur zu therapeutischen Zwecken verwendet werden, die einen positiven Einfluss auf den Verlauf einer Erkrankung und auch der Lebensqualität nehmen können, werden von der Invalidenversicherung ab dem 20. Lebensjahr nicht mehr bezahlt. Dies kann bei verschiedenen seltenen Erkrankungen zu einer Verschlechterung ihrer Lebensqualität oder zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung führen. Dieser Wechsel von der Invalidenversicherung zur Krankenkasse ist für die Betroffenen und ihre Familien ein markanter Zeitpunkt, der wieder viel Ungewissheit aufkommen lässt. In Zukunft wird das Gesundheitssystem sich Gedanken darüber machen müssen.

Bei fehlender Diagnose ist der Zugang zu Dienstleistungen und medizinischer Versorgung ebenfalls erschwert.

III. Leben und Wohnen

Der Lebenslauf der Betroffenen wird je nach Krankheit, deren Verlauf und/oder Einschränkungen massgeblich mitbestimmt. Im Kindesalter lebt man üblicherweise in der Familie, also bei Eltern und Geschwistern. Hier erfolgt die Gesundheitsversorgung, die Pflege und Betreuung, genauso wie das soziale Miteinander einer Familie. Jede gemeinsame Aktivität wird jedoch durch die

¹¹ Bundesgesetz über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ATSG) vom 6. Oktober 2000 (SR 830.1).

¹² Abrufbar unter <<https://www.ahv-iv.ch/de/Sozialversicherungen/Glossar/term/geburtsgebrechen>>.

¹³ Bundesgesetz über die Invalidenversicherung (IVG) vom 19. Juni 1959 (SR 831.20).

Krankheit bestimmt. Ebenso ist meist eine bauliche Anpassung der Wohnsituation nötig und eine adäquate Versorgung durch entsprechende Hilfsmittel (z. B. Badelift, Pflegebett usw.).

Das Thema Wohnen, sprich die Wahl der Wohnform, gewinnt mit steigendem Alter an Bedeutung. Während der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter beginnt die Phase, in der sich die Jugendlichen von ihrer Familie lösen. Zusätzlich kommen weitere Themenfelder hinzu, wie die Transition in die Erwachsenenmedizin, das soziale Umfeld und die Wahl der Schule oder des Berufes. Sowohl für die betroffene Person als auch für die Familie ist dies eine herausfordernde Zeit. Viele junge Erwachsene mit einer seltenen Krankheit verbleiben länger bei den Eltern, in ihrer gewohnten Umgebung. Diese Entscheidung erfolgt aufgrund der Nähe und Vertrautheit, der Flexibilität und auch der Selbstbestimmung im Alltag. Die Eltern sehen es meist auch als ihre Pflicht, die Pflege und Betreuung weiterzuführen, bis sie selbst ein Alter erreichen, in dem die ersten gesundheitlichen Gebrechen auftreten.

Ist ein Verweilen zu Hause nicht möglich, ist eine passende Wohnform zu finden. Es bietet sich die Möglichkeit des Wohnens in einer Institution (Wohn- und Pflegeheim) oder in einer eigenen Wohnung unterstützt mit Assistenz.

Während sich viele in einer Institution mit deren starren Regeln, Strukturen und unzureichender Selbstbestimmung eingeschränkt fühlen, ist ein Leben mit Assistenz mit viel Aufwand in Planung, Koordination und Bürokratie verbunden.

IV. Schule, Berufswahl, Arbeitsmarkt

Je nach seltener Krankheit und deren Ausprägung besuchen betroffene Kinder entweder die Regelschule oder benötigen die Unterstützung einer Sonderschule. In der Regelschule der Gemeinden bestehen die Herausforderungen oft in der mangelnden Hindernisfreiheit der Schulgebäude, aber auch in der Haltung der Verwaltung und Behörden, die Inklusion zu leben. Ist es jedoch möglich, die Regelschule zu besuchen, ist dies zu bevorzugen, da dies einen wichtigen Einfluss auf die spätere Berufswahl und den Weg in die Arbeitswelt haben kann. Dennoch garantiert eine Ausbildung auf dem «Normalweg» keine Anstellung im ersten Arbeitsmarkt. Die Autorin blieb trotz Matura und Studium in Medien- und Kommunikationswissenschaften rund zwanzig Jahre ohne Arbeitsstelle. Auch hier sind die Hürden der Hindernisfreiheit und das «Nicht-Zutrauen», dass Menschen mit einer seltenen Krankheit oder Behinderung einer Arbeit nachgehen können, noch immer vorhanden. So führt der Weg meist in die IV-Rente, mit dem Risiko der Armut und Isolation. Ohne ein

angemessenes Einkommen sind das Leben und die Teilhabe in der Gesellschaft nur schwer umsetzbar.

Ist jedoch der Besuch einer Sonderschule vorgesehen, wird der Weg zu einer Ausbildung und einer Arbeitsstelle im ersten Arbeitsmarkt nur schwer möglich. Die zur Wahl stehenden Optionen sind eingeschränkt und führen meist in eine Werkstatt oder ein Atelier. Dies widerspiegelt sich anschliessend auch in den finanziellen Belangen. Betroffene, die in einer Institution arbeiten, leben meist von einer Invalidenrente plus einem kleinen zusätzlichen Werkstättenbeitrag. Da dieser Betrag nur selten dem Existenzminimum entspricht, werden Betroffene mit Ergänzungsleistungen unterstützt. Trotzdem bleiben die finanziellen Möglichkeiten eingeschränkt. Der Weg in die Armut ist auch in diesem Fall nicht selten – der Weg in die Isolation ebenso.

V. Freizeit und Gesellschaft

Teilhabe am öffentlichen Leben ist die Grundlage einer gelungenen Inklusion. Für Betroffene einer seltenen Krankheit ist dies nicht immer möglich. Zum einen schränkt die Krankheit sie zu sehr ein, an Freizeitangeboten teilzunehmen und sich an der Gesellschaft zu beteiligen. Zum anderen bestehen zu wenig Angebote, die eine Teilhabe ermöglichen. Dazu gehören Themen wie Mobilität, Kultur, Sport und auch der klassische «Ausgang». Das hindernisfreie, spontane und autonome Reisen mit den öffentlichen Verkehrsmitteln ist nur beschränkt möglich. Die Frist zur Umsetzung des barrierefreien Reisens mit dem öffentlichen Verkehr in der Schweiz ist Ende 2023 abgelaufen.¹⁴ Noch immer müssen Personen, die durch ihre Mobilität eingeschränkt sind (vor allem Rollstuhlfahrer) sich mindestens eine Stunde vorher beim SBB CallCenterHandicap¹⁵ anmelden und ihre Reise im Voraus planen. Dasselbe gilt für Sport und Kultur. Es bestehen nur beschränkte Möglichkeiten zur Teilnahme an kulturellen und sportlichen Anlässen. Auch hier ist die mangelnde Hindernisfreiheit, sprich der Zugang zu den Veranstaltungsorten oder der nötigen Infrastruktur, etwa zu Toiletten, Parkplätzen und Induktionsanlagen, ein bekanntes Problem. Mittlerweile werden bereits Anlässe organisiert, die speziell inklusiv gestaltet werden. Hier bleiben Betroffene jedoch meist unter sich, wodurch das Ziel der Inklusion in weite Ferne rückt.. Teilhabe an der Gesellschaft kann jedoch auch bedeuten, spontan mit Freunden oder Familie in einem Restaurant essen zu gehen. Die oben genannten Hürden des Zugangs und der Infrastruk-

¹⁴ Abrufbar unter <<https://www.inclusion-handicap.ch/de/oev/news-oev-technik/200-bahnhoefe-verspaetet-hindernisfrei-462.html>>.

¹⁵ Abrufbar unter <<https://www.sbb.ch/de/reiseinformationen/individuelle-beduerfnisse/reisen-ingeschraenkte-mobilitaet/contact-center-handicap.html>>.

tur zeigen sich auch hier. Mit dem Resultat für die Betroffenen, dass wiederum viel Zeit in Planung und Organisation investiert werden muss. Ebenso bestimmen diese nötigen Voraussetzungen die Wahl des Restaurants oder des Ausflugszieles, was schliesslich den Freundeskreis dazu verpflichtet, sich an die Bedürfnisse der von der Krankheit/Behinderung betroffenen Person anzupassen. Diese Anpassung des Umfeldes löst bei Betroffenen nicht selten Schuldgefühle aus, welche in Rückzug und Isolation enden können.

Mit einer seltenen Krankheit leben, setzt spontane Mobilität voraus (unvorhergesehene Krankheitsverschlechterung, Fahrt zu Therapie und Behandlungen), was den Besitz eines Fahrzeuges mit einer individuellen Anpassung nötig macht. Auch hier bestehen Hindernisse und Hürden bei der Wahl eines geeigneten Fahrzeuges sowie bei der Geltendmachung der Finanzierung der Umbaukosten durch die Invalidenversicherung.

Mobilität ist ein besonders wichtiger Faktor für die Gesundheitsversorgung, den Zugang zum Arbeitsmarkt, die Freizeit und das Leben und die Teilhabe in der Gesellschaft. Denn ohne Sichtbarkeit in der Gesellschaft fehlt die öffentliche Sensibilisierung. Und ohne Sensibilisierung fehlt das Aufzeigen der Bedeutung, mehr für seltene Krankheiten und die Versorgung und Unterstützung von Betroffenen und ihren Angehörigen zu unternehmen.

VI. Familie und Beziehungen

Für Betroffene ist eine gute Einbettung in die Familie von grosser Bedeutung. Sie bietet nicht nur medizinische Betreuung, sondern unterstützt auch in anderen Lebensbereichen. Eltern eines betroffenen Kindes übernehmen einerseits viel Arbeit und investieren viel Zeit in Pflege, Betreuung und Unterstützung. Andererseits übernehmen sie auch viele schwerwiegende (medizinische) Entscheidungen, die wiederum eine starke psychische Belastung ausüben können. Die Beziehungsebene innerhalb einer Familie ist sehr stark gefordert. Die Beziehung zwischen den Eltern wird vor grosse Herausforderungen gestellt, da sie sich einerseits um Pflege und Betreuung kümmern und andererseits die finanzielle Sicherheit sowie das Funktionieren der Familie gewährleisten müssen.

Meist tritt ein Elternteil aus der Arbeitswelt aus, um sich um das kranke Kind zu kümmern. Im Gegenzug fehlt dieser finanzielle Anteil, was zusätzlich eine Herausforderung darstellen kann. Bei einigen Familien steht auch die Frage nach der «Schuld» der Diagnose im Raum, was zu einer enormen psychischen Belastung führen kann. Elternzeit oder die Zeit als Ehepaar wird auch in dem Masse eingeschränkt, dass der Fokus auf die Pflege, Betreuung und Lebens-

qualität des betroffenen Kindes gerichtet wird und die eigenen Bedürfnisse in den Hintergrund geraten.

Nicht zu vergessen sind Geschwisterkinder, die aufgrund der nötigen stärkeren Aufmerksamkeit auf das kranke Geschwisterchen auf viel Elternzeit verzichten müssen. Auch für sie bedeutet es eine enorme emotionale Belastung, verbunden mit Kompromissen und Verzicht.¹⁶

Von einer seltenen Krankheit betroffene Kinder werden wie alle anderen zu Jugendlichen, gelangen in die Pubertät, in die Phase der ersten Freundschaften und Beziehungen. In der Zeit, in der man «flügge» wird und die ersten Versuche des Verlassens des Elternhauses begeht, schreitet bei Betroffenen die Krankheit voran und sie werden noch stärker von Familie und Betreuungspersonen abhängig. Der Wunsch nach Selbständigkeit und Unabhängigkeit von der Familie unterscheidet sich bei Betroffenen nicht vom Lebensbild eines gesunden Menschen.¹⁷ So spielen auch die Partnerschaft und die Familienplanung eine zentrale Rolle, wie das «Wohnen in den eigenen vier Wänden». Einige Betroffene verlassen ihr Elternhaus und leben entweder in der eigenen Wohnung, in einer Wohngemeinschaft oder mit ihrem Partner oder Partnerin. Bei vielen Betroffenen ist die Beziehung zu den Eltern immer noch von Nähe und Kontinuität geprägt.

Der Unterschied zu einer «normalen» Partnerschaft ist die Präsenz der seltenen Krankheit. Laut Waldboth/Grand erachten Betroffene es als wichtig, den Partner oder die Partnerin nicht als Pflege- oder Hilfskraft anzusehen. So besteht die Möglichkeit zur Unterstützung durch Assistenz oder Spitex. Nicht ausser Acht zu lassen ist, dass dabei externe Menschen zu den Betroffenen nach Hause kommen und einen sehr persönlichen Einblick in die Privatsphäre haben.

VII. Politik und Gesetzgebung

Der Zusammenhang von Politik und seltenen Krankheiten ist vielschichtig. Politische Entscheide beeinflussen massgeblich das Leben von Betroffenen, in praktisch allen Lebensbereichen und Lebensphasen. Entscheide im Gesundheitswesen beeinflussen die medizinische Versorgung der Betroffenen, unter anderem Pflege, Therapie, Betreuung und Finanzierung. Entscheidungen im öffentlichen Verkehr beeinflussen nicht nur den Zugang und die Nutzung, son-

¹⁶ Verein Raum für Geschwister (VRG) Schweiz, Geschwisterstudie 2020–2024; vgl. auch Kapitel [D.II](#).

¹⁷ Waldboth/Grand, S. 93 ff.

dern auch den Weg zur Schule, zur Ausbildung und zur Arbeit sowie die gesellschaftliche und soziale Teilhabe.

Der Bundesrat hat zwischen 2014 und 2019 ein «Nationales Konzept Seltene Krankheiten»¹⁸ erarbeitet. Ziel ist es, die Versorgung von Betroffenen und ihren Angehörigen zu verbessern, unter anderem beim Zugang zu Diagnosen, Therapien, Forschung und zur internationalen Vernetzung. Ebenfalls soll die Ausbildung der Fachpersonen gefördert werden. Die Umsetzung des Konzepts lief Ende 2019 aus. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) begleitet jedoch noch nicht abschliessend umgesetzte Massnahmen weiter. Auf politischer Ebene spielen auch Patientenorganisationen und/oder Dachorganisationen wie ProRaris¹⁹ eine bedeutende Rolle und können massgeblich Einfluss nehmen in Diskussionen, Verhandlungen und auch Entscheidungen der politischen Vertreter:innen.

VIII. Patientenorganisationen

Patientenorganisationen spielen für Betroffene und ihre Familien eine sehr wichtige Rolle. Sie sind ein Ort des Austausches unter «Gleichgesinnten», ein Ort der Informationsvermittlung, der Beratung, des Empowerments und der Vernetzung. Patientenorganisationen können jedoch auch auf politischer Ebene eine wichtige Funktion übernehmen, indem sie durch ihren Einsitz in Kommissionen, in politischen Gremien oder Verbänden ihr Wissen einbringen und Betroffene adäquat vertreten können. Ebenso bilden sie einen möglichen und wichtigen Patient:innen/Betroffenen-Pool, für die Rekrutierung von Erfahrungsexpertise für zukünftige Forschungsprojekte.

ProRaris, die Allianz der seltenen Krankheiten, unter der rund 100 Patientenorganisationen vereint sind, ist in der Schweiz ein wichtiger Stakeholder.

E. Fazit und Schlussfolgerungen

Das Leben mit einer seltenen Krankheit ist geprägt von vielen Unsicherheiten, Hindernissen und Hürden. Die Krankheit begleitet den Betroffenen meist ein Leben lang und beeinflusst sowohl jede Lebensphase als auch jeden Lebensbereich. Dasselbe gilt für das Leben der Angehörigen. Sie alle müssen diverse Herausforderungen bewältigen und sich stets an verändernde Lebens- und Gesundheitssituationen anpassen.

¹⁸ Bundesamt für Gesundheit, Nationales Konzept seltene Krankheiten, Bern 2014.

¹⁹ Abrufbar unter <<https://www.prorararis.ch>>.

Alles in allem ist das Leben mit einer seltenen Krankheit geprägt von einer immensen Komplexität: Nur die kleinste Abweichung oder Veränderung bedeutet ein Ungleichgewicht des gesamten Systems. Der Alltag mit einer seltenen Krankheit erfordert viel Planung, Organisation, Koordination sowie ein zuverlässiges und starkes Netzwerk. Zudem ist fundiertes Wissen über die Gesundheitsversorgung, Versicherungsleistungen, Angebote und deren Dienstleister unerlässlich. Ebenso sind geeignete Rahmenbedingungen und Strukturen für den Zugang zu einer adäquaten Gesundheitsversorgung von grosser Bedeutung. Darüber hinaus ist umfassendes Wissen zu Mobilität, Barrierefreiheit und Alltagsthemen notwendig.

Seltene Krankheiten sind mehr als nur ein Thema der Medizin oder des Gesundheitswesens. Betroffene sind nicht nur Patient:innen, sondern auch Schüler:innen, Arbeitnehmer:innen, Pendler:innen, Kinogänger:innen und/oder Wohnungsmieter:innen. Damit sowohl die Gesellschaft als auch die Politik ein stärkeres Bewusstsein für seltene Krankheiten entwickeln und adäquate Versorgungsangebote in allen Lebensbereichen geschaffen werden, ist Sensibilisierung ein wichtiges Thema. Seltene Krankheiten müssen sichtbar werden, in allen Bereichen des Alltags und der Gesellschaft.

Ebenso ist ein Leben mit einer seltenen Krankheit sowohl für die betroffene Person als auch für die Familie eine emotionale, psychische und finanzielle Belastung. Eltern sehen die Krankheit ihres Kindes als «Lebensaufgabe» und stellen sich, ihre Gesundheit und ihr eigenes Leben in den Hintergrund. Dies bedeutet ihrerseits viel Verzicht, Fehlen der sozialen Kontakte bis hin zur Isolation und Einsamkeit. Unterstützung finden sie meist innerhalb der Familie und Verwandtschaft, unter Gleichgesinnten und weiteren Vertrauenspersonen aus dem System. Wenn viele auch früh akzeptieren müssen, dass eine Heilung nicht möglich ist, so gilt es, die bestmögliche Lebensqualität zu be- und erhalten. Damit Betroffene und ihre Familien auch über (seltene) Momente des Glücks erzählen können.²⁰

²⁰ Abrufbar unter <<https://www.kmsk.ch/wissensbuecher-seltene-krankheiten>>.

Humanforschung im Bereich seltene Krankheiten – ein Überblick

Ina Vogt*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	17
I.	Einführung und Abgrenzung des Themas	17
II.	Gang der schriftlichen Arbeit	18
B.	Die Grundlagen der Humanforschung	19
I.	Anwendbares Recht und ausgewählte Begriffe	19
II.	Qualität und Transparenz	20
III.	Involvierte Akteure	21
1.	Ethikkommission	21
2.	Teilnehmende/Probanden und Ärzteschaft/Forschende	22
3.	Sponsoren und Pharmafirmen	22
IV.	Bewilligungsverfahren	23
C.	Ausgewählte Aspekte der Humanforschung im Bereich der seltenen Krankheiten	24
I.	Aufklärungspflicht und Einwilligung	24
1.	Im Allgemeinen	24
2.	Bei Kindern und Jugendlichen im Besonderen	25
II.	Klinische Arzneimittelforschung sowie Studiendesigns bei seltenen Krankheiten	27
1.	Im Allgemeinen	27
2.	Herausforderungen und Strategien im Bereich der Seltene Krankheiten	28
D.	Schlussbetrachtung und Ausblick in die Zukunft	30

A. Einleitung

I. Einführung und Abgrenzung des Themas

Obschon seltene Krankheiten definitionsgemäss aufgrund ihrer Seltenheit – je einzelne Erkrankung – lediglich einen kleinen Teil der Gesamtbevölkerung

* MLaw.

direkt betreffen¹, kommt diesem Thema doch eine erhebliche Wichtigkeit zu. Im Umgang mit solchen Krankheiten spielen u.a. deren Erforschung sowie die damit zusammenhängende Durchführung klinischer Studien zur Erprobung neuer Arzneimittel eine wichtige Rolle. Die Erforschung seltener Krankheiten hat gerade auch in der Pädiatrie eine wichtige Funktion, da viele seltene Krankheiten bereits von Geburt an bestehen und leider häufig die Lebenserwartung gravierend beeinträchtigen oder aber mit Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen.²

In diesem Bereich stellen sich zahlreiche Fragen und es bestehen diverse Schwierigkeiten. Aufgrund der immanenten Risiken und Gefahren, welche mit der Forschung am Menschen einhergehen, bedarf es zum Schutze des menschlichen Lebens und der Gesundheit strenger Regulierungen auf diesem Gebiet.³ Die vorliegende Arbeit behandelt gemäss dem Titel «Humanforschung im Bereich seltene Krankheiten – ein Überblick» die Humanforschung im Fokus seltener Krankheiten in seinen Grundlagen wie auch die verschiedenen sich in diesem Zusammenhang stellenden Fragen und Schwierigkeiten im Sinne der Verschaffung eines Überblicks über diese vielschichtige Thematik. Die vorliegenden Ausführungen beziehen sich auf die Situation, wie sie sich in der Schweiz präsentiert. Ebenfalls soll es hier um die Humanforschung gehen, womit die Forschung am Tier oder an einem anderen Modell nicht thematisiert wird. Nicht behandelt werden zudem die Forschung an verstorbenen Personen, an Embryonen und Föten in vivo, nicht anonymisiertem biologischem Material oder nicht anonymisierten gesundheitsbezogenen Personendaten.⁴

II. Gang der schriftlichen Arbeit

Im ersten Teil dieser Arbeit soll zum Verständnis der vorliegenden Thematik eine Grundlage geschaffen werden. Dabei sollen die Punkte bearbeitet werden, die zum späteren Verständnis einiger ausgewählter und darzulegender Aspekte im Zusammenhang mit dem vorliegenden Thema der «Humanfor-

¹ Vgl. Nationales Konzept Seltene Krankheiten vom 26. September 2014, S. 6.

² Hiltbrunner Saskia, Seltene Krankheiten in der Invalidenversicherung – Eine juristische Betrachtung der Leistungen für Menschen mit seltenen Krankheiten in der IV, Diss. Zürich, Genf 2024, Rz. 30; Sprecher Franziska, Das schweizerische Heilmittelrecht im Vergleich mit der orphan drug Regulierung der EU, AJP 2012, 1747 (zit. Sprecher, AJP).

³ Vgl. Gächter Thomas/Rütsche Bernhard, Gesundheitsrecht – Ein Grundriss für Studium und Praxis, 5. A., Basel 2023, Rz. 626 f.

⁴ Art. 2 Abs. 2 lit. a–c des Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen vom 30. September 2011 (HFG, SR 810.30).

schung im Bereich seltene Krankheiten – ein Überblick» beitragen, welche im zweiten Teil dieser Arbeit behandelt werden.

Die vorliegende Arbeit findet ihren Abschluss in einer zusammenfassenden Schlussbetrachtung sowie einem kurzen Ausblick in die Zukunft.

B. Die Grundlagen der Humanforschung

Gemäss Art. 1 Abs. 1 HFG⁵ gilt es, die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung zu schützen. Ferner sollen diesbezüglich günstige Rahmenbedingungen wie auch Transparenz geschaffen und ein Beitrag an die Qualitätssicherung geleistet werden.⁶

An dieser Stelle folgt eine Übersicht über das anwendbare Recht, ausgewählte Begrifflichkeiten sowie einige allgemeine Erläuterungen im Zusammenhang mit der Humanforschung. Ebenfalls werden einige der involvierten Akteure vorgestellt.

I. Anwendbares Recht und ausgewählte Begriffe

In der Schweiz ist die Forschung am Menschen in Art. 118b der BV geregelt, welcher besagt, dass der Bund Vorschriften über die Forschung am Menschen erlässt, soweit erforderlich für den Schutz seiner Würde und Persönlichkeit. Auf Bundesebene werden zudem verschiedene Grundsätze zu dieser Thematik geregelt.⁷

Das Humanforschungsgesetz (HFG) ist als Rahmengesetz zu verstehen. Es finden sich zudem konkretisierende und weiterführende Normen in Verordnungen, wie u. a. die Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche (Humanforschungsverordnung, HFV)⁸ und die Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinpro-

⁵ Art. 1 Abs. 1 des Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen vom 30. September 2011 (HFG, SR 810.30).

⁶ Art. 1 Abs. 2 HFG.

⁷ Siehe Art. 118b Abs. 2 lit. a–d der Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 (BV, SR 101).

⁸ Verordnung vom 20. September 2013 über Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche (Humanforschungsverordnung, HFV, SR 810.301).

dukten (Verordnung über klinische Versuche, KlinV⁹).¹⁰ Im Bereich der Humanforschung u. a. von Relevanz ist zudem die Deklaration von Helsinki, welche als ethischer Leitfaden für die Humanforschung verstanden wird¹¹ wie auch die Leitlinie der Guten Klinischen Praxis (ICH-Leitlinie), welche die Rechten und Pflichten der forschenden Personen wie auch diejenigen der Sponsoren beschreibt¹².

Der Begriff der Forschung umfasst laut Regelung in Art. 3 lit. a HFG die methodengeleitete Suche nach Erkenntnissen, die sich verallgemeinern lassen. Als Forschung zu Krankheiten wird die Forschung verstanden, welche die Suche nach Ursachen, Prävention, Diagnose, Therapie und Epidemiologie von physischen und psychischen Beeinträchtigungen der menschlichen Gesundheit beinhaltet.¹³ Der klinische Versuch beschreibt ein Forschungsprojekt, das Personen prospektiv einer die Gesundheit betreffenden Intervention, dies u. a. mit Arzneimitteln oder Gentherapie¹⁴, zuordnet, um deren Wirkungen auf die Gesundheit oder den Aufbau und die Funktionen des menschlichen Körpers zu erforschen.¹⁵

Gemäss der Regelung in Art. 3 lit. j und k HFG wird ein Kind als minderjährige Person bis zur Vollendung des 14. Altersjahres und ein Jugendlicher als Person ab Vollendung des 14. Altersjahres beschrieben.

II. Qualität und Transparenz

Der Einbezug von Menschen in die Forschung ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Forschung neben der Wahrung der Selbstbestimmung und der Nutzen-/Risikoanforderungen auch qualitativ hochstehend und transparent ist.¹⁶

Zur Qualität gehört nach Art. 5 HFG, dass die Forschung am Menschen eine wissenschaftlich relevante Fragestellung zum Gegenstand hat. Ebenfalls als

⁹ Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung vom 20. September 2013 (KlinV, SR 810.305).

¹⁰ Bundesamt für Gesundheit, Die Regelung der Humanforschung in der Schweiz, abrufbar unter <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/forschung-am-menschen/regelung-humanforschungsgesetz.html>.

¹¹ Vgl. z. B. Baur Isabel, Personalisierte Medizin im Recht, Humanforschung – Quo vadis?, Diss. Zürich, Zürich/Basel/Genf 2019, 89 f. m.w.H.

¹² Gächter/Rütsche, Rz. 605.

¹³ Art. 3 lit. b HFG.

¹⁴ Van Spyk Benedikt, Art. 3, in: Rütsche Bernhard (Hrsg.), Stämpfli Handkommentar, Humanforschungsgesetz (HFG), Bern 2015, Rz. 17 zu Art. 3 m.w.H. (zit. Bearbeiter:in, HandKomm HFG).

¹⁵ Art. 3 lit. l HFG.

¹⁶ Gächter/Rütsche, Rz. 672.

Teil der Qualität werden u. a. die Wahl bzw. Zusammenstellung des Studiendesigns sowie die genügende Qualifikation und die wissenschaftliche Integrität der forschenden Person verstanden.¹⁷ Zudem sind Interessenkonflikte offenzulegen, dies hinsichtlich der verlangten Unabhängigkeit der forschenden Personen im Sinne ihrer Integrität.¹⁸

Zur Transparenz der Forschung soll die Pflicht der Publikation der Resultate zum Nutzen der Allgemeinheit dienen.¹⁹ Gemäss Art. 56 Abs. 1 HFG müssen bewilligte klinische Versuche in einem öffentlichen Register erfasst werden, welches für das Fachpublikum aber auch für Betroffene bzw. die Öffentlichkeit zugänglich ist, um sich so über den Stand der Forschung eine bestimmte Erkrankung betreffend informieren zu können.²⁰

III. Involvierte Akteure

Im Bereich der Humanforschung sind verschiedene Akteure von der Forschung berührt bzw. in diese involviert. Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über ausgewählte Akteure und ihre Rolle erfolgen.

1. Ethikkommission

Auf Verfassungs- sowie Gesetzesebene verankert findet sich das Erfordernis der unabhängigen Überprüfung – im Sinne einer Bewilligungspflicht – eines jeden Forschungsprojekts durch eine fachlich unabhängige Ethikkommission, wobei diese im Vorhinein zu durchlaufen ist.²¹ Gemäss Art. 51 Abs. 1 HFG ist zu prüfen, ob das Forschungsprojekt sowie deren Durchführung die Ansprüche des Humanforschungsgesetzes betreffend Ethik, Recht und Wissenschaft zu erfüllen vermag und ob den Betroffenen genügend Schutz zukommt. Die Ethikkommission ist interdisziplinär zusammenzusetzen, insbesondere aus fachlich kompetenten Personen aus Medizin, Recht und Ethik sowie einer Laienvertretung für die Stimme der Patientinnen und Patienten.²² Gemäss der Regelung in Art. 54 Abs. 2 HFG kann es je Kanton maximal eine Ethikkommission geben, wobei ein Zusammenschluss der Kantone erlaubt ist.

¹⁷ Art. 10 Abs. 1 lit. a und d HFG; Gächter/Rütsche, Rz. 674.

¹⁸ Art. 10 Abs. lit. a HFG; Gächter/Rütsche, Rz. 675.

¹⁹ Gächter/Rütsche, Rz. 677.

²⁰ Gerber, Art. 56, HandKomm HFG, Rz. 9 zu Art. 56; Gächter/Rütsche, Rz. 678.

²¹ Art. 118b Abs. 2 lit. d BV und Art. 45 HFG; Art. 52 Abs. 1 HFG; Gächter/Rütsche, Rz. 680.

²² Art. 53 Abs. 1 HFG; ferner können gemäss Art. 53 Abs. 2 HFG externe Gutachterinnen und Gutachter beigezogen werden und der Bundesrat erlässt weitere Vorschriften zur Zusammensetzung und den Anforderungen an die Mitglieder der Ethikkommission (Art. 53 Abs. 3 HFG).

2. Teilnehmende/Probanden und Ärzteschaft/Forschende

Unter Teilnehmenden versteht man die Versuchspersonen, welche als Objekt bzw. als Gegenstand²³ an einem Forschungsprojekt bzw. einer Studie teilnehmen, an welchen also die Wirkungsweise eines Arzneimittels bzw. einer Therapie erforscht wird. Dabei kann es sich um Erwachsene, Jugendliche oder auch Kinder handeln. Als übergeordneter Grundsatz in der Humanforschung gilt es, die Teilnehmenden zu schützen.²⁴

Pharmafirmen sind zur Durchführung klinischer Studien auf medizinische Forschungs-institute bzw. Ärzte/Forschende angewiesen, da dort der erforderliche Nachweis betreffend Wirksamkeit und Sicherheit des getesteten Arzneimittels erbracht werden muss²⁵, welcher für eine Zulassung eines Präparats vorausgesetzt ist.²⁶ Die Forschenden hingegen sind bekanntermassen jeweils auf die Finanzierung ihrer Projekte angewiesen.

3. Sponsoren und Pharmafirmen

In die Forschung sowie Entwicklung von Arzneimitteln fliessen bekanntlich enorme finanzielle Mittel, welche durch die involvierten Pharmaunternehmen bereitgestellt werden.²⁷

Der Sponsor wird in der Schweiz definiert als Person oder Institution, welcher die Gesamt-verantwortung über einen klinischen Versuch zukommt.²⁸ Die Sponsoren sind verantwortlich, Massnahmen zum Schutze der Probanden/Teilnehmenden zu treffen und die Forschungsprojekte zu überwachen.²⁹ Gemäss Art. 19 HFG haften Sponsoren – im Sinne einer Gefährdungshaftung, also verschuldensunabhängig – für Schädigungen, die Versuchspersonen im Zusammenhang mit der Teilnahme an einem Forschungsprojekt erleiden.

²³ Gächter/Rütsche, Rz. 626.

²⁴ Schläpfer Lea, Probandenschutz, Qualität und Transparenz in der klinischen Arzneimittelforschung – Die Rolle des Sponsors, Diss. Basel, Basel 2016, 1 f.

²⁵ Gächter/Rütsche, Rz. 883 m.w.H.

²⁶ Art. 10 HMG; Schläpfer, 1 f.

²⁷ Vgl. interpharma, Blogserie «Wer finanziert Medikamente?», Teil 3: Keine Innovation ohne private Investitionen vom 2. August 2022, abrufbar unter <<https://www.interpharma.ch/blog/blogserie-wer-finanziert-medikamente-teil-3-keine-innovation-ohne-private-investitionen/>>.

²⁸ Vgl. Art. 2 lit. d KlinV; es geht dabei um die Einleitung einer klinischen Studie, deren Management sowie die Finanzierung.

²⁹ Gächter/Rütsche, Rz. 689.

IV. Bewilligungsverfahren

Gemäss Art. 45 Abs. 1 lit. a HFG setzt die Durchführung eines Forschungsprojekts eine Bewilligung der zuständigen Ethikkommission voraus, wobei diejenige zuständig ist, auf deren Gebiet die Forschung stattfinden wird.³⁰ Durch die Bewilligungspflicht wird den Forschenden und auch den Versuchspersonen eine Grenze gesetzt.³¹

Nach Art. 45 Abs. 2 HFG wird bei Erfüllung der entsprechenden ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderung³² die Bewilligung erteilt, wobei der Entscheid innert zwei Monaten seit Gesuchseinreichung getroffen sein muss, sofern der Bundesrat keine kürzeren Bearbeitungszeiten festlegt. Es handelt sich dabei um eine Polizeibewilligung.³³ Als essenzielles Dokument hinsichtlich des Inhalts eines Forschungsprojekts gilt der sog. Forschungsplan, in welchem das konkrete Projekt umfassend dargelegt wird und auch dessen Ablauf geregelt ist.³⁴ Die Ethikkommission hat gemäss Art. 25 lit. d KlinV u.a. die im Forschungsplan dargelegte wissenschaftliche Fragestellung (Ziff. 1), die verwendete Methodik (Ziff. 1), die Risiko-/Nutzenabwägung (Ziff. 2), die Massnahmen zum Schutz der teilnehmenden Personen (Ziff. 3), die Auswahlkriterien der Probanden sowie den Rekrutierungsablauf (Ziff. 5), den Ablauf der Aufklärung und Einwilligung mitsamt der Angemessenheit der gewährten Bedenkfrist (Ziff. 6) zu prüfen.³⁵ Die im Forschungsplan explizit genannten Handlungen dürfen, sofern durch die Ethikkommission bewilligt, vorgenommen werden.³⁶ Gemäss Wortlaut des Gesetzes in Art. 45 Abs. 1 HFG bedarf lediglich die Durchführung des Forschungsprojekts an sich der Bewilligung, wonach die reine Vorbereitungshandlung im Sinne der Planungsphase sowie die Aufgleisung der Finanzierung keiner Bewilligung bedürfen.³⁷ Bei einem klinischen Versuch mit Personen wird der Start der relevanten und damit bewilligungspflichtigen Handlungen meist auf die Rekrutierung der Versuchspersonen gelegt.³⁸ Sollte nichts anderes im Forschungsplan festgehalten sein, so regelt Art. 38 Abs. 1^{ter} KlinV als das Ende bzw. den Abschluss eines klinischen Versuchs den letzten Folgebesuch der letzten teilnehmenden Person. Unterbre-

³⁰ Vgl. Art. 47 HFG; Jenni, Art. 45, HandKomm HFG, Rz. 19 zu Art. 45.

³¹ Siehe dazu Jenni, Art. 45, HandKomm HFG, Rz. 114 zu Art. 45 mit weiteren Ausführungen.

³² Vgl. hinsichtlich der Prüfpunkte der Ethikkommission Giger Max et al., Arzneimittel – Eine Wegleitung für die medizinische und pharmazeutische Praxis sowie für Behörden und Versicherer, Zürich/Basel/Bern 2013, 40.

³³ Vgl. Jenni, Art. 45, HandKomm HFG, Rz. 23 zu Art. 45; Gächter/Rütsche, Rz. 683 und 685.

³⁴ Jenni, Art. 45, HandKomm HFG, Rz. 52 zu Art. 45.

³⁵ Vgl. Schläpfer, 108 f.

³⁶ Jenni, Art. 45, HandKomm HFG, Rz. 53 zu Art. 45.

³⁷ Jenni, Art. 45, HandKomm HFG, Rz. 54 zu Art. 45.

³⁸ Jenni, Art. 45, HandKomm HFG, Rz. 55 zu Art. 45.

chungen und Abbrüche des klinischen Versuchs sind der Ethikkommission zu melden.³⁹

Im Zusammenhang mit den vorliegend interessierenden klinischen Versuchen mit Heilmitteln bzw. Arzneimitteln wird für deren Durchführung zusätzlich – zur kantonalen – noch eine Bewilligung auf Bundesebene, namentlich von der schweizerischen Heilmittelbehörde Swissmedic, benötigt.⁴⁰

C. Ausgewählte Aspekte der Humanforschung im Bereich der seltenen Krankheiten

In diesem Teil der vorliegenden Arbeit sollen einige ausgewählte Aspekte der Humanforschung mit speziellem Fokus auf seltene Erkrankungen dargelegt werden.

I. Aufklärungspflicht und Einwilligung

In der Humanforschung gilt das Selbstbestimmungsrecht. Es besteht ein absolutes Verbot der Zwangsforschung.⁴¹ Teilnehmende als Versuchspersonen haben, nach durchgeführter rechtsgenügender Aufklärung hinsichtlich des jeweiligen Forschungsprojekts, vorab ihre Einwilligung abzugeben.⁴²

1. Im Allgemeinen

Die Einwilligung ist Voraussetzung für die Teilnahme an einem Forschungsprojekt.⁴³ Eine Ablehnung der Teilnahme ist voraussetzungslos möglich und eine einst erteilte Einwilligung ist jederzeit widerrufbar.⁴⁴

Gemäss Art. 16 Abs. 1 HFG hat die Einwilligung dem Grundsatz nach schriftlich zu erfolgen. Die Aufklärung hat nach Art. 16 Abs. 2 HFG mündlich und schrift-

³⁹ Art. 46 Abs. lit. a HFG; Art. 38 Abs. 2 KlinV.

⁴⁰ Art. 32 Abs. 1 KlinV; Baur, 70; Schläpfer, 108; vgl. auch Swissethics, Leitfaden Bedenkfrist und Entscheidformular klinischer Versuch vom 10.11.2017, S. 3, abrufbar unter <https://swiss-ethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/bedenkzeit_final_d.pdf>; gemäss Art. 54 HMG, Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 13. Dezember 2000 (HMG, SR 812.21), prüft die Swissmedic in diesem Zusammenhang die Sicherheit und Qualität des einzusetzenden Heilmittels. Auf diesen Prozess wird vorliegend nicht weiter eingegangen.

⁴¹ Van Spyk, Art. 7, HandKomm HFG, Rz. 15 zu Art. 7; Gächter/Rütsche, Rz. 635.

⁴² Gächter/Rütsche, Rz. 634.

⁴³ Art. 7 Abs. 1 HFG; Gächter/Rütsche, Rz. 634.

⁴⁴ Art. 7 Abs. 2 HFG.

lich⁴⁵ in verständlicher Form zu erfolgen, dies betreffend Art, Zweck und Dauer sowie den Verlauf des Forschungsprojekts (lit. a), die voraussichtlichen Belastungen und Risiken (lit. b), den zu erwartenden Nutzen für sich selber und andere Personen (lit. c), die zum Schutze der erhobenen Personendaten vorgenommenen Massnahmen (lit. d) wie auch ihre Rechte als Versuchsperson (lit. e).⁴⁶ Die mündliche Aufklärung soll im Rahmen eines strukturierten Gesprächs erfolgen, wobei dieses nicht automatisiert ablaufen darf, da Rückfragen möglich sein müssen.⁴⁷ Ferner ist die mündliche Aufklärung zu dokumentieren, was meist mittels Protokoll geschieht.⁴⁸ Vor Abgabe der Einwilligung ist der Person nach der Regelung in Art. 16 Abs. 3 HFG eine angemessene Bedenkfrist zu gewähren.⁴⁹ Versuchspersonen sind zudem während der gesamten Versuchsdauer über die jeweils aktuellen Schritte und Verhältnisse zu informieren.⁵⁰

Wie auch im Rahmen des CAS «Rare Diseases UZH» verschiedentlich gehört, zuletzt im Rahmen des Referats von Frau PD Dr. med. MD-PhD Myrofora Goutaki am 5.6.2025 im Model 9, stellt das Erfordernis der schriftlichen Aufklärung bzw. die Ausgestaltung des Einwilligungsformulars⁵¹, welche sehr ausführlich zu erfolgen hat, im Zusammenhang mit der Gewinnung von Probanden für die Teilnahme an Studien eine grosse Hürde dar. Dies, da viele potentielle Studienteilnehmer dadurch abgeschreckt werden bzw. die langen, komplizierten Formulierungen gar nicht erst verstanden werden.

2. Bei Kindern und Jugendlichen im Besonderen

Seltene Krankheiten treten häufig bereits pränatal, ab Geburt oder im frühen Kindesalter in Erscheinung, weshalb sich in diesem Zusammenhang spezifische

⁴⁵ Gewisse Ausnahmen vom Erfordernis der schriftlichen Einwilligung sind auf Verordnungsebene, namentlich in Art. 8 KlinV und Art. 9 HFV geregelt; vgl. dazu Gächter/Rütsche, Rz. 637.

⁴⁶ Gemäss Art. 16 Abs. 4 HFG kann der Bundesrat weitere Inhalte der Aufklärung festlegen.

⁴⁷ Sprecher/Van Spyk, Art. 16, HandKomm HFG, Rz. 27 f. zu Art. 16.

⁴⁸ Vgl. Sprecher Franziska, Medizinische Forschung mit Kindern und Jugendlichen nach schweizerischem, deutschem, europäischem und internationalem Recht, Diss. St. Gallen, Berlin/Heidelberg 2007, 216 und 231.

⁴⁹ Siehe für zusätzliche Ausführungen zur Frage der Angemessenheit der Bedenkfrist die Ausführungen von swissethics im Leitfaden Bedenkfrist vom 10.11.2017, abrufbar unter <https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/bedenkzeit_final_d.pdf>.

⁵⁰ Sprecher, 212 m. w. H.

⁵¹ Es gibt hierzu Vorlagen, beispielsweise abrufbar unter www.swissethics.ch/templates; vgl. auch Sprecher/Van Spyk, Art. 16, HandKomm HFG, Rz. 23 zu Art. 16.

altersbezogene Fragen stellen, welche es vorliegend im Sinne eines Überblicks zu beleuchten gilt.⁵²

Die Aufklärung soll den Umstand des fehlenden Wissens auf Seiten der Versuchspersonen ausgleichen, um sie in die Lage zu versetzen, selbstbestimmt zu entscheiden.⁵³

Sind Kinder oder Jugendliche, als besonders verletzbare Personen⁵⁴, die Betroffenen bzw. die Versuchspersonen, so sind diese noch besonders zu schützen.⁵⁵ Die Aufklärung ist altersentsprechend zu gestalten und das schriftliche Einwilligungsformular ist entsprechend anders zu formulieren als dies bei Erwachsenen der Fall ist. In diesen Fällen ist es grundsätzlich vorausgesetzt, dass die gesetzliche Vertretung nach hinreichender Aufklärung schriftlich die Einwilligung hinsichtlich Teilnahme am Forschungsprojekt erteilt, wobei bei urteilsfähigen Kindern und Jugendlichen zusätzlich – nach erfolgter Aufklärung – deren persönliche Einwilligung erforderlich ist.⁵⁶ Gemäss Art. 21 HFG sind Kinder und Jugendliche mit zunehmendem Alter und Reife immer mehr zu involvieren und sie sind so weit wie möglich ins Einwilligungsverfahren mit einzubeziehen. Handelt es sich beim fraglichen Forschungsprojekt um eines ohne zu erwartenden direkten Nutzen, d. h. fremdnützige oder für den Teilnehmer nicht-therapeutisch wirkende Forschung, so darf dieses mit urteilsfähigen Kindern – neben der erforderlichen Einwilligung des Kindes wie auch der gesetzlichen Vertretung – nur durchgeführt werden, sofern lediglich minimale Risiken und Belastungen sowie wesentliche Erkenntnisse zu erwarten sind.⁵⁷

Hinsichtlich der vor Abgabe der informierten Einwilligung vorausgesetzten angemessenen Bedenkzeit ist bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Sorgfalt erforderlich.⁵⁸ Auch für urteilsunfähige Personen gilt, dass – trotz Ein-

⁵² Sprecher, 2 f.

⁵³ Poledna Tomas/Berger Brigitte, Öffentliches Gesundheitsrecht, Bern 2002, Rz. 123; Sprecher, 210 m.w.H.

⁵⁴ Auf die Gruppe der urteilsunfähigen Erwachsenen wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

⁵⁵ Büchler Andrea/Margot Michel, Eine Einführung in das Medizinrecht der Schweiz, 2. A., Zürich 2020, 301.

⁵⁶ Art. 22 Abs. 1 lit. a und b HFG; Gächter/Rütsche, Rz. 639 f.; sollte das Forschungsprojekt lediglich mit minimalen Risiken und Belastungen versehen sein, so können Jugendliche nach Art. 23 Abs. 1 lit. b HFG selbständig, d.h. ohne ihren gesetzlichen Vertreter, in die Teilnahme einwilligen.

⁵⁷ Art. 22 Abs. 2 HFG; Büchler/Michel, 301; Van Spyk, Art. 3, HandKomm HFG, Rz. 37 zu Art. 3.

⁵⁸ Sie hierzu die Ausführungen der swissethics im Leitfaden Bedenkfrist vom 10.11.2017, abrufbar unter <https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/bedenkzeit_final_d.pdf>.

willigung der gesetzlichen Vertretung – eine Ablehnung, welche entschieden und auch konstant ersichtlich ist, gegen den Einbezug und die Teilnahme an einem Forschungsprojekt spricht und einer solchen Ablehnung zu folgen ist.⁵⁹

Es ist jedoch essentiell, dass auch Kinder in klinische Studien miteinbezogen werden, dies obschon diesbezüglich auch kritische Ansichten, namentlich u. a. aufgrund gesellschaftlich hoher Sensibilität in diesem Bereich, bestehen. Da jedoch gerade bei seltenen Erkrankungen grösstenteils Kinder die Betroffenen sind, ist es hochrelevant, potentiell neue Wirkstoffe/Arzneimittel an ihnen, d. h. an der richtigen Altersgruppe im Sinne des «point of maximal impact» zu testen. Ansonsten bleibt – mangels durchgeführter klinischer Studien an Kindern – nur noch die Möglichkeit, Kindern Medikamente zu verabreichen, welche nur an Erwachsenen, demnach also nicht für die relevante Altersgruppe der Kinder, getestet und für diese zugelassen wurden, was sicherlich auch nicht optimal ist.⁶⁰

II. Klinische Arzneimittelforschung sowie Studiendesigns bei seltenen Krankheiten

Um einen Wirkstoff auf seine Wirksamkeit, Nebenwirkungen sowie Sicherheit zu prüfen, bedarf es klinischer Studien an Menschen.⁶¹ Die folgenden Ausführungen sollen einen Eindruck über die komplexe Thematik gewähren, ohne dabei den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

I. Im Allgemeinen

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Phasen einer klinischen Studie. Phase I stellt – nach vorgängiger Erprobung am Tier – die erstmalige Testung eines Wirkstoffes am Menschen dar und wird in der Regel am gesunden Menschen vorgenommen. In Phase II soll der beabsichtigte therapeutische Effekt anlässlich der Testung an einer erkrankten Person aufgezeigt werden, dies insbesondere auch hinsichtlich geeigneter Dosierung. Im Rahmen der Phase III wird das Arzneimittel dann an einer umfangreicheren Patientengruppe getestet, wobei Vergleichsgruppen entweder unter Standardtherapie oder unter Placebo laufen. Die Phase IV findet nach der Zulassung des Arzneimittels statt,

⁵⁹ Gächter/Rütsche, Rz. 641 mitsamt entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen.

⁶⁰ Vgl. zum ganzen Abschnitt Sprecher, 3 ff. m.w.H und 13 ff. m. w. H.

⁶¹ Baur, 70 f. m. w. H.; Giger et al., 36; Sprecher, S. 54.

wobei in grösseren Patientengruppen weiter die Wirkung des Arzneimittels und seltene Neben- oder Wechselwirkungen getestet wird.⁶²

Man unterscheidet zudem zwischen verschiedenen Typen von klinischen Studien. U. a. gibt es kontrollierte und unkontrollierte Studien, wobei bei den kontrollierten Studien verschiedene Gruppen zum Vergleich gebildet werden und die eine mit dem neuen Arzneimittel und die andere entweder mit der Standardtherapie oder mit einem Placebo behandelt wird.⁶³ In randomisierten Studien (RCT) werden die Versuchspersonen innerhalb der Studie zufällig, also randomisiert, einem sog. Studienarm, dies im Sinne der Prüf- bzw. Vergleichsgruppe, zugewiesen.⁶⁴ Ferner gibt es verblindete (doppelt oder einfach) und unverblindete Studien und Studien im Crossover-Design, wo jeder Proband in unterschiedlicher Reihenfolge das neue Arzneimittel erhält, was die ethischen Aspekte einer Kontrolle durch Placebo-Abgabe, umgehen kann.⁶⁵ Natural History-Studien lassen sich beispielsweise gut als Kontrollgruppe anwenden, wobei bereits erhobene, vorhandene Daten zur Kontrolle bzw. zum Vergleich verwendet werden.⁶⁶ Als Goldstandard gilt die randomisierte und kontrollierte, bestenfalls doppelblinde klinische Studie.⁶⁷

2. Herausforderungen und Strategien im Bereich der Seltenen Krankheiten

Im Bereich der Durchführung von klinischen Studien betreffend seltene Krankheiten stellt die Beschaffung einer genügenden Teilnehmerzahl, um eine erfolgversprechende Studie überhaupt durchführen zu können, wohl die grösste Schwierigkeit dar.⁶⁸ Zu den ohnehin schon geringen Patientenzahlen bei seltenen Krankheiten kommen im pädiatrischen Bereich zusätzlich noch Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von möglichen Versuchspersonen im jungen Alter.⁶⁹

Oftmals lassen sich – aufgrund der geringen Anzahl der an der in Frage stehenden seltenen Krankheit leidenden Personen pro Land – nur internationale Studien durchführen, was aufgrund der verschiedenen Durchführungsorte naturgemäss wiederum Schwierigkeiten, wie unterschiedliche regulatorische

⁶² Zum Ganzen Giger et al., 37 mit weiteren Ausführungen; Baur, 73 ff. m. w. H.; Gächter/Rüttsche, Rz. 884; Sprecher, 59 ff.

⁶³ Sprecher, 54 f. m. w. H.

⁶⁴ Sprecher, 55 m.w.H.

⁶⁵ Sprecher, 56 m.w.H.

⁶⁶ Vgl. Baur, 79.

⁶⁷ Sprecher, 57 m.w.H.

⁶⁸ Sprecher, AJP 2012, 1748 m.w.H.

⁶⁹ Vgl. Sprecher, 11 f. m.w.H.

Anforderungen, erhöhte Kosten für zusätzliches Personal, Infrastruktur und Logistik usw., mit sich bringt. Ferner ist die Durchführung klinischer Studien mit hohen Kosten verbunden.⁷⁰ Daher kommen u. a. auch Registern – wie dem SRSK (Schweizer Register für seltene Krankheiten) – bzw. den immer häufiger durch Kliniken verwendeten sog. Orphacodes eine wichtige Rolle zu. So kann beispielsweise auch international effizienter nach Probanden für eine klinische Studie gesucht werden.⁷¹

Zu den zu berücksichtigenden Faktoren bei der Designwahl einer Studie gehören u. a. die Verfügbarkeit von Versuchspersonen, Berechnung der erforderlichen Fallzahl für den Nachweis eines Therapieeffekts, Dauer der Studie, Kosten und Logistik/ Durchführungsorte, Wohlbefinden der Probanden/ personenzentrierte Rahmenbedingungen, ethische Überlegungen usw.⁷²

Das Studiendesign ist möglichst so zu wählen, dass die höchste Wahrscheinlichkeit auf Erfolg besteht. D.h. im Sinne eines patientenfokussierten Designs sollen die Rahmenbedingungen gezielt auf die entsprechende Gruppe der Probanden, also im Bereich seltener Krankheiten oft Kinder, abgestimmt werden.⁷³ Man soll auf minimale Auswirkungen der Studie auf den Probanden achten, wie beispielsweise die Vermeidung von Blutabnahmen bzw., falls notwendig, lediglich die Gewinnung aus kapillaren Mikrotests.⁷⁴ Man sollte auch so viele Handlungen wie möglich zu Hause durchführen, anstatt die Probanden jedes Mal ambulant oder gar stationär zu sehen, um den übrigen Alltag nicht unnötig zu belasten. So können im Übrigen auch Kosten gespart werden.⁷⁵ Weiter ist bei Kindern u. a. Rücksicht auf die Schule zu nehmen, die Untersuchungsräume sollen kindergerecht eingerichtet werden und die Beschäftigung sowie Verpflegung ist dem jeweiligen Alter gerecht zu gestalten.⁷⁶ Gemäss den Aussagen von in der Forschung involvierten Referierenden bei der Veranstaltung des CAS «Rare Diseases UZH» sollte auch genügend Zeit eingeplant werden, um die Patienten kennenzulernen und ihre Anliegen zu hören.

⁷⁰ Zum Ganzen Huml Raymond A., Introduction to Rare Diseases and Market Overview, in: Huml Raymond A. (Hrsg.) Rare Disease Drug Development – Clinical, Scientific, Patient, and Caregiver Perspectives, Cham 2022, 3; Schläpfer, 1; Sprecher, 11 f.

⁷¹ Vgl. dazu Julkowska Daria et al., The importance of international collaboration for rare diseases research: a European perspective, Gene Therapy 2017/24, 562 ff.

⁷² Vgl. Sprecher, 74 ff.; vgl. auch Röhrig Bernd, Types of Study in Medical Research, Part 3 of a Series on Evaluation of Scientific Publications, Deutsches Ärzteblatt 2009, abrufbar unter <<https://di.aerzteblatt.de/int/archive/article/64227>>.

⁷³ Vgl. Sprecher, 74 ff. mit Ausführungen zur kindergerechten Ausgestaltung von Studien.

⁷⁴ Sprecher, 76.

⁷⁵ Tang Rui et al., Novel Approaches to Clinical Trials in Rare Diseases, in: Huml Raymond A. (Hrsg.), Rare Disease Drug Development – Clinical, Scientific, Patient, and Caregiver Perspectives, Cham 2022, 142.

⁷⁶ Sprecher, 75.

Ferner ist es wichtig, bereits in einem frühen Stadium die Kommunikation mit den Behörden bzw. den mit den erforderlichen Bewilligungen befassten Stellen zu suchen.⁷⁷

Es ist also essentiell, dass die Forschenden das erfolgversprechendste Studiendesign zusammenstellen, um so möglichst zu positiven und nutzbaren Daten zu gelangen, mit welchen dann im besten Fall die Marktzulassung für ein Arzneimittel beantragt werden kann.

D. Schlussbetrachtung und Ausblick in die Zukunft

Im Rahmen dieser Arbeit wurde – zu Beginn in allgemeiner Weise und danach im Speziellen – eine Auswahl an Punkten besprochen, welche sich im Zusammenhang mit der Thematik der Humanforschung im Bereich der seltenen Krankheiten stellen.

Im Bereich der Humanforschung gilt es gemäss Art. 1 Abs. 1 HFG, die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung zu schützen. Ferner sollen diesbezüglich günstige Rahmenbedingungen wie auch Transparenz geschaffen und ein Beitrag an die Qualitätssicherung geleistet werden.⁷⁸ Kinder und Jugendliche als Versuchsteilnehmer gelten als besonders schützenswert.

Gemäss Art. 45 Abs. 1 lit. a HFG bedarf die Durchführung eines Forschungsprojekts einer Bewilligung durch die zuständige kantonale Ethikkommission wie auch gemäss Art. 32 Abs. 1 KlinV – bei klinischen Arzneimittelstudien am Menschen – einer Bewilligung durch die Swissmedic. Im Bereich der seltenen Krankheiten ist bei der Durchführung von klinischen Arzneimittelstudien – unter Berücksichtigung vieler verschiedener Überlegungen – durch die Forschenden das im Einzelfall erfolgversprechendste Studiendesign zu kreieren.

In Zukunft wird wohl – wie in vielen anderen Bereichen auch – KI (Künstliche Intelligenz) immer eine wichtige Rolle im Forschungsprozess spielen. Die Hoffnung dabei ist, dass gewisse Schritte, u. a. in der präklinischen Phase eines Forschungsprojekts, um ein Vielfaches beschleunigt werden könnten.⁷⁹ Die bestehenden Prozesse müssen demnach möglichst optimiert und beschleunigt

⁷⁷ Vgl. Tang Rui et al., Novel Approaches to Clinical Trials in Rare Diseases, in: Huml Raymond A. (Hrsg.) Rare Disease Drug Development – Clinical, Scientific, Patient, and Caregiver Perspectives, Cham 2022, 142.

⁷⁸ Art. 1 Abs. 2 HFG.

⁷⁹ Gemäss Referat von Alessandro Luciani, Role of Artificial Intelligence in Accelerating Drug Discovery am 5.6.2025 im Modul 9 des CAS Rare Diseases.

werden, um der Innovation und den damit für die Bevölkerung offenstehenden Möglichkeiten Rechnung zu tragen.

Wie sich die Lage betreffend die Humanforschung im Bereich der seltenen Krankheiten und insbesondere auch hinsichtlich der sich in diesem Bereich speziell ergebenden Schwierigkeiten entwickeln wird, wird sich zeigen müssen. Es werden auch weiterhin viele Fragen zu diskutieren und viele Hürden zu überwinden sein.

Abschliessend bleibt zu sagen, dass der Standort Schweiz für Forschende – neben der Pharmaindustrie – gerade auch im Hinblick auf seltene Krankheiten auch weiterhin möglichst attraktiv auszugestalten ist, um so auch hierzulande die Erforschung und bestenfalls die Bereitstellung von innovativen Arzneimitteln und Therapien möglichst zu fördern.

Orphanet als internationale Informationsaustauschbasis

Die Bedeutung der internationalen Zusammenarbeit bei seltenen Krankheiten

Ilaria Luperi*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	33
B.	Die Einzigartigkeit seltener Krankheiten und der Bedarf an einer globalen Ressource	34
C.	Orphanet	35
I.	ORPHAcode: eine universelle Sprache	35
II.	Ontologie der seltenen Krankheiten, Integration mit europäischen Referenznetzwerken und wissenschaftlichen Kooperationen	36
D.	Rechtliche Aspekte von Orphanet in der internationalen Zusammenarbeit	37
E.	Die ethische Sicht	38
F.	Schlussfolgerungen	38

A. Einleitung

Seltene Krankheiten stellen in der heutigen Medizin eine grosse Herausforderung dar und erfordern aufgrund ihrer Komplexität einen interdisziplinären und internationalen Ansatz. Es gibt verschiedene Definitionen für eine seltene Krankheit, die von Land zu Land unterschiedlich sind: in der Schweiz und in Europa wird eine seltene Krankheit als eine Krankheit definiert, die weniger als fünf Personen pro 10'000¹ betrifft. Obwohl sie selten sind, leiden schätzungsweise 30 Millionen Menschen in der Europäischen Union und etwa 300 Millionen Menschen weltweit an einer seltenen Krankheit.² Es wurden mehr

* Dipl. Ärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin.

¹ Nationales Konzept für seltene Erkrankungen, Bundesamt für Gesundheit BAG, Schweizerische Eidgenossenschaft, 6 f., abrufbar unter <<https://www.bag.admin.ch/dam/de/sd-web/tlrTFUpX3yfo/nationales-konzept-seltene-krankheiten.pdf>>.

² Amaral Margarida D. et al., Precision medicine for rare diseases: The times they are A-Changin', Current Opinion in Pharmacology, 2022/63, 102201.

als 6'000 seltene Krankheiten identifiziert, von denen etwa 70 % genetisch bedingt sind und 70 % in der Kindheit auftreten.³ Auf der Grundlage dieser Informationen wird deutlich, dass eine wirksame internationale Zusammenarbeit erforderlich ist, um diese durch geografische Zersplitterung und fehlendes Fachwissen gekennzeichnete Situation besser zu behandeln. In diesem Zusammenhang bietet sich Orphanet als Ressource für den klinischen und wissenschaftlichen Informationsaustausch und die internationale Zusammenarbeit an. In diesem Essay wird beschrieben, wie Orphanet zur Schaffung eines grossen internationalen Informations-Ökosystems im Bereich der seltenen Krankheiten beitragen kann. Das Thema wird aus medizinischer, rechtlicher und ethischer Sicht betrachtet.

B. Die Einzigartigkeit seltener Krankheiten und der Bedarf an einer globalen Ressource

Die Diagnose einer seltenen Krankheit ist oft schwierig, die Symptome können sehr heterogen sein, lange unerkannt bleiben und die diagnostischen Tests sind teilweise nicht aussagekräftig genug. Erschwerend kommt hinzu, dass die Möglichkeiten der wissenschaftlichen Forschung durch die begrenzte Verfügbarkeit von Patient:innen, zumeist im Kindesalter, sowie durch die Heterogenität der klinischen Präsentationen und die Diskrepanz zwischen Phänotyp und Genotyp beeinträchtigt werden. Nehmen wir eine imaginäre seltene Krankheit «X» als Beispiel für viele Realitäten: weltweit sind nur sehr wenige Fälle dieser Krankheit bekannt – es wurden einige verantwortliche Gene für diese Krankheit identifiziert, es ist aber bekannt, dass auch andere ähnliche genetische Mutationen die Krankheit verursachen könnten, über die aber sehr wenige Informationen verfügbar sind, da die Zahl der bekannten Patient:innen noch geringer ist. Dies könnte damit zusammenhängen, dass ähnliche Fälle aufgrund fehlender Diagnosen nie ermittelt oder die Daten nicht veröffentlicht wurden, kein internationaler Austausch stattfand und daher die Informationen nicht zugänglich sind. Wie kann also die Familie eines Kindes, das am Syndrom «X» leidet, umfassend und plausibel beraten werden, ohne über die notwendigen Informationen zu verfügen? Wie kann man eine Antwort auf die Frage der Behandlung und der Prognose geben, wenn nicht genügend klinische Fälle bekannt sind? Die Erleichterung des Informationsaustauschs auf internationaler Ebene würde nicht nur den Zugang zu mehr Informationen ermöglichen, die für die Identifizierung neuer Diagnosen entscheidend sind, sondern auch die Zusammenarbeit für eine eingehendere Analyse, den Aus-

³ Nguengang Stéphanie et al., Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database, *European Journal of Human Genetics* 2020/28(2), 165 ff.

tausch von Behandlungsprotokollen und die Einleitung gezielter Forschung erleichtern. Auch aus diesen Gründen ist die Nutzung und Weiterentwicklung von Orphanet als zentralisierte internationale Ressource von entscheidender Bedeutung.

C. Orphanet

Orphanet ist eine internationale Plattform für seltene Krankheiten, die 1997 in Frankreich vom INSERM (Nationales Institut für Gesundheit und medizinische Forschung) gegründet wurde. Dank der anfänglichen Zuweisung von Mitteln durch die Europäische Kommission wurde sie im Jahr 2'000 zu einem europäischen Projekt, das sich inzwischen auf ein Netz von 40 Ländern in Europa und weltweit erstreckt.⁴ Die Orphanet-Datenbank enthält nicht nur Informationen über die Krankheit, sondern auch Daten über Patientenorganisationen, spezialisierte Zentren, Labors, wissenschaftliche Studien, aktuelle Register, Datenbanken und Forschungsinfrastrukturen.⁵ Die Datenbank wird regelmässig auf der Grundlage der neuesten Erkenntnisse aktualisiert.

I. ORPHAcode: eine universelle Sprache

Im Rahmen von Orphanet werden nicht nur Informationen über die gesammelten seltenen Krankheiten bereitgestellt, sondern es wird auch ein eigenes Nomenklatorsystem, der so genannte «ORPHA-Code», verwendet, der für eine bessere Sichtbarkeit seltener Krankheiten sowohl in medizinischen als auch in wissenschaftlichen Informationssystemen unerlässlich ist. Der ORPHA-Code ist ein eindeutiger und stabiler Identifikator, der eine gemeinsame Sprache nicht nur für Ärzt:innen und Forschende, sondern auch für Entscheidungsträger schafft. Die Nomenklatur entstand aus dem Bedürfnis, Ordnung zu schaffen und heterogene Krankheitstypen und -gruppen zu «katalogisieren», um dem Nutzer nicht nur die Möglichkeit zu geben, klinische Forschung zu betreiben, sondern auch ein Instrument zur Identifizierung epidemiologischer Muster zu haben und im weiteren Sinne die nationale und internationale Gesundheitsplanung zu erleichtern.

⁴ Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base., abrufbar unter <<https://www.orpha.net/de>>.

⁵ Julkowska Daria et al., The importance of international collaboration for rare diseases research: a European perspective, *Gene Therapy* 2017/24(9), 562 ff.

II. Ontologie der seltenen Krankheiten, Integration mit europäischen Referenznetzwerken und wissenschaftlichen Kooperationen

Orphanet bietet auch die ORDO-Plattform (Orphanet-Ontologie für seltene Krankheiten), ein strukturiertes Vokabular für seltene Krankheiten, das aus der Orphanet-Datenbank abgeleitet wurde, um Beziehungen zwischen Krankheiten, Genen und anderen relevanten Merkmalen zu definieren.⁶ Darüber hinaus werden Modelle für die Integration in Europäische Referenznetze (ERN) skizziert, wie z. B. im Projekt OD4RD (Orphanet Data for Rare Disease), das zur Generierung standardisierter und interoperabler Daten über die Diagnose seltener Krankheiten für den primären und sekundären Gebrauch beitragen und die Umsetzung der Orphanet-Nomenklatur in Krankenhäusern, die ERN betreiben, aktiv unterstützen soll.⁷

Darüber hinaus verstärkt die Einbindung von Orphanet in umfassendere europäische Forschungsinfrastrukturinitiativen die Wirkung der internationalen Zusammenarbeit: zum Beispiel die Beteiligung am Projekt EJP-RD (European Joint Programme on Rare Diseases), das 130 Einrichtungen aus 35 Ländern zusammenbringt, um ein umfassendes und nachhaltiges Ökosystem aus medizinischer Forschung, Versorgung und Innovation zu schaffen, das die Wirkung, die Wiederverwendung und die Finanzierung der Forschung über seltene Krankheiten verbessert.⁸ Das laufende ERICA-Projekt ist ein weiteres Beispiel, das die 24 europäischen Referenznetze (ERN) mit dem Ziel vereint, Forschung, Innovation und transnationale Zusammenarbeit zu integrieren. Durch das Projekt sollen gemeinsame Strategien für Daten, klinische Studien und Patientenbeteiligung gefördert werden, um sichere und zugängliche Therapien zu gewährleisten.⁹

⁶ Julkowska et al. 2017, 569.

⁷ Abrufbar unter <<https://eurogen-ern.eu/orphanet-data-for-rare-disease-od4rd-final-meeting/>>.

⁸ Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base, Orphanet 2023 Activity Report, abrufbar unter <<https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2023.pdf>>.

⁹ Erica European Rare Disease research coordination and support action, abrufbar unter <<https://cordis.europa.eu/project/id/964908>>.

D. Rechtliche Aspekte von Orphanet in der internationalen Zusammenarbeit

Orphanet ist in einem internationalen und komplexen rechtlichen Umfeld tätig, das einen strengen Schutz personenbezogener Daten und gleichzeitig einen offenen Informationsaustausch erfordert. Die Plattform hält sich an die Allgemeine Datenschutzverordnung (GDPR) der Europäischen Union und verarbeitet personenbezogene Daten für Zwecke des öffentlichen Interesses. Die Website verweist in ihren rechtlichen Hinweisen auf Orphadata, eine Website, die französischem Recht unterliegt und zu INSERM US14 (Institute national de la santé et de la recherche médicale) gehört.¹⁰ Wie auf der Website beschrieben, müssen Nutzer:innen ausserhalb des französischen Gebiets bei der Nutzung der Website und ihrer Funktionen grundsätzlich die französischen Gesetze einhalten und akzeptieren. Die auf Orphanet bereitgestellten Informationen beruhen auf veröffentlichten wissenschaftlichen Artikeln sowie auf von Expert:innen verfassten Texten zu bestimmten Krankheitsbildern. Es wird eine Datenschutzpolitik beschrieben, die besagt, dass die über die Website eingegebenen Informationen niemals an Dritte weitergegeben werden. Ausserdem wird unter anderem darauf hingewiesen, dass auf der Website gemäss dem Gesetz Nr. 78-17, «Informatique et Libertés» vom 6. Januar 1978 man das Recht hat, auf die persönlichen Daten zuzugreifen, sie zu berichtigen, zu ändern, ihnen zu widersprechen oder sie zu löschen, indem man sich direkt an die Zuständige wenden kann. Änderungen werden vorbehaltlich einer Identitätsprüfung vorgenommen. Es wird ausserdem darauf hingewiesen, dass die Herausgeber- und Autorenschaft des Orphanet-Portals nicht für Fehler und Auslassungen in den online veröffentlichten Informationen sowie für die Folgen der Nutzung der Informationen verantwortlich gemacht werden können.

Orphanet hat eine Leitungsstruktur, die die Komplexität der internationalen Zusammenarbeit widerspiegelt und gleichzeitig die unterschiedlichen nationalen Zuständigkeiten berücksichtigt. Es gibt einen Verwaltungsrat, das Entscheidungsgremium des Orphanet-Netzes, der sich aus den nationalen Koordinatoren (jeweils für eines der 40 Mitglieder des Netzes) zusammensetzt. Die Länderteams sind ihrerseits für die Sammlung und Validierung von Informationen gemäss dem Orphanet-Standardarbeitsverfahren (SOP) verantwortlich.¹¹ Das SOP enthält auch einen strengen Plan über Rechts- und Finanzierungsfragen, in dem ein ganzes Kapitel über die Freigabe und Lizenzierung von

¹⁰ Orphadata: Free access data from Orphanet, abrufbar unter <<https://www.orphadata.com/legal-notice/>>.

¹¹ Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base, abrufbar unter <https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/special/SOPS_V1.2.pdf>.

Orphanet-Daten enthalten ist. Dieser systematische Ansatz hat die Aufgabe, hohe Qualitätsstandards aufrechtzuerhalten und gleichzeitig die unterschiedlichen nationalen Vorschriften der teilnehmenden Länder zu berücksichtigen.

E. Die ethische Sicht

Die Seltenheit einer Krankheit sollte kein Grund für Verzicht und darf kein Grund Diskriminierung sein. Daher werden Instrumente benötigt, die den Zugang zu Informationen sicherstellen, die möglichst viele Interessierte erreichen, unabhängig von ihrem geografischen Standort oder den verfügbaren finanziellen Mitteln. Orphanet leistet als kostenlose Online-Plattform einen wertvollen Beitrag dazu, indem es qualitativ hochwertige Informationen bereitstellt, den Zugang zur Aufklärung über seltene Krankheiten erleichtert und Informationen über die neuesten Forschungsprojekte verbreitet. Dies gilt nicht nur für Angehörige der Gesundheitsberufe, sondern auch für die Patient:innen und ihre Familien. Solidarität und gemeinsame Verantwortung, Überwindung wirtschaftlicher Beschränkungen und Verbesserung von Versorgung und Forschung, Förderung des internationalen Dialogs, Förderung der Dringlichkeit, neue Therapien anzubieten und gleichzeitig ihre Sicherheit und wissenschaftliche Gültigkeit zu gewährleisten: diese Aspekte sollten im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit bei seltenen Krankheiten berücksichtigt werden. Wie auf der Website und in den SOPs angegeben, arbeitet Orphanet nach mehreren international anerkannten Ethik-Kodizes.¹² Dazu gehören der eHealth-Ethikkodex¹³ und die «Guidelines for Medical and Health Information Sites on the Internet»¹⁴ von der American Medical Association. Darüber hinaus ermöglicht die Mehrsprachigkeit vieler Artikel einen erweiterten Zugang, der nicht auf die Beherrschung einer Fremdsprache beschränkt ist.

F. Schlussfolgerungen

Orphanet stellt ein koordiniertes und effizientes Instrument im Bereich der seltenen Krankheiten dar und zeigt, wie notwendig die internationale Zusammenarbeit in einem Bereich ist, der durch die Fragmentierung der Infor-

¹² Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base, abrufbar unter <https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/special/SOPS_V1.2.pdf>.

¹³ Rippen Helga, Ahmad Risk, e-Health Ethics Initiative, e-Health Code of Ethics, Journal of Medical Internet Research 2000/2(2), E9.

¹⁴ Winker Margaret et al., Guidelines for Medical and Health Information Sites on the Internet, JAMA 2000/283(12), 1600 ff.

mationen und die Knappheit der Ressourcen bestimmt wird. Aus medizinischer Sicht begünstigt die Schaffung von ORPHA-Codes eine Standardisierung der Nomenklatur und eine effizientere Übermittlung von Informationen. Die rechtliche Dimension offenbart einen komplexen multijurisdiktionalen Kontext, in dem die jeweiligen nationalen Vorschriften der beteiligten Länder gleichzeitig gehandhabt und respektiert werden. Aus ethischer Sicht wird hervorgehoben, dass ein Gleichgewicht zwischen den Grundsätzen der individuellen Rechte und dem kollektiven Nutzen durch die gerechte Verteilung von Wissen zur Verbesserung von Diagnose, Forschung und Behandlung seltener Krankheiten weltweit gefunden werden muss.

Genomic Newborn Screening – die Zukunft des Neugeborenen Screenings?

Eine medizinische und rechtliche Betrachtung

Tanja Frey / Sandra Tölle*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	42
B.	Neugeborenen Screening bisher	43
I.	Guthrie-Test mit Massenspektrometrie	46
II.	Neugeborenen Screening in der Schweiz	46
C.	Genetische Diagnostik	48
D.	Genomisches Neugeborenen Screening: methodische Aspekte	49
I.	Analysetechniken	49
II.	Probenmaterial	51
III.	Auswertung von Sequenzierdaten und Variantenbewertung	52
IV.	Sensitivität	54
V.	Penetranz und Variabilität	54
VI.	Umgang mit Zufallsbefunden und Überschussinformationen	55
VII.	Aufklärung, Informed Consent und genetische Beratung	55
VIII.	Auswahl der Gene / Krankheiten	56
E.	Genomisches Neugeborenen Screening: Internationale Lage	57
I.	Nordamerika	57
II.	Europa	59
F.	Genomisches Neugeborenen Screening: Schweizer Kontext	60
I.	Internationale Vorgaben	60
II.	Schweizer Gesetzgebung	62
III.	Finanzielle und organisatorische Aspekte	63
IV.	Akzeptanz des genomischen Neugeborenen Screenings	64
G.	Perspektive aus Sicht der Neuropädiaterin	65
H.	Perspektive aus Sicht der medizinischen Genetikerin	67
I.	Konklusion	69

* Tanja Frey, Fachärztin Medizinische Genetik, Oberärztin Medizinische Genetik und Genetische Sprechstunde; Sandra Tölle, Dr. med., Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Oberärztin Neuropädiatrie.

A. Einleitung

Durch eine verbesserte medizinische Versorgung konnte innerhalb des letzten Jahrhunderts die Kindersterblichkeit in der Schweiz und weltweit stark reduziert werden. Die Kindersterblichkeit, welche den Tod innerhalb der ersten fünf Lebensjahre umfasst, lag in der Schweiz 1950 noch bei 3.9 %, im Jahr 2022 hingegen bei 0.4 %.¹ Diese Verringerung der Kindersterblichkeit ist – nebst verbesserten allgemeinen Lebensbedingungen – zu einem grossen Teil auf Fortschritte in der Behandlung von häufigen Krankheiten im Neugeborenen- und Säuglingsalter, wie Infektionskrankheiten, dem neonatalen Atemnotsyndrom oder Frühgeburtlichkeit-assoziierten Problemen, zurückzuführen.²

In entwickelten Ländern sind seltene Krankheiten und Fehlbildungssyndrome heute deshalb eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität im Säuglings- und Kindesalter: 2023 waren in der Schweiz 90 von 265 Todesfällen im ersten Lebensjahr (34 %) auf angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien zurückzuführen.³ Auch eine kürzliche amerikanische Studie mit einer Analyse von 112 Kindern, die im Säuglingsalter verstarben, ergab, dass bei 41 % eine genetisch bedingte Grunderkrankung vorlag.⁴

Die überwiegende Mehrheit der seltenen Krankheiten ist genetisch bedingt, zeigt einen Krankheitsbeginn im Kindesalter⁵ und wird häufig erst nach einer längeren «Diagnostischen Odyssee» diagnostiziert.⁶ Während für viele der seltenen Krankheiten bislang zwar keine kurative Therapie existiert, gilt doch für viele dieser Krankheiten, dass der Krankheitsverlauf durch Früherkennung, den rechtzeitigen Einsatz krankheitsmodifizierender Therapien, diätetische Massnahmen und Frühintervention positiv beeinflusst werden kann. Ausserdem wird weltweit an der Entwicklung neuer kurativer Ansätze gearbeitet und existieren für einige seltene Krankheiten, darunter die spinale Muskelatro-

¹ World Health Organization, Child mortality: Under-five mortality rate (per 1'000 live births), abrufbar unter <<https://data.who.int/indicators/i/E3CAF2B/2322814>>.

² Auber Bernd et al., Diagnostic genomic sequencing in critically ill children, *Medizinische Genetik* 2023/35(2), 105–113.

³ Bundesamt für Statistik, Anzahl Todesfälle nach Todesursachen in der Schweiz, Kinder 0 bis 14 Jahre, nach Geschlecht, Bern 2025.

⁴ Owen Mallory et al., Reclassification of the Etiology of Infant Mortality With Whole-Genome Sequencing, *JAMA Network Open* 2023/6(2), Nr. e2254069.

⁵ Nguengang Wakap Stéphanie et al., Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet Database, *European Journal of Human Genetics* 2020/28(2), 165–173.

⁶ Faye Fatoumata et al., Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey. *European Journal of Human Genetics* 2024/32(9), 1116–1126.

phie oder die Otoferlin-bedingte Schwerhörigkeit, bereits verfügbare Gentherapien, für deren Erfolg ein frühestmöglicher Einsatz entscheidend ist.⁷

Das metabolische Neugeborenencreening (NGS) ermöglicht bereits seit über 60 Jahren die Früherkennung seltener behandelbarer Stoffwechselkrankheiten und damit eine effiziente und wirksame Präventionsstrategie, die zu einer Senkung der Mortalität und Morbidität in der Allgemeinbevölkerung beiträgt. Ein solches metabolisches NGS wird weltweit in einer Vielzahl von Ländern durchgeführt. Das Screening wird jeweils national oder regional organisiert und umfasst mehr oder weniger Krankheiten.⁸ Die Tandem-Massenspektrometrie mit quantitativer Messung von Aminosäuren und Acylcarnitinen und die Messung von weiteren Stoffwechselprodukten aus einer Trockenblutkarte eignen sich ausgezeichnet für den schnellen und günstigen Nachweis von Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien.⁹

Andererseits hat sich innerhalb der letzten 25 Jahre die genetische Diagnostik stark entwickelt und die Hochdurchsatzsequenzierung gehört heutzutage zur klinischen Standarddiagnostik der meisten seltenen Krankheiten. Durch die in den letzten Jahren massiv gesunkenen Kosten und Analysedauer der Hochdurchsatzsequenzierung wird international zunehmend diskutiert, ob ein flächendeckendes NGS mittels Hochdurchsatzsequenzierung (Exom- oder Genomsequenzierung) sinnvoll sei.¹⁰ Mittels eines solchen genomischen NGS könnten mehrere hundert bis tausende seltene Krankheiten gleichzeitig gescreent werden. Allerdings tut sich dabei eine Vielzahl ethischer, rechtlicher, technischer, organisatorischer und medizinischer Fragen auf, deren Beantwortung komplex ist.

B. Neugeborenencreening bisher

Vor fast hundert Jahren klärten engagierte Eltern zusammen mit einem jungen Arzt die Ursache einer bislang unklaren Entwicklungsstörung bei deren sowie bei anderen Kindern auf; die Erkrankung wurde 1934 als Phenylketonurie be-

⁷ Valayannopoulos Vassili et al., DB-OTO Gene Therapy for Inherited Deafness, *New England Journal of Medicine* 2025 online ahead of print (10.1056/NEJMoa2400521).

⁸ Therrell Bradford et al., Current Status of Newborn Bloodspot Screening Worldwide 2024: A Comprehensive Review of Recent Activities (2020-2023), *International Journal of Neonatal Screening* 2024/10(2), 38.

⁹ Steinmann Beat/Baumgartner Matthias R., «... drei Blutstropfen per Fersenpiks» Das Neugeborenen-Screening in der Schweiz (1965 bis 2020) Rückblick und Ausblick, in: Müller Hansjakob/Hadorn Hans-Beat (Hrsg.), *Humangenetik und Anthropologie Heute – Ein Zeitdokument*, Basel 2022, 196-205.

¹⁰ Minten Thomas et al., Data-driven consideration of genetic disorders for global genomic newborn screening programs, *Genetics in Medicine* 2025/27, Nr. 101443.

schrieben.¹¹ Bei dieser metabolischen Erkrankung kommt es zu einem gestörten Abbau der Aminosäure Phenylalanin, mit konsekutiver Anhäufung von Phenylalanin und dessen toxischen Abbaustoffen. Unbehandelt führt dies bei den gänzlich asymptomatisch geborenen Kindern zu einer schweren kognitiven Beeinträchtigung. Einige Jahre nach Entdeckung der Krankheit wurde eine Diät entwickelt, mit der das krankheitsverursachende Phenylalanin gesenkt werden konnte, was zu sichtbaren Verbesserungen bei den behandelten Kindern führte. Es wurde klar, dass für beste Behandlungsergebnisse möglichst früh mit der Diät gestartet werden muss. Auf dieser Erkenntnis aufbauend schaffte Robert Guthrie eine einfache Screeningmethode,¹² die das Testen ganzer Neugeborenenpopulationen auf das Vorliegen der Phenylketonurie und damit eine präsymptomatische Behandlung der betroffenen Kinder mittels phenylalaninreicher Diät ermöglichte. Dadurch kann die Symptomatik der Phenylketonurie sehr effizient vermieden werden und die rechtzeitig und adäquat behandelten Kinder entwickeln sich unauffällig.¹³

Ziel des NGS ist somit das frühzeitige Erkennen von Krankheiten im Neugeborenenalter, um eine rechtzeitige Behandlung einleiten zu können und zu einer Reduktion der Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung beizutragen. Die Screening-Untersuchung ist kein diagnostischer Test, sondern eine Methode, diejenigen Neugeborenen zu identifizieren, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Krankheit haben, um diese dann einem diagnostischen Test und der entsprechenden Behandlung zuführen zu können.¹⁴

Neben positiven Effekten bringt jeder Screening-Test auch Nachteile und, je nach Sensitivität und Spezifität, das Risiko für falsch-positive und falsch-negative Resultate mit sich. Ein falsch-positives Ergebnis führt zu erheblichem psychischem Stress für die Eltern, einer finanziellen und personellen Belastung des Gesundheitssystems und allfälligen iatrogenen Schäden durch weiterführende Abklärungen oder unnötige Behandlungen. Aber auch falsch-negative Screening-Ergebnisse können schädliche Folgen haben und zu einer verzögerten Diagnosestellung führen. Aufgrund der inkompletten Penetranz und der klinischen Variabilität vieler Krankheiten kann es ausserdem zu Überdiagnosen kommen. Dabei werden Kinder mit einer Krankheit diagnostiziert,

¹¹ Følling Asbjørn, Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechsellanomalie in Verbindung mit Imbezillität, Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie 1934/227, 169–76.

¹² Guthrie Robert/Susi Ada, A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants, Pediatrics 1963/32, 338–343.

¹³ Steinmann/Baumgartner, 183.

¹⁴ Weltgesundheitsorganisation, Vorsorgeuntersuchung und Screening: ein kurzer Leitfaden, Wirksamkeit erhöhen, Nutzen maximieren und Schaden minimieren, Kopenhagen 2020.

die zwar tatsächlich vorliegt, jedoch einen milden oder sogar asymptomatischen Verlauf gehabt hätte und nie behandlungsbedürftig geworden wäre.

Vor diesem Hintergrund muss die Auswahl, welche Krankheiten im Rahmen eines NGS gescreent werden, gut überdacht sein. Neben medizinischen Überlegungen spielen auch technische und finanzielle Faktoren eine Rolle. Bereits im Jahr 1968 wurden von Wilson und Jungner¹⁵ für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Prinzipien eines guten Screeningtests ausgearbeitet, die seither zwar mehrfach modifiziert wurden,¹⁶ aber bis heute in ihren Grundzügen Gültigkeit haben. Die «Wilson und Jungner Kriterien» beziehen sich auf die Diagnostik, Behandlungsmöglichkeiten und ökonomische Aspekte einer Krankheit und dienen der Einschätzung, ob diese sich für den Einschluss in ein bevölkerungsweites Screening-Programm eignet.

Grundsätze des Screenings nach Wilson und Jungner:

1. Die Krankheit sollte ein relevantes Gesundheitsproblem darstellen.
2. Es sollte eine anerkannte Therapie für nachweislich erkrankte Personen geben.
3. Es sollten etablierte Einrichtungen für die Diagnose und Therapie der Krankheit vorhanden sein.
4. Es sollte eine asymptomatische Latenzphase der Krankheit geben.
5. Es sollte ein geeignetes Test- oder Untersuchungsverfahren geben.
6. Das Test- oder Untersuchungsverfahren soll für die Bevölkerung akzeptabel sein.
7. Der natürliche Verlauf der Krankheit sollte hinreichend verstanden sein.
8. Es sollte geregelt sein, welche Fälle behandelt werden.
9. Die Kosten des Screenings, der Diagnose und der Therapie sollten in einem wirtschaftlich ausgewogenen Verhältnis zu den möglichen Kosten der medizinischen Versorgung insgesamt stehen.
10. Die Fallerkennung sollte ein nachhaltiger, kontinuierlicher Vorgang sein.

Diese Kriterien werden zwar weltweit angewandt, jedoch unterschiedlich ausgelegt. Während in Nordamerika und im südostasiatischen Raum meist über 30 verschiedene Krankheiten gescreent werden,¹⁷ ist das Screening in vielen südamerikanischen Ländern deutlich restriktiver, und in vielen karibischen

¹⁵ Wilson James Maxwell Glover/Jungner Gunnar, Principles and Practice of Screening for Disease, Public Health Papers (no. 34), World Health Organization 1968.

¹⁶ Dobrow Mark et al., Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process, Canadian Medical Association journal 2018/14(190), 422–429.

¹⁷ Therrell, 31, 47.

Staaten und subsaharischen Ländern existiert kein flächendeckendes NGS.¹⁸ Auch innerhalb Europas bestehen grosse Unterschiede zwischen den einzelnen Staaten. In Montenegro wird eine einzige Krankheit bevölkerungsweltweit gescreent (kongenitale Hypothyreose), in Bosnien-Herzegowina gehören drei Krankheiten, in Nordmazedonien hingegen 23 Krankheiten zum Neugeborenenenscreening. In der Türkei werden sechs Krankheiten gescreent und in Frankreich 14, in Italien hingegen über 30 Krankheiten.¹⁹

I. Guthrie-Test mit Massenspektrometrie

Hinsichtlich Probenentnahme und Analysetechniken unterscheiden sich die verschiedenen NGS-Programme international hingegen kaum. Neugeborenen wird mit einer Lanzette in die Ferse gestochen und es werden einige Blutstropfen auf eine Trockenblutkarte getropft. Aus Stenzen dieser Trockenblutkarte werden Stoffwechselprodukte, Enzyme oder Hormone quantifiziert. Damit wird eine pathologische Erhöhung oder Erniedrigung verschiedener Stoffwechselfparameter bestimmt, die auf das Vorliegen einer Stoffwechsel- oder Hormonkrankheit hinweisen.

II. Neugeborenenenscreening in der Schweiz

In der Schweiz werden aktuell verschiedene Screening-Untersuchungen bei Neugeborenen durchgeführt. Der Hüftultraschall zur Erkennung einer Hüftdysplasie, die Messung der otoakustischen Emissionen zur Früherkennung einer möglichen Schwerhörigkeit, die Messung der Sauerstoffsättigung im Blut zur Früherfassung zyanotischer Herzvitien und das metabolische NGS. Das metabolische NGS wurde in der Schweiz 1965 mit dem Screening für die Phenylketonurie etabliert.²⁰ Im Verlauf der Jahre wurden zusätzliche Krankheiten in das Screening eingeschlossen. Aktuell umfasst das metabolische NGS in der Schweiz zwölf Krankheiten, darunter sieben Stoffwechselkrankheiten, zwei endokrinologische Krankheiten, zwei Immundefekte und die spinale Muskeldystrophie, und ist somit nicht mehr ein rein «metabolisches» Screening.²¹ Alle zwölf in der Schweiz gescreenten Krankheiten sind seltene Krankheiten mit einer Inzidenz zwischen 1:3'000 bis 1:170'000 und haben fast alle eine genetische Ursache. Das Screening der Stoffwechselkrankheiten und der endokrinologischen Krankheiten erfolgt mittels quantitativen Nachweises von Metaboliten oder Hormonen oder einer direkten Enzymbestimmung. Das Screening auf

¹⁸ Therrell, 109.

¹⁹ Therrell, 68.

²⁰ Steinmann/Baumgartner, 184.

²¹ Steinmann/Baumgartner, 215–216.

Immundefekte (seit 2019) und auf die spinale Muskelatrophie (seit 2024) hingegen erfolgen mittels multiplex quantitativem Polymerase-Kettenreaktions-Assay (qPCR) an Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus der Trockenblutkarte.²² Das NGS wird als Pflichtleistung der Krankenkasse mit 59.4 Taxpunkten (entsprechend 54.10 CHF) vergütet²³ und bei allen Neugeborenen der Schweiz bei vorliegendem mündlichem Einverständnis der Eltern durchgeführt. Die Aufklärung über das NGS erfolgt mittels Broschüre, welche an Geburtskliniken und Hebammen verschickt wird sowie online in verschiedenen Sprachen verfügbar ist.²⁴ Das NGS, wie es aktuell angeboten wird, hat in der Schweizer Bevölkerung eine hohe Akzeptanz und wird seit 60 Jahren sehr erfolgreich durchgeführt; bei rund 80'000 Neugeborenen pro Jahr wird das Screening lediglich in ca. 5-10 Fällen pro Jahr abgelehnt.²⁵ In der Schweiz wurden im Jahr 2024 80'509 NGS durchgeführt und davon 100 positive Fälle identifiziert.²⁶ Seit der Einführung des NGS in der Schweiz wurden 2'904 positive Fälle erkannt und konnten einer Diagnostik und passenden Therapie zugeführt werden.²⁷ Der erfolgreiche Beitrag des NGS zur Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Kindern in der Schweiz ist daher nicht zu unterschätzen.

Bei auffälligem Screening erfolgen anschliessend in der Regel zur Bestätigung der Diagnose weiterführende Abklärungen. Häufig gehört zur Diagnosestellung eine genetische Abklärung. Elf von zwölf der in der Schweiz gescreenten Krankheiten werden überwiegend durch Sequenzabweichungen (single nucleotide variants «SNVs», Punktmutationen) in einzelnen Genen verursacht; angeborene T- und B-Zelldefekte können durch Sequenzabweichungen oder Kopienzahlveränderungen in einer Vielzahl von Erbanlagen verursacht sein. Die Spinale Muskelatrophie wird hingegen überwiegend durch eine kleine Deletion innerhalb des SMN1-Gens verursacht. Das bedeutet, dass elf von zwölf Krankheiten mittels Gensequenzierung diagnostiziert werden können; für den Nachweis der Spinalen Muskelatrophie und einige Formen der angeborenen Immundefekte hingegen ist eine gesonderte Kopienzahlanalyse notwendig.

²² Steinmann/Baumgartner, 206.

²³ Krankenpflege-Leistungsverordnung KLV, Anhang 3 Analysenliste, Ausgabe vom 01.01.2026, Position 1368.00, 320.

²⁴ Abrufbar unter <<https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>>.

²⁵ Steinmann/Baumgartner, 211.

²⁶ Neugeborenen-Screening Schweiz (Hrsg.), Jahresbericht 2024, Zürich 2025, 3.

²⁷ Neugeborenen-Screening Schweiz (Hrsg.), 3.

C. Genetische Diagnostik

Die medizinische Genetik ist ein junges, sich rapide entwickelndes Fachgebiet. Die Doppelhelix-Struktur der DNA wurde vor 72 Jahren aufgeklärt²⁸; das menschliche Genom wurde zwischen 1990 und 2003 im Rahmen des «The Human Genome Project» erstmals vollständig sequenziert.²⁹ Mit der damals angewandten Sanger-Sequenzierung dauerte die Sequenzierung eines menschlichen Genoms rund zehn Jahre und kostete ungefähr eine Milliarde US-Dollar.³⁰ Mit der anschliessend entwickelten Hochdurchsatzsequenzierung («next generation sequencing») kann seit 2005³¹ ein menschliches Genom zunehmend schneller und günstiger sequenziert werden. Im Jahr 2007 betrug die reinen Sequenzier-Kosten eines menschlichen Genoms zehn Millionen US-Dollar, 2011 noch 10'000 US-Dollar und seit 2019 weniger als 5'000 US-Dollar.³² In den vergangenen Jahren hat sich die Hochdurchsatzsequenzierung als diagnostischer Test in vielen Bereichen der Medizin als Standard etabliert. Diese Technik erlaubt es, die gesamte Erbinformation eines Menschen innerhalb weniger Stunden zu sequenzieren. Die Auswertung der Daten einer Hochdurchsatzsequenzierung wird unter Zuhilfenahme von Computerprogrammen durch entsprechend geschulte Fachpersonen durchgeführt und ist mittlerweile deutlich zeitaufwändiger als die Sequenzierung selbst. Neuere bioinformatische Methoden erlauben es, anhand der Daten der Hochdurchsatzsequenzierung nebst Sequenzabweichungen auch chromosomale Kopienzahlabweichungen zu analysieren.

Die Hochdurchsatzsequenzierung ermöglicht es somit, genetische Veränderungen in allen bekannten Genen gleichzeitig zu analysieren und tausende von seltenen Krankheiten in einer einzigen Analyse zu diagnostizieren. Allerdings können nicht alle genetischen Krankheiten mittels Hochdurchsatzsequenzierung erkannt werden. Für den Nachweis von chromosomalen Strukturvarianten, Imprinting- und Methylierungsdefekten, Repeat-Expansionen und weiteren komplexen genetischen Veränderungen sind andere Testverfahren

²⁸ Watson James/Crick Francis, Molecular Structure of Nucleic Acids, Nature 1953/171, 737-738.

²⁹ Chirac Jacques et al., Joint Proclamation by the Heads of Government of Six Countries regarding the completion of the Human Genome Sequence 2003, abrufbar unter <https://www.genome.gov/sites/default/files/media/files/2021-02/2003_Joint_Proclamation.pdf>.

³⁰ NIH National Human Genome Research Institute, abrufbar unter <<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>>.

³¹ Margulies Marcel et al., Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors, Nature 2005/437, 376-380.

³² NIH National Human Genome Research Institute, abrufbar unter <<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>>.

notwendig. Momentan ist in der Routinediagnostik noch kein genetisches Testverfahren verfügbar, das in einer einzigen Analyse alle Arten der genetischen Veränderungen gleichzeitig nachweisen kann.

Im klinischen Alltag hat sich die Hochdurchsatzsequenzierung als wichtiger diagnostischer Test etabliert. Studien bei kritisch kranken Neugeborenen haben gezeigt, dass diese Kinder klar von einer im Diagnoseprozess frühen genetischen Untersuchung profitieren.³³ So konnte mittels Hochdurchsatzsequenzierung bei 21–58 % der Kinder eine klare Diagnose gestellt werden und es ergaben sich Anpassungen im Behandlungsmanagement in rund 30 % der Fälle.³⁴ Bei diesen Anpassungen im Behandlungsmanagement ging es nicht nur um die Wahl von Medikamenten und die Planung der weiteren indizierten Abklärungen, sondern auch um eine Anpassung der Behandlungsziele in Richtung supportiver, kurativer oder palliativer Behandlung.

D. Genomisches Neugeborenencreening: Methodische Aspekte

Angesichts der sinkenden Kosten und Dauer der Hochdurchsatzsequenzierung wird ein genomisches NGS zunehmend realistisch. Insbesondere mit Blick auf die aktuelle und künftige Entwicklung neuer gen- und zellbasierter Therapieoptionen für verschiedene seltene Krankheiten birgt es das Potenzial, die Früherkennung von zahlreichen seltenen Krankheiten zu verbessern. Allerdings wären vor der Implementation eines genomischen NGS verschiedene technische, ethische, rechtliche und medizinische Fragen im Zusammenhang mit dessen Machbarkeit, Nützlichkeit und Akzeptabilität zu klären.

I. Analysetechniken

Ein genomisches NGS könnte mittels verschiedener genetischer Analysearten erfolgen. Es muss daher grundsätzlich entschieden werden, welche Art der Analyse angewandt wird.

³³ Stark Zornitza/Ellard Sian, Rapid genomic testing for critically ill children: time to become standard of care? *European Journal of Human Genetics* 2022/30(2), 142–149.

³⁴ NICUSeq Study Group et al., Effect of Whole-Genome Sequencing on the Clinical Management of Acutely Ill Infants With Suspected Genetic Disease: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Pediatrics* 2021/175(12), 1218–1226; Dimmock David et al., Project Baby Bear: Rapid precision care incorporating rWGS in 5 California children's hospitals demonstrates improved clinical outcomes and reduced costs of care, *American Journal of Human Genetics* 2021/108(7), 1231–1238.

Bei einer Panelanalyse wird nur ein vordefiniertes Set von Genen, bei einer Exomsequenzierung die Gesamtheit der proteincodierenden DNA-Abschnitte (rund 1.5-2 % des Genoms) und bei einer Genomsequenzierung die gesamte DNA sequenziert.

Im Gegensatz zur Exom- und Genomsequenzierung ermöglicht die Panelanalyse eine gezielte und tiefe Sequenzierung eines Sets an vordefinierten Genen. Die Panelanalyse ist für Eltern übersichtlicher, ermöglicht eine schnellere Durchführung, generiert eine geringere Datenmenge und birgt ein wesentlich geringeres Risiko für Zufallsbefunde. Allerdings kann eine Panelanalyse nicht rückwirkend erweitert werden. Wenn ein Kind im Verlauf Symptome für eine bestimmte genetische Krankheit zeigt, muss zur Analyse zusätzlicher Gene eine erneute Sequenzierung erfolgen. Zudem kann ein panelbasiertes Screening nicht einfach und schnell an neue Erkenntnisse angepasst werden. Wenn eine neue Krankheit zum Screening hinzugefügt werden soll, d. h. zusätzliche Gene inkludiert werden sollen, muss das «Capture Kit» mit grossem Aufwand geändert und das Panel validiert werden. Dies ist der Grund, weshalb etwa in der Belgischen «Baby Detect» Studie, welche initial mittels Panels durchgeführt wurde, der Wechsel auf eine Exomsequenzierung geplant ist.³⁵ Diese Inflexibilität des Panels könnte jedoch auch Vorteile haben, da dadurch der Ein- und Ausschluss einzelner Krankheiten / Gene gezwungenermassen sehr bewusst und gut überdacht erfolgen müsste und dies vor unüberlegter Erweiterung des Screenings schützen könnte.

Die Exomsequenzierung mit Sequenzierung aller codierenden DNA-Abschnitte bietet den Vorteil, dass bei Bedarf alle Gene gleichzeitig analysiert werden können. Häufig werden Exomdaten aber mittels eines virtuellen Panels analysiert, was bedeutet, dass aus den erhobenen Sequenzierdaten nur ein vordefiniertes Set an Genen analysiert wird. Die Vorteile einer solchen virtuellen Panelanalyse gegenüber der herkömmlichen Panelanalyse sind, dass ein virtuelles Panel jederzeit ohne grossen Aufwand erweitert werden kann und bei sich ändernder Indikation, bei neuen Symptomen oder bei unauffälligem Ergebnis jederzeit mehr Gene analysiert werden können, ohne nochmals sequenzieren zu müssen. So könnten die Exomdaten aus dem genomischen NGS auch als Ressource für die klinische Diagnostik im weiteren Verlauf derjenigen Kinder, die im Verlauf Symptome einer genetischen Krankheit entwickeln, welche nicht im Screening inkludiert war, dienen.

Mittels Genomsequenzierung sind auch genetische Veränderungen in den nicht-codierenden Bereichen des Erbguts nachweisbar und es lassen sich da-

³⁵ Boemer Francois et al., Population-based, first-tier genomic newborn screening in the maternity ward, *Nature Medicine* 2025/31(4), 1349.

mit auch gewisse andere genetische Veränderungen (u.a. strukturelle Varianten) besser nachweisen, weshalb man mit einer im Vergleich zur Exomsequenzierung leicht höheren Sensitivität rechnen könnte. Der Nachteil der Genomsequenzierung gegenüber der Panel- oder Exomsequenzierung ist jedoch eine meist geringere Sequenziertiefe, höhere Kosten, deutlich grössere Datenmengen mit entsprechend grösserem Speicherbedarf, ein höheres Risiko für Datenmissbrauch und ein hohes Risiko für Überschussinformationen sowie ein viel höheres Risiko für Varianten unklarer Bedeutung. Es müsste also im Vergleich zur Exomsequenzierung eine niedrigere Spezifität in Kauf genommen werden.

Zu unterscheiden sind auch Einzelanalysen von Trioanalysen. Bei einem kranken Kind wird diagnostisch häufig eine Trio-Exomsequenzierung durchgeführt. Dabei wird sowohl beim Kind als auch bei seinen Eltern eine Exomsequenzierung durchgeführt. Bei der Auswertung werden die Daten des Kindes mit jenen der Eltern abgeglichen. Dadurch kann einfach und schnell nach Neumutationen und autosomal-rezessiv vererbten Krankheiten gesucht werden. Dabei ist das Risiko für Varianten unklarer Signifikanz deutlich geringer als bei der Einzel-Analyse, wobei die Kosten und der Bedarf an Aufklärung und Einverständnis bei einer Trio-Analyse höher sind und die Organisation der DNA-Proben dabei aufwändiger ist als bei einer Einzelanalyse. Der Nachweis von autosomal-rezessiven Krankheiten wäre in einem Screening, das mit Einzelanalysen durchgeführt wird, erschwert. Werden bei einem Kind im Screening zwei Varianten in einem Gen, das mit einem autosomal-rezessiven Krankheitsbild assoziiert ist, nachgewiesen, sind die DNA-Proben beider Eltern notwendig, um zu bestimmen, ob die Varianten beide Kopien des betroffenen Gens betreffen («in trans») und damit krankheitsverursachend sind, oder ob beide Varianten auf einer Kopie des Gens liegen («in cis») und damit nicht krankheitsverursachend sind. Da ein grosser Teil der behandelbaren Stoffwechselkrankheiten autosomal-rezessiv vererbt wird, ist dies kein unerhebliches Problem.

II. Genomisches Neugeborenencreening: Probenmaterial

Das klassische metabolische NGS wird an Stanzen aus einer Trockenblutkarte durchgeführt. Die Trockenblutkarte hat gegenüber einer klassischen Blutprobe viele Vorteile. Die Probenentnahme ist schnell und komplikationsarm, die Trockenblutkarten können einfach per Post an das Probenlabor versendet werden, sind platzsparend aufzubewahren und können langfristig gelagert werden.

Die Trockenblutkarten eignen sich ausgezeichnet für das herkömmliche NGS. Für Hochdurchsatzsequenziermethoden wird allerdings eine genomische DNA-Probe von ausreichender Qualität und Menge benötigt. Im Neugeborenenalter wird im klinischen Alltag dazu normalerweise 1–2 ml venöses EDTA-Blut verwendet; auch Nabelschnurblut kann verwendet werden. Daraus wird die DNA aus den Lymphozyten extrahiert und anschliessend für die Hochdurchsatzsequenzierung verwendet. Kürzliche Studien zeigen, dass die DNA-Extraktion aus Trockenblutkarten-Stanzen (6x3mm) in akzeptabler Qualität, Fragmentlänge und Menge gelingen kann und auch zur PCR-freien Genomsequenzierung verwendet werden kann.³⁶ Aus zwei Trockenblutkartenkreisen (5–6 Stanzen) können rund 300–400 Nanogramm DNA gewonnen werden, was für eine Exom- oder Genomsequenzierung ausreicht.³⁷ Viele der internationalen genomischen NGS-Studien haben sich aufgrund der oben genannten Vorteile für eine Verwendung von Trockenblutkarten entschieden und konnten zeigen, dass die DNA-Extraktion und anschliessende Hochdurchsatzsequenzierung gut funktioniert. Eine Alternative dazu wäre, das genomische NGS an Nabelschnurblutproben durchzuführen. Dabei könnte auf eine invasive Blutentnahme beim Kind selbst verzichtet werden, und die DNA-Probe könnte direkt nach der Geburt aus der Nabelschnur genommen werden. Die DNA-Extraktion könnte in dem Fall mit den bereits langjährig etablierten Methoden in jedem genetischen Analyselabor durchgeführt werden, allerdings wäre eine solche Blutprobe in einem Blutröhrchen zu verschicken und aufzubewahren.

III. Auswertung von Sequenzierdaten und Variantenbewertung

Nach einer Sequenzierung folgt die Auswertung der Sequenzierdaten. Dabei werden die Daten der Sequenzierung mit dem jeweils aktuellen Referenzgenom verglichen und alle Abweichungen aufgelistet. Diese Abweichungen, als Varianten bezeichnet, können anschliessend gefiltert werden (Populationshäufigkeit, Qualitätsparameter) und danach anhand verschiedener in silico-Programmen und mittels Abgleichs mit Krankheitsdatenbanken bewertet werden. Die Bewertung von Varianten erfolgt nach den Kriterien des American College of Medical Genetics and Genomics,³⁸ wobei Varianten in eine von fünf Klassen eingeteilt werden: benigne, wahrscheinlich benigne, unklare Signi-

³⁶ Ding Yan et al., Scalable, high quality, whole genome sequencing from archived, newborn, dried blood spots, *NPJ Genomic Medicine* 2023/8, 5.

³⁷ Agrawal Pooja et al., Validation of whole genome sequencing from dried blood spots, *BMC Medical Genomics* 2021/14; Nr.110.

³⁸ Richards Sue et al., Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genetics in Medicine* 2015/17(5), 405–424.

fikanz, wahrscheinlich pathogen, pathogen. Diese Einstufung der Varianten dient zur Beurteilung, ob es einen kausalen Zusammenhang der Variante in einem Gen mit der entsprechend assoziierten Krankheit gibt. Im klinischen Alltag gelten wahrscheinlich pathogene und pathogene Varianten als krankheitsursächlich. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) können anhand der zum Zeitpunkt der Auswertung verfügbaren Evidenzen weder als gutartig noch als krankheitsverursachend bewertet werden und bleiben für den Moment der Beurteilung als unklar klassifiziert. Auf der Basis von VUS sollen keine Diagnosen gestellt und keine medizinischen Entscheidungen getroffen werden, ausser es ergeben sich zusätzliche Evidenzen, die für eine Kausalität der Variante sprechen. Eine VUS kann aber durchaus krankheitsverursachend sein. VUS stellen im klinischen Alltag eine grosse Herausforderung dar, einerseits bei der Auswertung von Sequenzierdaten und andererseits in der genetischen Beratung von Patienten. Die Unsicherheit, die durch eine VUS ausgelöst wird, kann bei Patienten und bei weiterbetreuenden Ärzten beträchtlich sein, weshalb ein sorgfältiger Umgang bei der Auswertung und bei der Kommunikation von Resultaten äusserst wichtig ist. Im Idealfall werden Patienten bereits in der Vortestberatung darüber aufgeklärt, dass die Testung ein unklares Resultat ergeben kann.

Für die Beurteilung der klinischen Relevanz einer Variante ist zudem die Kenntnis über das Erscheinungsbild und die Symptome des Patienten sowie über die familiäre Vorgeschichte und die elterliche Vererbung essenziell. Bei der Auswertung von Sequenzierdaten im Rahmen eines Screening-Programms bei Neugeborenen würden diese wichtigen Angaben fehlen, was die Variantenbeurteilung deutlich erschweren würde.

Um ein genomisches NGS bevölkerungsweltweit anbieten zu können, müsste die Auswertung der Sequenzierdaten möglichst automatisiert erfolgen. Zudem müsste vorgängig festgelegt werden, ob Varianten unklarer Signifikanz berichtet werden und wie mit möglichen Zufallsbefunden oder unklaren Ergebnissen umgegangen wird.

Die Entscheidung, welche Varianten in einem NGS befundet würden, hat einen direkten Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität. Wenn nur Varianten berichtet werden, die bereits in der Fachliteratur und den Krankheitsdatenbanken beschrieben wurden, wird ein nicht unerheblicher Teil der krankheitsverursachenden Varianten verpasst, mit entsprechend tiefer Sensitivität und dem Risiko für falsch-negative Screeningresultate. Werden jedoch auch VUS berichtet, führt dies zu einer sinkenden Spezifität und zu einem grösseren Bedarf an weiterführenden Untersuchungen (klinische Beurteilung, biochemische Analysen, familiäre Segregationsanalysen, radiologische und funk-

tionelle Testungen), wodurch das Gesundheitssystem entsprechend finanziell und personell belastet wird.

IV. Sensitivität

Auch hinsichtlich der Sensitivität unterscheidet sich ein genomisches NGS vom herkömmlichen, auf Massenspektrometrie basierenden NGS. Je nach angewandter Sequenziermethode können krankheitsverursachende Mutationen verpasst werden. Die Sensitivität der Massenspektrometrie, die im herkömmlichen NGS angewandt wird, ist für die Erkennung angeborener Stoffwechseldefekte signifikant höher im Vergleich zur Exomsequenzierung.³⁹ Eine kürzlich publizierte Forschungsarbeit fand eine Sensitivität des auf Exomsequenzierung basierten genomischen NGS von nur 80.3 %, während die Massenspektrometrie eine Sensitivität von nahezu 100 % aufweist.⁴⁰ Die Grenze der Massenspektrometrie liegt allerdings darin, dass damit nur diejenigen Krankheiten nachgewiesen werden können, für die es einen zuverlässig quantifizierbaren Biomarker gibt.

V. Penetranz und Variabilität

Viele genetische Krankheiten weisen eine verminderte Penetranz auf. Das bedeutet, dass nicht alle Personen, die eine pathologische genetische Variante tragen, krank werden. Es ist sogar möglich, dass innerhalb einer Familie, in der mehrere Familienmitglieder dieselbe Variante tragen, nur ein Teil der Familienmitglieder krank wird. Somit würden mit einem genomischen NGS-Mutationsträger identifiziert und diagnostiziert, die niemals Symptome entwickeln werden. Es müsste daher entschieden werden, welcher Penetranzgrad im Rahmen eines genetischen NGS akzeptabel wäre. Hierbei ergibt sich aber das Problem, dass für die meisten genetischen Krankheiten keine robusten Zahlen zur tatsächlichen Penetranz existieren und die bisherigen Angaben zur Penetranz vor allem aus klinischen Kohorten oder aus gesunden Kontrollkohorten stammen. Die Penetranz von seltenen genetischen Krankheiten in der Gesamtbevölkerung ist hingegen weitgehend unbekannt.

Weiter weisen praktisch alle genetischen Krankheiten eine variable Expressivität auf. Das bedeutet, dass Personen mit der gleichen Mutation unterschiedlich schwer ausgeprägte Symptome aufweisen können. Daher ist eine sichere

³⁹ Adhikari Aashish et al., The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism, *Nature Medicine* 2020/26, 1392-1397.

⁴⁰ Bick Sarah et al., Estimating the sensitivity of genomic newborn screening for treatable inherited metabolic disorders, *Genetics in Medicine* 2025/27, Nr. 101284.

und genaue Vorhersage des klinischen Phänotyps allein aufgrund des Vorliegens einer genetischen Veränderung nie möglich. Dadurch lässt sich für viele genetische Krankheiten im Rahmen eines Screenings auch nur unzuverlässig vorhersagen, welche Neugeborenen eine Therapie bedürfen.

Im metabolischen NGS ist dieses Problem zwar auch vorhanden, jedoch in geringerem Ausmass, weil pathologische Mengen an Stoffwechselprodukten oder Hormonen nachgewiesen werden, d. h. vor allem die Säuglinge identifiziert werden, bei denen ein gewisser physiologischer Vorgang pathologisch verändert ist.

VI. Umgang mit Zufallsbefunden und Überschussinformationen

Bei Zufallsbefunden handelt es sich um pathologische Varianten in Erbanlagen, die nicht relevant für die Indikation der durchgeführten Testung sind. So kann beispielsweise in einer Exomsequenzierung bei einer Patientin mit geistiger Behinderung eine pathologische Variante im BRCA1-Gen, welche im Erwachsenenalter mit einem hohen Risiko für Brustkrebs einhergeht, detektiert werden. Da die Testung jedoch auf die Ursachenklärung der geistigen Behinderung abzielt, ist diese BRCA1-Variante ein Zufallsbefund. Art. 27 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 15. Juni 2018 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, SR 810.12) legt fest, dass die betroffene Person entscheidet, welche Überschussinformationen ihr mitgeteilt werden sollen. Im Idealfall wird dies bereits in der Vortestberatung besprochen und festgelegt. Bei Kindern respektive urteilsunfähigen Personen legt Art. 27 Abs. 2 GUMG fest, dass Zufallsbefunde nur dann ausnahmsweise mitgeteilt werden dürfen, wenn sie bereits im Kindesalter medizinische Konsequenzen mit sich bringen. Wenn in einer genetischen Analyse auch die Eltern eines Kindes mitanalysiert werden (im Rahmen einer Trio-Sequenzierung oder im Rahmen einer gezielten elterlichen Segregationsanalyse) können weitere Überschussinformationen entstehen, beispielsweise das Vorliegen der pathologischen genetischen Variante bei einem Elternteil, aber auch beispielsweise eine «non-paternity».

VII. Aufklärung, Informed Consent und genetische Beratung

Art. 5 Abs. 1 GUMG legt fest, dass genetische Untersuchungen nur durchgeführt werden dürfen, wenn die betreffende Person nach hinreichender Aufklärung frei und ausdrücklich zugestimmt hat. Wenn die betreffende Person urteilsunfähig ist, ist gem. Art. 5 Abs. 3 GUMG die Zustimmung der zu ihrer Vertretung berechtigten Person erforderlich. Die Art. 6 und 21 Abs. 3 des

GUMG legen fest, auf welche Inhalte in einer genetischen Beratung vor und nach der Durchführung einer genetischen Untersuchung eingegangen werden soll.

Im Falle eines genomischen NGS müssten die teilnehmenden Eltern gem. Art. 6 GUMG vor dem Screening aufgeklärt werden und gem. Art. 30 Abs. 2 GUMG im Falle eines auffälligen Resultates eine genetische Beratung erhalten. Dabei müssten im Speziellen das Ausmass des Screenings, dessen Limitationen, die Prinzipien der reduzierten Penetranz und variablen Expressivität, Sensitivität und Spezifität und die Bedeutung eines auffälligen Resultats für das Kind, aber auch für die Eltern und deren weitere Verwandtschaft besprochen werden. Eine genetische Diagnose bei einem Kind kann weitreichende Konsequenzen für die weitere Familienplanung seiner Eltern und für die Gesundheit der Geschwister, Eltern und unter Umständen weiterer Familienmitglieder haben. Es müsste auch auf Aspekte des Datenschutzes sowie auf versicherungsrechtliche Aspekte eingegangen werden.

Auf welche Art und von wem eine solche Aufklärung durchgeführt werden würde, müsste gut überlegt werden und die entsprechenden Ressourcen zur Verfügung stehen. Auf welche Art die Zustimmung zum Screening erfolgen sollte, müsste ebenfalls geklärt werden und im Anwendungskonzept gemäss Art. 30 Abs. 3 GUMG vorgesehen werden.

VIII. Auswahl der Gene / Krankheiten

Unabhängig davon, welche Art von Analyse durchgeführt wird, ist eine zentrale Entscheidung, welche Gene – respektive welche Krankheiten – in einem genomischen NGS gescreent werden sollen. Theoretisch könnten fast alle der 5'038 aktuell bekannten krankheitsassoziierten Gene in ein Screening eingeschlossen werden. Darunter befinden sich jedoch zahlreiche Krankheiten, die erst im Erwachsenenalter ausbrechen. Gene, die lediglich mit einer Krankheitsprädisposition einhergehen – wie das oben genannte BRCA1-Gen, das mit einer Krebsprädisposition im Erwachsenenalter einhergeht – sowie sehr viele Krankheiten, für die es aktuell keine kurative Therapie gibt. Ein genomisches NGS würde dabei aller Voraussicht nach, nur eine begrenzte Auswahl von Genen screenen. Dies könnte als herkömmliches Panel, aber auch als virtuelles Panel auf Basis einer Exom- oder Genomsequenzierung erfolgen.

Es müssten also Kriterien definiert werden, welche Gene sich für ein genomisches NGS eignen, und müsste anschliessend unter Anwendung dieser Kriterien eine Auswahl getroffen werden. Eine solche Auswahl wäre jedoch immer nur eine Momentaufnahme, da jährlich rund 100 neue Gene als Krankheitsursachen beschrieben und neue Therapieoptionen verfügbar werden.

Die zahlreichen internationalen genetischen NGS-Studien, die derzeit durchgeführt werden, diskutieren, welche Krankheiten in ein genetisches Neugeborenencreening inkludiert werden sollten, wobei sich die inkludierten Gene zwischen den verschiedenen Projekten erheblich unterscheiden, was einerseits aufzeigt, wie komplex die Beurteilung der einzelnen Gene ist, und andererseits divergierende Expertenmeinungen widerspiegelt. Ein Vergleich der Gen-Auswahl von 27 verschiedenen genomischen NGS-Projekten zeigt eine grosse Diskrepanz, welche und wie viele Gene in die verschiedenen Screening-Programme eingeschlossen werden.⁴¹ In der britischen «The Generation Study» wird eine Auswahl von 223 behandelbaren Krankheiten gescreent,⁴² die europäische Studie «Screen4Care» hat sich für eine Auswahl von 245 Genen, die zu behandelbaren Krankheiten führen, entschieden.⁴³

E. Genomisches Neugeborenencreening: Internationale Lage

Derzeit werden international diverse Forschungsprojekte zur Evaluation von NGS mittels Hochdurchsatzsequenzierung durchgeführt, über die im Folgenden ein Überblick gegeben wird. In einigen Projekten werden bereits aktiv Neugeborene untersucht und erste Screening-Resultate publiziert, während andere Projekte noch mit Machbarkeitsstudien bezüglich Kosten, technischen Details wie DNA-Extraktion, Probenentnahme, Turnaround time, Workflow, Varianten-Reporting, Pre- und Posttest-Counseling, Akzeptanz in der Bevölkerung und der Gen-Auswahl beschäftigt sind.

I. Nordamerika

Am 1. Juli 2025 wurde in den USA im Bundesstaat Florida vom Florida House of Representatives der «Florida Sunshine Genetics Act» verabschiedet, der die Einrichtung des Pilotprogramms «Sunshine Genetics Pilot Program» für fünf Jahre verfügt, das ein staatenweites genetisches NGS mittels Genomsequenzierung allen Neugeborenen in Florida bei vorliegendem Opt-In Konsent der Eltern anbietet.⁴⁴

⁴¹ Minten.

⁴² England Initiatives, abrufbar unter <<https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/newborns>>.

⁴³ Screen4Care.eu, abrufbar unter <<https://screen4care.eu/>>.

⁴⁴ Florida House of Representatives Bill Analysis: Bill #CS/CS/HB 907, abrufbar unter <<https://www.flsenate.gov>>.

Daneben werden in Nordamerika verschiedene genetische NGS-Studien durchgeführt, darunter drei Beobachtungsstudien (GUARDIAN Study,⁴⁵ BeginNGS,⁴⁶ Early Check⁴⁷) und eine randomisierte Studie («BabySeq»⁴⁸). «BabySeq» ist eine Studie am Boston Children's Hospital und am Brigham and Women's Hospital in Boston, welche die Implementation der Genomsequenzierung als NGS mittels einer randomisierten klinischen Studie untersucht. Die erste Phase dieser Studie ist bereits abgeschlossen und es wurden zahlreiche Resultate publiziert.⁴⁹ Derzeit läuft die «BabySeq2»-Studie, die eine Implementationsstudie darstellt, in die 500 Neugeborene eingeschlossen werden. Die Probenentnahme erfolgt mittels einer speziellen Methode (sog. volumetric absorptive microsampling) anhand eines eigens entwickelten Probensammelgefäßes, womit mittels Fersenstich eine Blutprobe entnommen und versendet werden kann.⁵⁰ Es wird eine Genomsequenzierung durchgeführt und es werden 4'314 Gene analysiert. Es werden Varianten berichtet, die nach ACMG-Kriterien als pathogen oder wahrscheinlich pathogen klassifiziert werden. Varianten, die berichtet werden, werden anhand einer zweiten Sequenziermethode bestätigt. Unter den analysierten Genen befinden sich auch mehrere Krankheiten, respektive Krankheitsprädispositionen, die erst im Erwachsenenalter gesundheitlich relevant werden, darunter zählen die Brustkrebsprädispositionsgene BRCA1 und BRCA2. Teilnehmende Eltern müssen über die Zeit eines Jahres drei Fragebögen ausfüllen und erhalten eine Entlohnung von bis zu 150 US-Dollar.⁵¹

In New York wird seit September 2022 die GUARDIAN-Studie durchgeführt. Bei dieser prospektiven Pilotstudie werden Kinder, die in einem von sechs New Yorker Spitälern geboren werden auf 156 früh-einsetzende, behandelbare genetische Krankheiten getestet, wobei die teilnehmenden Eltern sich auf Wunsch für ein zusätzliches Screening von 99 neurologischen Entwicklungsstörungen entscheiden können. Die Analyse erfolgt aus der Trockenblutkarte mittels Genomsequenzierung und anschließender virtueller Panelanalyse. In einem Zeitraum von 11 Monaten wurden 5'555 Familien zur Studienteilnahme aufgeklärt und angefragt, woraufhin 4'000 (72 %) zur Studienteilnahme einwil-

⁴⁵ The GUARDIAN Study, abrufbar unter <<https://guardian-study.org/>>.

⁴⁶ Begin NGS, abrufbar unter <<https://radygenomics.org/begin-ngs-newborn-sequencing/>>.

⁴⁷ Early Check, abrufbar unter <<https://earlycheck.org/>>.

⁴⁸ G2P Program BabySeq, abrufbar unter <<https://www.genomes2people.org/research/babyseq/>>.

⁴⁹ Friedmann Ross Lainie/Wright Clayton Ellen, Ethical Issues in Newborn Sequencing Research: The Case Study of BabySeq, *Pediatrics* 2019/144(6), Nr. e20191031.

⁵⁰ Stevens Smith Hadley et al., The BabySeq Project: A clinical trial of genome sequencing in a diverse cohort of infants, *American Journal of Human Genetics* 2024/111(10), 2094–2106.

⁵¹ Stevens Smith, 2009.

ligten. Von den teilnehmenden Familien entschieden sich 90 % für das erweiterte Screening mit dem Panel für neurologische Entwicklungsstörungen.⁵²

II. Europa

Im Vereinigten Königreich (UK) wird die «The Generation Study» durchgeführt.⁵³ Dabei ist geplant, bei 100'000 Neugeborenen eine Genomsequenzierung mit virtueller Panelanalyse an Nabelschnurblut vorzunehmen. Die virtuelle Panelanalyse umfasst 223 vordefinierte Krankheiten, die durch Veränderungen in gut 500 verschiedenen Genen verursacht sein können. Zu den 223 Krankheiten gehören viele seltene Immundefekte, Stoffwechselstörungen, endokrinologische und hämatologische Krankheiten und die kongenitalen Myasthenien. Neurologische Entwicklungsstörungen und syndromale Krankheiten, die mit geistiger Behinderung und Organfehlbildungen einhergehen, gehören nicht dazu (aufgrund der in der Regel fehlenden Behandelbarkeit). Auch nicht dazugehörigen Krankheiten, die erst im Erwachsenenalter relevant werden, sowie die Tumorprädispositionssyndrome des Erwachsenenalters. Die drei Ziele der Generation Study sind a) seltene Krankheiten bei betroffenen Neugeborenen so früh wie möglich zu diagnostizieren, b) Daten für die Forschung zu generieren und c) die Risiken und Chancen einer lebenslangen Speicherung der genomischen Daten einer Person zu evaluieren.

In Europa wurde das «Screen4care»-Konsortium⁵⁴ mit akademischen und privaten Partnern aus 14 Ländern gegründet, das den Einsatz eines genomischen NGS untersucht. Das Projekt wird finanziert von der Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking, die Unterstützung durch das Forschungs- und Innovationsprogramm Horizon 2020 der Europäischen Union erhält. Am Projekt mitbeteiligt ist EURORDIS, die Allianz für Patientenorganisationen mit seltenen Krankheiten in Europa. Aktuell wird eine multizentrische klinische Studie über die Akzeptanz und Machbarkeit eines genomischen NGS durchgeführt. Seit 2025 werden an ausgewählten Kliniken in Deutschland (Freiburg, Göttingen, Erlangen), Frankreich (Dijon) und Italien (Ferrara, Roma, Siena) 20'000 Neugeborene für ein NGS mittels Panelanalyse rekrutiert. Dabei wird eine Auswahl von behandelbaren genetischen Krankheiten (TREAT-Panel mit 245 Genen) mittels gezielter Panel-Sequenzierung gescreent. Das TREAT-Panel umfasst 106 Stoffwechselkrankheiten, 29 Endokrinopathien, 26 Immunde-

⁵² Ziegler Alban et al., Expanded Newborn Screening Using Genome Sequencing for Early Actionable Conditions, JAMA 2025/333(3), 232–240.

⁵³ England Initiatives, abrufbar unter <<https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/newborns>>.

⁵⁴ Screen4Care.eu, abrufbar unter <<https://screen4care.eu/>>.

fekte, 33 hämatologische Krankheiten, 25 neurologische Krankheiten, neun Nierenkrankheiten, sechs syndromale Krankheiten, vier kardiologische Krankheiten. Besonders ist, dass Säuglinge, bei denen postnatal Symptome einer genetischen Grunderkrankung festgestellt werden und bei denen die TREAT-Panelanalyse unauffällig war, anschliessend eine ungezielte Genom-Sequenzierung (whole genome sequencing, WGS) erhalten. Dies geschieht im Sinne eines dualen Ansatzes, der ein nicht-selektives NGS auf ein vordefiniertes begrenztes Set an genetischen behandelbaren Krankheiten (TREAT-Panel für alle Neugeborenen) mit einer selektiven diagnostischen Früherkennung (Whole Genome Sequencing für symptomatische Säuglinge) kombiniert.⁵⁵ Zusätzlich wird ein zweites Panel an Genen evaluiert (ACT-Panel), das Krankheiten enthält, die zwar nicht therapierbar sind, aber deren Diagnosestellung im Kindesalter medizinisch relevant ist.

In Frankreich läuft die PERIGENOMED Studie (CHU, 2025).⁵⁶ In der Pilotphase werden 2'500 Neugeborene in den Universitätskliniken Dijon, Besançon, Rennes, Nantes und Angers auf 400 behandelbare Krankheiten gescreent, wobei die teilnehmenden Eltern die Option auf eine Erweiterung auf 800 Krankheiten haben; in einer zweiten Phase werden 19'000 weitere Neugeborene gescreent und anschliessend während fünf Jahren im Rahmen der Studie beobachtet.

F. Genomisches Neugeborenencreening: Schweizer Kontext

Um zu diskutieren, ob ein genomisches NGS in der Schweiz praktikabel wäre, müssten zunächst die gesetzlichen Rahmenbedingungen und praktischen Aspekte untersucht werden.

I. Internationale Vorgaben

Als Kinderrechte werden solche Rechte von Kindern und Jugendlichen weltweit bezeichnet, die in der UNO-Kinderrechtskonvention festgeschrieben sind. Die UN-Kinderrechtskonvention (UN-KRK, SR 0.107) ist am 26.3.1997 in der Schweiz in Kraft getreten. Im Kontext des NGS sind die Art. 24 und 3 UN-KRK von Interesse.

⁵⁵ Garnier Nicolas et al., Genetic newborn screening and digital technologies: A project protocol based on a dual approach to shorten the rare diseases diagnostic path in Europe, PLOS One 2023/18(11), Nr. e0293503.

⁵⁶ PERIGENOMED Project, abrufbar unter <<https://www.chu-dijon.fr/perigenomed-project>>.

«Die Vertragsstaaten erkennen das Recht des Kindes auf das erreichbare Höchstmass an Gesundheit an sowie auf Inanspruchnahme von Einrichtungen zur Behandlung von Krankheiten und zur Wiederherstellung der Gesundheit. Die Vertragsstaaten bemühen sich, sicherzustellen, dass keinem Kind das Recht auf Zugang zu derartigen Gesundheitsdiensten vorenthalten wird.»⁵⁷

Das Neugeborene hat somit das Recht auf ein Höchstmass an Gesundheit und Zugang zu den notwendigen Gesundheitsdiensten. Die Idee des NGS verfolgt dieses Ziel des Höchstmasses an Gesundheit mittels Früherkennung und Therapie und setzt voraus, dass die medizinische Langzeitversorgung des Kindes und seiner Familie ohne Diskriminierung sichergestellt ist. Im Kontext des genetischen NGS kann Art. 24 UN-KRK als Recht des gefährdeten Kindes, präsymptomatisch entdeckt zu werden, interpretiert werden.⁵⁸ Dies spricht für eine Erweiterung des NGS auf Krankheiten, die durch eine Handlung bzw. supportive Massnahmen die Gesundheit des Kindes und der Familie verbessern.

«Bei allen Massnahmen, die Kinder betreffen, gleichviel, ob sie von öffentlichen oder privaten Einrichtungen der sozialen Fürsorge, Gerichten, Verwaltungsbehörden oder Gesetzgebungsorganen getroffen werden, ist das Wohl des Kindes ein Gesichtspunkt, der vorrangig zu berücksichtigen ist.»⁵⁹

Bezogen auf das NGS heisst das, dass die negativen Aspekte auf ein Minimum reduziert werden müssen. Konkret darf das NGS nicht aufgrund falsch positiver oder unsicherer Resultate zu Überdiagnosen und Überbehandlungen führen und so das Wohl des Kindes schädigen. Das NGS muss dank früher Diagnose und Behandlung eine möglichst gute physische und psychische Entwicklung des Kindes ermöglichen.

Ein zentraler Punkt in der Diskussion um ein genomisches NGS ist deshalb die Auswahl der zu screenenden Krankheiten. Sollen Krankheiten, für die es aktuell keine Heilung gibt, bei denen die Betroffenen jedoch von Frühinterventionen profitieren können, gescreent werden? Sollen auch solche Krankheiten und Behinderungen inkludiert werden, für die es (noch) keine Behandlungsempfehlungen gibt? Wie ist Behandelbarkeit definiert? Sollen Krankheiten, die erst im Erwachsenenalter relevant werden, inkludiert werden?

⁵⁷ Art. 24 des Übereinkommens über die Rechte des Kindes.

⁵⁸ Knoppers Bartha Maria et al., Genomic sequencing in newborn screening: balancing consent with the right of the asymptomatic at-risk child to be found, *European Journal of Human Genetics* 2025/33(2), 182–188.

⁵⁹ Art. 3 des Übereinkommens über die Rechte des Kindes.

Dass dies keine einfach zu beantwortenden Fragen sind, zeigen die erheblichen Unterschiede der Gen-Listen der verschiedenen internationalen genomischen NGS-Projekte auf. Die amerikanische «BabySeq»-Studie, welche auch Krankheiten mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter und Krankheiten, für die keine Therapie existiert, testet und Mutationen in über 4'000 Genen befundet, erhielt international sehr viel Kritik.⁶⁰ Besonders die Tatsache, dass in diesem Projekt auch Krankheitsprädispositionen für Krankheiten des Erwachsenenalters befundet und mitgeteilt wurden, sorgte für Diskussionen.

II. Schweizer Gesetzgebung

In der Schweiz regelt Art. 30 Abs. 1 GUMG, dass genetische Reihenuntersuchungen im Sinne eines Screenings nur durchgeführt werden dürfen, wenn dafür ein vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) bewilligtes Anwendungskonzept vorliegt, welches aufzeigen muss, dass:

- eine Frühbehandlung und Prophylaxe möglich ist;
- die Untersuchungsmethode nachweislich zuverlässige Ergebnisse liefert;
- eine angemessene genetische Beratung sichergestellt ist;
- die Durchführung der Reihenuntersuchung für eine angemessene Dauer gewährleistet ist.

Dabei kann das Anwendungskonzept gem. Art. 30 Abs. 3 GUMG vorsehen, dass die Zustimmung nicht in schriftlicher Form erforderlich ist.

Grundsätzlich dürfen genetische Untersuchungen bei urteilsunfähigen Personen (z. B. kleinen Kindern) durchgeführt werden, wenn sie zum Schutz ihrer Gesundheit notwendig sind (Art. 16 Abs. 1 GUMG). Unzulässig hingegen ist, bei einem urteilsunfähigen Kind eine Erbkrankheit abzuklären, die erst im Erwachsenenalter ausbricht. Auch Krankheiten, für die keine Prophylaxe oder Frühinterventionen möglich sind, dürfen bei Minderjährigen nicht prädiktiv getestet werden, ausser es liegt einer der in Art. 16 Abs. 2 GUMG festgelegten Ausnahmefälle vor. Das Recht auf Nichtwissen gem. Art. 8 GUMG bestimmt, dass jede Person das Recht hat, die Kenntnisnahme von Informationen über ihr Erbgut ganz oder teilweise zu verweigern.

Präsymptomatische genetische Testungen bei Kindern sind also stark begrenzt auf jene Krankheiten, für die klare Therapie- und Handlungsempfehlungen bereits im Kindesalter existieren. Damit soll einem Kind die Mög-

⁶⁰ Friedmann Ross Lainie/Wright Clayton Ellen, Nr. e20191031.

lichkeit zur Entscheidung über Wissen versus Nichtwissen enthalten bleiben. Zudem soll ein Kind davor geschützt werden, in seiner Entwicklung und Kindheit mit dem Wissen über eine später ausbrechende Krankheit belastet zu werden. Zusammenfassend würde diese Gesetzgebung unter den vorgehend beschriebenen Bestimmungen ein genomisches NGS zulassen, wobei die Auswahl der Krankheiten, die dabei analysiert werden könnten, stark begrenzt wäre auf diejenigen Krankheiten, für die eine Frühbehandlung und Prophylaxe möglich ist (Art. 30 Abs. 1 GUMG).

III. Finanzielle und organisatorische Aspekte

In der Schweiz wird eine Exomsequenzierung mit Analyse von > 100 Genen gemäss Analysenliste gegenwärtig mit 3'420 Taxpunkten (entsprechend 3'044 CHF) vergütet und ist damit rund 60-mal teurer als das aktuelle metabolische NGS. Bei diesen Kosten nicht berücksichtigt sind die Kosten, die durch die genetische Beratung vor und nach der Durchführung der genetischen Analysen notwendig sind.

Neben den im Vergleich zum bisherigen NGS deutlich höheren Kosten eines genomischen NGS wären auch organisatorische und personelle Hürden zu überwinden. Um jährlich bei über 80'000 Schweizer Neugeborenen eine Hochdurchsatzsequenzierung durchzuführen, müssten zusätzliche Laborkapazitäten geschaffen werden.

Auch hinsichtlich Analysedauer würde sich ein genomisches NGS vom herkömmlichen NGS unterscheiden. Das Resultat des herkömmlichen NGS liegt in der Schweiz 1–3 Tage nach Eingang der Trockenblutkarte im Labor vor. Diese beeindruckend kurze Dauer ist entscheidend für den rechtzeitigen Beginn der notwendigen prophylaktischen Massnahmen und Therapien vor Ausbruch der Symptome.

Eine genetische Analyse mit Auswertung und Befundung im Rahmen eines genomischen NGS würde auch bei ausreichend vorhandenen Laborkapazitäten und Personal signifikant länger dauern. Wenn nur eine vordefinierte, begrenzte Anzahl von Genen mit einer weitgehenden Automatisierung der Auswertung und Beschränkung auf bereits beschriebene pathologische Mutationen gescreent wird, könnte eine Analysedauer von rund vier Wochen realistisch sein. Die Zeit zwischen Probenentnahme und Resultatmitteilung in der amerikanischen GUARDIAN-Studie, die eine sehr begrenzte Anzahl an Genen screente, betrug im Mittel 36 Tage.⁶¹ In der belgischen Baby-Detect-Studie be-

⁶¹ Ziegler Alban/Chung Wendy, Universal newborn screening using genome sequencing: early experience from the GUARDIAN study. *Pediatric Research*, 2025/97(4), 1315–1319.

trug die Zeit zwischen Einverständnis und Resultatmitteilung 50–60 Tage.⁶² Vier bis acht Wochen sind zu lange für einige Krankheiten. Neugeborene mit Galaktosämie, sollten beispielsweise frühestmöglich auf eine Ernährung mit Galaktose, die in Muttermilch und Kuhmilch vorhanden ist, verzichten, um schwere Organschäden zu verhindern. Wenn ein genomisches NGS vier Wochen oder länger dauert, wäre ein von Galaktosämie betroffener Säugling während vier Wochen dem schädlichen Effekt der Galaktose ausgesetzt.

IV. Akzeptanz des genomischen NGS

Damit ein bevölkerungsweites NGS als Public-Health-Massnahme funktioniert, muss es auf verschiedenen Ebenen akzeptierbar sein. An erster Stelle hat es für die gescreeente Person akzeptabel zu sein. Das heisst, für das Neugeborene sollen keine unverhältnismässigen Risiken mit dem Screening verbunden sein. Dies gilt für die Probenentnahme, aber auch für die Speicherung der genomischen Daten unter datenschutzrechtlichen Aspekten und die Konsequenzen einer früh gestellten Diagnose auf das weitere Leben des Kindes in seinem familiären Umfeld und für allfällige Folgen von falsch-positiven und falsch-negativen Screeningresultaten. Ein Screening muss weiter für die Eltern des Neugeborenen akzeptabel sein, wichtig ist hierbei die Aufklärung und die genetische Beratung bei auffälligen Resultaten, die Begleitung und der Zugang zu medizinischen und finanziellen Ressourcen im Falle einer Diagnosestellung. Das Screening muss schliesslich auch für die gesamte Bevölkerung akzeptabel sein, einen klaren Vorteil für die Mortalität und Morbidität in der Bevölkerung haben und die Kosten sollten in einem ausgewogenen Verhältnis zum Nutzen stehen und das Gesundheitssystem nicht übermässig belasten.

Neben Fragen zur klinischen Nützlichkeit müssen auch mögliche Risiken eines genetischen NGS bedacht werden. Was bedeutet es für die Eltern-Kind-Beziehung und für das weitere Leben des Kindes, wenn gleich bei der Geburt die Diagnose einer genetischen Krankheit gestellt wird? Fragen zur Speicherung, Sicherung und Weiterverwendung der Sequenzierdaten, zum Risiko von Datenmissbrauch und genetischer Diskriminierung und zu versicherungsrechtlichen Aspekten müssten auch diskutiert werden.

Die in UK laufende The-Generation-Study involviert eine Ethik-Arbeitsgruppe und legt Wert auf den Dialog mit der Bevölkerung. So wurde eine Gruppe von 130 Personen aus der Bevölkerung (Personen mit seltenen Krankheiten, junge Eltern oder Schwangere, Personen aus Minderheiten, junge Erwachsene) zu

⁶² Boemer, 1348.

einem öffentlichen Dialog geladen;⁶³ diese Gruppe befürwortete überwiegend ein genomisches NGS. Auch in der GUARDIAN-Studie willigten 72 % der aufgeklärten Elternpaare in das genomische Screening ein,⁶⁴ in der australischen BabyScreen+-Studie fand sich eine Zustimmung von 77 %⁶⁵ und in der belgischen BabyDetect-Studie von 90 %.⁶⁶ Während dies zwar relativ hohe Zustimmungsraten sind, liegen sie dennoch weit unterhalb der 99.9 %-Beteiligungsrate am herkömmlichen NGS in der Schweiz. Wie hoch die Zustimmung für ein genomisches NGS in der Schweiz wäre, ist unbekannt.

G. Perspektive aus Sicht der Neuropädiaterin

Durch die immensen Fortschritte in der Genetik in den letzten 20 Jahren ist es gelungen, die zugrundeliegenden Mechanismen von verschiedenen Erkrankungen zu verstehen. Dieses Wissen wiederum hat die Forschung angetrieben, präzise Therapiemöglichkeiten zu finden und auf den Markt zu bringen, wie etwa die Gentherapie für Kinder mit spinaler Muskelatrophie. Die Medizin ist im stetigen Wandel, der Fortschritt unaufhaltbar und es werden neue Gentherapien gefunden. Eine grosse Anzahl an monogenen Krankheiten kann nicht über einen Biomarker im traditionellen NGS diagnostiziert werden. Demgegenüber bietet das genomische NGS die Chance, zahlreiche zusätzliche Krankheiten zu identifizieren und mit einer frühen Intervention den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Dabei geht es nicht nur um Therapien, die an der zugrundeliegenden Pathogenese eingreifen, wie bei einer spezifischen Diät oder Gentherapie, sondern auch um symptomatische Behandlungen (z. B. Cochleaimplantat bei Taubheit).

Das genomisierte Screening wird mit hoher Wahrscheinlichkeit kommen, es ist eine Frage des Zeitpunkts und insbesondere des Umfangs. Die Auswahl der zu testenden Krankheiten ist entscheidend. Überdiagnosen und unnötige Therapien müssen vermieden werden. Die ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte eines solchen Screenings müssen zwingend miteinbezogen werden. Es handelt sich primär um ein gesundes Kollektiv an Neugeborenen und es darf nicht sein, dass die Kinder und deren Familien durch das Screening unnötigerweise belastet werden. Auch wird zu klären sein, ob die mit so einem Screening verbundenen Kosten (Analysekosten per se, Kosten für gezielte Be-

⁶³ England Initiatives, abrufbar unter <<https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/newborns/engagement>>.

⁶⁴ Ziegler/Chung, 1317.

⁶⁵ Lunke Sebastian et al., Feasibility, acceptability and clinical outcomes of the BabyScreen+ genomic newborn screening study, *Nature Medicine* 2025/(12); 4239.

⁶⁶ Boemer, 1340.

handlung, wie z. B. Gentherapie an entsprechenden Zentren, medizinische Vorsorgeprogramme für Kinder mit noch zu erwartendem Krankheitsbeginn, Folgekosten im Rahmen der psychosozialen Belastung der Familien) sich auf die Gesamtgesundheitskosten auswirken und in welchem Verhältnis sie zum effektiven Nutzen stehen.

Es gibt Hinweise dafür, dass Eltern auch Diagnosen von nicht behandelbaren Entwicklungsstörungen wissen möchten.⁶⁷ Betroffene weisen auf hilfreiche unterstützende Massnahmen, wie beispielsweise Frühinterventionsprogramme, auf die Vermeidung diagnostischer Odysseen und den Einfluss auf die Familienplanung hin. Eine Umfrage unter mehr als 6'000 Betroffenen mit seltenen Krankheiten und deren Familien hat ergeben, dass sich mehr als 70 % gewünscht hätten, ihre Diagnose wäre bei Geburt gestellt worden, und 90 % eine Ausweitung des NGS auf seltene nicht behandelbare Krankheiten befürworteten.⁶⁸ Studien bei kritisch kranken Neugeborenen mit rascher Genomanalyse zeigten positive Eindrücke bei Klinikern und Eltern, wenn eine rasche Analyse erfolgte, unabhängig davon, ob das Resultat diagnostisch war oder nicht.⁶⁹ Diese Resultate lassen sich aber nicht einfach auf ein Populations-screening von Neugeborenen übertragen. Die Mitteilung an die Eltern, dass ihr Neugeborenes im Verlauf eine genetisch bedingte kognitive und sprachliche Einschränkung mit Wahrscheinlichkeit einer Epilepsie entwickeln wird, wird zu einer massiven Belastungssituation führen. Die Eltern durchleben eine möglicherweise monate- oder jahrelange Phase mit einem an sich «normalen» Kind und warten darauf, dass sich Symptome entwickeln. Sie würden sich wohl sehr früh, quasi prophylaktisch, Massnahmen und Unterstützung für ihr Kind wünschen, um die bestmögliche Entwicklung zu ermöglichen, doch würden die Versicherungen keine Therapien für Asymptomatische übernehmen wollen. Auch die Invalidenversicherung würde solche Fälle nicht als Geburtsgebrechen akzeptieren, sondern erst wenn sich eine behandlungsbedürftige Epilepsie gezeigt hat. Die elterliche Beziehung zum Kind ist von Beginn an belastet und kann die Bindung einschränken. Seit Hippokrates gilt mit «primum non nocere» das Prinzip des Nichtschadens. Diese Doktrin gilt es auch in der Diskussion des genomischen NGS zu berücksichtigen.

⁶⁷ Ziegler, 235.

⁶⁸ Dubief Jessie/Gross Edith Sky/Faye Fatoumata, Voices on newborn screening: the opinion of people living with a rare disease, A Rare Barometer survey with the Screen4Care project, EURORDIS-Rare Diseases Europe 2024, 3.

⁶⁹ Sen Kuntal/Harmon Jennifer/Gropman Andrea L., Select Ethical Aspects of Next-Generation Sequencing Tests for Newborn Screening and Diagnostic Evaluation of Critically Ill Newborns, International Journal of Neonatal Screening 2021/7(4), 76.

Aus neuropädiatrischer Sicht ist eine rasch verfügbare Hochdurchsatzsequenzierung für manifest kranke Kinder ein vorrangiger Schritt in die Zukunft. Dafür müssen administrative Hürden reduziert und grosse Anstrengungen unternommen werden, die nötigen Fachärztinnen und Fachärzte auszubilden. Dazu zählen Genetiker, aber auch zahlreiche andere Disziplinen für die Patientenversorgung. Seit 2011 wurden an den Schweizer Universitäten insgesamt 14'683 eidgenössische Diplome in Humanmedizin erteilt und 40'096 ausländische Diplome durch die Medizinalberufekommission anerkannt.⁷⁰ 2024 wurden in der Schweiz 1'935 Facharztweiterbildungstitel verliehen; darunter lediglich 100 Weiterbildungstitel für Kinder- und Jugendmedizin und nur zwei Weiterbildungstitel für Medizinische Genetik.⁷¹ Auch in der weiteren Spezialisierung nach der Facharztweiterbildung zeigt sich, dass wenige Spezialisten tätig sind; in der Schweiz waren im Jahr 2024 total 65 Kinderärztinnen und -ärzte mit Schwerpunkttitel Neuropädiatrie berufstätig,⁷² für die Subspezialisierung auf Stoffwechselkrankheiten existiert bisher kein Schwerpunkttitel. Es fehlt jedoch nicht nur an Spezialisten, sondern auch an Grundversorgern sowohl in der Pädiatrie als auch in der Erwachsenenmedizin. Ein genomisches NGS ohne sichergestellte, umfassende medizinische und psychosoziale Versorgung für die betroffenen Kinder und Familien ist nicht vertretbar.

H. Perspektive aus Sicht der medizinischen Genetikerin

Die Vorteile einer Früherkennung von seltenen genetischen Krankheiten sind hinlänglich bekannt: die Möglichkeit einer präsymptomatisch beginnenden Behandlung, früher Beginn von Fördermassnahmen, Vermeidung einer belastenden diagnostischen Odyssee und dadurch eine Kosteneffizienz, die Möglichkeit zur Vernetzung mit anderen Betroffenen und Patientenorganisationen und die Ermöglichung von reproduktiven Entscheidungen. Ein weiterer Vorteil des genomischen NGS gegenüber dem herkömmlichen NGS ist, dass ein genomisches NGS auch bei frühgeborenen Kindern, bei schwer kranken Kindern oder nach Transfusionen ohne Probleme durchgeführt werden könnte. Vor allem aber kann ein genomisches NGS auch Krankheiten erkennen, die mit einem metabolischen NGS nicht erkennbar sind; als Beispiel wäre die prälinguale Schwerhörigkeit zu nennen. Die prälinguale Schwerhörigkeit, die durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht werden kann, würde die Kriterien von Wilson und Jungner erfüllen, allerdings gibt es keinen Biomarker im

⁷⁰ Bundesamt für Gesundheit, Statistikbericht Ärztinnen und Ärzte 2024, Bern 2025, 5.

⁷¹ FMH-Ärztestatistik 2024, abrufbar unter <<https://www.fmh.ch/themen/aerztestatistik/fmh-aerztestatistik.cfm>>.

⁷² FMH-Ärztestatistik 2024.

Blut, der mittels Massenspektrometrie quantifizierbar wäre. Die betroffenen Kinder würden eindeutig von einer frühestmöglichen Diagnose profitieren, da damit die Behandlung mit Hörgeräten oder Cochleaimplantaten begonnen werden kann, was dem betroffenen Kind eine bestmögliche Sprachentwicklung ermöglicht; zudem existiert für eine der Formen der prälingualen Schwerhörigkeit (OTOF-Genmutationen) bereits eine Gentherapie.⁷³

Ein genetisches NGS mit einer begrenzten Auswahl an zu testenden Krankheiten, die den im GUMG festgelegten Kriterien entsprechen, könnte in Zukunft auch in der Schweiz ein reales Szenario werden. Dabei wäre wohl am ehesten ein Screening im vergleichbaren Stil wie das TREAT-Panel der «Screen4Care»-Studie oder der 223 Krankheiten der britischen «Generation Study» realistisch. Ob der daraus entstehende zusätzliche klinische Nutzen die höheren Kosten für das Screening und das notwendige medizinische Downstream Management, den höheren personellen Aufwand und die längere Analysedauer eines solchen begrenzten genomischen NGS jedoch aufwiegen würde, ist fraglich. Der klinische Nutzen eines solchen genomischen NGS müsste daher sehr genau untersucht werden. Dazu kann aus den bereits publizierten und den künftig zu erwartenden Resultaten der zahlreichen internationalen Studien viel Einsicht gewonnen werden. Die kürzlich publizierten Resultate der belgischen Baby-Detect-Studie, in der fast 4'000 Neugeborene mittels Custom Panel auf Veränderungen in 409 Genen gescreent wurden,⁷⁴ sind aus meiner Sicht ernüchternd. Ebenso schätze ich die Resultate der Early-Check-Studie ein, bei der knapp 2'000 Neugeborene mittels Genomsequenzierung auf Veränderungen in 169 Genen gescreent wurden.⁷⁵

Beide Studien zeigen eindrücklich, dass die Interpretation von genetischen Varianten im Rahmen eines Screenings eine grosse Herausforderung darstellt und die klinische Aussagekraft der Screeningresultate durch die eingeschränkte prognostische Aussagekraft des genetischen Befundes aufgrund der variablen Expressivität und der häufig inkompletten Penetranz derzeit ungenügend ist. Ferner zeigen beide Studien auf, dass die Auswahl der zu screenenden Gene alles andere als trivial ist, und es trotz einer sehr selektiven Auswahl der Gene zu Überschussinformationen kommen kann. Dies sind kritische Hürden, die den klinischen Einsatz eines bevölkerungsweiten genetischen NGS zum heutigen Zeitpunkt nicht sinnvoll scheinen lassen.

⁷³ Valayannopoulos.

⁷⁴ Boemer, 1342 ff.

⁷⁵ Cope Heidi et al., Feasibility and clinical utility of expanded genomic newborn screening in the Early Check program, *Nature Medicine* 2025/31, 3768.

Um einen klinischen Nutzen aus einem genetischen NGS zu ziehen, der die Risiken und unerwünschten Effekte überwiegt und den vermehrten Aufwand rechtfertigt, sind weitere wissenschaftliche Fortschritte in der medizinischen Genetik notwendig. Insbesondere müssen Genotyp-Phänotyp-Zusammenhänge und Faktoren, welche die Expressivität und Penetranz beeinflussen, besser charakterisiert werden. Notwendig sind auch Fortschritte in der Varianteninterpretation sowie mehr Evidenzen zum natürlichen Krankheitsverlauf vieler seltener Krankheiten. Da sich das Wissen in der medizinischen Genetik sehr schnell entwickelt, darf man annehmen, dass ein genetisches NGS in den kommenden Jahren zunehmend nützlicher und ein bevölkerungsweiter Einsatz damit realistischer werden wird. Trotzdem wird ein genetisches NGS das metabolische NGS mit Massenspektrometrie nicht vollständig ersetzen können, aufgrund der längeren Dauer und der im Vergleich niedrigeren Sensitivität, sodass wahrscheinlich ein genomisches NGS und das metabolische NGS parallel durchgeführt werden müssten.

I. Konklusion

Vor einem allfälligen künftigen Einsatz eines genomischen NGS stehen viele unbeantwortete Fragen, die jedoch angesichts der internationalen Entwicklungen auch im Kontext der Schweiz diskutiert werden sollten. Die Beantwortung dieser Fragen und die Diskussion der ethischen und organisatorischen Aspekte sollten nicht nur wissenschaftlich erfolgen, sondern auch die Bevölkerung mit einbeziehen.

Wenn die Diagnose gestellt ist, hört das Denken auf

Mechanismen medizinischer Fehlentscheidungen und deren Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten

Marinella Gugliotta*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einführung	71
B.	Fallbeispiele	73
I.	Fallbeispiel 1	73
II.	Fallbeispiel 2	74
C.	Die Entstehung von Fehldiagnosen und verpassten Diagnosen	75
I.	Der Mechanismus von kognitiven Fehlern	75
II.	Fehler im Zusammenhang mit Denkverzerrungen, sog. «reasoning bias»	76
D.	Emotionale Auswirkungen von Fehldiagnosen auf Patientinnen und Patienten	78
E.	Diskussion der Fallbeispiele	79
F.	Schlussfolgerungen und Ausblick	79

A. Einführung

Unerwünschte Ereignisse, Fehldiagnosen und Behandlungsfehler im Gesundheitswesen sind eine unvermeidliche Realität. Vor über 70 Jahren gab Prof. Theodore E. Woodward (1914–2005) seinen Medizinstudenten die Faustregel «If you hear hoofbeats, think of horses, not zebras»¹ mit auf den Weg. Dies bedeutet, dass für eine effiziente Diagnosefindung, zuerst an das Naheliegende – nämlich in unseren Breitengraden an Pferde – und nicht an das Ausgefallene, d.h. an Zebras, gedacht werden sollte. Das bedeutet aber nicht, dass «Zebras» ganz ausser Acht gelassen werden sollten.

Dass bei seltenen Krankheiten v.a. zu Beginn Fehldiagnosen gestellt werden, ist nicht weiter überraschend. Oft handelt es sich um Krankheitsbilder, welche

* Dr. med., Fachärztin für Neurochirurgie, Schwerpunkt Wirbelsäulenchirurgie SGNC/SO, Zertifizierte medizinische Gutachterin SIM, DAS UZH MedLaw sowie Inhaberin der Fachärztpraxis Neurochirurgie Cham Zug und Belegärztin Hirslanden Andreasklinik.

¹ Woodward Theodore, Professor an der University of Maryland School of Medicine, 1940.

die Hausärztinnen und Hausärzte noch nie gesehen haben. Betroffene von seltenen Krankheiten durchlaufen oft eine monate- bis jahrelange Odyssee, bis die korrekte Diagnose gestellt wird. Trotz der grundsätzlich erwartbaren Verteilung, wonach häufige Krankheitsbilder mit hoher Prävalenz auftreten und seltene Entitäten entsprechend selten sind, zeigt sich im klinischen Alltag wiederholt ein abweichendes Bild: sowohl seltene als auch hochprävalente Diagnosen werden regelmässig übersehen. Insbesondere das Nichterkennen häufiger Erkrankungen erscheint dabei aus diagnostischer Perspektive unverständlich. In rund 75 % der Fälle sind kognitive Probleme, wie Zeitdruck, Übermüdung, Stress etc., entweder allein oder in Kombination mit Systemfehlern die Ursache für Fehler, während das Arbeitsumfeld und Übermüdung auch eine Rolle spielen können.² Die meisten kognitiven Fehler beruhen nicht auf Wissensdefiziten, sondern auf Fehlern bei der Datenerhebung, Datenintegration und Datenüberprüfung, die zu einem vorzeitigen Diagnoseabschluss führen können.

Von Lauen/Schwappach/Koeck zeigten bereits 2003 in zwei Publikationen, dass die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zwischen 3 und 16 % aller Krankenhausweisungen abdeckt. Diagnosefehler sind für mehr als 8 % der unerwünschten Ereignisse in der Medizin und bis zu 30 % der Kunstfehlerklagen verantwortlich.³ Kopp et al. stellten in einer Studie in der Intensivmedizin fest, dass pro fünf verabreichten Medikamentendosen ein Fehler auftrat, der zu einem potenziell oder tatsächlich vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignis führte.⁴ Thomsen et al. stellten fest, dass fast ein Viertel der Patienten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus unerwünschte Ereignisse erleiden.⁵ Bereits einige Jahre zuvor beobachteten Forster et al., dass in der ambulanten Versorgung noch häufiger fehlerhafte Diagnosen auftreten.⁶

Anhand von zwei Fallbeispielen wird in diesem Aufsatz aufgezeigt, wie es auch bei eigentlich häufigen Diagnosen zu Verzögerungen und Fehlern in der Be-

² Nendaz Mathieu/Perrier Arnaud, Diagnostic errors and flaws in clinical reasoning: mechanisms and prevention in practice, *Swiss Medical Weekly* 2012/142.

³ Von Laue Nicoletta C./Schwappach David L. B./Koeck Christian M., The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature, *Wiener klinische Wochenschrift* 2003/115(12), 407-415; Von Laue Nicoletta C./Schwappach David L. B./Koeck Christian M., The epidemiology of medical errors: a review of the literature, *Wiener klinische Wochenschrift* 2003/115(10), 318-325.

⁴ Kopp Brian J. et al., Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection, *Critical Care Medicine* 2006/34(2), 415-425.

⁵ Thomsen Linda A. et al., Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care, *Annals of Pharmacotherapy* 2007/41(9), 1411-1426.

⁶ Forster Alan J. et al., Adverse events among medical patients after discharge from hospital, *Canadian Medical Association journal* 2004/170(3), 345-349.

handlung kommt und was diese Verzögerungen für Auswirkungen auf die Patientinnen und Patienten haben können. Ziel dieses Beitrages ist es, diejenigen Defizite im klinischen Denken zu verstehen, die zu diagnostischen Fehlern führen können.

B. Fallbeispiele

I. Fallbeispiel 1

Ein 75-jähriger Patient stellt sich in Begleitung seiner Ehefrau als Selbstzuweiser in der neurochirurgischen Sprechstunde vor. Die Bildgebung lag bereits vor dem Sprechstundentermin vor und konnte entsprechend eingesehen werden. In der kernspintomographischen Untersuchung der Lendenwirbelsäule zeigte sich eine absolute Spinalkanalstenose auf Höhe L2/3. Bei der Spinalkanalstenose kommt es zu einer Verengung des Wirbelkanals mit konsekutiver Einschnürung und Kompression der dort verlaufenden Nerven. Dies führt zu progredienten, oft krampfartigen Schmerzen, zu sensiblen Defiziten und/oder Parästhesien bis hin zu Lähmungen an einem oder beiden Beinen, welche meistens nach wenigen Minuten beim Gehen auftreten und zu schweren Einschränkungen bei den Betroffenen führen können.⁷ Diese degenerativ bedingte Erkrankung tritt typischerweise bei älteren Patienten auf. Bei Menschen ab 60 Jahren wird die Prävalenz der Stenose, die radiologisch sichtbar ist, auf 20–40 % geschätzt.⁸ Die Dekompression des Spinalkanals bei der Stenose stellt mit 13 Operationen auf 100'000 Einwohner pro Jahr die häufigste Operation bei Patienten über 50 Jahre dar.⁹ Völlig überraschend kommt der Patient gehunfähig im Rollstuhl in die Sprechstunde. Er berichtet von unzähligen Untersuchungen und Therapien in einem grossen Zentrumsspital mit mehrtätigem stationären Aufenthalt auf der neurologischen Abteilung sowie einem dreimonatigen Rehabilitationsaufenthalt in einer renommierten Rehaklinik. Anfangs bestanden Schmerzen beim Gehen in den unteren Extremitäten. In der Zwischenzeit entwickelte der Patient eine progrediente Paraparese mit sensorischen Beeinträchtigungen und der Unfähigkeit, zu gehen. In der persönlichen Anamnese findet sich ein bisher gut eingestellter M. Parkin-

⁷ Regli Franco/Mumenthaler Marco, Basiswissen Neurologie, Komplexes kurz und verständlich dargestellt, Stuttgart 1996, 250–251.

⁸ Jensen Rikken K et al., Prevalence of lumbar spinal stenosis in general and clinical populations: a systematic review and meta-analysis, *European Spine Journal* 2020/29(9), 2143–2163.

⁹ Inselsspital, Spinalkanalstenose – Operation als Langzeittherapie, abrufbar unter <<https://neurochirurgie.insel.ch/aktuell/detail/spinalkanalstenose-operation-als-langzeittherapie-38>>.

son. Der Patient wurde aus dem Akutspital in die Neuro-Rehabilitation und schliesslich aus der Rehaklinik mit der Diagnose einer progredienten Paraparese bei bekanntem M. Parkinson nach Hause entlassen. Wir haben zeitnah die operative Dekompression durchgeführt und der Patient hat drei Monate postoperativ seine Gehfähigkeit wiedererlangt.

II. Fallbeispiel 2

Ein 35-jähriger Mann mit Migrationshintergrund, schlechten Deutschkenntnissen sowie mit bekannter Diagnose einer Multiplen Sklerose, die bisher absolut asymptomatisch verlief, stellt sich als Selbstzuweisung in der neurochirurgischen Sprechstunde vor. Der Patient ist diesbezüglich in regelmässiger Kontrolle bei seinen Neurologen. Anlässlich der Sprechstunde berichtet er über eine seit Wochen fortschreitende Gangunsicherheit sowie Kribbelparästhesien in den Händen und Füßen. Gemäss seinem Neurologen sei dies auf einen Schub der Multiplen Sklerose zurückzuführen. In der klinischen Untersuchung finden sich ein kleinschrittiges, unsicheres, ataktisches Gangbild, eine Störung der Feinmotorik der Finger, eine Hyperreflexie der Muskeleigenreflexe an allen vier Extremitäten und ein positiver Babinski beidseits. Diese klinischen Untersuchungsbefunde sind pathognomonisch für eine Myelopathie und sollten jeder Medizinerin bzw. jedem Mediziner bestens bekannt sein, unabhängig vom Fachgebiet.¹⁰ Umso mehr erstaunte es, dass die Symptomatik durch die behandelnden Neurologen als Folge der bekannten – asymptomatischen – multiplen Sklerose angesehen wurde. Die kernspintomographische Untersuchung der Wirbelsäule zeigte erwartungsgemäss eine ausgeprägte Stenose im Rahmen einer grossen zervikalen Diskushernie im Bereich der Halswirbelsäule auf Höhe C5/6 mit Kompression des Myelons und konsekutiver Myelopathie. Nach Dekompression der Stenose kam es zu einer partiellen Erholung der klinischen Symptomatik.

Was geschah während der Aufarbeitung dieser beiden Fälle, was die jeweiligen Ärzteteams dazu veranlasste, eine falsche Diagnosehypothese in Betracht zu ziehen? Beide Diagnosen sind keine seltenen Krankheitsbilder und waren in der Manifestation sehr pathognomonisch. Dennoch illustrieren beide Beispiele zahlreiche Herausforderungen und Vorurteile, mit denen jede Ärztin und jeder Arzt im Entscheidungsprozess konfrontiert sein kann.

¹⁰ Regli/Mumenthaler, 364–369.

C. Die Entstehung von Fehldiagnosen und verpassten Diagnosen

I. Der Mechanismus von kognitiven Fehlern

In einer Studie mit 100 Fehlern in der Inneren Medizin, definiert als «Diskrepanzen bei der Autopsie, Qualitätssicherungsmassnahmen und freiwillige Berichte», versuchten Graber et al. den Beitrag systembedingter und kognitiver Aspekte zu diagnostischen Fehlern zu bestimmen.¹¹ In 28 % der Fälle lagen diagnostischen Fehlern kognitive Ursachen zugrunde, in 19 % der Fälle Kontext- oder Systemfaktoren und in 46 % der Fälle gemischte Ursachen. Somit waren kognitive Faktoren, d.h. die Denkweise der Ärzte, in fast 75 % der Fälle beteiligt.

Wenn Ärztinnen und Ärzte in einem bestimmten Kontext mit Symptomen oder einer Konstellation von Informationen über einen Patienten konfrontiert werden, können in ihrem Kopf zwei Haupttypen klinischer Denkprozesse ablaufen, oft unbewusst, abhängig von ihrer Vertrautheit mit dem Problem.¹² Ist der Arzt oder die Ärztin bereits mit einem ähnlichen Krankheitsbild konfrontiert, findet ein automatischer, intuitiver, nicht-analytischer Prozess statt, der zur sofortigen Erkennung der klinischen Konstellation und zur Entwicklung einer funktionierenden diagnostischen Hypothese führt. Dieser Prozess kann aus der Erkennung einer Gruppe spezifischer Merkmale eines Falles (Mustererkennung) oder eines ähnlichen Falles bestehen, der bereits zuvor aufgetreten ist (Instanzen).¹³ Ist die Ärztin oder der Arzt mit dem klinischen Problem weniger vertraut oder der Fall komplexer, findet ein eher analytischer Prozess statt (hypothetisch-deduktiver Prozess). Sobald der Patient eine Beschwerde vorträgt, entstehen im Kopf des Arztes bzw. der Ärztin eine oder mehrere diagnostische Hypothesen, basierend auf der mentalen Repräsentation des Problems.¹⁴ Diese diagnostischen Hypothesen dienen als Grundlage für die Erhebung zusätzlicher Patienteninformationen. Die gewonnenen Informationen werden interpretiert, um zu beurteilen, ob sie zu den geprüften Hypothesen passen und ob diese durch die Erhebung zusätzlicher Informationen bestätigt, ausgeschlossen oder überprüft werden müssen. Dieser Prozess wird so lange

¹¹ Graber Marc L. et al., Diagnostic error in internal medicine, Archives of Internal Medicine 2005/165(13), 1493-1499.

¹² Pelaccia Thierry et al., An analysis of clinical reasoning through a recent and comprehensive approach: the dual-process theory, Medical Education Online 2011 Mar 14:16. doi: 10.3402/meo.v16i0.5890.

¹³ Nendaz/Perrier, 142.

¹⁴ Kopp Brian J et al., 415 ff.

fortgesetzt, bis die Ärztin bzw. der Arzt die endgültige Arbeitshypothese aufgestellt hat. Obwohl beide Ansätze in der Literatur getrennt beschrieben werden können, schliessen sie sich in der Praxis gegenseitig nicht aus, da analytische und nicht-analytische Prozesse eng miteinander interagieren. Norman beschrieb in seinem Paper «Dual processing and diagnostic errors» im Jahr 2009 die sogenannte «Dual-Prozess-Theorie».¹⁵ Gemäss dieser Theorie wechselt die Ärztin bzw. der Arzt zwischen der Erkennung gespeicherter Merkmale und der Überprüfung seiner Hypothesen durch einen eher analytischen Ansatz. Die Anwendung beider Ansätze im Vergleich zur Anwendung nur eines einzigen Ansatzes wurde von Norman sowie Ark untersucht und mit überlegenen diagnostischen Ergebnissen in Verbindung gebracht.¹⁶

II. Fehler im Zusammenhang mit Denkverzerrungen, sog. «reasoning bias»

Wie oben erläutert, ist der unmittelbare Erkennungsprozess ganzheitlich. Dieser unmittelbare und schnelle Prozess kann manchmal eine Falle darstellen und zu Fehlern führen. Lucchiari et al. beschreiben, dass, obwohl der Denkprozess selbst für den Fehler verantwortlich sein kann, in der Regel ein komplexeres Ungleichgewicht zwischen Intuition, Analyse, Werten und Emotionen im jeweiligen Kontext vorliegt.¹⁷ Eine weitere Quelle für Denkfehler ist die fehlerhafte Erhebung klinischer Informationen und die unzureichende Wertschätzung dieser Informationen durch die Anamnese. Die Publikation «On the difficulty of noticing obvious features in patient appearance» zeigt eindrücklich, dass die Qualität der während einer medizinischen Anamneseerhebung getesteten diagnostischen Arbeitshypothesen die Relevanz der erhobenen oder erkannten Informationen beeinflusst.¹⁸ Es kann sogar vorkommen, dass die relevanten Informationen vorhanden sind, die Ärztin oder der Arzt sie jedoch ignoriert, weil sie nicht zu ihren oder seinen Hypothesen passen. Gemäss Literatur ist die Mehrzahl der kognitiven Fehler nicht auf mangelndes Wissen (3 %) zurückzuführen, sondern auf Fehler bei der Datenerhebung

¹⁵ Norman Geoffrey R., Dual processing and diagnostic errors, *Advances in Health Sciences Education* 2009/14, 37-49.

¹⁶ Ark Tavinder K. et al., The benefits of flexibility: the pedagogical value of instructions to adopt multifaceted diagnostic reasoning strategies. *Medical Education* 2007/41(3), 281-287; Norman Geoffrey R. et al., Diagnostic error and clinical reasoning. *Medical Education* 2010/44(1), 94-100.

¹⁷ Lucchiari Claudio/Pravettoni Gabriella, Cognitive balanced model: a conceptual scheme of diagnostic decision making, *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2011/18(1), 82-88.

¹⁸ Brooks Lance R. et al., On the difficulty of noticing obvious features in patient appearance, *Psychological Science* 2000/11(2), 112-117.

(14 %), Datenintegration (50 %) und Datenverifizierung (33 %).¹⁹ Zwaan et al. stellten fest, dass die Anzahl der kognitiven Fehler während eines Denkprozesses sogar das Eintreten von Ereignissen vorhersagen kann, welche dem Patienten schaden.²⁰

Es gibt auch weitere Faktoren, welche das klinische Denken und die Entscheidungsfindung beeinflussen können. Zu den signifikanten Patientenmerkmalen zählen das Alter, das Geschlecht, das Vorliegen einer Suchterkrankung, der sozioökonomische Status und die ethnische Zugehörigkeit. Viele dieser Faktoren können ein emotionales Bias hervorrufen, wenn die Interaktion zwischen Ärztin oder Arzt und Patientin bzw. Patient Emotionen auslöst, die den Diagnose- und Entscheidungsprozess beeinflussen.²¹ Auch politische und medizin-ökonomische Erwägungen, der Druck der Industrie und andere externe Faktoren können mitunter Einfluss auf den klinischen Denkprozess haben.

Mehrere Autoren schlagen vor, Medizinerinnen und Mediziner stärker für Situationen zu sensibilisieren, die das Risiko von Fehlern erhöhen können.²² Diesen Strategien zufolge soll die Sensibilisierung der Ärztinnen und Ärzte für ihre Denkprozesse und ihre Bias ihnen helfen, ihre eigenen potenziellen Denkfehler während der Arbeit zu erkennen («Situationsbewusstsein»). Croskerry beschrieb, wie dieses kognitive Wissen durch gezieltes Training vermittelt werden kann.²³ Eine ähnliche Strategie besteht darin, die zukünftigen Konsequenzen der Diagnose oder der getroffenen Entscheidungen explizit zu berücksichtigen (prospektive Rückschau), insbesondere für den Fall, dass die Diagnose falsch sein sollte. Um einen vorzeitigen Diagnoseabschluss zu verhindern, schlugen Coderre et al. in ihrer Publikation «To think is good» vor, dass sich Ärztinnen und Ärzte systematisch folgende Fragen stellen sollten, die sie zwingen, andere Diagnosemöglichkeiten zu prüfen: Sind alle Befunde des Patienten durch meine Diagnose gedeckt? Erklärt meine Hypothese die Befunde des Patienten? Welche Konsequenzen hat diese Diagnose? Welche Dia-

¹⁹ Graber Marc L. et al., 1493 ff; Bordage Georges, Why did I miss the diagnosis? Some cognitive explanations and educational implications, *Academic Medicine* 1999, 138–143.

²⁰ Zwaan Laura et al., Relating faults in diagnostic reasoning with diagnostic errors and patient harm, *Academic Medicine* 2012/87(2), 149–156.

²¹ Croskerry Pat, Clinical cognition and diagnostic error: applications of a dual process model of reasoning, *Advances in Health Sciences Education* 2009 Sep:14 Suppl 1, 27–35.

²² Graber Marc L., Educational strategies to reduce diagnostic error: can you teach this stuff?, *Advances in Health Sciences Education* 2009 Sep:14 Suppl 1, 63–69.

²³ Croskerry Pat, Cognitive forcing strategies in clinical decision making, *Annals of Emergency Medicine* 2003/41(1), 110–120.

gnose sollte ich nicht übersehen? Welches ist die Differentialdiagnose? Und wenn es nicht das ist, was ich vermute, was könnte es sonst sein?²⁴

Um Medizinerinnen und Medizinern zu helfen, ihr Situationsbewusstsein und ihre prospektiven Erkenntnisse zu verbessern, empfahl Ely in einer Publikation den Einsatz von Checklisten. Heutzutage kann auch künstliche Intelligenz zur Überprüfung von Diagnosen und zur Einhaltung von Checklisten zur Anwendung kommen.²⁵

D. Emotionale Auswirkungen von Fehldiagnosen auf Patientinnen und Patienten

Ärztinnen und Ärzte haben die ethische Verpflichtung, genaue Diagnosen zu stellen und ihre Patientinnen und Patienten bestmöglich zu behandeln. Das Wohl der Patienten sollte immer oberste Priorität haben. Fehldiagnosen können tiefgreifende emotionale Auswirkungen auf Patienten haben. Die Ungewissheit kann erhebliche Angst und Unsicherheit auslösen. Die beiden Patienten aus den erwähnten Fallbeispielen fühlten sich alleingelassen und unverstanden. Aufgrund der daraus resultierenden Schmerzen und Behinderungen, welche die Lebensqualität der Betroffenen stark minderten, war die mentale Gesundheit beider Patienten mindestens vorübergehend beeinträchtigt.

Fehldiagnosen können häufig zu überflüssigen medizinischen Massnahmen führen. Solche unnötigen Behandlungen sind mit zusätzlichen finanziellen Belastungen der Betroffenen sowie des Gesundheitssystems verbunden. Im schlimmsten Fall kann eine nicht indizierte Behandlung ebenso wie die Verzögerung der richtigen Therapie sogar zu dauerhaften gesundheitlichen Schäden führen. Dies stellt eine Verletzung des medizinethischen Prinzips des Nichtschadens (*primum non nocere*) dar.

Des Weiteren können Fehldiagnosen und verpasste Diagnosen und das Vertrauen der Patientinnen und Patienten in das Gesundheitssystem und die medizinische Fachkompetenz massiv untergraben. Der Vertrauensverlust in das Gesundheitssystem und die behandelnden Medizinalpersonen ist eine schwerwiegende emotionale Folge. Patientinnen und Patienten, welche eine Fehldiagnose oder eine verpasste Diagnose erlebt haben, können ihr Ver-

²⁴ Coderre Sylvain et al., To think is good: querying an initial hypothesis reduces diagnostic error in medical students, *Academic Medicine* 2010/85(7), 1125–1129.

²⁵ Ely John W et al., Checklists to reduce diagnostic errors, *Academic Medicine* 2011/86(3), 307–313.

trauen in die medizinische Fachkompetenz verlieren. Dieser Vertrauensverlust kann dazu führen, dass sie zukünftig medizinische Ratschläge und Behandlungen skeptisch betrachten und möglicherweise notwendige Gesundheitsversorgung vermeiden. Dies kann wiederum dazu führen, dass behandelbare Gesundheitsstörungen zu spät erkannt werden und zu schwerwiegenden Folgen für den Einzelnen führen können.

Zu bedenken ist auch, dass Fehldiagnosen ungleiche Auswirkungen auf verschiedene Bevölkerungsgruppen haben können. Zum Beispiel können sozioökonomisch benachteiligte Gruppen oder Menschen mit begrenztem Zugang zu Gesundheitsdiensten davon stärker betroffen sein.

E. Diskussion der Fallbeispiele

Die beiden aufgeführten Fallbeispiele zeigen eindrücklich, dass Fehler in der Erarbeitung der Diagnosehypothesen entstehen können. In beiden Fällen handelte es sich um sehr häufige alltägliche Diagnosen sehr typischer Anamnese und klinische Untersuchungsbefunde. Beide Patienten wurden von mehreren Ärzten, unter anderem von Fachärzten für Neurologie, beurteilt. Umso mehr ist nicht davon auszugehen, dass es sich um ein Wissensdefizit handelte, sondern vielmehr um einen kognitiven Fehler. Beide Patienten hatten bereits in der Anamnese eine neurologische Erkrankung, welche per se zu neurologischen Defiziten führen kann. Die vorhandenen Informationen, nämlich die neu aufgetretenen Symptome und der genaue zeitliche Verlauf, wurden jedoch ignoriert. Damit wurden andere Ursachen für die vorliegenden Ausfälle nicht in Betracht gezogen. Ausserdem hätten die Behandler der klinischen und radiologischen Untersuchung mehr Bedeutung beimessen sollen. Diese Erkenntnisse hätten, wenn die initial behandelnden Ärzte sie gewürdigt hätten, die Differentialdiagnosen sehr wahrscheinlich erweitert und schliesslich zur korrekten Diagnose geführt, sodass die Ärzte nur diese Diagnose in Betracht zogen.

F. Schlussfolgerungen und Ausblick

Nach mehr als drei Jahrzehnten Forschung zu klinischem Denken und diagnostischen Prozessen liegen zahlreiche Publikationen über deren Mechanismen vor. Diagnosefehler sind hauptsächlich kognitiver Natur und beruhen weniger auf Wissensdefizite, sondern vielmehr auf der Angemessenheit der Patientendatenerhebung, der Datenintegration und der Überprüfung diagnostischer Hypothesen. Ihr Risiko erhöht sich in der Praxis unter Zeitdruck, wenn Ärztinnen und Ärzte heuristische Denkmuster anwenden und Verzerrungen

unterliegen. Diese können mit persönlichen Eigenschaften (z. B. Selbstüberschätzung), der mentalen Repräsentation von Krankheiten (z. B. Ankerbias) und dem Umfeld zusammenhängen, führen aber oft zu einem voreiligen Diagnoseschluss. Eine Verbesserung im klinischen Denken kann aber nur dann stattfinden, wenn sich Ärztinnen und Ärzte für ihre eigene Diagnose- und Entscheidungsfindung interessieren. Sie sollten eine evidenzbasierte Haltung im medizinischen Alltag einnehmen. Schliesslich sollten Aus-, Weiterbildung und kontinuierliche Fortbildung spezifischere Schulungen anbieten, um bereits im Studium Medizinerinnen und Mediziner zu helfen, ihre eigenen Denkfehler zu erkennen und zu korrigieren. Checklisten und auch der Einsatz von künstlicher Intelligenz können diese Entwicklung positiv beeinflussen. Gleichzeitig dürfen aber Risiken der künstlichen Intelligenz nicht ausser Acht gelassen werden: Die Leistungsfähigkeit medizinischer künstlicher Intelligenz ist massgeblich von der Qualität der Trainingsdaten, der Repräsentativität und der Standardisierung der zugrunde liegenden Daten abhängig. Eine heterogene Datenstruktur, fehlende Interoperabilität, fehlerhafte Modellannahmen und historisch gewachsene Verzerrungen (Bias) können sich in KI-Systemen reproduzieren, gar verstärken und zu systematisch verzerrten Ergebnissen führen.²⁶

Zu bedenken ist auch, dass Fehldiagnosen und verpasste Diagnosen tiefgreifende emotionale Auswirkungen auf Betroffene haben. Es ist essenziell, diese Auswirkungen anzuerkennen und Strategien zu entwickeln, um das emotionale Wohlbefinden aller Beteiligten zu unterstützen. Durch offene Kommunikation, psychologische Unterstützung und eine kontinuierliche berufliche Weiterbildung können die negativen Folgen minimiert und das Vertrauen in das Gesundheitssystem gestärkt werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Fehldiagnosen eine vielschichtige Herausforderung für das Gesundheitssystem darstellen. Diese stellen eine systemische und multifaktorielle Herausforderung dar, die sowohl klinische Outcomes als auch das institutionelle Vertrauen in das Gesundheitssystem nachhaltig beeinträchtigt. Mehrere aufeinanderfolgende, kumulative Faktoren können dazu führen, dass die Ärztin bzw. der Arzt von einem korrekten Prozess abweicht und zu einem vorzeitigen Diagnoseschluss und Diagnosefehlern neigt. Der vorzeitige Diagnoseschluss ist ein besonders bedeutungsvolles Ereignis in dieser Abfolge von Diagnosefehlern. Er tritt ein, wenn die Ärztin oder der Arzt eine Diagnose akzeptiert, bevor diese vollständig verifiziert wurde. Ein vorzeitiger Diagnoseschluss kann die Folge verschiedener

²⁶ Haserück André, Blickwinkel: Wie kann man Bias in KI vermeiden?, Deutsches Ärzteblatt 2024/4, 324, abrufbar unter <<https://www.aerzteblatt.de/archiv/blickwinkel-wie-kann-man-bias-in-ki-vermeiden-358fe0e1-a625-4877-b350-f4573e07ec53>>.

Vorurteile sein und spielt eine zentrale Rolle, da er Medizinerinnen und Mediziner daran hindert, andere Möglichkeiten in Betracht zu ziehen und unvoreingenommen zu bleiben. Dieses Phänomen beschreibt die unzureichend verifizierte Akzeptanz einer Arbeitshypothese und gilt als zentraler Mechanismus diagnostischer Fehlleistungen, da es die differenzialdiagnostische Offenheit einschränkt und alternative Hypothesen systematisch ausblendet.

Es ist von entscheidender Bedeutung, dass Ärztinnen und Ärzte sich kontinuierlich fortbilden und sich ihrer eigenen kognitiven Verzerrungen bewusst sind, um Diagnosefehler zu minimieren. Vor dem Hintergrund struktureller Datenverzerrungen und potenzieller Biases – sowohl im klinischen Entscheidungsprozess als auch in datengetriebenen KI-Systemen – gewinnt diese Problematik zusätzliche Relevanz. Insbesondere in der Diagnostik seltener Erkrankungen ist das Risiko eines vorzeitigen Diagnoseschlusses erhöht, da unspezifische Symptomkonstellationen häufig zunächst häufigeren Krankheitsbildern zugeordnet werden. Dies führt nicht selten zu erheblichen Diagnoseverzögerungen und vermeidbaren Morbiditätsbelastungen.

Darüber hinaus sollten effektive Kommunikationsstrategien und psychologische Unterstützung in den Behandlungsprozess integriert werden, um das emotionale Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Nur durch eine ganzheitliche Betrachtungsweise und die Kombination aus medizinischer Präzision und menschlichem Einfühlungsvermögen kann die diagnostische Qualität nachhaltig verbessert und das Vertrauen in die medizinische Expertise erhalten und gestärkt werden.

Nationales Konzept Seltene Krankheiten

Zugang zur Diagnose und zu ihrer Vergütung

Tanja Frey*

Inhaltsverzeichnis

A. Nationales Konzept Seltene Krankheiten	83
B. Genetische Analysen und ihre Vergütung in der Schweiz	84
C. Der Wert einer Diagnose	86
D. Lösungsansätze	87

A. Nationales Konzept Seltene Krankheiten

Von seltenen Krankheiten Betroffene haben häufig nicht nur mit ihrer Krankheit, sondern auch mit verschiedenen systembedingten Herausforderungen zu kämpfen. Durch die Seltenheit der einzelnen Krankheiten ist bereits die Diagnosestellung erschwert und viele Betroffene durchlaufen eine längere diagnostische Odyssee. Es kommt zu verzögerten Behandlungen, Fehldiagnosen und Fehlbehandlungen.

In der Schweizer Politik wurde die Thematik vor 15 Jahren erstmals präsent. Zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten wurde von Nationalrätin Ruth Humbel ein Postulat mit der Forderung zur Bildung einer nationalen Strategie für seltene Krankheiten eingereicht («Nationale Strategie zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Krankheiten»), welches 2011 vom Bundesrat zur Annahme empfohlen wurde.¹ Im Jahr 2014 wurde das Nationale Konzept «Seltene Krankheiten» (NKSK) verabschiedet.² Darin wurden sieben Ziele definiert: Zugang zur Diagnose und ihrer Vergütung, Zugang zu den Therapien und ihrer Vergütung, Unterstützung von Patientinnen und Patienten und ihren Ressourcen, Beteili-

* Fachärztin Medizinische Genetik, Oberärztin Medizinische Genetik und Genetische Sprechstunde.

¹ Postulat 10.4055 Ruth Humbel.

² Nationales Konzept Seltene Krankheiten vom 26. September 2014, abrufbar unter <<https://www.bag.admin.ch/de/seltene-krankheiten-in-der-schweiz-und-das-nationale-konzept>>.

gung der Schweiz an der (internationalen) Forschung, sozioprofessionelle und administrative Unterstützung, klinische Dokumentation und Ausbildung, internationale Vernetzung und Sicherstellung der Nachhaltigkeit des Konzepts «Seltene Krankheiten». Dafür wurden verschiedene Massnahmen definiert, zu denen die Errichtung von Referenznetzwerken mit Referenzzentren für die spezialisierte Behandlung und Versorgung der Betroffenen gehört.

Vor einer spezialisierten Behandlung eines Patienten mit einer seltenen Krankheit steht jeweils die Stellung einer korrekten Diagnose. Dem wird im NKS-K Rechnung getragen, indem das Ziel «Zugang zu Diagnose und ihrer Vergütung» an erster Stelle genannt wird.

B. Genetische Analysen und Ihre Vergütung in der Schweiz

Die überwiegende Mehrheit der seltenen Krankheiten ist genetisch bedingt,³ weshalb die meisten seltenen Krankheiten entsprechend nur durch eine genetische Analyse diagnostiziert werden können. Eine kürzliche Studie von europäischen Patienten mit seltenen Krankheiten zeigte, dass Patienten mit seltenen Krankheiten, welche genetisch bedingt sind, ein höheres Risiko für eine verzögerte Diagnosestellung haben.⁴

In der Schweiz erfolgt die Vergütung von genetischen Analysen über die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP). Vergütet werden Analysen, die auf der Analysenliste (AL), die den Anhang 3 der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) bildet, aufgeführt sind. Die AL stützt sich auf Art. 52 Abs. 1 lit. a Ziff. 1 des Bundesgesetzes vom 18. März 1994 über die Krankenversicherung (KVG, SR 832.10) und enthält als Positivliste die als Pflichtleistung zu vergütenden Analysen.

Bei der Verordnung und Durchführung von genetischen Analysen werden ausserdem das Bundesgesetz vom 15. Juni 2018 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, SR 810.12) und die Verordnung vom 23. September 2022 über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV, SR 810.122.1) berücksichtigt und es wird geregelt, wer die aufgeführten Analysen verordnen und durchführen darf. Die umfassenderen genetischen Analysen (Analyse von

³ Nguengang Wakap Stéphanie et al., Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database, *European Journal of Human Genetics* 2020/28, 165 ff.

⁴ Faye Fatoumata et al., Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey. *European Journal of Human Genetics* 2024/32, 1116 ff.

mehr als 10 Genen) dürfen gemäss Analysenliste nur durch Ärzte und Ärztinnen mit eidgenössischem Weiterbildungstitel in Medizinischer Genetik verordnet werden.⁵

Die in der AL aufgeführten Analysen gelten ausserdem nur als Pflichtleistung der OKP, wenn sie der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit und ihrer Folgen dienen (Art. 25 Abs. 1, KVG) und zusätzlich den folgenden Limitationen entsprechen:

Die Diagnostik hat mit einer akzeptablen Wahrscheinlichkeit die Konsequenz, dass sie

1. einen Entscheid über Notwendigkeit und Art einer medizinischen Behandlung
oder
2. eine richtungsgebende Änderung der bisher angewendeten medizinischen Behandlung
oder
3. eine richtungsgebende Änderung der notwendigen Untersuchungen (z. B. zur rechtzeitigen Verhütung, Erkennung oder Behandlung von typischerweise zu erwartenden Komplikationen)
oder
4. einen Verzicht auf weitere Untersuchungen von typischerweise zu erwartenden Krankheitssymptomen, Folgeerkrankungen oder Beschwerden zur Folge hat.

Analysen, bei denen schon zum Zeitpunkt der Anordnung feststeht, dass das Resultat keine dieser vier Konsequenzen hat, sind von der Kostenübernahme ausgeschlossen.

Somit werden genetische Analysen von der OKP nur dann vergütet, wenn sie der Krankheitsbehandlung dienen und – prognostisch beurteilt – therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. Vor einer genetischen Analyse muss in jedem Einzelfall ein schriftliches Kostengutsprachegesuch beim Versicherer eingereicht werden. Darin muss detailliert dargelegt werden, dass für die geplante Analyse die entsprechenden Limitationen erfüllt sind. Das führt dazu, dass spezialisierte Ärzte für medizinische Genetik einen erheblichen Teil ihrer Arbeitszeit für den Schriftverkehr mit den Krankenversicherern aufwenden. Oftmals folgen auf ein detailliertes Kostengutsprachegesuch von den Versicherern Rückfragen und Anforderungen weiterer Berichte oder Literaturnachweise. Auf Kostengutsprache-Ablehnungen müssen Wiederer-

⁵ Vgl. AL und Art. 20 Abs. 2 GUMG.

wägungsgesuche formuliert werden. All dies verzögert die Diagnosestellung der betroffenen Patienten um mehrere Monate und in einigen Fällen wird die Kostengutsprache, meist nach mehreren Stunden ärztlichen Aufwands, ganz abgelehnt. Dabei unterscheiden sich die Entscheide der verschiedenen Versicherungen erheblich.

Was als behandlungsrelevante Konsequenz gilt, kann unterschiedlich interpretiert werden. Dass die Formulierung der Limitationen der Analysenliste einen beträchtlichen Interpretationsspielraum offenlässt, der von verschiedenen Vertrauensärzten unterschiedlich ausgelegt wird, führt zu unvorhersehbaren und willkürlich erscheinenden Beurteilungen der Kostengutsprachegesuche durch die Versicherer. Gerade im Bereich der seltenen syndromalen Krankheiten, welche häufig mit einer geistigen Behinderung und verschiedenen komplexen assoziierten Organmanifestationen einhergehen, kommen differentialdiagnostisch oftmals mehrere hundert verschiedene genetische Veränderungen als Ursache in Frage und für viele dieser Krankheiten existiert bis heute keine gezielte medikamentöse Therapie; eine geistige Behinderung beispielsweise ist nicht «heilbar». Trotzdem ist die Stellung der Diagnose für die Behandlung der Betroffenen zentral. Durch die Stellung einer Diagnose wird der Wechsel des Fokus von der Suche nach dem «Warum» zur Planung der Behandlung ermöglicht. Für viele seltene Krankheiten gibt es krankheitsspezifische Empfehlungen für die Behandlung und Kontrollen der möglichen assoziierten Organmanifestationen. Dies ist gerade bei Kindern und Erwachsenen mit kognitiven Einschränkungen, die ihre Symptome und Beschwerden allenfalls nicht adäquat mitteilen können, von entscheidender Wichtigkeit. Zudem können die Betroffenen durch die Stellung einer Diagnose von weiteren diagnostischen Abklärungen und unnötigen Kontrolluntersuchungen befreit werden, was einerseits zu einer verminderten Belastung der Betroffenen und deren Familien, andererseits aber auch zu einer Einsparung von Kosten führt.

C. Der Wert einer Diagnose

Aus meiner Sicht ist die Behandelbarkeit als Bedingung für die Kostenübernahme der diagnostischen Abklärung im Grundsatz jedoch unverständlich. Wie kann es sein, dass nur für behandelbare Krankheiten ein Recht auf eine Diagnose besteht?

Dass die Diagnosestellung für die betroffenen Patienten in den meisten Fällen einen sehr wichtigen positiven psychosozialen und emotionalen Effekt hat, wird dabei völlig ausser Acht gelassen. Eine klare Diagnose hilft in der Krankheitsbewältigung und -verarbeitung, ermöglicht das Vernetzen mit anderen Betroffenen und Selbsthilfeorganisationen, schafft Klarheit über die zu erwar-

tende Prognose, kann Schuldgefühle mildern, und beantwortet die quälende Frage nach dem «Warum».⁶ Wenn der Bund mit dem NKSJ tatsächlich das Ziel verfolgt, die gesundheitliche Situation von Menschen mit seltenen Krankheiten zu verbessern, dann muss auch diesen «weichen» Faktoren Rechnung getragen werden. Es geht schlussendlich darum, den Betroffenen zu helfen.

Es ist anzuzweifeln, dass es durch eine Änderung der Limitationen der Analysenliste zu einem starken Zuwachs der Gesundheitskosten kommen würde. Die genetische Diagnostik mag zwar kostspielig sein, allerdings ist sie in vielen Fällen das einzige Mittel, um eine präzise Diagnose zu stellen. Die Kosteneffizienz einer im Diagnoseprozess früh durchgeführten genetischen Analyse ist mittlerweile durch eine grosse Zahl an Studien belegt.⁷

Eine Eingrenzung der Vergütung kostspieliger genetischer Analysen, die medizinisch keinen klaren Nutzen erbringen, ergibt aus wirtschaftlichen und medizinisch-ethischen Gründen Sinn. Jedoch darf es nicht sein, dass Patienten, bei denen der Verdacht auf eine genetische Krankheit besteht, die genetische Diagnostik aufgrund von fehlenden Behandlungsoptionen dieser Krankheit verwehrt wird. Die Verordnung der genetischen Analysen ist nicht nur durch die oben geschilderten Limitationen begrenzt, sondern auch dadurch, dass die umfassenden Analysen nur durch Fachärzte für medizinische Genetik verordnet werden können. Wenn ein Facharzt für medizinische Genetik einen Patienten klinisch untersucht hat und eine genetische Analyse für indiziert hält, sollte diese auch ohne vorgängige Argumentation über allfällige Behandlungsoptionen obligatorisch vergütet werden.

D. Lösungsansätze

Da die AL den Anhang 3 der KLV bildet, ist jede Änderung der AL auch eine Anpassung der KLV.⁸ Der Bundesrat veröffentlichte im Jahr 2021 einen Bericht

⁶ Eichinger Johanna et al., «Every diagnosis is actionable.» – Reimbursement of paediatric exome sequencing. A qualitative expert interview study from Germany and Switzerland, Jusletter, 28. August 2023.

⁷ Lavelle Tara A et al., Cost-effectiveness of exome and genome sequencing for children with rare and undiagnosed conditions, *Genetics in Medicine* 2022/24, 1349 ff.; Rezapour Aziz et al., Economic evaluation of next-generation sequencing techniques in diagnosis of genetic disorders: A systematic review, *Clinical Genetics* 2023/103, 513 ff.; Costain Gregory et al. Genome Sequencing as a diagnostic test in children with unexplained medical complexity. *JAMA Network Open* 2020/3, e2018109.; Reuter Chloe M. et al. Yield of whole exome sequencing in undiagnosed patients facing insurance coverage barriers to genetic testing, *Journal of Genetic Counseling* 2019/28, 1107 ff.

⁸ Handbuch zur Analysenliste (V 1.1), Ausgabe 1. Januar 2025, abrufbar unter <www.bag.admin.ch>.

über «die gesetzliche Grundlage und finanzielle Rahmenbedingungen zur Sicherstellung der Versorgung im Bereich seltene Krankheiten». Darin wurde die Vergütung von genetischen Analysen, die ohne medizinisch-therapeutische Konsequenzen einhergehen, als «Herausforderung» aufgelistet.⁹ Das Problem der fehlenden Vergütung von diagnostischen Analysen für Krankheiten, für die es keine Therapie gibt, ist dem Bundesrat somit bekannt. Im Bericht wird als Handlungsoption¹⁰ jedoch lediglich beschrieben, dass für den Bundesrat eine Anpassung der gesetzlichen Grundlage mit Übernahme genetischer Analysen ohne Behandlungsrelevanz nicht zur Diskussion stehe. Dies wird damit begründet, dass eine Übernahme genetischer Analysen ohne Behandlungsrelevanz dem Grundsatz des KVG, nur behandlungsrelevante Leistungen zu vergüten, widerspräche. Dies ist nicht nur ein Affront gegenüber den Betroffenen einer seltenen unheilbaren genetischen Krankheit; die Aussage des Bundesrates steht auch im Widerspruch zur in der NKSK formulierten Zielsetzung «Zugang zur Diagnose und ihrer Vergütung».

Es sollte eines der prioritären Ziele der verschiedenen Akteure aus dem Bereich der seltenen Krankheiten sein, diese Situation zu ändern. Seit dem Bericht des Bundesrates im Jahr 2021, in dem eine Anpassung des KLV kategorisch ausgeschlossen wird, sind mehrere Jahre vergangen und es sind neue Evidenzen in der Form diverser Forschungsergebnisse verfügbar, die den Nutzen und die Kosteneffizienz einer frühen genetischen Diagnose belegen. Dies sollte daher erneut, idealerweise als vereintes Anliegen aller Akteure, an den Bundesrat herangetragen werden. Ziel sollte sein, dass genetische Analysen vergütet werden, wenn sie durch einen dafür qualifizierten Facharzt verordnet werden. Eine genetische Diagnostik soll für alle Patienten möglich sein, bei denen der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer genetischen Krankheit besteht, unabhängig von den aktuell verfügbaren Therapiemöglichkeiten dieser Krankheit.

⁹ Bericht des Bundesrates «Gesetzliche Grundlage und finanzielle Rahmenbedingungen zur Sicherstellung der Versorgung im Bereich seltene Krankheiten» vom 17. Februar 2021, 31 ff.

¹⁰ Bundesrat, Bericht 2021, 31 ff.

Rare Diseases – Die Anerkennung seltener Erkrankungen im IV-System der Schweiz

Medizinische und rechtliche Herausforderungen für Betroffene im IV-Verfahren

Olivia Wälti*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	89
B.	Rechtslage	90
C.	Seltene Erkrankungen und die Invalidenversicherung	95
I.	Definition und Merkmale seltener Erkrankungen	95
II.	Häufigkeit und medizinische Herausforderungen	95
III.	Bedeutung im IV-System	96
D.	Fallbeispiel: Stiff-Person Syndrom	97
I.	Sachverhalt	97
II.	Medizinische Herausforderung	97
III.	IV-rechtliche Herausforderung	98
E.	Fallbeispiel: Neuronale-Ceroid-Lipofuszinose (Kinderdemenz)	98
I.	Sachverhalt	99
II.	Medizinische Herausforderung	99
III.	IV-rechtliche Herausforderung	99
F.	Zusammenfassung und Schlusswort	101

A. Einleitung

Alles, was für das menschliche Auge offensichtlich erscheint, lässt sich im Normalfall relativ leicht erklären. Was aber für den Menschen nicht sichtbar ist, wird schnell angezweifelt.

Zur Veranschaulichung: Bei einer Person, die z. B. einen schlimmen Unfall erlebte und dadurch alle ihre vier Gliedmassen verliert, ist es plausibel, dass diese Person in ihrer Erwerbstätigkeit eingeschränkt ist. Bei seltenen Erkran-

* MLaw, MAS MedLaw.

kungen, wie beispielsweise dem Stiff-Person-Syndrom, sieht es oft anders aus, da die Beschwerden meist nicht offensichtlich erkennbar sind.

Eine seltene Krankheit stellt eine grosse Herausforderung für die Invalidenversicherung dar, denn unspezifische Symptome, aber auch die Komplexität der Krankheiten machen es im IV-Verfahren schwer, eine invalidisierende Auswirkung auf die Erwerbstätigkeit festzustellen.

Die Betroffenen haben allein mit ihren Beschwerden schon eine grosse Belastung zu tragen. Denn auf emotionaler Ebene ist es eine grosse Herausforderung, die vielen Konsultationen wahrzunehmen – dazu kommt die Hoffnung auf Besserung der Krankheit. Schlussendlich kommen auch die Hürden der IV hinzu. Der Zugang zu IV-Leistungen kann für Betroffene trotz enormer gesundheitlicher Einschränkungen erschwert sein.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Rechtslage der Invalidenversicherung in der Schweiz sowie mit den Merkmalen seltener Krankheiten und den daraus resultierenden rechtlichen und medizinischen Herausforderungen für die IV. Zur Veranschaulichung der Problematik werden zwei Fallbeispiele aufgeführt. Zum Schluss wird die Arbeit zusammengefasst und mit einem Schlusswort abgeschlossen.

B. Rechtslage

Um eine Leistung der IV erhalten zu können, müssen materielle und formelle Voraussetzungen erfüllt sein. Zum Zeitpunkt des Eintritts des Versicherungsfalles müssen zunächst einmal die formellen Voraussetzungen erfüllt sein, wozu die versicherungsmässigen Voraussetzungen zählen.¹ Sind diese nicht gegeben, erübrigt sich eine weitere Prüfung des Falles. Diese Voraussetzungen hängen von der Staatangehörigkeit² und den Leistungen der IV ab. Aufgrund

¹ Vgl. Bundesamt für Sozialversicherung (BSV), Kreisschreiben über die Invalidität und Rente in der Invalidenversicherung (KSIR), gültig ab 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025, Rz. 2100; Bundesamt für Sozialversicherung (BSV), Leitfaden zu den versicherungsmässigen Voraussetzungen für die Leistungen der Invalidenversicherung, Stand 1. März 2025: «Die *vmV* sind für jede Leistung der IV unterschiedlich. Darüber hinaus sind die anwendbaren Rechtsvorschriften abhängig von der Staatsangehörigkeit. Je nachdem, ob es sich um Staatsangehörige der Schweiz, eines EU/EFTA-Staats, eines Vertragsstaats oder eines Nichtvertragsstaats handelt, sind unterschiedliche Voraussetzungen zu prüfen. Besondere Bestimmungen gelten für anerkannte Flüchtlinge gemäss Bundesbeschluss über die Rechtsstellung der Flüchtlinge und Staatenlosen in der AHV/IV (FlüB)».

² Hier wird unterschieden, ob es sich um Schweizer Staatsangehörige, Staatsangehörige eines EU/EFTA-Staats, eines Vertragsstaats oder eines Nichtvertragsstaats handelt; BSV, Leitfaden (Stand 1. März 2025).

der Komplexität der versicherungsmässigen Voraussetzungen wird nachfolgend nur auf die materiellen Voraussetzungen eingegangen.

Die Schweizerische IV hat bei einer Krankheit das Ziel, die versicherten Personen entweder mit Eingliederungsmassnahmen³ (vgl. Art. 8 Abs. 3 IVG) oder bei deren Invalidität durch finanzielle Leistungen die Existenzgrundlage zu sichern.⁴ Invalidität ist die voraussichtlich bleibende oder längere Zeit dauernde ganze oder teilweise Erwerbsunfähigkeit.⁵ Gemäss Art. 3 Abs. 1 ATSG ist eine Krankheit «jede Beeinträchtigung der körperlichen, geistigen oder psychischen Gesundheit, die nicht Folge eines Unfalles ist und die eine medizinische Untersuchung oder Behandlung erfordert oder eine Arbeitsunfähigkeit zur Folge hat». Nach Art. 3 Abs. 2 ATSG gelten als Geburtsgebrechen «diejenigen Krankheiten, die bei vollendeter Geburt bestehen». Nach Art. 3 Abs. 1 ATSG ist die versicherte Person sozialversicherungsrechtlich dann krank, solange eine medizinische Behandlung oder aufgrund der Krankheit eine Arbeitsunfähigkeit vorliegt.⁶ Hier ist zwischen Arbeitsunfähigkeit⁷ und Erwerbsunfähigkeit⁸ zu unterscheiden. Eine Arbeitsunfähigkeit begründet allein noch keinen IV-Anspruch. Erst wenn eine dauerhafte Erwerbsunfähigkeit besteht, entsteht ein Rentenanspruch. Die Feststellung der Erwerbsunfähigkeit und somit deren Schweregrad zu bestimmen, liegt im Verantwortungsbereich der IV.⁹ Auch die Beurteilung der Arbeitsunfähigkeit liegt im Zuständigkeitsbereich der IV. Dabei stützt sich die IV auf die Stellungnahme des behandelnden Arztes. Dabei sind nicht alle Beeinträchtigungen IV-relevant, da Beschwerden ohne Folgen gem. Art. 3

³ Eingliederungsmassnahmen sind Massnahmen zur dauernden und wesentlichen Verbesserung der Erwerbstätigkeit, vgl. <<https://www.ahv-iv.ch/de/sozialversicherungen/invalidenversicherung-iv/eingliederungsmassnahmen#qa-1219>>; vgl. Art. 28 Abs. 1 lit. a des Bundesgesetzes über die Invalidenversicherung vom 19. Juni 1959 (Invalidenversicherungsgesetz, IVG, SR 831.20).

⁴ Abrufbar unter <<https://www.ahv-iv.ch/de/sozialversicherungen/invalidenversicherung-iv>>.

⁵ Vgl. Art. 8 Abs. 1 des Bundesgesetzes über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts vom 6. Oktober 2000 (Sozialversicherungsrechtgesetz, ATSG, SR 830.1).

⁶ Hiltbrunner Saskia, Seltene Krankheiten in der Invalidenversicherung – Eine juristische Betrachtung der Leistungen für Menschen mit seltenen Krankheiten in der IV, Rz. 22.

⁷ Nach Art. 6 ATSG ist «Arbeitsunfähigkeit die durch eine Beeinträchtigung der körperlichen, geistigen oder psychischen Gesundheit bedingte, volle oder teilweise Unfähigkeit, im bisherigen Beruf oder Aufgabenbereich zumutbare Arbeit zu leisten. Bei langer Dauer wird auch die zumutbare Tätigkeit in einem anderen Beruf oder Aufgabenbereich berücksichtigt.»; vgl. BGE 130 V 97; BSV, KSIR (Stand 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025), Rz. 2202.

⁸ Nach Art. 7 Abs. 1 ATSG ist «Erwerbsunfähigkeit der durch Beeinträchtigung der körperlichen, geistigen oder psychischen Gesundheit verursachte und nach zumutbarer Behandlung und Eingliederung verbleibende ganze oder teilweise Verlust der Erwerbsmöglichkeiten auf dem in Betracht kommenden ausgeglichenen Arbeitsmarkt.»

⁹ BSV, KSIR (Stand 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025), Rz. 2203; vgl. BGE 144 V 50.

Abs. 1 ATSG sozialversicherungsrechtlich irrelevant sind.¹⁰ Sämtliche Krankheiten, ob psychischer oder somatischer Natur, werden nach ICD-11¹¹ klassifiziert. Auch das Bundesgericht hält an diesem anerkannten Klassifikationssystem fest.¹² Kann eine seltene Krankheit jedoch nicht klar eingeordnet werden, lässt sich der Fall nicht erfassen.¹³ Die Krankheit muss einen objektivierbaren Befund darstellen, damit die Rechtsgleichheit und das Legalitätsprinzip gewährleistet werden.¹⁴ Damit Leistungen von der IV gewährt werden, muss die Krankheit zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen. Nicht jede gesundheitliche Beeinträchtigung (z. B. vorübergehende Trauer oder Liebeskummer) hat Krankheitswert.¹⁵

In der Schweiz sind zwar rund 7,2 % der Gesamtbevölkerung von seltenen Krankheiten betroffen. Die Wahrscheinlichkeit, an einer bestimmten seltenen Krankheit zu erkranken, ist jedoch sehr gering. Eine Krankheit gilt nämlich nur dann als selten, wenn per Definition höchstens 5 von 10'000 Personen betroffen sind (vgl. z. B. Art. 3 Abs. 1 lit. adicies Ziff. 1 HMG).¹⁶ Für die Anerkennung einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der IV stehen die Betroffenen oft vor grossen Herausforderungen. Denn der Massstab, um eine IV-Leistung zu erhalten, ist hoch.¹⁷

In einem aktuellen Entscheid des Bundesgerichtes wird festgehalten, dass «es für die Belange der Invalidenversicherung nicht auf die Diagnose ankommt, sondern einzig darauf, welche Auswirkungen eine Erkrankung auf die Arbeitsfähigkeit hat (BGE 136 V 279 E. 3.2.1; Urteil 9C_524/2020 vom 23. November 2020 E. 5.1), und dass von einer Diagnose denn auch nicht direkt auf die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit geschlossen werden kann (BGE 145 V 215 E. 6.1; 143 V 409 E. 4.2.1 und 418 E. 6)». Die Erkrankung und das Leiden müssen Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit haben und mit überwiegender Wahrscheinlichkeit belegt werden, ohne dass eine Überwindbarkeitsvermutung¹⁸ bestehen muss, so wie bereits frühere Rechtsprechungen¹⁹ dies festgehalten haben.

¹⁰ Hiltbrunner, Rz. 22.

¹¹ The International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11) ist am 01.01 2022 in Kraft getreten.

¹² BGE 130 V 396 E. 5.3.

¹³ Hiltbrunner, Rz. 29.

¹⁴ Hiltbrunner, Rz. 23.

¹⁵ Hiltbrunner, Rz. 23; vgl. Kieser Ueli, Schulthess Kommentar zum Bundesgesetz über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts ATSG, 4. Aufl., Zürich 2020, 3, Rz. 45.

¹⁶ Vgl. Nationales Konzept Seltene Krankheiten, S. 5 f.

¹⁷ Zu den Voraussetzungen siehe KSIR (Stand 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025).

¹⁸ Vermutung, dass Leiden mit zumutbarer Willensanstrengung überwindbar sind, vgl. IV Rundschreiben Nr. 334 vom 7. Juli 2015.

¹⁹ Z.B. vgl. BGE 130 V 352.

Nach Art. 28 Abs. 1 IVG haben Versicherte dann Anspruch auf eine Rente, wenn:

«lit. a. ihre Erwerbsfähigkeit oder die Fähigkeit, sich im Aufgabenbereich zu betätigen, nicht durch zumutbare Eingliederungsmassnahmen wieder herstellen, erhalten oder verbessern können;

lit. b. während eines Jahres ohne wesentlichen Unterbruch durchschnittlich mindestens 40 Prozent arbeitsunfähig (Art. 6 ATSG) gewesen sind; und

lit. c. nach Ablauf dieses Jahres zu mindestens 40 Prozent invalid (Art. 8 ATSG) sind.»

Gem. Art. 28 Abs. 1 IVG hat der Betroffene bei einer Reduzierung des Arbeitspensums nicht automatisch einen Anspruch auf eine IV-Rente, sondern besteht der Anspruch nur dann, wenn eine Arbeitsunfähigkeit von mindestens 40 % während eines Jahres ohne Unterbruch vorliegt.²⁰ Nach Ablauf der Wartezeit²¹ muss ebenfalls mindestens eine 40 %-ige Erwerbsunfähigkeit bestehen.²² Gem. Art. 28 Abs. 1^{bis} IVG wird eine Rente nicht zugesprochen, solange die Möglichkeiten zur Eingliederung im Sinne von Artikel 8 Absätze 1^{bis} und 1^{ter} nicht «ausgeschöpft sind».

Der Invaliditätsgrad wird durch den Vergleich des sog. Invalideneinkommen²³ mit dem sog. Valideneinkommen²⁴ ermittelt.²⁵ Hinsichtlich des Invaliditätsgrades hält die Rechtsprechung folgendes fest: «Für die Bestimmung des Invaliditätsgrades wird das Erwerbseinkommen, das die versicherte Person nach Eintritt der Invalidität und nach Durchführung der medizinischen Behandlung und allfälliger Eingliederungsmassnahmen durch eine ihr zumutbare Tätigkeit bei ausgeglichener Arbeitsmarktlage erzielen könnte (sog. Invalideneinkommen), in Beziehung gesetzt zum Erwerbseinkommen, das sie erzielen könnte, wenn sie nicht invalid geworden wäre (sog. Valideneinkommen; Art. 28a Abs. 1 und Art. 16 ATSG; zum Ganzen: BGE 148 V 174; 144 I 103 E. 5).»²⁶

In der IV gilt gemäss Art. 43 ATSG der Untersuchungsgrundsatz. Das bedeutet, die IV nimmt, sobald sie Kenntnis von einem Sachverhalt hat, die notwendigen

²⁰ Vgl. Urteil des Bundesgerichts 9C_882/2009 vom 1. April 2010; BSV, KSIR (Stand 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025), Rz. 2200.

²¹ Siehe Art. 28 Abs. 1 Ziff. b.

²² Vgl. BGE 9C_882/2009; BSV, KSIR (Stand 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025), Rz. 2200.

²³ Einkommen ohne Invalidität, vgl. BSV, KSIR (Stand 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025), Rz. 3300; vgl. Urteil des Bundesgerichts 9C_404/2007 vom 11. April. 2008.

²⁴ Einkommen mit Invalidität, vgl. BSV, KSIR (Stand 1. Januar 2022 i.d.F. vom 1. Januar 2025), Rz. 3400.

²⁵ Vgl. Urteil des Bundesgerichts 9C_380/2022 vom 25. September 2023.

²⁶ Vgl. BGE 9C_380/2022 E.4.2.

Abklärungen vor und beschafft sich sämtliche Informationen und Auskünfte. Die von der Abklärung betroffene Person hat nach Art. 28 Abs. 2 ATSG eine Mitwirkungspflicht. Konkret hat sie bei sämtlichen Sachverhaltsabklärungen und Untersuchungen aktiv beizutragen und zu kooperieren. Dabei trägt die Invalidenversicherung grundsätzlich die materielle Beweislast für die Invalidität. Die betroffene Person trägt die Beweislast ausnahmsweise nur dann, wenn es im Untersuchungsprozess als unmöglich erscheint, den Sachverhalt zu ermitteln.²⁷

Diese Abklärungen nehmen viel Zeit in Anspruch, vor allem wenn noch Gutachten erstellt werden müssen. In diesem Zeitraum haben die betroffenen Personen bis zur Entscheidung der IV oft kein gesichertes Einkommen und muss die Sozialhilfe einspringen.²⁸

Gutachten werden gem. Art. 44 ATSG von der IV in Auftrag gegeben, wenn alle vorliegenden medizinischen Auskünfte und Unterlagen den Sachverhalt nicht restlos beurteilen können.²⁹ Zusätzlich ist zu beachten, dass die medizinischen Berichte mit Vorbehalt zu betrachten sind, denn es ist eine Erfahrungstatsache, «dass behandelnde Ärzte mitunter im Hinblick auf ihre auftragsrechtliche Vertrauensstellung in Zweifelsfällen eher zugunsten ihrer Patienten aussagen.»³⁰ Die Rechtsprechung hält weiter fest, dass «Im Hinblick auf die erhebliche Bedeutung, welche den Arztberichten im Sozialversicherungsrecht zukommt, ist an die Unparteilichkeit des Gutachters allerdings ein strenger Massstab anzulegen (BGE 122 V 161 unten f.).»³¹

Bei der Beurteilung des Sachverhalts kann das Gutachten eine entscheidende Rolle spielen. Daher ist es auch von besonderer Wichtigkeit generell qualifizierte Gutachter:innen beizuziehen. Im Hinblick auf die seltenen Krankheiten sind Gutachter:innen mit qualifiziertem Fachwissen schwierig zu finden und es fehlt oft an Erfahrung, wie mit seltenen Krankheiten umzugehen ist.³² Das

²⁷ BGE 8C_491/2023 E. 4.3.2 und 4.3.3.

²⁸ Abrufbar unter <https://www.penso.ch/rubriken/sozialversicherungen/die-sanduhr-laeuft-langsam-er-zulasten-der-sozialhilfe/?utm_source>; § 14 und § 15 des Sozialhilfegesetzes des Kanton Zürich vom 14. Juni 1981 (Sozialhilfegesetz, SHG ZH, LS 851.1); Schweizerischen Konferenz für Sozialhilfe (SKOS), Richtlinien für die Ausgestaltung und Bemessung der Sozialhilfe, Stand 1. Januar 2021.

²⁹ Abrufbar unter <https://www.bsv.admin.ch/bsv/de/home/sozialversicherungen/iv/grundlagen-gesetze/gutachten-iv.html?utm_source>.

³⁰ Vgl. BGE 135 V 465 E. 4.5.

³¹ Vgl. BGE 123 V 175 E. 3.

³² Abrufbar unter <https://seltenekrankheiten.ch/fileadmin/Seltenekrankheiten/Dokumente/Medienbeitraege/saez_2022_20755.pdf>.

hat den Effekt, dass die Einschätzung der behandelnden Ärzte von den Gutachter:innen des Öfteren falsch analysiert oder sogar ignoriert wird.³³

C. Seltene Erkrankungen und die Invalidenversicherung

I. Definition und Merkmale seltener Erkrankungen

Der Begriff der seltenen Krankheiten ist von Land zu Land unterschiedlich definiert. In der Schweiz und der EU³⁴ gelten Krankheiten als selten, wenn höchstens fünf von 10'000³⁵ betroffen sind. Damit eine seltene Krankheit als IV-relevant gilt, muss diese als lebensbedrohliche oder chronische Erkrankung eingestuft werden.³⁶ Im Bereich der seltenen Erkrankungen lässt sich wenig erforschen, weil die Fallzahlen gering sind und dadurch wissenschaftlich fundierte medizinische und standardisierte Empfehlungen oft fehlen.³⁷

II. Häufigkeit und medizinische Herausforderungen

Weltweit sind ca. 7'000 verschiedene seltene Krankheiten bekannt. Davon sind in der Schweiz ca. 580'000 Menschen betroffen.³⁸ Jährlich erkranken rund 6'000 Personen neu an einer seltenen Krankheit, wobei der Grossteil der Betroffenen Kinder sind. 80 % der seltenen Krankheiten haben einen genetischen Ursprung. Nur in ca. 5 % aller Fälle gibt es eine effiziente Behandlung.³⁹ Der Weg zur Diagnose ist für Betroffene meist eine lange Odyssee. Denn Sym-

³³ Abrufbar unter <https://www.beobachter.ch/geld/ahviv/iv-verharmlost-das-chronische-erschopfungssyndrom-333042?srsId=AfmBOooQ704pN2m1a1sK-clmGV77MjJC_1IYLhKQ-x9-HBkBTwPWve3c&utm_source>.

³⁴ Auch Orphan Diseases genannt.

³⁵ Abrufbar unter <<https://www.kosekschweiz.ch/grundlagen/was-sind-seltene-krankheiten>>; Hiltbrunner, Rz. 25.

³⁶ Abrufbar unter <https://flexikon.doccheck.com/de/Seltene_Krankheit>; Hiltbrunner, Rz. 25.

³⁷ Tingley Kylie et al., Using a meta-narrative literature review and focus groups with key stakeholders to identify perceived challenges and solutions for generating robust evidence on the effectiveness of treatments for rare diseases, in Orphanet Journal of Rare Diseases, June 28 2018, 15 f.

³⁸ Hiltbrunner, Rz. 26.

³⁹ Abrufbar unter <<https://www.raredisease.ch>>; Hiltbrunner, Rz. 26; Uttenweiler Andreas/Helmle Claudio, Zugang zu Orphan Drugs in der Schweiz, LSR 2022, 143 f.; Sprecher Franziska, Das Schweizerische Heilmittelrecht im Vergleich mit der orphan drug Regulierung der EU, AJP Dezember 2012, 1747; Sprecher Franziska, Seltene Krankheiten – Eine Herausforderung für das Schweizerische Gesundheitsrecht, Jusletter 19. Mai 2014, Rz. 8 ff.; Lazor Romain/D'Amato Sizonenko Loredana, Seltene Krankheiten und Orphanmedikamente – eine Herausforderung für das Gesundheitssystem, SÄZ 28/29 2011, 1083.

ptome können verschiedene Ursachen haben und kommen Fehldiagnosen leider häufiger vor als gedacht.⁴⁰

Bei einer somatischen Verletzung, wie z. B. einer Fraktur des Beines, ist dieser Bruch auf dem Röntgenbild zu sehen. Das Bein muss eventuell gerichtet oder mit einem Gips ruhiggestellt werden. Anders sieht es mit den seltenen Krankheiten aus. Die Krankheit selbst ist viel anspruchsvoller als eine einfache Fraktur und häufig multifaktoriell. Bis zu einer klaren Diagnose dauert es oft lange und fehlen dafür ebenso die benötigten Kriterien. Zudem fehlt es schlichtweg an Erfahrung, wie mit einer solchen seltenen Krankheit umzugehen ist bzw. welche Therapien indiziert sind und welche nicht.⁴¹ Diese Gegebenheit erschwert den Umgang mit der Krankheit und den Beweis für die invalidisierenden Wirkung.⁴²

III. Bedeutung im IV-System

Wie in der Einleitung erläutert, gilt eine versicherte Person nach den Bestimmungen der IV solange als krank, als entweder eine medizinische Behandlung erforderlich ist oder eine krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit besteht.⁴³ Ausschlaggebend ist somit die funktionelle Auswirkung auf die Erwerbsfähigkeit und nicht die Krankheit an sich. Bis eine seltene Krankheit diagnostiziert wird, dauert es entweder Jahre oder bleibt sie sogar unentdeckt. Kann keine eindeutige Diagnose gestellt werden, erschwert es dies für die Betroffenen, die Diagnose zu belegen. Konkret fehlt es an Wissen bei den Ärzten, um eine korrekte Beurteilung bezüglich der Einschränkungen für die Erwerbsfähigkeit vornehmen zu können.

Das Bundesgericht hält in diversen Urteilen fest, dass aufgrund der Krankheitsbilder, die Zumutbarkeit für die Ausübung der Erwerbstätigkeit sorgfältig geprüft werden muss. In BGE 141 V 281 geht es zwar nicht um eine seltene Krankheit, der Entscheid zeigt aber auf, wie das Gericht mit wenig objektivierbaren Beeinträchtigungen der Krankheit umgeht. Hier wurde in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen ein genereller Anspruch auf Invalidenrente verneint. Die Arbeitsunfähigkeit muss strukturiert beurteilt werden und es ist

⁴⁰ Blöss Susanne et al., Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena – Results of a German-wide expert Delphi survey, in PLoS One, 24 February 2024, 8 ff.

⁴¹ Benito-Lozano Juan et al., Diagnostic Process in Rare Diseases – Determinants Associated with Diagnostic Delay, in International Journal of Environmental Research and Public Health, 26 May 2022, 9 ff.

⁴² Altwicker-Hámori Szilvia/ Dratva Julia, Disability pension in young adults – an analysis of the Swiss Social protection and labour market (SESAM) data, in BMC Public Health, 26 June 2019, 10 ff.

⁴³ Vgl. Art. 3 Abs. 1 ATSG.

entscheidend, ob durch die Diagnose eine Einschränkung der Erwerbsfähigkeit unter Berücksichtigung standardisierter Indikatoren bewirkt wird.

D. Fallbeispiel: Stiff-Person-Syndrom

Im folgenden Abschnitt sollen mithilfe eines Fallbeispiels das sog. Stiff-Person-Syndrom und die damit aufkommenden Probleme verdeutlicht werden. Aufgrund der Seltenheit dieser Krankheit kann eine Einschätzung der Erwerbstätigkeit nur erschwert vorgenommen werden.

I. Sachverhalt

Bianca ist 33 Jahre alt und Mutter von zwei Kindern. Sie arbeitet als Sekretärin in einem Treuhandbüro. Vor ca. drei Jahren traten im Rückenbereich diffuse Muskelverspannungen auf. Ebenfalls verspürte sie in den Beinen eine Steifheit. Auch mit immer wiederkehrenden Muskelkrämpfen hatte sie zu kämpfen. Ihre Beweglichkeit war dadurch eingeschränkt. Die Beschwerden kamen schleichend. Die Muskelkrämpfe waren sehr schmerzhaft und aufgrund dieser Symptome konsultierte sie ihren Hausarzt, der sie zu einem Orthopäden verwies. Der Orthopäde verwies sie wiederum weiter zu einem Neurochirurgen. So vergingen Wochen und die Symptome liessen nicht nach. Da nicht ersichtlich war, weswegen sie diese Symptome hatte, wurden diese als psychosomatischen Ursprungs eingeordnet. Es vergingen Jahre und viele Fachärzte wurden konsultiert und schlussendlich wurde dann das Stiff-Person-Syndrom diagnostiziert.

II. Medizinische Herausforderung

Das Stiff-Person-Syndrom ist eine neurologische Erkrankung. Dabei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Die Diagnose wurde mittels Elektromyographie und Antiköpertest bestätigt.⁴⁴

Die Problematik beim Stiff-Person-Syndrom besteht darin, dass sie äusserst selten ist. Geschätzt sind nur ein bis zwei Menschen pro Million von dieser Krankheit betroffen. Bekannt wurde sie nur, weil die weltberühmte Sängerin Céline Dion ihre Diagnose öffentlich gemacht hat.⁴⁵ Aufgrund ihrer Seltenheit wird sie häufig nicht oder erst sehr spät diagnostiziert. In vielen Fällen wird sie

⁴⁴ Dalakas Marinos C., Stiff-person syndrome and related disorders – diagnosis, mechanisms and therapies, in Nature Reviews Neurology, 20 October 2024, 587 ff.

⁴⁵ Abrufbar unter <<https://www.zdf.de/nachrichten/ratgeber/gesundheit/stiff-person-syndrom-verlauf-symptome-100.html>>.

auch falsch diagnostiziert und z. B. als psychosomatische oder neurologische Störung eingestuft oder mit Erkrankungen wie Parkinson oder Multiple Sklerose verwechselt.⁴⁶

III. IV-rechtliche Herausforderung

Bianca hat in ihrem Alltag grosse Mühe und ihre berufliche Tätigkeit konnte sie durch ein Teilzeitpensum für eine gewisse Zeit angepasst wahrnehmen. Mit der Zeit reichten ihre Ressourcen dafür jedoch nicht mehr aus. Die anhaltenden Schmerzen und die psychische Belastung führten dazu, dass sie ihren Job aufgeben musste. Sie sah sich nicht mehr in der Lage, einer Erwerbstätigkeit nachzugehen. Aufgrund dieser Gegebenheit meldet sich Bianca bei der Invalidenversicherung an. Die Prüfung ihres Falles mit den vorliegenden Arztberichten führte dazu, dass zwar die Krankheit Stiff-Person-Syndrom anerkannt wurde, jedoch angezweifelt wurde, ob eine volle Arbeitsunfähigkeit vorliege. Der RAD⁴⁷ kam zum Schluss, dass in einer angepassten Tätigkeit Bianca zu 80 % arbeitsfähig sei. Daher wurden nur berufliche Wiedereingliederungsmassnahmen⁴⁸ zugesprochen. Daraufhin reichte Bianca Beschwerde beim Gericht ein. Biancas Fall ist nun seit über zwei Jahren beim Gericht hängig und demonstriert, wie belastend eine seltene Erkrankung für die Betroffenen sein kann, wie schwierig es ist, eine IV-Rente zu erhalten, und wie lange der Rechtsweg sein kann, der zu beschreiten ist.

E. Fallbeispiel: Neuronale-Ceroid-Lipofuszinose (Kinderdemenz)

Nebst der Beurteilung der Erwerbseinschränkung bei Erwachsenen können auch seltene Erkrankungen im Sinne von Geburtsgebrechen⁴⁹ eine Schwierigkeit darstellen. Im folgenden Abschnitt soll ein Fallbeispiel einer Kinderdemenz veranschaulicht werden.

⁴⁶ Dalakas, 587 ff.

⁴⁷ Regionaler Ärztlicher Dienst der Invalidenversicherung.

⁴⁸ Es gilt der Grundsatz: Eingliederung vor Rente, vgl. Art. 28 Abs. 1 lit. a IVG. D.h. Ein Anspruch auf eine Rente besteht nur, wenn die Möglichkeiten der Eingliederung ausgereizt wurden.

⁴⁹ «Als Geburtsgebrechen gelten Gebrechen, die bei vollendeter Geburt bestehen.» siehe Glossar der IV, abrufbar unter <<https://www.ahv-iv.ch/de/Sozialversicherungen/Glossar/term/geburtsgebrechen>>.

I. Sachverhalt

Das Glück der Familie Meier wurde mit der Geburt von ihrem Sohn Bernhard komplettiert. Bernhard war ein lebensfrohes Kind und schien kerngesund zu sein. Auch deutete zunächst alles auf eine der Norm entsprechende Entwicklung hin. Ungefähr im Alter von vier Jahren kamen erste Auffälligkeiten zum Vorschein. Die Eltern bemerkten, dass etwas mit ihrem Kind nicht stimmte. Die Sehkraft und die geistigen sowie die motorischen Fähigkeiten nahmen deutlich ab. Die Eltern von Bernhard konsultierten mehrere Fachärzte und nach zwei Jahren wurde dann die seltene Diagnose Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL; Kinderdemenz) festgestellt. Nicht nur ältere Menschen können von einer Demenz betroffen sein, sondern in ganz seltenen Fällen auch Kinder. NCL ist eine genetische Erkrankung bei der die Nervenzellen absterben und die schlussendlich zum frühzeitigen Tod führt.⁵⁰

II. Medizinische Herausforderung

Die Auffälligkeiten bei Bernhard entwickelten sich schleichend und nicht alle Symptome traten gleichzeitig auf. Aufgrund der Seltenheit der Krankheit, ist das Risiko an einer Kinderdemenz zu erkranken, sehr gering. Weltweit ist pro Jahr im Durchschnitt ein Kind von 100'000 Lebendgeburten von einer NCL betroffen.⁵¹ Es vergeht oft viel Zeit, bis eine gesicherte Diagnose gestellt werden kann, da die einzelnen Symptome auch andere, weitaus häufigere Ursachen haben können. Die Schwierigkeit bei dieser Krankheit liegt, wie bereits erwähnt, in ihrer Seltenheit. Die Diagnose an sich gestaltet sich im Übrigen relativ einfach, da bereits eine Blutprobe ausreicht.⁵² Bei Bernhard dauerte es bis zur richtigen Diagnosestellung gute zwei Jahre. Während dieser langen Zeit machte Bernhard sowohl in der Kindesentwicklung als auch im Alltag erhebliche Rückschritte, was eine Herausforderung für alle Betroffenen darstellte. Auch fehlte während der Zeit bis zur Diagnose die medizinische Grundlage für einen erfolgreichen IV-Antrag.

III. IV-rechtliche Herausforderung

Bei der Invalidenversicherung stellten die Eltern von Bernhard ein Gesuch um medizinische Massnahmen und Hilfenentschädigung. Die IV verlangte eine

⁵⁰ Kaminiów Konrad et al., Recent Insight into the Genetic Basis, Clinical Features, and Diagnostic Methods for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, in *International Journal of Molecular Sciences*, 20 May 2022, 10.

⁵¹ Abrufbar unter <<https://www.netdoktor.ch/krankheiten/demenz/kinder/>>.

⁵² Kaminiów et al., 10.

genaue medizinische Beurteilung seiner Krankheit sowie einen Nachweis über das Geburtsgebrechen. In den Arztberichten müssen auch die gesundheitliche Beeinträchtigung mit invalidisierenden Auswirkungen aufgeführt werden. Der RAD überprüft die medizinischen Anspruchsvoraussetzungen. Bei Bedarf kann die IV-Stelle zusätzliche Unterlagen oder Gutachten von Fachärzten einholen.⁵³

Das Kernproblem liegt in den verlangten Unterlagen bzw. in der medizinischen Beurteilung.

Laut Art. 13 Abs. 1 IVG haben Versicherte *«bis zum vollendeten 20. Altersjahr Anspruch auf medizinische Massnahmen zur Behandlung von Geburtsgebrechen»*⁵⁴ (Art. 3 Abs. 2 ATSG).

Sobald der Versicherte das 20. Geburtsjahr erreicht, ist die Krankenversicherung für die Finanzleistung der medizinischen Massnahmen zuständig.⁵⁵ Art. 13 Abs. 2 IVG besagt, dass, *«die Medizinische Massnahmen nach Absatz 1 gewährt werden für die Behandlung angeborener Missbildungen, genetischer Krankheiten sowie prä- und perinatal aufgetretener Leiden, die:*

- a. *fachärztlich diagnostiziert sind;*
- b. *die Gesundheit beeinträchtigen;*
- c. *einen bestimmten Schweregrad aufweisen;*
- d. *eine langdauernde oder komplexe Behandlung erfordern; und*
- e. *mit medizinischen Massnahmen nach Artikel 14 behandelbar sind».*

Sämtliche Geburtsgebrechen, bei welchen die IV gem. Art. 13 IVG für die medizinischen Massnahmen aufkommt, sind im Anhang der Verordnung des EDI über Geburtsgebrechen (GgV-EDI) aufgeführt. Wie in BGE 122 V 113 E. 3a/cc festgehalten wurde, hat die Liste der Geburtsgebrechen abschliessenden Charakter.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei NCL um eine seltene Erkrankung. Die IV-Stelle lehnte mit Verfügung die Leistungen ab, da nach Ansicht der IV an der invalidisierenden Wirkung der Krankheit Zweifel bestünden. Zudem bestünde kein Geburtsgebrechen nach GgV-EDI. Die Eltern erhoben gegen diesen Entscheid Rechtsmittel.

⁵³ Abrufbar unter <<https://www.ahv-iv.ch/p/4.06.d>>.

⁵⁴ Als Geburtsgebrechen gelten diejenigen Krankheiten, die bei vollendeter Geburt bestehen.

⁵⁵ Vgl. Art. 27 des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung vom 18. März 1994 (Krankenversicherungs-gesetz, KVG, SR 832.10); Poledna Thomas/Berger Brigitte, Öffentliches Gesundheitsrecht, Bern 2002, Rn. 627.

Im Beschwerdeverfahren wurde ein Gutachten mit den spezifischen medizinischen Befunden und deren Auswirkungen der Funktionsfähigkeit festgehalten und erläutert. Auch wenn NCL nicht explizit als Geburtsgebrechen gem. GgV-EDI aufgelistet würde, ergäbe die individuelle Prüfung aufgrund des medizinischen Sachverhaltes nach Ziff. 383 ein Geburtsgebrechen⁵⁶. Im Ergebnis wurden Bernhard rückwirkend die medizinischen Massnahmen und eine Hilfslosenentschädigung zugesprochen.⁵⁷ Das ganze Verfahren war für die Familie sehr emotional und brachte bedauerlicherweise eine zeitliche Verzögerung mit sich.

F. Zusammenfassung und Schlusswort

Seltene Erkrankungen sind aufgrund ihres Seltenheitswertes schwer richtig zu diagnostizieren. Sie sind komplex, kaum erforscht und für die Pharmaindustrie zu wenig lukrativ. Medizinische Richtlinien fehlen oft, was die Beweisführung der Erwerbsunfähigkeit bei der IV erschwert. Denn Krankheitsverläufe können stark variieren, was eine einheitliche Beurteilung der Arbeitsfähigkeit unmöglich macht. Für die Betroffenen bestehen nicht nur auf medizinischer und emotionaler Ebene Schwierigkeiten, sondern es stellen sich auch juristische Probleme. Zur Veranschaulichung wurden zwei Fallbeispiele beschrieben, welche die Problematik für die Betroffenen aufzeigen. Die oben beschriebenen Herausforderungen medizinischer sowie rechtlicher Natur führen zur Schlussfolgerung, dass die aktuellen Verfahren der IV nur ungenügend auf die komplexen und mitunter individuellen Gegebenheiten bei seltenen Krankheiten ausgelegt sind. Standardisierte Diagnosen und Beurteilungen, wie sie im aktuellen System Anwendung finden, sind, wenn sie denn überhaupt vorhanden sind, im Kontext der seltenen Krankheiten nicht anwendbar. Betroffene Personen können so unter Umständen, durch den Vorenthalt von Leistungen, benachteiligt werden.

⁵⁶ Heredo-degenerative Erkrankungen des Nervensystems wie Friedreich-Ataxie, Leukodystrophie, progrediente Erkrankung der grauen Substanz, spinale und neurale Muskelatrophie, Rett-Syndrom.

⁵⁷ Die rechtskräftige Verfügung wurde im Rahmen eines Wiedererwägungsverfahrens zurückgezogen (vgl. Art. 53 ATSG).

Der Stellenwert der Partizipation für Betroffene einer seltenen Krankheit

Vanessa Grand*

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	103
B. Unterschiedliche Verwendung der Begriffe	104
C. Partizipation	104
D. Das Montreal Modell	105
E. Patient:innenwissen und seine Bedeutung	106
F. Partizipation bei seltenen Krankheiten	107
G. Die Rolle der Patientenorganisationen	108
H. Fazit	108

A. Einleitung

Betroffene einer seltenen Krankheit und ihre Angehörigen stehen oft vor erheblichen medizinischen, sozialen und gesellschaftlichen Herausforderungen. Ihr Alltag ist von administrativen, rechtlichen, finanziellen, gesundheitlichen sowie psychosozialen Belastungen geprägt, was wiederum entsprechendes Wissen, Zeit und Koordination verlangt. Dadurch verfügen sie über eine wertvolle und nicht zu unterschätzende Erfahrungsexpertise. In diesem Kontext gewinnt die Partizipation, also die aktive Teilhabe der Betroffenen und ihrer Angehörigen an medizinischen, politischen und gesellschaftlichen Entscheidungsprozessen, zunehmend an Bedeutung. Das Zusammenbringen von Fachexpertise und Erfahrungsexpertise ist eine wesentliche Voraussetzung für eine bedarfsgerechte Versorgung. Der Begriff «Gesundheitsversorgung» wird hier verstanden als Massnahmen, Dienstleistungen und Einrichtungen, die der Verbesserung, Wiederherstellung oder dem Erhalt der Gesundheit dienen. Dies können Ärzte, Fachärzte, Therapeuten, Spitäler, Rehakliniken, aber auch The-

* Patient:innenvertreterin und -expertin, Parlamentarierin in der Behinderten- und Inklusionspolitik, dipl. Journalistin, MyPeer-Coach und Mitarbeiterin am Institut für kollaborative Gesundheitsversorgung & Leadership an der Berner Fachhochschule.

rapien und Behandlungen sein. Auch die Forschung und Entwicklung kann dazu gehören.

B. Unterschiedliche Verwendung der Begriffe

Weder in der Literatur noch im praktischen Alltag des Gesundheitswesens findet eine einheitliche Verwendung oder ein einheitliches Verständnis für den Einbezug von Betroffenen und Angehörigen statt. Begriffe wie «Patient Involvement», «Patient Engagement», «Shared Decision Making», «Partizipation» oder «Teilhabe» werden unterschiedlich verwendet, aber auch unterschiedlich verstanden. Die Literatur verweist auf diverse Studien, welche von «Patient Involvement» in der Forschung sprechen.¹ Ob und inwiefern die Partizipation auch in anderen Bereichen des Gesundheitswesens bereits genutzt wird, ist weniger bekannt und erforscht. Die Wichtigkeit des Einbezugs ist jedoch unbestritten. Auch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) benennt den Einbezug der Betroffenen als wichtigen Eckpfeiler seiner Gesundheitsstrategie.²

In den vergangenen Jahren hat sich im Gesundheitswesen das Montreal-Modell³ durchgesetzt. Es stellt sowohl das Kontinuum des Patienteneinbezugs dar als auch die verschiedenen Ebenen der Partizipation im Gesundheitswesen.

C. Partizipation

Der Begriff «Partizipation» (von lat. *participatio*, «Teilhaftigmachung, Mitteilung», aus *pars*, «Teil», und *capere*, «fangen, ergreifen, sich aneignen, nehmen usw.») wird übersetzt mit Beteiligung, Teilhabe, Teilnahme, Mitwirkung, Mitbestimmung, Mitsprache, Einbeziehung usw.⁴ Im Gesundheitswesen bezeichnet Partizipation eine Zusammenarbeit auf Augenhöhe zwischen Fachkräften

¹ Z. B. Schilling Imke et al., Aktive Beteiligung von Patient*innen an klinischer Forschung – Eine Einführung, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2020/155, 56 ff.; Swiss Clinical Trial Organisation, Fact Sheet, Patient and public involvement, Bern 2021; Velvin Gry/Hartman Thale/Bathen Trine, Patient involvement in rare diseases research: a scoping review of the literature and mixed method evaluation of Norwegian researchers' experiences and perceptions, Orphanet Journal of Rare Diseases 2022/17, Nr. 212.

² Bericht «Gesundheit2020» des Bundesrats vom 23. Januar 2013, 6.

³ Pomey Marie-Pascale et al., The participation of patients and relatives in Quebec's health system: The Montréal Model, in: Pomey Marie-Pascale/Denis Jean-Louis/Dumez Vincent (Hrsg.), Patient Engagement – How Patient-provider Partnerships Transform Healthcare Organizations, Cham 2019, 17 ff.

⁴ Vgl. Georges Karl Ernst/Baier Thomas/Dänzer Tobias, Der Neue Georges, Ausführliches Handwörterbuch Lateinisch – Deutsch, 8. Aufl., Hannover 2013, 6875.

des Gesundheitswesens, Forschenden und Patient:innen. Sie umfasst ein gemeinsames, respektvolles und multidirektionales Handeln mit dem Ziel, die Versorgung gemeinsam zu gestalten. Voraussetzung dafür sind der Einbezug der Erfahrungsexpertise, aber auch das Empowerment und die Selbstbefähigung der Betroffenen und ihrer Angehörigen, mitgestalten und mitentscheiden zu können.

D. Das Montreal Modell

Das Montreal-Modell wurde von Fachleuten der Universität Montreal entwickelt. Es veranschaulicht die verschiedenen Stufen (auch Kontinuum genannt) des Einbezugs von Patient:innen (Information, Konsultation, Kollaboration, Partnerschaft) sowie die verschiedenen organisatorischen Ebenen (mikro, makro, meso). Weitere Ebenen sind die Lehre und die Forschung. Aus einer ganzheitlichen Perspektive muss das Modell zudem um die Themen der Gesundheitsförderung und Prävention ergänzt werden.⁵

Unter dem Kontinuum des Einbezugs beschreibt das Montreal-Modell auf niedrigster Stufe die Information: Patient:innen werden über ihre Krankheiten, Behandlungen und Optionen informiert. Bei der nächsten Stufe, der Konsultation, holt die Fachperson die Meinung der Patient:innen ab. Ebenso können diese ihre Fragen stellen. Die nächsthöhere Stufe ist die Kollaboration. Patient:innen werden in Entscheidungen mit einbezogen. Es handelt sich um eine Übernahme einer aktiveren Rolle. Die höchste Stufe des Einbezugs bezeichnet das Montreal-Modell als «Partnerschaft». Patient:innen werden unterstützt, ihre Kapazitäten zu erkennen und für ihre eigene Gesundheitsversorgung zu nutzen.

Neben dem Kontinuum des Einbezugs beschreibt das Montreal-Modell verschiedene Ebenen des Einbezugs. Die erste Ebene wird als die Mikro-Ebene bzw. klinische Ebene bezeichnet. Hier findet der direkte Austausch zwischen Fachpersonen und Betroffenen statt. Die Meso-Ebene, organisatorische Ebene, bezeichnet den Einbezug der Betroffenen in Dienstleistungsunternehmen und Verwaltung (z. B. Einbezug von Patient:innen um interne Prozesse im Spitalalltag einzubringen und Pflegeempfehlungen abzugeben, oder Einbezug in die Planung von Gesundheitsförderungsprojekten). Die Makro-Ebene, politische Ebene, bezeichnet die Mitwirkung in der Gesundheitspolitik. Als Beispiel im Bereich der seltenen Krankheiten kann hier ProRaris, die Allianz sel-

⁵ Stoffel-Kurt Nadine/Gasser Karin, Betroffene einbeziehen: auf allen Ebenen, Spectra online November 2019, 2-3, abrufbar unter <<https://www.spectra-online.ch/de/spectra/ausgaben/betroffene-einbeziehen-138.html>>.

tene Krankheiten Schweiz, genannt werden, die das politische Geschehen im Bereich der seltenen Krankheiten verfolgt und sich aktiv beteiligt.⁶ Auch das Mitwirken von Betroffenen oder Angehörigen in der Gesundheitspolitik, als Selbstvertreter:innen (Patient Advocate) oder das aktive Mitwirken in einer Patientenorganisation geschieht auf der Makro-Ebene.⁷

E. Patient:innenwissen und seine Bedeutung

Patient:innen erwerben, entwickeln und mobilisieren Wissen und Erfahrungen durch die Inanspruchnahme von Dienstleistungen und Angeboten des Gesundheitswesens, z. B. durch ihre Behandlung und Versorgung. Dieses Erfahrungswissen wird im Gesundheitswesen zunehmend als ernstzunehmende und wertvolle Wissensform angesehen, die das Fachwissen der Gesundheitsfachpersonen ergänzen kann. Schwieriger gestaltet sich die Ausgestaltung, die Intensität und die Form des Beteiligungsprozesses. Dumez und L'Esperance klassifizieren das Patient:innenwissen in sechs Kategorien und anhand ihrer Lernquelle. Sie unterscheiden folgende Kategorien: verkörperte Kenntnisse, Monitoring, Navigation sowie medizinisches, relationales und kulturelles Wissen. Als Lernquellen nennen sie die Quelle des Selbst (sich selbst, Körpererfahrung und Beobachtung), die Quelle des Systems (medizinisches Wissen und Navigation im Gesundheitswesen) und die Quelle der Gemeinschaft (kulturelles Wissen und Beziehungsumfeld).⁸

Die Gesamtheit des Wissens aus allen Kategorien und Lernquellen ermöglicht es Betroffenen und ihren Angehörigen, ihre Gesundheitsversorgung und Lebensqualität aktiv mitzugestalten und mitzubestimmen. Ebenso bildet die vorhandene Erfahrungsexpertise aller Betroffenen und Angehörigen eine grosse Wissensdatenbank für das gesamte Gesundheitssystem, die wiederum für den medizinischen Fortschritt und die Forschung von besonderer Bedeutung ist. Gerade im Bereich der seltenen Krankheiten ist dies ein nicht zu unterschätzender Faktor.⁹

⁶ ProRaris, abrufbar unter <www.prorarais.ch>.

⁷ Stoffel-Kurt/Gasser, 2-3.

⁸ Dumez Vincent/L'Espérance Audrey, Beyond experiential knowledge: a classification of patient knowledge, *Social Theory & Health* 2024/22, 173 ff.

⁹ Als wissenschaftliche Datenbank zu seltenen Krankheiten kann hier bspw. Orphanet angeführt werden, abrufbar unter <<https://www.orpha.net/de>>.

F. Partizipation bei seltenen Krankheiten

Betroffene einer seltenen Krankheit stehen oft vor erheblichen medizinischen, sozialen und gesellschaftlichen Herausforderungen. Eben solche Herausforderungen begegnen auch deren Angehörige und das soziale Umfeld. Aufgrund der Vielzahl der bisher bekannten seltenen Krankheiten und deren Heterogenität in Ausprägung und Verlauf gewinnt die Partizipation, d.h. die Teilhabe (Mitbestimmung und Mitwirkung) an Entscheidungsprozessen immer mehr an Bedeutung. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung für eine bedarfsgerechte Versorgung und eine bestmögliche Lebensqualität. Dies nicht nur auf direkter Ebene zwischen Patient:in und Gesundheitsfachperson, sondern auch bei der Gestaltung von Versorgungsstrukturen, in der medizinischen Forschung und in der gesundheitspolitischen Entscheidungsfindung (Mikro-/Makro-/Meso-Ebene).

Partizipation stärkt das Selbstbewusstsein und fördert die Autonomie der Betroffenen. Der Einbezug der Betroffenen hilft, Versorgungslücken sichtbar zu machen und Verbesserungen zu bewirken. Zudem fördert Partizipation das gesellschaftliche Bewusstsein für seltene Krankheiten. Durch das Mitwirken und Mitentscheiden der Betroffenen und ihre Sichtbarkeit, werden die Hindernisse, mit denen sie im Alltag konfrontiert werden, sichtbar.

Die Partizipation ist jedoch mit gewissen Hürden verbunden. Dazu zählt die geringe Zahl der von einer Erkrankung Betroffenen, die einerseits ihre Sichtbarkeit verringert und andererseits zu einem Mangel an Forschungsprojekten führt.

Es fehlt an partizipativen Formaten, die auf die Bedürfnisse der Betroffenen zugeschnitten sind. Es fehlt an Fachwissen und Kommunikation auf Augenhöhe, was den Zugang für medizinische Laien erschwert.¹⁰ Ebenso fehlt es an der Finanzierung von Patientenorganisationen, welche Betroffene sowohl auf individueller Ebene unterstützen als auch auf politischer Ebene vertreten könnten. Eine seltene Krankheit erschwert oder verunmöglicht es vielen Betroffenen, sich selbst aktiv zu beteiligen. Eine weitere Hürde liegt in der Gefahr der Instrumentalisierung der Partizipation als Alibi, ohne eine echte Mitbestimmung zu ermöglichen.

¹⁰ Gurtner Caroline et al., Einbezug von Betroffenen, Angehörigen und der Bevölkerung: Abklärung des Handlungsbedarfs zur Förderung der Qualität im Gesundheitswesen aus der Sicht der Patientenorganisationen, Eidgenössische Qualitätskommission (Hrsg.), Schlussbericht 2025, 30.

G. Die Rolle der Patientenorganisationen

Patientenorganisationen haben eine wichtige Funktion, was das «Patient Empowerment» betrifft. «Patient Empowerment» bedeutet die gezielte Unterstützung von Betroffenen und bildet die Grundlage für das «Patient Engagement». Viele Patient:innen suchen nach Informationen und Unterstützung. Diese finden sie meist unter «Gleichgesinnten», also einer Patientenorganisation. Die Aufgaben dieser Organisationen gehen weit über die Unterstützung der Betroffenen aus. Sie beteiligen sich aktiv auf politischer Ebene, wirken ebenso in Projekten der Forschung oder Gesundheitspolitik mit. Gerade für die medizinische Forschung und Versorgung sind Patientenorganisationen dank ihrer Mitglieder eine wichtige Datenquelle.

In der Schweiz gibt es über 100 Patientenorganisationen im Bereich der seltenen Krankheiten.¹¹ Mit der Bündelung ihrer Kräfte unter dem Dach von ProRaris – Allianz seltene Krankheiten Schweiz, geben sich Betroffene und Patientenorganisationen ein gemeinsames Sprachrohr und verleihen Forderungen gegenüber Ansprechpartnern mehr Gewicht.

H. Fazit

Die Partizipation, sprich das aktive Mitwirken und die Teilhabe, ist für Betroffene einer seltenen Krankheit und ihre Angehörigen von unerlässlicher Bedeutung. Ihr Erfahrungswissen trägt im selben Masse wie das Fachwissen zu einer adäquaten Gesundheitsversorgung bei, dies sowohl auf individueller, systemischer und auch gesellschaftlicher Ebene. Partizipation leistet somit einen Beitrag zu einer individuellen, patientenzentrierten bzw. personenzentrierten (Gesundheits-)Versorgung.

Partizipation setzt jedoch Kommunikation und Zusammenarbeit auf Augenhöhe, Empowerment der Betroffenen und der Angehörigen, aber auch strukturelle Möglichkeiten voraus. Ebenso bedarf es des Bewusstseins, dass Erfahrungsexpertise als eine Ergänzung der Fachexpertise zu verstehen ist und nicht als Konkurrenz. Partizipation muss richtig umgesetzt und gewollt sein, um ihre Wirksamkeit zu erzielen. Sie ist in aller Munde. Was jedoch fehlt, ist ihre tatsächliche Umsetzung.

¹¹ Abrufbar unter <<https://www.prorarais.ch/>>.

Transition bei seltenen Krankheiten

Von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin

Vanessa Grand*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	109
B.	Begriffsbestimmung	110
C.	Hindernisse bei der Transition	111
I.	Übersicht	111
II.	Beispiele von Transaktionskonzepten	113
III.	Beispiel aus der Schweiz	114
D.	Fazit	115

A. Einleitung

Nahezu alle seltenen Krankheiten, die in der Kindheit und im Jugendalter diagnostiziert werden, sind chronisch und bedürfen lebenslanger primärer, sekundärer und zum Teil auch tertiärer Behandlung und Prävention.¹ Dies erfolgt zumeist interdisziplinär und interprofessionell. Auch die Rehabilitation spielt eine wichtige Rolle. Die Primärversorgung bezeichnet die erste Ebene der medizinischen Versorgung, die in der Regel von Hausärzten und anderen Fachkräften aus den Gesundheits- und Sozialberufen geleistet wird.² Damit gemeint ist die medizinische Grundversorgung, die Erstberatung und die Ent-

* Patient*innenvertreterin und -expertin, Parlamentarierin in der Behinderten- und Inklusionspolitik, dipl. Journalistin, MyPeer-Coach und Mitarbeiterin am Institut für kollaborative Gesundheitsversorgung & Leadership an der Berner Fachhochschule.

¹ Grasemann Corinna et al., Ein strukturierter Versorgungspfad von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin für Jugendliche und junge Erwachsene mit einer seltenen Erkrankung, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2022/170, 61–69.

² Fiedler Manfred, Gegliederte Versorgung: Prävention – Kuration – Rehabilitation – Langzeitversorgung, 245 ff., in: Schmitz Daniela et al. (Hrsg.), *Chronic Care – Wissenschaft und Praxis*, Berlin/Heidelberg 2024; Gobet Pierre, Medizinische Versorgung, in: Bovin Jean-Michel et al. (Hrsg.), *Wörterbuch der Schweizer Sozialpolitik*, Zürich/Genf 2020; Zimmermann Thomas, Primäre Gesundheitsversorgung/Primary Health Care, in: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.), *Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention*, Köln 2023.

scheidungen über weitere Behandlungsschritte.³ Der sekundäre Versorgungspfad im Gesundheitswesen bezeichnet die Phase der medizinischen Behandlung, die auf Fachärzte und andere spezialisierte Dienstleister (beispielsweise Krankenhäuser) zurückgreift.⁴ Bei der tertiären Behandlung handelt es sich um die hochspezialisierte, komplexe und in der Regel stationäre Versorgung.⁵ Während Patient:innen mit einer seltenen Krankheit früher häufig im Kindes- und Jugendalter verstarben, erreichen durch den Fortschritt in Forschung und Medizin viele mittlerweile das Erwachsenenalter. So spricht man vom «Herauswachsen» aus den pädiatrischen Versorgungsformen und -strukturen. Ein geplanter, strukturierter, professioneller Übergang, die sog. Transition, ist für die Gesundheitsversorgung der Betroffenen wegweisend. Dies stellt die Erwachsenenmedizin vor neue Herausforderungen. Für Betroffene und ihre Angehörigen ist eine gelungene Transition von grosser Bedeutung, sowohl für den Verlauf der Erkrankung als auch für ihre Lebensqualität.

B. Begriffsbestimmung

Die Literatur unterscheidet zwischen Transition und Transfer. Die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. in Deutschland beschreibt in ihrer S3-Leitlinie⁶ die Transition (von lat. *transitio*, «Übergang») als den zielgerichteten, geplanten Übergang von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit chronischen Beeinträchtigungen von kind-zentrierten zu erwachsenenorientierten Gesundheitsversorgungssystemen, mit dem Ziel, eine koordinierte, ununterbrochene Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Im Gegensatz dazu beschreibt sie den Transfer (von lat. *transferre*, «hinüberbringen») als die direkte Übergabe der Patient:innen von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin und als ein einmaliges Ereignis. Ebenso unterscheidet die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V.⁷ zwischen der Bezeichnung «Jugendliche ab 12 Jahren» und «junge Erwachsene zwischen 18 und 24 Jahren». Im Einzelfall kann es jedoch sinnvoll sein, das Alter zu variieren, sprich den Transitionsprozess erst mit 14 Jahren zu beginnen, aber auch die Altersgrenze nach oben zu erweitern.

³ Fiedler, 249; Gobet; Zimmermann.

⁴ Fiedler, 249; Gobet.

⁵ Vgl. Fiedler, 249, der jedoch statt «tertiäre Behandlung» den Begriff «stationäre Akutversorgung» verwendet; Gobet.

⁶ S3-Leitlinie der AWMF vom 8. März 2021 über die Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin, abrufbar unter <<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/186-001.html>>.

⁷ Abrufbar unter <<https://transitionsmedizin.net/>>.

C. Hindernisse bei der Transition

I. Übersicht

Das Jugendalter ist für den Menschen ein Alter, das mit verschiedenen Veränderungen einhergeht. So finden sowohl körperlich, psychisch als auch in sozialer Hinsicht viele Veränderungen statt. Bei Jugendlichen mit einer seltenen Erkrankung kommen zusätzlich noch weitere Veränderungen hinzu, sowohl bei der Gesundheitsversorgung als auch in lebens- und alltagsrelevanten Themen. Die Entwicklung in der Adoleszenz zeigt viele individuelle Unterschiede auf. Chronische oder seltene Krankheiten können die Pubertät, die Entwicklung und das Erwachsenwerden beeinflussen. Daher ist es von grosser Bedeutung, die Transition individuell an die Person anzupassen. Der Übergang in die Erwachsenenmedizin fällt zeitlich sehr oft mit anderen Veränderungen zusammen: Abschluss der obligatorischen Schulzeit, berufliche Entscheidungen, Abnabelung vom Elternhaus, Beziehungspflege unter Gleichaltrigen, aber auch die Thematik des körperlichen Reifungsprozesses und der Sexualität. All diese Perspektiven sind in der Transition mitzuberücksichtigen, da sie in einer wechselseitigen Abhängigkeit zueinanderstehen.

Neben den Veränderungen, die vom Patienten bzw. der Patientin getragen werden, erfährt auch die Rolle die Eltern eine wichtige Neuerung bei der Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin. Während die Eltern in der Kinderzeit vor allem die Verantwortung, einschliesslich der Entscheidungen, tragen, muss diese mit dem Erwachsenwerden langsam auf den Jugendlichen übergehen. Eltern müssen lernen, die Verantwortung abzugeben und die Rolle des Begleiters oder Beraters einzunehmen. Bei Kindern mit einer kognitiven Erkrankung oder Behinderung ist dies jedoch meist nicht möglich. Die Eltern übernehmen in diesen Fällen meist weiterhin die Rolle des gesetzlichen Vertreters und treffen sämtliche Entscheidungen.

Kinder mit seltenen Erkrankungen sind häufig auf eine lebenslange medizinische Versorgung angewiesen. Dank dem Fortschritt der Forschung und der verbesserten Behandlungs- und Therapiemöglichkeiten steigt die Lebenserwartung bei den Betroffenen. Während sie in der Pädiatrie eine zentrale, interdisziplinäre, ganzheitliche, koordinierende Betreuung und sog. «vernetzte Generalisten» vorfinden, treffen sie bei der Erwachsenenmedizin auf ein Ge-

biet, das monodisziplinär, dezentral und problemfokussiert auftritt.⁸ Ebenso weist die Erwachsenenmedizin weniger Expertise bei seltenen Krankheiten auf. Umso grösser ist die Bedeutung eines sorgfältig geplanten Übergangs.

Barrieren, die bei der Transition entstehen können, werden in der Literatur sehr konkret beschrieben⁹: Ablehnung des neuen Behandlungsteams bzw. starke Bindung an das bisherige Behandlungsteam, mangelndes Wissen über die Versorgungsstrukturen und Fachexperten oder die Phase der Pubertät und die aktuelle Situation der Krankheit. Lemly/Weitzman/O'Hare¹⁰ beschreiben unter anderem folgende Barrieren: Fehlende Kostenerstattung durch die Versicherer, unzureichende Fähigkeiten des Personals, Zeitmangel, Mangel an verfügbaren Spezialist:innen und Zentren zur spezialisierten Behandlung für Erwachsene, ungenügende Ausbildung über angeborene oder im Kindesalter auftretende Erkrankungen und/oder Fehlen von Sozialarbeitenden oder Pflegekoordinatoren.

Auch auf Ebene des Fachpersonals bestehen Barrieren, die vor allem in Hemmungen begründet sind. Es fällt ihnen schwer, die Betreuung von Patient:innen abzugeben. Es besteht die Unsicherheit des richtigen Zeitpunktes und der weiteren vorhandenen Versorgungsmöglichkeiten. Übergeordnet fehlen Leitlinien, Konzepte, Informationen, standardisierte Abläufe und es mangelt an Koordination. Zeit- und Ressourcenmangel und die fehlende Finanzierung sind weitere, jedoch bekannte Herausforderungen im Gesundheitswesen.¹¹

Seltene Krankheiten weisen oftmals eine multisystemische Ausprägung auf, zu deren Expertise es in der Erwachsenenmedizin meist fehlt. Auch bei einer vorhandenen Diagnose sind eine individualisierte, multidisziplinäre Behandlung und eine Kenntnis der bisher eingeleiteten Massnahmen und des Fortschritts des Krankheitsverlaufs nötig. Gerade die Multidisziplinarität erfordert nicht nur eine gelungene Transition, sondern auch einen geplanten Informationsfluss. Dazu gehört ein vollständig und korrekt geführtes Patientendossier.

⁸ Weigl Michaela, Transition bei seltenen Erkrankungen in Österreich, Österreichischer Kongress für Seltene Erkrankungen vom 6.-7. Oktober 2023, abrufbar unter <https://www.pro-rare-austria.org/fileadmin/user_upload/PPT_Transition_Befragung_071023_final_BOOSTER.pdf>.

⁹ Weigl.

¹⁰ Lemly Diana/Weitzman Elissa/O'Hare Kitty, Advancing healthcare transitions in the medical home: tools for providers, families and adolescents with special healthcare needs, Current Opinion in Pediatrics 2013/25(4), 441.

¹¹ Weigl.

II. Beispiele von Transaktionskonzepten

In der Literatur sind verschiedene bekannte Konzepte zur Thematik «Transition und Transfer bei seltenen chronischen Krankheiten» beschrieben.¹² Diese Ansätze werden im Folgenden anhand verschiedener Länder beleuchtet.

Amerika: Im Jahr 2002 gaben die American Academy of Pediatrics (AAP), die American Academic of Family Physicians (AAFP) und das American College of Physicians (ACP) eine gemeinsame Konsenzerklärung zur Übergangsvorsorgung heraus: «Das Ziel der Übergangsvorsorgung für junge Erwachsene mit besonderen Gesundheitsbedürfnissen ist die Maximierung der lebenslangen Funktionsfähigkeit und des Potentials durch die Bereitstellung qualitativ hochwertiger entwicklungsangemessener Gesundheitsdienstleistungen, die ohne Unterbrechung fortgesetzt werden, wenn die Person vom Jugendins Erwachsenenalter übergeht.»¹³ Vorgeschlagen wird ein Modell der Transition (HCT-Health care transition) mit sechs Kernelementen und eine Umsetzung im frühen Adoleszenzalter.

Österreich: In Österreich gibt es den Nationalen Aktionsplan seltene Krankheiten (NAP.se). Mit einem Förderprojekt (Booster NAP.se) wurden verschiedene Themenbereiche zur Versorgung behandelt, unter anderem die Transition von pädiatrischer zu erwachsenenmedizinischer Versorgung.¹⁴ Dazu wurde ein Positionspapier verfasst.¹⁵

Deutschland: Die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. hat eine S3-Leitlinie veröffentlicht, mit dem Ziel, den Transitionsprozess zu strukturieren und zu standardisieren und somit eine kontinuierliche Betreuung der Patient:innen zu garantieren.¹⁶ Sie enthält elf evidenzbasierte und sieben expert:innenbasierte Empfehlungen.

Ebenfalls beschreiben Grasemann et al. den Versorgungspfad von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin aus dem Projekt TRANSLATE NAMSE 2022.¹⁷ Es handelt sich um eine Empfehlung, die speziell auf die Bedürfnisse bei seltenen Krankheiten eingeht und ein Ablaufschema zur Prozessbeschreibung und zusätzliche Materialien umfasst.

¹² Hartmann Gabriele et al., Transition und Transfer bei seltenen chronischen Erkrankungen, Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2023/16, 34–40.

¹³ Lemly/Weitzman/O'Hare, S. 439.

¹⁴ Abrufbar unter <<https://www.prorare-austria.org/projekte/booster-napse>>.

¹⁵ Abrufbar unter <https://www.prorare-austria.org/fileadmin/user_upload/Pro_Rare_Austria_Positionspapiere_Transition_2024_FINAL.pdf>.

¹⁶ S3-Leitlinie der AWMF, Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin.

¹⁷ Grasemann et al., 63.

III. Beispiel aus der Schweiz

Zur Situation in der Schweiz ist nur wenig Literatur verfügbar. Gespräche mit Pädiater:innen lassen jedoch darauf schliessen, dass die Transition bei Kindern und Jugendlichen mit seltenen Krankheiten ohne klar geregelte Struktur verläuft¹⁸. So ist es nicht unüblich, dass Betroffene weit bis ins junge Erwachsenenalter vom Pädiater betreut werden.

Im Kinderspital Zürich¹⁹ (Kispi) wird dieser Thematik besondere Beachtung geschenkt. Eine interprofessionelle Arbeitsgruppe nimmt sich dem Prozess der Transition bei Jugendlichen mit chronischen und/oder seltenen Krankheiten an.

Auf Nachfrage²⁰ bei Bianca Link (Co-Leiterin der Arbeitsgruppe) nach deren Tätigkeit, wird dies unter anderem beschrieben mit:

- Transparenz und Bewusstsein für Transition/Transfer schaffen;
- Interprofessionelle Empfehlung für einen erfolgreichen Übergang von Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin bereitstellen;
- Interne Weiterbildung anbieten;
- Internes und externes Netzwerk für eine erfolgreiche Transition aufbauen;
- Transitionsbezogene Projekte, Studien und Dokumente sammeln und sichtbar machen;
- Unterstützung für alle Fachbereiche bei der Ausarbeitung von eigenen Transitionsprogrammen anbieten;
- Mitbeurteilung oder Beratung betreff jugendlicher Patient:innen mit anspruchsvollem Transitionsverlauf anbieten.

Gerade im Kispi werden viele Patient:innen interdisziplinär und interprofessionell behandelt. Daher sind ein strukturiertes Vorgehen und gute Koordination wichtig. Die Arbeitsgruppe Transition hat hierzu Empfehlungen, Abläufe und Checklisten erstellt. Verschiedene Abteilungen des Kispi haben bereits Transitionssprechstunden eingerichtet.

¹⁸ Vgl. dazu Aebi Ariana/Ehrentraut Carolin/Tiefenbacher Julia, Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer Krebserkrankungen in der Schweiz, info@oncosuisse 2024/1, 10 ff., wobei pädiatrische Krebserkrankungen häufig ebenfalls selten sind.

¹⁹ Abrufbar unter <<https://www.kispi.uzh.ch/kinderspital/news/transition-von-der-paed-iatrie-zur-erwachsenenmedizin>>.

²⁰ Persönliche Korrespondenz.

D. Fazit

Ein gelungener Transitionsprozess verbessert die Gesamtheit der Gesundheitsversorgung, erhöht die Behandlungssadhärenz (Therapietreue, Medikamenteneinnahme usw.) und die Lebenserwartung und verbessert die Lebensqualität. Desweiteren reduziert sie Akut- und Langzeitschäden und vermindert Spitalaufenthalte und somit auch Kosten. Daher sollte die Diskussion darüber schon früh beginnen, vor allem, um das Selbstmanagement der Betroffenen zu stärken. Die Erfahrung zeigt, dass Kinder mit einer seltenen Krankheit bereits früh über ihre Diagnose, deren Verlauf und deren Behandlungs- und Therapiemöglichkeiten Bescheid wissen. Dies erlaubt einen frühen Einbezug in Entscheidungsfragen.

Die Transitionsphase findet in einem Altersabschnitt statt, in dem sich die Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in einer Zeit des Umbruchs befinden. Auch «nicht-medizinische» Themen müssen in der Übergangsphase ihren Platz finden, ebenso Aspekte betreffend die psychologische Ebene.

In Zukunft sollte angedacht werden, die Übergangsplanung zu einem Routinebestandteil der pädiatrischen Grundversorgung zu machen. Eine individualisierte, koordinierte, geplante interdisziplinäre und interprofessionelle Transition (einschliesslich Transfer) ist wünschenswert. Dies setzt das Vorhandensein von Leitlinien, Checklisten, strukturierten Abläufen, Ressourcen, Wissen, Koordination, Kommunikation und von einer finanziellen Sicherstellung voraus. Neue patienten- und personenzentrierte Informationstechnologien, digitale Patientenakten, Online-Tools usw. können Betroffene und Angehörige unterstützen. Auch eine Bezugsperson im Sinne eines Fall- oder Transitionskoordinators kann den Übergangsprozess unterstützen.

Präzisionsmedizin bei seltenen Krankheiten

Ilaria Luperi*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	118
I.	Seltene Krankheiten: Definition, globale Auswirkungen und Relevanz in der Gesundheitsversorgung	118
II.	Präzisionsmedizin: Ein neues Paradigma	119
III.	Aktuelle Herausforderungen in Diagnostik und Therapie von seltenen Krankheiten	119
IV.	Ziel und Hauptfragen dieser Arbeit	120
B.	Hintergrund: Genetik und Molekularbiologie	120
I.	Fortschritte der Genetik und Molekularbiologie	120
II.	Bedeutung der Genomsequenzierung	121
C.	Europäische Initiativen für Präzisionsmedizin bei seltenen Krankheiten	122
I.	Ein gemeinsamer Fortschritt	122
II.	Genomics England und der NHS Genomic Medicine Service	122
III.	Genomic Medicine Schweden	122
IV.	TRANSLATE-NAMSE in Deutschland	123
V.	Europäische Referenznetzwerke (ERNs)	123
D.	Die «Omics» Revolution, Biomarker, Machine Learning, Datenbanken	124
I.	Multi-«omics» und Biomarker	124
II.	Die Rolle von Machine Learning	124
III.	Genomische Daten, Biobanken und Künstliche Intelligenz	125
E.	Präzisionsmedizin in der Medikamentenentwicklung	125
I.	Ein gemeinsames Ziel: gezielte Therapien	125
II.	Drug Repurposing, Theratyping und Genom-Editierung	126
F.	Kollaborative Netzwerke, Datenschutz und Regulierung	127
G.	Fazit	127

* Dipl. Ärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin.

A. Einleitung

I. Seltene Krankheiten: Definition, globale Auswirkungen und Relevanz in der Gesundheitsversorgung

Seltene Krankheiten sind in der Schweiz mit einer Prävalenz von 5 pro 10'000 Menschen definiert; schätzungsweise sind ca. 580'000 Personen in der Schweiz von einer seltenen Krankheit betroffen, 7,2 % der Schweizer Bevölkerung entspricht.¹ In anderen Ländern, wie in den USA, basiert die Definition auf einer maximalen Anzahl der betroffenen Personen in dem Land, wobei eine Krankheit dann als selten definiert wird, wenn von ihr beispielsweise weniger als 200'000 Menschen zu einem bestimmten Zeitpunkt in dem jeweiligen Land leben.² Es wird geschätzt, dass 473 Millionen Menschen weltweit von einer seltenen Krankheit betroffen sein können.³ Aus diesem Grund, obwohl seltene Krankheiten per Definition selten sind, sind sie in ihrer Gesamtheit häufig und werden mit der Zeit immer häufiger, mit einer durchschnittlichen Rate von 19,46 % pro Jahr.⁴ Schätzungsweise haben ca. 70 % der seltenen Krankheiten einen genetischen Ursprung und treten ca. 70 % pädiatrisch auf.⁵ Die Seltenheit einzelner Krankheiten erschwert die Diagnose, da es oft an eindeutigen Korrelationen zu Phänotypen mangelt und die klinische Erfahrung sowie das Wissen über pathogenetische Mechanismen und die Entwicklung wirksamer Therapien begrenzt sind. Hinzu kommt, dass selbst innerhalb bestimmter Krankheitsgruppen die genetischen und molekularen Hintergründe sehr unterschiedlich sein können. Infolgedessen gibt es oft keine oder sehr begrenzte Behandlungsmöglichkeiten, der Verlauf ist chronisch und mit vielen Komorbiditäten assoziiert. Schätzungsweise überleben drei von zehn Kindern mit einer seltenen Krankheit das fünfte Lebensjahr nicht.⁶

¹ Nationales Konzept Seltene Krankheiten, Bundesamt für Gesundheit BAG, Schweizerische Eidgenossenschaft, 6 f., abrufbar unter: <<https://www.bag.admin.ch/dam/de/sd-web/tlrTFUpx3yfo/nationales-konzept-seltene-krankheiten.pdf>>.

² Rare disease act of 2002, United States Congress, abrufbar unter: <<https://www.gov-info.gov/content/pkg/BILLS-107hr4013enr/pdf/BILLS-107hr4013enr.pdf>>.

³ Ferreira R. Carlos et al., The burden of rare diseases, American Journal of Medical Genetics Part A 2019/179(6), 885 ff.

⁴ Hsu Jason C. et al., Disease and economic burden for rare diseases in Taiwan: A longitudinal study using Taiwan's National Health Insurance Research Database, PLoS One 2018/13(9), e0204206.

⁵ Sardana, Divya et al., Drug repositioning for orphan diseases, Briefings in Bioinformatics 2011/12(4), 346 ff.

⁶ Zandl-Lang Martina et al., Lipidomics–Paving the Road towards Better Insight and Precision Medicine in Rare Metabolic Diseases, International Journal of Molecular Sciences 2023/24(2), 1709 ff.

Diese Ausgangslage unterstreicht die dringende Notwendigkeit, die Diagnose- und Therapieverfahren für seltene Krankheiten zu verbessern – ein Bereich, in dem sich die Präzisionsmedizin als wichtiger Ansatz herauskristallisiert.

II. Präzisionsmedizin: Ein neues Paradigma

Die Präzisionsmedizin ist ein innovativer Ansatz zum Verständnis, zur Prävention und zur Behandlung von Krankheiten auf der Grundlage individueller Patientendaten, medizinischer Diagnosen, klinischer Phänotypen, biologischer Untersuchungen inklusive Laboruntersuchungen und Bildgebung sowie demografischer, Umwelt- und Lebensstilfaktoren.⁷ Der Fokus liegt hierbei auf einer Optimierung der Effizienz sowie des therapeutischen Nutzens für bestimmte Patientengruppen, um aufs Individuum zugeschnittene Entscheidungen zu treffen, insbesondere durch die Verwendung und Integration von multimodalen und multi-«omics» Daten einer Person.⁸ Diese Integration ermöglicht es, Informationen beispielsweise über Stoffwechselprofile, veränderte Proteinexpression und genetische Varianten zu kombinieren, um diese besser zu verstehen und daraus Therapieansätze zu ermöglichen.

Im Zusammenhang mit seltenen Krankheiten kommt diesem Ansatz eine besondere Bedeutung zu, da er es ermöglicht, die Grenzen der traditionellen Medizin zu überwinden, die angesichts der Komplexität und Heterogenität dieser Krankheiten oft unwirksam ist.

III. Aktuelle Herausforderungen in Diagnostik und Therapie von seltenen Krankheiten

Die Diagnose einer seltenen Krankheit stellt nach wie vor eine der grössten Herausforderungen für die Medizin dar. Viele Patienten sind mit einer langen «diagnostischen Reise» konfrontiert, die sich über mehrere Jahre erstrecken kann und die Konsultation mehrerer Spezialisten, invasive Verfahren und eine Vielzahl von Labor- und Diagnostetests erfordern kann. Grund dafür ist häufig das unzureichende klinische Wissen, die Symptomvariabilität und die begrenzte Verfügbarkeit von spezifischen Tests. Darüber hinaus behindert das Fehlen umfangreicher klinischer und biologischer Daten die Entwicklung wirksamer Therapien. Die Präzisionsmedizin, die sich auf die genetische, molekulare und klinische Analyse des einzelnen Patienten stützt, bietet neue Perspektiven zur Überwindung dieser Hindernisse. Ihre Anwendung bei seltenen

⁷ Maceachern Sarah J. et al., Machine learning for precision medicine, *Genome* 2021/64(4), 416 ff.

⁸ Maceachern et al. 416 ff.

Krankheiten wird aktuell allerdings noch durch hohe Kosten, den schwierigen Zugang zu fortschrittlichen Technologien oder Patientendaten und das Fehlen spezifischer Behandlungsleitlinien eingeschränkt.

IV. Ziel und Hauptfragen dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle und das Potenzial der Präzisionsmedizin bei der Diagnose und Behandlung seltener Krankheiten zu analysieren. Dabei werden Beispiele beschrieben, wie Präzisionsmedizin die Früherkennung seltener Krankheiten verbessern, die Wirksamkeit von Therapien erhöhen und die Lebensqualität der Patienten verbessern kann.

B. Hintergrund: Genetik und Molekularbiologie

I. Fortschritte in Genetik und Molekularbiologie

Im Jahr 1966, als noch keine menschlichen Merkmale als autosomal vererbbar bekannt waren, wurde die erste Ausgabe von «Mendelian Inheritance in Man» veröffentlicht, in der rund 1'400 Phänotypen zum ersten Mal katalogisiert wurden. Dies war eine revolutionäre Publikation, denn zu dieser Zeit waren nur 60 Merkmale bekannt, und alle waren X-chromosomal.⁹ Dies war nur der Beginn, in den folgenden Jahrzehnten kam es zu rasanten technologischen Fortschritten der Möglichkeiten zur genetischen Analyse. Als Beispiele können die Entwicklung der Sanger-Sequenzierung, der Polymerase-Kettenreaktion und der positionellen Klonierung genannt werden, welche eine entscheidende Rolle bei der Untersuchung seltener Phänotypen spielten.

Im Jahr 2001 wurde der erste Entwurf des menschlichen Genoms veröffentlicht: hierbei waren etwa 1'000 Gene identifiziert, die für Mendelsche Krankheiten verantwortlich waren.¹⁰ Die Einführung von Chromosomen-Mikroarrays veränderte die Diagnostik weiter, indem sie den Nachweis von Struktur- und Kopienzahlvarianten ermöglichte, insbesondere bei Kindern mit Entwicklungsverzögerungen oder angeborenen Anomalien.¹¹ Bald darauf kamen Short-Read-Technologien für die Next-Generation Sequencing auf, die die Entdeckung der molekularen Ursachen für viele Mendelsche Krankheiten dramatisch beschleunigten. Mit Stand

⁹ Amberger Joanna S. et al., McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), *Nucleic Acids Research* 2009/37(Database issue), D793 ff.

¹⁰ Peltonen Leena et al., *Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era*, *Science* 2001/291(5507), 1224 ff.

¹¹ Speicher Michael R. et al., *The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology*, *Nature Reviews Genetics* 2005/6(10), 782 ff.

vom Mai 2025 listet die Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)-Datenbank 7'619 Phänotypen mit einer bekannten molekularen Grundlage auf, wobei über 5'000 davon in den letzten zwei Jahrzehnten identifiziert wurden.¹²

II. Bedeutung der Genomsequenzierung

Eine wesentliche Stärke von Short-Read-Technologien liegt in der Fähigkeit, mehrere Genomregionen gleichzeitig zu analysieren, ein Prozess, der bei der herkömmlichen Sanger-Sequenzierung extrem arbeitsintensiv wäre.¹³ Dies hat das Next Generation Sequencing zu einem wertvollen Instrument für die Diagnose genetisch heterogener Mendelscher Störungen gemacht. Next-Generation-Sequencing wird hauptsächlich in drei Hauptformen angewandt: gezielte Gen-Panels, Ganz-Exom-Sequenzierung zur Erfassung der kodierenden Regionen und Ganz-Genom-Sequenzierung, zur Erfassung des gesamten Genoms einschliesslich nicht kodierender Varianten. Die Genom-Sequenzierung bietet Vorteile gegenüber gezielten Panels und Ganz-Exom-Sequenzierung, da sie die Fähigkeit zur Identifizierung komplexer struktureller Varianten und in-tronischer Mutationen weiter verbessert. Dies führt zu umfassenden Daten und Aufdeckung von varianten unbekannter Signifikanz¹⁴, die in den Folgejahren regelmässig neu analysiert werden können, wenn neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen. Die Fähigkeit, ein breites Spektrum genetischer Aberrationen zu erfassen, ist besonders wertvoll im Zusammenhang mit seltenen Krankheiten, deren Pathogenese komplex und multifaktoriell sein kann und deren genetische Heterogenität einem zusätzlichen Komplexitätsfaktor entspricht. Selbst innerhalb bestimmter Krankheitsgruppen kann der genetische Hintergrund extrem vielfältig sein. Diese genetische Vielfalt erfordert ausgefeilte und massgeschneiderte diagnostische Ansätze, die in der Lage sind, die Spezifität jedes einzelnen Falls zu erfassen. Aufgrund der gesunkenen Kosten für die DNA-Sequenzierung entwickelt sich die Genomsequenzierung zu einer primären Möglichkeit zum Nachweis von krankheitsverursachenden genetischen Varianten, zur Steigerung der Diagnoserate und zur Ebnung des Weges für individualisierte Behandlungsstrategien für seltene Krankheiten.

¹² Online Mendelian Inheritance in Man, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, John Hopkins University (Baltimore, MD), abrufbar unter: <<https://omim.org/>>.

¹³ Behjati Sam et al., What is next generation sequencing?, Archives of Disease in Childhood – Education and Practice Edition 2013/98(6), 236 ff.

¹⁴ Di Resta Chiara et al., Next-generation sequencing approach for the diagnosis of human diseases: open challenges and new opportunities, Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2018/29(1), 4 ff.

C. Europäische Initiativen für Präzisionsmedizin bei seltenen Krankheiten

I. Ein gemeinsamer Fortschritt

In Europa wurden in den letzten Jahren mehrere nationale und internationale Initiativen ins Leben gerufen, die die Umsetzung der Präzisionsmedizin bei seltenen Krankheiten fördern wollen. Diese Initiativen sind konkrete Beispiele dafür, wie die Zusammenarbeit zwischen Gesundheitseinrichtungen, Forschungszentren und Regulierungsbehörden den Fortschritt hin zu genaueren Diagnosen und personalisierten Behandlungen beschleunigen kann.

II. Genomics England und der NHS Genomic Medicine Service

Im Jahr 2012 wurde in Grossbritannien das «100'000- Genome Project» angekündigt, mit dem Ziel, die umfangreichste Erfassung menschlicher Genome zu erzielen und dadurch die Einführung der Genom-Sequenzierung im Gesundheitswesen zu fördern. Dieses Projekt führte zur Gründung von «Genomics England» durch das britische Gesundheitsministerium. Das Projekt war die erste grosse nationale Genominitiative, bei der Patient:innen im Rahmen der medizinischen Routineversorgung rekrutiert, Genome in grossem Umfang sequenziert und validierte Ergebnisse über den Nationalen Gesundheitsdienst an die Teilnehmenden zurückgegeben wurden. Im Bereich der seltenen Krankheiten führte die Genomsequenzierung im Rahmen des Projekts bei 25 % der Teilnehmer zu einer genetischen Diagnose.¹⁵

III. Genomic Medicine Sweden

Im Jahr 2017 startete in Schweden die Initiative «Genomic Medicine Sweden» mit der Absicht, eine nationale Infrastruktur für die Umsetzung der Präzisionsmedizin aufzubauen. Insbesondere im Bereich der seltenen Krankheiten lag das Ziel darin, die Diagnostik durch die Implementierung genombasierter Methoden in die Routineversorgung, etwa durch den Aufbau einer klinischen Datenbank für den Genotyp-Phänotyp-Abgleich, zu verbessern und somit die Interpretation der genetischen Ergebnisse zu erleichtern. Damit wurden bis

¹⁵ Smedley Damian et al., 100.000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care – Preliminary Report, *New England Journal of Medicine* 2021/385(20), 1868 ff.

2021 im schwedischen Gesundheitswesen mehr als 5'000 klinische Genomsequenzierungen im Bereich der seltenen Krankheiten durchgeführt.¹⁶

IV. TRANSLATE-NAMSE in Deutschland

In Deutschland lief von 2017 bis 2020 das Projekt TRANSLATE-NAMSE zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten. Hierbei wurden mehr als 5'000 Patient:innen rekrutiert, bei denen keine Standarddiagnose gestellt worden war. Von den 5'000 Patient:innen waren nahezu zwei Drittel Kinder. Es wurde die Exom-Sequenzierung bei 1'599 Personen durchgeführt, was zu 506 bestätigten Diagnosen führte. Zudem wurden nationale klinische Arbeitsabläufe für die Diagnose und Behandlung seltener Krankheiten entwickelt. Das Projekt investierte auch in die Verbesserung des Übergangs von der pädiatrischen zur Erwachsenenversorgung und in die Schaffung klinischer Pfade für ausgewählte Gruppen seltener Krankheiten.¹⁷

V. Europäische Referenznetzwerke (ERNs)

Im Jahr 2017 rief die EU Europäische Referenznetzwerke ins Leben. Die insgesamt 24 grenzüberschreitende virtuelle Netzwerke von Gesundheitsdienstleistern, Expertenzentren, Forschungseinrichtungen und Patientenorganisationen verfolgen das Ziel, durch Zusammenarbeit und Förderung des Informationsaustausches, Bedürfnissen, Lebensqualität und Versorgung von Patient:innen mit seltenen und komplexen Krankheiten gerecht zu werden.¹⁸

Die zunehmende Verfügbarkeit von Genomdaten und deren gemeinsame Nutzung durch internationale Initiativen ermöglichen die Identifizierung neuer Genotyp-Phänotyp-Assoziationen, verbessern das Verständnis für seltene Krankheiten und beschleunigen die Entwicklung gezielter Therapien. Die Einrichtung klinischer Datenbanken für den Genotyp-Phänotyp-Abgleich, wie sie in Schweden entwickelt werden, ist ein wichtiges Beispiel dafür, wie die ge-

¹⁶ Fioretos Thoas et al., Implementing precision medicine in a regionally organized healthcare system in Sweden, *Nature Medicine* 2022/28(10), 1980 ff.; Edsjö Anna et al., Genomic Medicine Sweden (GMS). Building a precision medicine infrastructure at a national level: The Swedish experience, *Cambridge Prisms: Precision Medicine* 2023/1, e15.

¹⁷ Choukair Daniela et al., An Integrated clinical pathway for diagnosis, treatment and care of rare diseases: model, operating procedures, and results of the project TRANSLATE-NAMSE funded by the German Federal Joint Committee, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021/16(1), 474 ff.

¹⁸ Tesi Bianca et al., Precision medicine in rare diseases: What is next? *Journal of Internal Medicine* 2023/294(4), 397 ff.

meinsame Nutzung von Daten die Interpretation genetischer Ergebnisse verbessern und die Diagnose erleichtern kann.

D. Die «Omics» Revolution, Biomarker, Machine Learning, Datenbanken

I. Multi-«omics» und Biomarker

Die Präzisionsmedizin hat sich über ihren ursprünglichen Fokus auf Genetik und Genomik hinaus weiterentwickelt¹⁹ und integriert nun verschiedene Datentypen aus Bereichen wie Epigenomic (Epigenetik), Proteomic (Proteine), Metabolomic (Stoffwechselprodukte), Radiomic (Radiologie), Pharmakomic (Pharmakologie), Mikrobiomic (Mikrobiomstudien) und Umwelt-omic. Ein Beispiel dafür ist die Entdeckung von sog. Faktoren oder Biomarker, die helfen, vorherzusagen, wie Patient:innen auf eine bestimmte Therapie reagieren, und gleichzeitig als Indikatoren für spezifische Krankheitszustände oder Prognosen dienen können.

Diese Entwicklung hin zur Multi-Omik spiegelt die wachsende Erkenntnis wider, dass ein ganzheitliches Verständnis von Gesundheit die Kombination biologischer, ökologischer und klinischer Daten erfordert.

II. Die Rolle von Machine Learning

Die Komplexität dieser grossen, heterogenen Datensätze hat fortschrittliche Berechnungswerkzeuge erforderlich gemacht. Herkömmliche Analysemethoden haben oft Schwierigkeiten mit dem Volumen, der Variabilität und der Vernetzung von Multi-omics-Daten, was zur Einführung des maschinellen Lernens – einer Untergruppe der künstlichen Intelligenz – geführt hat. Algorithmen des maschinellen Lernens erkennen Muster in den Daten und ermöglichen Vorhersagen oder Klassifizierungen für neue Fälle. So können sie beispielsweise durch die Analyse von Stoffwechselprofilen das Krankheitsrisiko vorhersagen oder durch die Modellierung pharmakogenomischer Wechselwirkungen das Ansprechen auf Medikamente optimieren.

Durch die Automatisierung der Analyse umfangreicher Phänotypisierungsdaten beschleunigen diese Tools die Entdeckungen in der personalisierten Diagnostik, bei gezielten Therapien und in der Präventivmedizin. Weitere Fort-

¹⁹ Peck Rosemary W. et al., Precision medicine is not just genomics: the right dose for every patient, Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2018/58, 105 ff.

schritte bei der Rechenleistung und der Raffinesse der Algorithmen werden ihre Rolle bei der Umsetzung von Multi-omics-Erkenntnissen in klinische Anwendungen weiter stärken.

III. Genomische Daten, Biobanken und Künstliche Intelligenz

Die Anhäufung genomischer Daten durch internationale Konsortien und Biobanken hat die Entwicklung von Cloud-Plattformen und fortschrittlichen Bioinformatik-Tools für die sichere Verwaltung, Analyse und gemeinsame Nutzung von Informationen erforderlich gemacht. Tools wie Dynamic Read Analysis for Genomics und Genome Analysis Toolkit ermöglichen die schnelle und genaue Analyse grosser Datensätze.²⁰ Künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen verändern die Präzisionsmedizin bei seltenen Krankheiten, indem sie die Fähigkeit zur Identifizierung pathogener Varianten, zur Verknüpfung von Phänotyp und Genotyp und zur Unterstützung der Differentialdiagnose verbessern. Algorithmen wie DeepVariant und Exomiser und XRare integrieren klinische und genomische Daten, um die relevantesten Varianten zu priorisieren.²¹ Klinische Entscheidungsunterstützungssysteme, die auf künstlicher Intelligenz basieren, gewinnen immer mehr an Bedeutung, vor allem bei heterogenen und komplexen Daten.

Künstliche Intelligenz findet auch Anwendung bei der Patientenstratifizierung, der Identifizierung von Biomarkern und der Vorhersage des Ansprechens auf eine Behandlung sowie der Optimierung klinischer Studien, die aufgrund der Knappheit an Patienten oft schwierig durchzuführen sind.²²

E. Präzisionsmedizin in der Medikamentenentwicklung

I. Ein gemeinsames Ziel: gezielte Therapien

Basierend auf den gewonnenen Informationen können gezielte Therapien ausgewählt oder entwickelt werden, die auf die individuellen molekularen oder genetischen Eigenschaften der Erkrankung abgestimmt sind. Dieses Konzept kann beispielsweise bei der Auswahl von Medikamenten, bei Dosierungen oder auch bei Therapiekombinationen angewendet werden. Ein Beispiel dafür sind die Gentherapie sowie Arzneimitteln, die gerade für bekannte Genmutationen spezifisch sind.

²⁰ Hong Juhyeon et al., Rare disease genomics and precision medicine, *Genomics & Informatics* 2024/22(1), 28.

²¹ Hong Juhyeon et al., 28.

²² Visibelli Anna et al., The Impact of Artificial Intelligence in the Odyssey of Rare Diseases, *Biomedicines* 2023/11(3), 887.

II. Drug Repurposing, Theratyping und Genom-Editierung

Die Wiederverwendung bestehender Medikamente, ein als sog. «Drug Repurposing» bezeichneter Ansatz, basiert auf der Identifizierung gemeinsamer pathogenetischer Mechanismen zwischen verschiedenen Krankheiten.²³ Ein emblematisches Beispiel ist die Neupositionierung von Krebsmedikamenten für seltene Krankheiten mit gemeinsamen molekularen Veränderungen.

Das aus den Erfahrungen mit Mukoviszidose entwickelte Konzept des «Therotyping» beinhaltet die Klassifizierung von Mutationen nach molekularem Defekt, so dass für jeden Subtyp spezifische Therapien entwickelt werden können.²⁴

Hiermit kann der Prozess der Entwicklung neuer Therapien erheblich beschleunigt und die Kosten und den Zeitaufwand für die Überführung eines Arzneimittels vom Labor in die Klinik deutlich verringert werden.

Die Pharmakogenomik wird die Therapien weiter personalisieren, unerwünschte Wirkungen verringern und die Wirksamkeit erhöhen. Die Verwendung von realen und von Patienten gemeldeten Ergebnisdaten wird die durch herkömmliche klinische Studien gewonnenen Erkenntnisse ergänzen und die Präzisionsmedizin zunehmend patientenorientiert machen.

Das Genom-Editing mittels CRISPR-Cas9-Technologie und die Verwendung von Antisense-Oligonukleotiden bietet ein revolutionäres Potenzial für die direkte Korrektur von genetischen Veränderungen, die für seltene Krankheiten verantwortlich sind.

In Zukunft werden gezielte Gentherapien einschliesslich CRISPR-Cas9, Antisense-Oligonukleotide und Gensatzstrategien die Welt der seltenen Krankheiten verändern. Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec) beispielsweise liefert ein funktionelles SMN1-Gen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie, während Spinraza (Nusinersen) das SMN2-Spleissen moduliert. Innovationen in der regenerativen Medizin, wie die Stammzelltherapie und induzierte pluripotente Stammzellen, erweitern das Instrumentarium zur Behandlung seltener Krankheiten an der Ursache.²⁵ Die Entwicklung zielgerichteter Medika-

²³ Pushpakom Sudeep et al., Drug repurposing: progress, challenges and recommendations, *Nature Reviews Drug Discovery* 2019/18, 41 ff.

²⁴ Amaral Margarida D. et al., Precision medicine for rare diseases: The times they are A-Changin', *Current Opinion in Pharmacology* 2022/63, 102201.

²⁵ Anderson Ryan H. et al., Modeling rare diseases with induced pluripotent stem cell technology, *Molecular and Cellular Probes* 2018/40, 52 ff.

mente und das Drug Repurposing können beschleunigt werden, wenn immer mehr Menschen mit seltenen Krankheiten eine molekulare Diagnose erhalten.

F. Kollaborative Netzwerke, Datenschutz und Regulierung

Internationale Netze und Biobanken sind die Säulen für die Sammlung, Standardisierung und gemeinsame Nutzung von klinischen und genomischen Daten. Die aktive Beteiligung von Patientenorganisationen trägt dazu bei, die Forschung an den spezifischen Bedürfnissen auszurichten und die Qualität der gesammelten Daten zu verbessern. Der internationale Datenaustausch ist unerlässlich, um die statistische Aussagekraft von Studien über seltene Krankheiten zu erhöhen und die Entdeckung neuer Krankheitsgene zu beschleunigen. Der Umgang mit der Privatsphäre und der Schutz sensibler Daten bilden jedoch entscheidende Herausforderungen, die durch Vorschriften wie die Datenschutz-Grundverordnung und fortschrittliche Verschlüsselungstechnologien angegangen werden sollen. Trotz der vielversprechenden Aussichten bestehen einige Herausforderungen: Dazu gehören standardisierte, qualitativ hochwertige markierte Datensätze für das Training von Algorithmen und ein sorgfältiger Umgang mit rechtlichen, ethischen und datenschutzrechtlichen Aspekten.

G. Fazit

Das Ziel jeder Behandlung, insbesondere bei seltenen Krankheiten, ist die Ursache der Erkrankung zu bekämpfen und nicht nur die Symptome zu lindern. Um dies zu erreichen, ist ein tieferes Verständnis der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen, der treibenden Ursachen und der Folgen erforderlich, was wiederum eine solide Grundlagenforschung zu den gestörten pathologischen Mechanismen erfordert.

Eine frühe und genaue Diagnose ist entscheidend für die Verbesserung des Outcomes und der Lebensqualität von Patienten mit einer seltenen Krankheit. Eine rechtzeitige Diagnose ermöglicht nicht nur ein angemessenes medizinisches Eingreifen, sondern verringert auch die Belastung für Familien und Gesundheitssysteme.

Die immer ausgefeiltere Integration verschiedener «omics»-Technologien erweist sich als leistungsfähiger Ansatz, um das Verständnis seltener Krankheiten zu verbessern und neue therapeutische Ziele zu identifizieren. Darüber hinaus entwickeln sich künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen zu leis-

tungsfähigen Instrumenten für die Analyse genomischer Daten und die Vorhersage der Auswirkungen genetischer Varianten. Diese rechnergestützten Ansätze könnten die Interpretation von Ergebnissen der Genomsequenzierung erheblich verbessern und die Identifizierung neuer Genotyp-Phänotyp-Assoziationen erleichtern. Die «Omics»-Technologien, die gemeinsame Nutzung von Daten, die internationale Zusammenarbeit und die Entwicklung zielgerichteter Therapien verändern allmählich die Landschaft der seltenen Krankheiten und geben den Millionen von Patient:innen, die weltweit an ihnen leiden, neue Hoffnung.

Ein 20-jähriger Patient mit Mucopolysaccharidose Typ II und Enzymersatztherapie in palliativer Situation

Eine medizinische, ethische und rechtliche Fallbetrachtung

Bianca Link*

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	130
B.	Medizinische Perspektive	131
I.	Verlauf der MPS II	131
II.	Therapie der MPS II	132
III.	Medizinischer Verlauf des Patienten	133
IV.	Medizinisches Fazit	135
C.	Ethische Perspektive	135
I.	Autonomie	135
II.	Nicht-Schaden	136
III.	Wohltun	136
IV.	Gerechtigkeit	137
V.	«Choosing Wisely» Prinzipien	137
VI.	Der ethische Rucksack nach J. Streuli	138
1.	Theorien – der Kompass	138
2.	Shared Decision Making – die Wanderkarte	139
3.	3-P-Kinderrecht – Verbandskasten	140
4.	Werte-Fakten – Sackmesser	140
5.	Kindeswohl – Sicherheitsseil	141
VII.	Ethisches Fazit	141
D.	Juristische Perspektive	141
I.	Rechtliche Grundlagen	141
II.	Stellvertretende Entscheidungsbefugnis	143
III.	Ärztliche Handlungspflicht und Unterlassung	143
IV.	Palliative Versorgung	144
E.	Fazit	145

* Dr. med., Oberärztin Stoffwechselkrankheiten.

A. Einleitung

Im Rahmen des Moduls 7 des CAS Rare Diseases UZH «Neugeborenen-Screening und Herausforderungen am Lebensende» wurden das Neugeborenen-Screening (NGS), medizinethische Aspekte und solche der palliativen Versorgung bei seltenen Krankheiten (*rare diseases*) erörtert. Unter anderem wurde diskutiert, in das NGS lysosomale Speicherkrankheiten aufzunehmen.¹

Daher wird der Fall eines Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ II (MPS II), einer lysosomalen Speicherkrankheit, beleuchtet. Lysosomen sind kleine, membranumschlossene Zellorganellen, die Enzyme enthalten, um Zellbestandteile und Makromoleküle abzubauen. Die Abbauprodukte werden dann im Sinne eines Recyclings wieder für die Zelle nutzbar gemacht. Ist in diesen Abbaukaskaden ein Enzym defekt oder in seiner Aktivität vermindert, wie es bei lysosomalen Speicherkrankheiten der Fall ist, führt dies zur Akkumulation von grösseren Molekülen in den Lysosomen. Diese Speicherung hat einen weitreichenden Einfluss auf den Zellstoffwechsel. Da Lysosomen ausser in roten Blutkörperchen in allen menschlichen Zellen vorhanden sind, kommt es durch die Speicherung zu einer progredienten Multisystemerkrankung mit möglicher Schädigung des Zentralnervensystems (ZNS). Bei der Mucopolysaccharidose ist das lysosomale Enzym Idursulfase defizient. Dieser x-chromosomal vererbte Enzymdefekt betrifft in der Regel männliche Individuen und führt zur Akkumulation von Glykosaminoglykanen (GAGs) in den Lysosomen aller Körperzellen.

Unser Patient, geb. 3/2003, erhielt seit dem 6. Lebensjahr die einzig verfügbare kausale Therapie, eine Enzymersatztherapie (ERT) mit dem Enzym Idursulfase (Elaprase®), welche nachweislich nicht die Blut-Hirn-Schranke passiert und damit kein Einfluss auf die ZNS-Beteiligung der Erkrankung hat.² Die ZNS-Manifestation der MPS II führt zu einer neurokognitiven Regression.³ Diese ERT wurde einmal wöchentlich als Infusion verabreicht, was im häuslichen Setting durch die Nurse einer Heimtherapiefirma durchgeführt wurde, und dauerte jeweils mehrere Stunden bis einen halben Tag. Der Patient war mit 19 Jahren nächtlich beatmet, nicht mehr mobil und konnte sich verbal nicht ausdrücken sowie kognitiv den Sinn der Therapie nicht erfassen.

¹ Burton Barbara K. et al., Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type II in Illinois: An Update, *International journal of neonatal screening*, 2020/6(3), 73.

² Kubaski Francyne et al., Therapeutic Options for Mucopolysaccharidosis II (Hunter Disease), *Current pharmaceutical design*, 2020/26(40), 5100-5109; Martin Rick et al., Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome), *Pediatrics*, 2008/121(2).

³ Holt Joshua B. et al., Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II, *Pediatrics*, 2011/127(5), 1258-1265.

Angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs mit schwerer neurokognitiver Einschränkung, fehlender Mobilität, künstlicher Beatmung und Problemen, die Therapie intravenös zu verabreichen, sowie der begrenzten Wirksamkeit der Therapie auf das zentrale Nervensystem stellte das Behandlungsteam die Indikation zur Fortsetzung der ERT in Frage.

Im Rahmen mehrerer interdisziplinärer Gespräche wurde schliesslich entschieden, dass die Indikation zur Fortsetzung der ERT nicht mehr gegeben und diese ethisch nicht mehr vertretbar sei sowie in eine palliative Betreuung übergegangen werden sollte. Die Eltern des Patienten bestanden darauf die Therapie fortzusetzen. Zudem stand in dem Alter von 19 Jahren eine Transition in die Erwachsenenmedizin bei gleichzeitiger eingeschränkter Lebenserwartung von noch ca. 1-2 Jahre an.

Dieser Fall eines urteilsunfähigen Patienten mit MPS II wird aus medizinischer, ethischer und juristischer Perspektive mit Fokus auf die Frage analysiert, ob eine nicht mehr sicher wirksame Therapie in der terminalen Krankheitsphase fortgeführt werden soll. Medizinisch wird die fehlende Wirksamkeit, die zunehmende Belastung und die Indikation zur palliativen Versorgung erörtert. Ethisch stehen Autonomie, Nicht-Schaden, Wohltun, Gerechtigkeit sowie Konflikte im Shared Decision Making zwischen Eltern und Behandlungsteam im Zentrum. Juristisch werden Patientenwohl, stellvertretende Entscheidungsbefugnis, ärztliche Verantwortung sowie die Zulässigkeit bzw. Pflicht zur Therapiebegrenzung im Rahmen des Schweizer Rechts diskutiert.

B. Medizinische Perspektive

I. Verlauf der MPS II

Die MPS II ist eine seltene und progrediente Erkrankung, die ein breites Spektrum klinischer Verlaufsformen aufweist, das mit schwerwiegenden körperlichen und kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen kann.⁴ Traditionell wurde die MPS II in zwei Hauptformen eingeteilt, welche aktuell als die zwei Extremformen eines Spektrums verstanden werden, und zudem eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen.

⁴ Beck Michael, Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome): clinical picture and treatment, *Current pharmaceutical biotechnology*, 2011/12(6), 861-866.

- Attenuierte (verzögerte) Verlaufsform:
 - Milde oder keine kognitive Beeinträchtigung
 - variable somatische Manifestationen wie Kontrakturen (Gelenksteifigkeit), Skelettdysplasie (Dysostosis multiplex) und Lungenbeteiligung
 - Lebenserwartung bis ins fortgeschrittene Erwachsenenalter
- Schwere Verlaufsform (klassische Form):
 - Symptome bereits im Kleinkindesalter
 - Fortschreitende kognitive Beeinträchtigung
 - Ausgeprägte somatische Manifestationen mit Skelettdysplasie, Kontrakturen, vergrößerter Leber und Milz, Herzklappenfehlern und Atemwegsinfekten
 - Letal in der zweiten bis dritten Lebensdekade⁵

II. Therapie der MPS II

Die kausale Enzymersatztherapie (ERT) des defizienten Enzyms mit rekombinanter, humaner Idursulfase (Elaprase®) wurde in der Schweiz im März 2007 für die Langzeitbehandlung von Patienten mit MPS II zugelassen. Parini und Deodato zeigten, dass Elaprase® zwar viszerale Organmanifestationen adressieren kann, jedoch die ZNS-spezifischen Pathologien nicht effektiv behandelt werden können, da das intravenös verabreichte Enzym nicht die Blut-Hirnschranke passiert.⁶ Bereits bestehende neurologische Symptome wie kognitive Beeinträchtigungen und motorische Defizite sind zudem auch mit ERT irreversibel.

Die Effekte der ERT lassen sich je nach Form folgendermassen zusammenfassen:

- Ohne ZNS-Beteiligung (attenuierte Verlaufsform):
 - Somatische Symptome verbessern sich signifikant (Reduktion der Leber- und Milzgrösse, Verbesserung der Atemwegsfunktion und Reduktion der Infekthäufigkeit).
 - Die Lebensqualität steigt messbar.

⁵ Martin et al.

⁶ Parini Rossella/Deodato Federica, Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations, International Journal of Molecular Sciences 2020/21(8), 2975.

- Die Skelettveränderungen (Dysostosis multiplex), Kontrakturen und bestehenden Herzklappenveränderungen sprechen nur unbefriedigend auf die ERT an.
- Mit ZNS-Beteiligung (schwere Verlaufsform):
 - Somatische Symptome verbessern sich, ähnlich wie bei der attenuierten Form.
 - ZNS-Symptome bleiben unbeeinflusst, so dass die geistige Behinderung und neurologische Degeneration fortschreitet.⁷

Neue Therapien, wie intrathekale ERT oder Gen- und Gentherapie-basierte Ansätze, werden derzeit in Studien geprüft, sind aber noch nicht in der regulären klinischen Anwendung.⁸

III. Medizinischer Verlauf des Patienten

Unser Patient zeigte die schwere Verlaufsform mit ZNS-Beteiligung, welche dazu führte, dass er erlernte Fähigkeiten schon im Primarschulalter wieder verlor, sich verbal nicht ausdrücken und die Zielsetzung jeglicher Therapien nicht erfassen konnte. In allen Belangen des täglichen Lebens war er stets auf Hilfe und in den letzten Jahren auf die Fortbewegung mit Assistenz im Rollstuhl sowie eine nächtliche Beatmung angewiesen.

Ein wichtiges Therapieziel der ERT ist neben der Verminderung der Progression der Grunderkrankung die Lebensqualität der Patienten. Wenn ein Patient signifikante kognitive und neurologische Einschränkungen aufweist, kann über die Zeit der Nutzen der Therapie abnehmen, während gleichzeitig die Belastung durch die fortlaufende Behandlung steigt. Ärzte haben die Verantwortung, nicht nur die Lebenserwartung und den Effekt der Therapie, sondern auch die Lebensqualität des Patienten zu berücksichtigen.⁹

⁷ Muenzer Joseph et al., Evaluation of the long-term treatment effects of intravenous idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) using statistical modeling: data from the Hunter Outcome Survey (HOS), *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021/16(1), 456.

⁸ Giugliani Roberto et al., Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis Type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-iduronidase fusion protein (valanafusp alpha): an open label phase 1-2 trial. *Orphanet journal of rare diseases*, 2018/13(1), 110; Harmatz Paul et al., α -L-iduronidase fused with humanized anti-human transferrin receptor antibody (lepunafusp alfa) for mucopolysaccharidosis type I: A phase 1/2 trial. *Molecular therapy, The Journal of the American Society of Gene Therapy* 2024/32(3), 609-618.

⁹ Guffon Nathalie et al., Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study, *Orphanet journal of rare diseases* 2015/10(43).

Bei der MPS II ist die Lebensqualität sowohl durch Einschränkungen körperlicher und kognitiver Funktionen, als auch sozialer Funktionen beeinträchtigt. Das Ausmass hängt individuell vom Schweregrad der Grunderkrankung ab. Kontrakturen, chronische Schmerzen, Atemwegserkrankung und Herzprobleme schränken die körperliche Funktionsfähigkeit stark ein. Fortschreitende körperliche Behinderungen führen zur Abhängigkeit von Hilfsmitteln und Pflegepersonal. Patienten mit ZNS-Beteiligung entwickeln zudem schwere kognitive Defizite, Verhaltensauffälligkeiten und einen stetigen Autonomieverlust. Für Patienten und Angehörige bedeutet die neurologische Degeneration eine erhebliche psychosoziale Belastung durch eingeschränkte soziale Teilhabe, emotionale Belastung und depressive Symptome.¹⁰ In unserem Fall erschien dem behandelnden Team bei fortgeschrittener ZNS-Schädigung des Patienten, mit Verlust von Fähigkeiten, eine palliative Betreuung als eine angemessene Option, da die ERT keine signifikante Stabilisierung der Grunderkrankung sowie keine Lebensqualitätsstabilisierung oder -verbesserung mehr zeigen konnte.¹¹ Hiermit zeigten sich die Eltern des Patienten nicht einverstanden, da sie den Aspekt der Lebensqualität und die Belastung durch die wöchentliche Therapie, trotz der zunehmenden Problematik, diese zu verabschieden, entgegengesetzt zu der Meinung des Behandlungsteams sahen. Dies führte zu zahlreichen Konsultationen der Familie bei verschiedensten Behandlungsteams an unterschiedlichen Kliniken, u.a. beim Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) und beim Universitäts-Kinderspital Zürich (Kispi), zu multiplen Interventionswünschen und der Ablehnung palliativer Massnahmen, wie das Verhindern eines zeitgerechten Legens einer Ernährungssonde, und zur Fortsetzung der ERT auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern. Schliesslich erfolgte nach ausführlicher, interdisziplinärer Vorbereitung der Transfer an die Universitätsklinik Basel einschliesslich Anbindung an das dortige Team der palliativen Versorgung. Die Mutter des Patienten versuchte mit dem jungen Erwachsenen in den darauffolgenden zwei Jahren wiederholt in das Kispi oder das UKBB zurückzukehren, wenn die palliative Phase des Patienten thematisiert oder Interventionsanliegen der Familie nicht entsprochen wurde.

¹⁰ Li Joyce Wai-Yin et al., Humanistic burden of mucopolysaccharidoses: a systematic literature review, *Current medical research and opinion* 2024/40(4), 709–722.

¹¹ Nan Haiyan et al., Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies, *BioMed research international* 2020/2408402; Lau Heather et al., Clinical characteristics and somatic burden of patients with mucopolysaccharidosis II with or without neurological involvement: An analysis from the Hunter Outcome Survey, *Molecular genetics and metabolism reports* 2023/37.

IV. Medizinisches Fazit

Eine enge und zeitintensive Kommunikation der beteiligten Ärzt:innen, Therapeut:innen, Palliativmediziner:innen und Psycholog:innen in Zürich und Basel war während der zwei Jahren bis zum Tod des Patienten im Alter von 21 Jahren erforderlich, um Ärzte-Hopping, lebensgefährdende Eingriffe und ein Weiterführen der belastenden ERT bis in die präterminale Krankheitsphase abzuwenden sowie ein tragfähiges palliative Setting für den Patienten zu gestalten.

C. Ethische Perspektive

Der beschriebene Fall wirft, insbesondere in Bezug auf die Ethik-Grundsätze der Foederatio Medicorum Helveticorum (FMH – Berufsverband der Schweizer Ärzt:innen), der «Choosing Wisely»-Initiative, der Medizinethik und der pädiatrischen palliativen Versorgung¹² Fragen zu Autonomie, Nicht-Schaden, Wohltun und Gerechtigkeit auf, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

I. Autonomie

Unser Patient war aufgrund der neurokognitiven Manifestationen seiner Grunderkrankung zeit seines Lebens nicht in der Lage, informierte Entscheidungen zu treffen. Die Eltern nahmen auch nach der Volljährigkeit ihres Sohnes die Rolle der gesetzlichen Vertreter ein. Ihre Wünsche und Interpretationen in Bezug auf ihren Sohn sind aus ethischer Perspektive zu respektieren. Ihre Entscheidungen sollten jedoch im besten Interesse des Patienten liegen und sich nicht an ihren eigenen emotionalen Bedürfnissen orientieren. Die Eltern des Patienten wollten auch in einer medizinisch klar palliativen Situation, dass die ERT fortgesetzt und/oder andere Behandlungen bzw. Interventionen begonnen wurden, die nicht der palliativen Versorgung entsprachen. Prinzipiell muss die Autonomie jedes Patienten berücksichtigt werden, auch falls er/sie nicht in der Lage ist eigene Wünsche zu äussern.¹³ Der Wunsch der Eltern, eine invasive Therapie fortzusetzen, wofür das Behandlungsteam keine Indikation mehr sah und die sich zunehmend schwierig gestaltete, war der zentrale Bestandteil eines ethischen Konflikts. Ärzt:innen haben die Pflicht, das Wohl der Patient:innen zu fördern. In diesem Fall stellte sich die Frage, ob die Fort-

¹² Streuli Jürg C./von Mengershausen Ursula, Pädiatrische Palliative Care – wenn das Ende mit dem Anfang kommt, Praxis 2021/110(15); ABIM Foundation, Choosing wisely, abrufbar unter <<https://www.choosingwisely.org>>.

¹³ Sandman Lars/Munthe Christian, Shared decision-making and patient autonomy, Theoretical medicine and bioethics 2009/30(4), 289–310.

setzung der ERT dem Wohl des Patienten diene oder ob sie ihm eher Schaden zufügte, indem sie eine wöchentliche Therapiebelastung inklusive Legen einer Infusion für mehrere Stunden darstellte.

II. Nicht-Schaden

Die ERT hatte bei unserem Patienten nachweislich keinen Einfluss mehr auf den Krankheitsverlauf. Typische Parameter der Mobilität, Atmung etc. wurden trotz ERT zunehmend schlechter. Die wöchentlichen Infusionen bedeuteten eine erhebliche körperliche, emotionale und organisatorische Belastung (mehrstündige Therapiesitzungen, Stress durch mehrfaches Stechen) bei ausbleibendem Nutzen (Verlangsamung der Progression). Der mögliche Schaden (Belastung) überwog damit den geringen oder nicht mehr vorhandenen Nutzen der Therapie und widersprach damit dem Nicht-Schaden-Prinzip. Wenn die Fortführung einer Therapie keine Aussicht auf Besserung oder Stabilisierung der Symptome hat, kann dies als eine Form des Schadens angesehen werden.

III. Wohltun

Die Fortsetzung der ERT konnte nach medizinischer Beurteilung einschliesslich objektiver Befunde (Echokardiographie, Schlaflaboruntersuchung etc.) keinen wesentlichen therapeutischen Nutzen mehr entfalten. Daher sollte sich die medizinische Betreuung des Patienten auf die Lebensqualität und Symptomkontrolle konzentrieren (Palliative Versorgung. Ein koordinierter Übergang in eine palliative Betreuung entspricht dem Prinzip des Wohltuns mit dem Ziel, Leiden zu lindern und Lebensqualität zu fördern. Einerseits wurde das Team für palliative Versorgung in Zürich und Basel einbezogen, andererseits mehrfache aufklärende interdisziplinäre und interprofessionelle Gespräche mit den Eltern geführt. Die Familie besichtigte ein Hospiz und es fand eine persönliche Übergabe im Beisein der Eltern vom Kipsi an die Erwachsenenmedizin in Basel statt. Nichtsdestotrotz gelang der Stopp der ERT auch mittels konstanter Kommunikation zwischen Familie und medizinischen Fachpersonen, geplantem und vorbereitetem Transfer in die Erwachsenenmedizin und Etablierung des palliativen Settings nicht zufriedenstellend. Noch kurz vor dem Tod des Patienten baten die Eltern um die Verlegung des mittlerweile 21-jährigen Patienten in das Kipsi, da sie den Eindruck hatten, dem Patienten würden notwendige Therapien versagt. Auch hier zeigte sich eine deutliche Diskrepanz in der Wahrnehmung bzw. Beurteilung der Eltern und des interdisziplinären und interprofessionellen Behandlungsteams.

IV. Gerechtigkeit

Von den verschiedenen Kategorien der Gerechtigkeit ist die Verteilungsgerechtigkeit diejenige, die für die klinische Ethik besonders relevant ist. Verteilungsgerechtigkeit bezieht sich auf die faire und angemessene Verteilung von Ressourcen im Gesundheitswesen, die durch Normen bestimmt wird, welche die soziale Zusammenarbeit strukturieren.¹⁴ Die ERT ist eine teure Therapieform (>300'000 CHF/Jahr). Angesichts der hohen Kosten bei fehlendem Nutzen stellt sich daher die Frage der verantwortungsvollen Ressourcenverteilung im solidarisch finanzierten Gesundheitswesen. Die Fortsetzung einer Therapie, die nur begrenzte Vorteile bietet, könnte die Zuteilung von Ressourcen für andere Patienten mit besseren Aussichten auf Heilung oder Linderung beeinträchtigen.¹⁵

V. «Choosing Wisely»-Prinzipien¹⁶

«Choosing Wisely» (in der Schweiz: *smarter medicine*) ist eine internationale Initiative zur Vermeidung von Überversorgung. Das Ziel ist eine bessere Arzt-Patienten-Kommunikation, die Risiken minimiert, Lebensqualität fördert und auf unnötige Tests oder Behandlungen verzichtet.

- Keine Behandlungen ohne klare Indikation (evidenzbasierte Indikationen);
- Vermeiden von unnötigen, unwirksamen oder nicht mehr zielführenden Behandlungen (Schadensvermeidung/Non-Maleficence);
- Fokus auf Lebensqualität als therapeutisches Ziel;
- Interdisziplinäre Entscheidungsfindung;
- Transparente Kommunikation mit Patienten und Angehörigen;
- Fördern informierter, partizipativer Entscheidungen (Shared Decision Making).

Im vorliegenden Fall ist die Fortsetzung der ERT medizinisch nicht mehr indiziert (keine Wirkung auf das ZNS, schwere Beeinträchtigung des Patienten, Terminalphase der Erkrankung). Mit Beendigung der ERT soll eine nicht mehr zielführende Behandlung gestoppt werden. Eltern und Behandlungsteam ha-

¹⁴ Varkey B. Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice. *Med Princ Pract.* 2021/30(1), 17–28.

¹⁵ Mustaffa Khairu Hazwan et al., Cost-Effectiveness Analysis of Idursulfase for the Long-Term Treatment of Hunter Syndrome Using a Partitioned-Survival Model Approach in R., *Value in health regional issues* 2025/ Nr. 101089.

¹⁶ Abrufbar unter <<https://www.choosingwisely.ch>>.

ben die Lebensqualität des Patienten im Fokus, sind aber unterschiedlicher Ansicht, wodurch diese positiv beeinflusst wird. Die Eltern, vor allem die Mutter (nicht Schweizerin), sind der Ansicht, dass sie die Lebensqualität des Patienten maximal fördern, wenn sie vom Behandlungsteam möglichst viele Interventionen, Massnahmen, Therapien etc. einfordern, was evtl. durch ein kulturell unterschiedliches Wertesystem unterstützt wird. Das interprofessionelle Behandlungsteam hat den Eindruck, die Lebensqualität des Patienten am meisten durch Vermeiden nicht mehr zielführender und zeitlich wie physisch belastender Behandlungen am besten zu unterstützen. Die interdisziplinäre Entscheidung des medizinischen Teams, die ERT zu beenden und auf palliative Versorgung umzustellen, entsprach damit sowohl dem FMH-Ethikrahmen (Autonomie, Schadensvermeidung, Fürsorge und Gerechtigkeit) als auch den «Choosing Wisely»-Empfehlungen. Leider gelang jedoch trotz konstanter, transparenter und informierter Kommunikation zwischen Eltern und Behandlungsteams kein auf Dauer tragfähiger Konsens zur palliativen Behandlung.

VI. Der «ethische Rucksack» nach J. Streuli¹⁷

I. Theorien – der Kompass

Jedes Individuum des medizinischen Teams sowie der Familie, kann sich prinzipiell in einer anderen ethischen Richtung verorten. Der von J. Streuli entwickelte «Kompass» beinhaltet verschiedene ethische Blickrichtungen, die zum gegenseitigen Verständnis unterschiedlicher Auffassungen im Behandlungskontext beitragen können. Dieser Kompass umfasst vor allem folgende Fragestellungen:

- Pflichtenethik: Achtung vor der Würde des Menschen. Leben um jeden Preis?
- Nutzenethik: Welche Massnahmen bringen Lebensqualität? Ist die Therapie gerechtfertigt?
- Care-Ethik: Beziehung, Verantwortung, Fürsorge als Kompass für die Begleitung.
- Tugendethik: Welche Haltung ist in dieser Situation gefragt?

Objektiv betrachtet stellte im hier vorgestellten Fall eines der grössten Probleme die Konsensfindung mit der Familie zur Fortsetzung der Behandlung aufgrund unterschiedlicher ethischer Blickrichtungen dar. Zu vermuten ist,

¹⁷ Abrufbar unter <https://www.palliative.ch/public/dokumente/was_wir_tun/angebote/zeitschrift/Zeitschrift_2023_2.pdf>.

dass die Eltern des Patienten hauptsächlich auf der Basis der Care-Ethik urteilten und ihrer Verantwortung und Fürsorge für den Patienten einerseits durch die familiäre Betreuung, andererseits durch die Forderung von Therapien und Interventionen nachkamen. Das Behandlungsteam beurteilte die ERT und andere Interventionen aufgrund von pflichten- und nutzenethischen Erwägungen als nicht mehr förderlich für die Lebensqualität und Würde des Patienten. Leider konnte der Patient sich nicht eigenständig zu seiner Auffassung von Lebensqualität und Würde zeit seines Lebens äussern, was die Konsensfindung zusätzlich erschwerte.

2. Shared Decision Making – die Wanderkarte

Shared Decision Making wird in verschiedene «Weg»-Abschnitte eingeteilt:

- Interpretative Phase: Werte und Ängste verstehen, bevor man Optionen erklärt.
- Informative Phase: Klare, empathische Kommunikation der medizinischen Realität.
- Partizipative Entscheidung: Familie und Patient werden mitgenommen, nicht überstimmt.

Im Rückblick muss kritisch angemerkt werden, dass die Ängste der Eltern in der terminalen Phase der Erkrankung zwar sicher erkannt wurden und versucht wurde, diese mit einer psychologischen Anbindung aufzufangen. Hingegen konnten die Werte, die zu ihrer Entscheidung für die ERT bis in die präterminale Phase führten, nicht gänzlich durch das medizinische Fachpersonal nachvollzogen werden. Diese Diskrepanz förderte das fehlende Vertrauen in die Transition und das Team der Erwachsenenmedizin sowie der palliativen Versorgung trotz mehrfacher, klarer, empathischer und transparenter Kommunikation der verschiedenen involvierten Personen und Teams sowie schriftlicher Vereinbarungen mit den Eltern. Daraus folgte am Ende eine Entscheidung, die nicht partizipativ, sondern vielmehr vom Verlauf der Erkrankung geprägt war. Die ERT musste bei zunehmend schwieriger Verabreichung und anästhesiologischer Inoperabilität des Patienten, die für ein dauerhaftes Infusionssystem notwendig gewesen wäre (Port), im letzten Lebensjahr gestoppt werden.

3. 3-P-Kinderrecht – Verbandskasten

Die drei Säulen des Kinderrechts in diesem Kontext umfassen:

- Protection (Schutz): Der Patient soll nicht durch nutzlose Behandlungen belastet werden.
- Provision (Versorgung): Der Übergang zur Palliativbetreuung soll eine angemessene medizinische Versorgung sichern können.
- Participation (Teilhabe): Auch wenn ein Patient selbst nicht bestimmen kann, müssen Eltern und Betreuende von seiner Perspektive ausgehend denken und handeln.

Wie oben erörtert, konnte der Patient aufgrund seiner ZNS-Beteiligung seine Perspektive und Wünsche verbal nicht ausdrücken. Seine nonverbalen Reaktionen blieben bei erethischem Verhalten und Entwicklungsregression schwierig zu interpretieren. Bezüglich nonverbaler Kommunikation bei Patienten mit Regression gelten im Allgemeinen die Familien und betreuenden Personen der Patient:innen als die Expert:innen. Differenzierte Interpretationen, wie die Perspektive auf «Participation» und «Protection» schienen jedoch nicht möglich. Daher konnte über den Willen des Patienten seitens sowohl der Eltern als auch der Behandelenden nur spekuliert werden. «Protection» und «Provision», die von Behandlungsteams typischerweise besonders in den Fokus genommen werden, können prinzipiell zur Einbeziehung der Kinder- und Erwachsenenschutz-Behörde (KESB) führen.¹⁸ Da die Betreuung des Patienten durch die Familie, abgesehen von der Entscheidung zur Fortsetzung der ERT, als fürsorglich, patientenorientiert, gut organisiert und liebevoll erlebt wurde, wurde in dieser palliativen Situation von einem Einbezug der KESB abgesehen.

4. Werte – Fakten – «Sackmesser»

Die elterliche Forderung zur Fortsetzung der Therapie beruhte am ehesten auf emotionalen und care-ethischen Werten («Leben um jeden Preis»). Das medizinische Team argumentierte hingegen mit Fakten (keine Wirkung der ERT auf das ZNS, objektives Fortschreiten der Grunderkrankung) und nutzen-ethischen Aspekten. Leider gelang es nur teilweise, diese Ebenen zu entwirren, was zu Stress auf elterlicher wie medizinischer Seite führte. Rückblickend wäre ggf. die Einbeziehung der Ethikgruppe des Kispi zusätzlich zu den multiplen interdisziplinären und interprofessionellen Gesprächen förderlich gewesen.

¹⁸ Art. 381 Abs. 2 Ziff. 3 Schweizerisches Zivilgesetzbuch vom 10. Dezember 1907 (ZGB, SR 210).

5. Kindeswohl – «Sicherheitsseil»

Letztendlich musste trotz elterlicher Entscheidungsbefugnis das Behandlungsteam das Patientenwohl sichern und insbesondere invasive, belastende Therapien und Diagnostik vermeiden bzw. abwenden. Dies gelang in Bezug auf nicht etablierte Therapien und diagnostische Vorgehensweisen, jedoch nicht zeitgerecht in Bezug auf die ERT. Das Sicherheitsseil schützt vor therapeutischer Eskalation ohne Nutzen. In unserem Fall konnte eine Eskalation vermieden, jedoch der geplante Stopp einer etablierten Therapie nicht erreicht werden. Die Entscheidung zur palliativen Versorgung mit frühzeitiger Einbeziehung der entsprechenden Teams einerseits und Akzeptanz der Entscheidung der Eltern, die ERT fortzusetzen, andererseits diente damit dem bestmöglichen Wohl des Patienten.

VII. Ethisches Fazit

Die Beendigung der ERT bei unserem Patienten war aus medizinethischer Sicht nachvollziehbar und gerechtfertigt. Der Nutzen der Therapie war fraglich bis nicht mehr vorhanden, während die Belastung als erheblich eingestuft wurde. Die Behandlung wurde durch den Patienten selbst nicht verstanden; er hatte keine Entscheidungsautonomie. Eltern wie medizinische Teams handelten verantwortungsvoll und patientenzentriert. Der Dissens mit den Eltern hätte jedoch neben der transparenten, empathischen und konstanten Kommunikation, ggf. den Einbezug eines klinisch-ethischen Konsils oder eines Mediatorenteams erfordert. Es wurde im beschriebenen Fall nicht das Dogma eines «richtigen Weges», sondern das gemeinsame Begehen eines tragbaren Weges im Sinne einer partizipativen Entscheidung unter Beachtung der 3-P des Kinderrechts und der unterschiedlichen ethischen Ansätze von Familie und Behandlungsteam gewählt. Dies hat zur Fortsetzung der für Familie und Patient gewohnten ERT und dem Abwenden von anderen Abklärungen, Therapien, sowie den Einbezug des Teams für palliative Versorgung geführt.

D. Juristische Perspektive

Diese juristische Betrachtung orientiert sich primär am Schweizer Recht.

I. Rechtliche Grundlagen

Die rechtlichen Grundlagen zur Betrachtung des beschriebenen Falles umfassen die Menschenwürde, Urteilsfähigkeit, Stellvertretung und den mutmasslichen Willen des Patienten sowie die ärztliche Handlungspflicht und palliative

Versorgung. Die stellvertretende Entscheidungsbefugnis, die ärztliche Handlungspflicht und die palliative Versorgung werden dabei im Detail betrachtet.

Die Bundesverfassung (BV) schützt die Menschenwürde und garantiert das Recht auf persönliche Freiheit, worunter auch die körperliche und geistige Unversehrtheit fällt.¹⁹ In der Rechtsordnung ist der Begriff des Patientenwohls nicht explizit definiert, seine Bedeutung ergibt sich aus verschiedenen Rechtsgrundlagen, insbesondere aus dem Zivilgesetzbuch (ZGB), der BV und dem Patientenrecht auf kantonaler Ebene²⁰.

Im Zivilrecht ist das Patientenwohl eng mit dem Willen und der Urteilsfähigkeit des Patienten verknüpft. Im Sinne des Gesetzes ist jede Person urteilsfähig, die nicht wegen ihres Alters, infolge geistiger Behinderung, psychischer Störung, Rausches oder ähnlicher Zustände unfähig ist, vernunftgemäss zu handeln.²¹ Unser Patient war seit seiner Kindheit nicht fähig, komplexe Zusammenhänge zu erfassen, wodurch z. B. keine reguläre oder Sonderschulbildung möglich und er bei allen täglichen Verrichtungen und sozialen Interaktionen auf ausgedehnte Unterstützung betreuender Personen angewiesen war. Somit ist er in Bezug auf eine komplexe medizinische Entscheidung als urteilsunfähig einzustufen.

Zudem wird festgelegt, dass die vertretungsberechtigte Person nach dem mutmasslichen Willen der betroffenen Person entscheiden muss, bzw. wenn dieser nicht ermittelt werden kann, nach deren Interessen entschieden werden muss.²²

In unserem Fall besteht die Problematik darin, den Patientenwillen und das Patientenwohl bei einem urteilsunfähigen Patienten, der sich zeit seines Lebens zu dieser Thematik nicht äussern konnte, abzuschätzen. In der Fallbeurteilung durch das medizinische Team wurde einerseits nach objektiven, messbaren Parametern (Mobilität, Atmung etc.) beurteilt und trat andererseits das Recht auf körperliche Unversehrtheit zunehmend in den Vordergrund. Von den Eltern, welche vertretungsberechtigt waren, wurde dies für das Patientenwohl als weniger entscheidend eingestuft als die subjektive Einschätzung, dass die kausale Enzyersatztherapie (ERT) von Nutzen für die gesamt betrachtete Lebensqualität ihres Sohnes sei.

¹⁹ Art. 7 und Art. 10 Abs. 2 Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 (BV, SR 101).

²⁰ Z.B. Patientinnen- und Patientengesetz des Kantons Zürich vom 5. April 2004 (813.13).

²¹ Art. 16 ZGB.

²² Art. 378 Abs. 3 ZGB.

II. Stellvertretende Entscheidungsbefugnis

Für urteilsunfähige Personen wird einerseits geregelt, welche Personen zur vertretenden Entscheidung bei medizinischen Massnahmen befugt sind. Eltern oder gesetzliche Vertreter:innen bzw. rechtliche Betreuer:innen haben bei urteilsunfähigen Personen die gesetzliche Funktion, medizinischen Massnahmen zuzustimmen oder diese abzulehnen. Prinzipiell gilt der mutmassliche Wille des Patienten.²³ Liegt eine Patientenverfügung vor, müssen die gesetzlichen Vertretungen anhand der Patientenverfügung oder anhand von Indizien entscheiden, auch wenn die infrage stehenden Massnahmen ggfs. nicht mehr indiziert sind. Im vorgestellten Fall war der Patient zeit seines Lebens nicht fähig eine Patientenverfügung zu erstellen. Die medizinischen Fachpersonen sind prinzipiell an die Entscheidung der gesetzlichen Vertretung gebunden, können aber bei einer vermuteten Gefährdung aufgrund der Entscheidung der vertretungsberechtigten Personen die KESB involvieren.²⁴

Unglücklicherweise gibt es keine medizinischen Richtlinien oder Empfehlungen, wann im Krankheitsverlauf der MPS II ein Therapieabbruch der ERT zu vollziehen ist. Es wird jedoch in Fachkreisen und Publikationen diskutiert, dass ein Ende der Therapie in der letzten Krankheitsphase in Erwägung zu ziehen ist.²⁵

III. Ärztliche Handlungspflicht und Unterlassung

Auf der einen Seite stellt sich die Frage, ob das Absetzen der Therapie eine rechtswidrige Unterlassung darstellt. Gemäss geltendem Recht ist eine ärztliche Unterlassung dann strafrechtlich relevant, wenn eine Handlungspflicht besteht, so z. B. bei akuter Lebensgefahr. Zudem können sich Ärzt:innen wegen vorsätzlicher Tötung durch Unterlassen, wenn sie pflichtwidrig eine Handlung unterlassen, die den Tod hätte verhindern können, strafbar machen.²⁶ Wenn jedoch – wie im vorliegenden Fall – die Behandlung medizinisch nicht mehr indiziert ist und mehr Schaden als Nutzen verursacht, besteht keine Handlungspflicht mehr. Die Fortführung einer nicht mehr indizierten Therapie könnte im Gegenteil gegen das Recht auf körperliche Unversehrtheit

²³ Art. 378 Abs. 3 ZGB.

²⁴ Art. 381 Abs. 2 Ziff. 3 ZGB.

²⁵ Lampe Christina et al., Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2014/37(5), 823-829.

²⁶ Art. 111 und Art. 117 Schweizerisches Strafgesetzbuch vom 21. Dezember 1937 (StGB, SR 311.0).

und die Berufspflicht zur Schadensvermeidung verstossen oder auch als Körperverletzung durch fahrlässige Übertherapie angesehen werden.²⁷

Auf der anderen Seite könnten sich gesetzliche Betreuer:innen, in unserem Fall die Eltern, strafbar machen, wenn sie ihre obliegenden Pflichten verletzen und dadurch das Wohl des minderjährigen Betreuten vorsätzlich gefährden.²⁸ In der Phase der palliativen Versorgung umfasst das insbesondere auch, dass keine unnötigen oder belastenden Therapien ohne Nutzen erfolgen sollen. Zudem sind gesetzliche Betreuer:innen, wenn sie als Beistand bestellt sind, verpflichtet, sich die für ihre Aufgaben nötigen Erkenntnisse sorgfältig zu verschaffen.²⁹ Eine Kindeswohlgefährdung im eigentlichen Sinn lag jedoch, trotz der fragwürdigen Indikation zur Fortsetzung der ERT, nicht vor, weswegen eine KESB-Meldung nicht in Erwägung gezogen wurde.

IV. Palliative Versorgung

Die Entscheidung des medizinischen Teams, in die palliative Versorgung des Patienten zu wechseln, entspricht nicht nur ethischen Prinzipien, sondern auch der ärztlichen Pflicht zur Linderung von Leid.³⁰ Die Rechtsordnung verlangt in solchen Fällen, wie oben diskutiert, keine Maximierung der Lebenszeit um jeden Preis, sondern eine Verhältnismässigkeit der Mittel unter Berücksichtigung von Lebensqualität und Leidvermeidung.

Palliative Versorgung ist in der Schweiz auch juristisch als integraler Teil einer medizinischen Versorgung anerkannt und wird im Erwachsenenschutzrecht und in den Empfehlungen der Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) ausdrücklich als vorrangige Behandlungsoption bei Therapielimitation benannt. Dabei wird seitens der SAMW darauf hingewiesen, dass eine gut verlaufende terminale Lebensphase nicht durch objektive Kriterien festgelegt werden kann, sondern individuell mit der Lebensgeschichte der Patient:innen verknüpft ist. Die Vorstellungen der Angehörigen und der Mitglieder des Betreuungsteams zur Gestaltung dieser Phase dürfen dabei nicht entscheidend sein. Massgeblich sind die früheren Willensäusserungen der Patient:innen, die in dem beschriebenen Fall nicht möglich waren. Medikamentöse und pflegerische Massnahmen sind mit dem Ziel der Symptomlinderung einzusetzen und belastende Massnahmen zu unterlassen. Schmerzen und Leiden sollten gelindert werden, auch wenn dies in einzelnen Fällen zu einer Beeinflussung der Lebensdauer führen kann. Dies sprach aus

²⁷ Art. 125 StGB; Art.10 Abs. 2 BV.

²⁸ Art. 219 StGB.

²⁹ Art. 388, Art. 405 Abs. 1, Art. 413 Abs. 1 ZGB.

³⁰ SAMW, Umgang mit Sterben und Tod, 2. Aufl., Bern 2022, 11 f.

der Sicht des medizinischen Teams zusätzlich für eine Beendigung der ERT, die eine wöchentliche, zunehmend schwierig zu verabreichende Infusion über mehrere Stunden bedeutete.

E. Fazit

Der vorliegend diskutierte Fall verdeutlicht die schwierige Balance zwischen den medizinischen, ethischen und rechtlichen Anforderungen in der Betreuung von Patienten mit seltenen, schweren und progressiven Erkrankungen über viele Jahre. Während die medizinische Perspektive die begrenzte Wirksamkeit der ERT bei ZNS-Beteiligung mit Fortschreiten der Erkrankung aufzeigt, stehen die ethischen Prinzipien des Nicht-Schadens und des Patientenwohls im Vordergrund. Rechtliche Überlegungen zur Menschenwürde, Handlungspflicht und stellvertretenden Entscheidungsbefugnis spielen ebenfalls eine Rolle. In solchen Fällen ist es von entscheidender Bedeutung, dass Behandlungsteams, Eltern und gegebenenfalls Ethikfachpersonen eng zusammenarbeiten, um eine Lösung zu finden, die sowohl das Wohl der Patient:innen als auch die Wünsche der Eltern respektiert.

Aus medizinischer, ethischer und rechtlicher Perspektive ist die Entscheidung des interprofessionellen Teams, die ERT bei fortgeschrittener MPS II zu beenden und den Patienten palliativ zu versorgen, tragfähig und begründbar. Der Kompromiss, die etablierte ERT nicht aktiv zu einem medizinisch sinnvollen Zeitpunkt zu beenden, sondern eine gestaffelt Transition und den Übergang in die palliative Versorgung vorzunehmen und die Beendigung der Therapie zu einem späteren Zeitpunkt einzuleiten, war im Sinne des Vertrauens und der Behandlungsteamadhärenz bei guter und liebevoller Betreuung des Patienten durch die Eltern adäquat und möglich. Er diene auch dazu, für den Patienten noch nicht etablierte Interventionen abzuwenden, ein funktionierendes medizinisches Netzwerk in der Erwachsenenmedizin aufzubauen und Ärzte-Hopping zu vermeiden. Die Einbeziehung eines ethischen Teams hätte den Prozess ggf. stabilisieren und den Stresslevel aller Beteiligten reduzieren können.

Therapieentwicklung für seltene syndromale Entwicklungsstörungen am Beispiel Prader-Willi-Syndrom

Tanja Frey*

Inhaltsverzeichnis

A.	Seltene Entwicklungsstörungen	147
I.	Entwicklung von neuen Therapien für genetische Krankheiten und seltene Entwicklungsstörungen	148
II.	Grundlagen für die Therapieentwicklung	149
B.	Prader-Willi-Syndrom	150
C.	Diazoxid, ein bekannter Wirkstoff mit neuem Einsatzgebiet	152
I.	DCCR für die Behandlung der Hyperphagie beim Prader-Willi-Syndrom	152
II.	Marktzulassung in den USA	153
D.	Faktoren für die erfolgreiche Therapieentwicklung	154
E.	Ausblick	155

A. Seltene Entwicklungsstörungen

Entwicklungsstörungen sind eine grosse Gruppe von seltenen Krankheiten, die überwiegend durch genetische Veränderungen verursacht sind, welche die embryonale Entwicklung und die postnatale Organfunktion grundlegend stören. Dabei führt ein einzelner Gendefekt zu pathologischen Veränderungen in mehreren Organsystemen, wobei das komplexeste Organ, das zentrale Nervensystem, meist mitbetroffen ist.¹ Die betroffenen Patienten weisen daher häufig eine neurologische Entwicklungsstörung mit einer kognitiven Einschränkung, Verhaltensauffälligkeiten, neuropsychiatrischen Störungen und variablen neurologischen Manifestationen wie einer Epilepsie, cerebralen Bewegungsstörung oder Hirnfehlbildungen auf.² Neben der neurologischen Ent-

* Fachärztin Medizinische Genetik, Oberärztin Medizinische Genetik und Genetische Sprechstunde.

¹ Zhou Yi/Song Hongjun/Ming Guo-Li, Genetics of human brain development, Nature Reviews Genetics 2024/25(1), 37.

² Moreno-De-Luca Andres et al. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence, Lancet Neurology 2013/12(4), 410.

wicklungsstörung liegen häufig auch Organfehlbildungen, ein verändertes Wachstum, endokrine, metabolische und immunologische Störungen, Sinnes Einschränkungen und kraniofaziale Auffälligkeiten vor. Jede einzelne seltene Entwicklungsstörung geht dabei mit einer mehr oder weniger charakteristischen Kombination an Organbeteiligungen einher,³ weshalb diese Krankheiten auch als Syndrome bezeichnet werden. Syndrome werden als ein Krankheitsbild definiert, das sich aus dem Zusammentreffen mehrerer charakteristischer Symptome ergibt (abgeleitet vom altgriechischen «σύνδρομή» *syndromé* = das Zusammenlaufen, Zusammenkommen).⁴ Da ein Zusammenspiel von tausenden Genen für die menschliche Embryonalentwicklung zuständig ist, sind hunderte verschiedener seltener Entwicklungsstörungen bekannt, für die es bisher mehrheitlich keine gezielten Therapien gibt.⁵

I. Entwicklung von neuen Therapien für genetische Krankheiten und seltene Entwicklungsstörungen

Wenn über Therapien für seltene Entwicklungsstörungen gesprochen wird, muss grundsätzlich zwischen kurativen und symptomatischen Behandlungen unterschieden werden. Eine kurative Therapie, die zur Heilung einer Entwicklungsstörung führt, muss den ursächlichen Gendefekt korrigieren oder kompensieren. Solche genetisch basierten Therapien stehen bereits für die Behandlung einiger anderer seltener genetischer Krankheiten zur Verfügung (Spinale Muskelatrophie, Sichelzellanämie oder für eine Form der Netzhautdegeneration)⁶ und kürzlich wurde ein erster Patient mit der seltenen CPS1-Defizienz, einer Stoffwechselerkrankung, mittels Base-Editing behandelt.⁷ All diese Krankheiten, für die eine Gentherapie verfügbar ist, haben gemeinsam, dass die Krankheit primär nach der Geburt zu ersten Symptomen führt oder nach der Geburt progredient verläuft. Dadurch entsteht ein therapeutisches Fenster, in dem bei einem betroffenen Patienten der ursächliche Gendefekt korrigiert oder kompensiert werden kann und dadurch die Krankheit gestoppt oder ganz verhindert werden kann.

³ Jones Kenneth Lyons/Jones Marilyn Crandall/Del Campo Miguel, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 8th edition, 2022, Introduction xix.

⁴ Abrufbar unter <<https://www.duden.de/rechtschreibung/Syndrom>>.

⁵ Assadourian Anahid A/Martinez-Agosto Julian A, Precision diagnostic and therapeutic interventions in rare genetic neurodevelopmental disorders, *Pediatric Research* 2025/89(7), 2495.

⁶ Cetin Busra et al., Gene and cell therapy of human genetic diseases: Recent advances and future directions, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2024/28:e70056, 5.

⁷ Musunuru Kiran et al., Patient-Specific In Vivo Gene Editing to Treat a Rare Genetic Disease, *New England Journal of Medicine* 2025/392(22), 2235–2243.

Auch einzelne seltene Entwicklungsstörungen betreffen stark die postnatale Funktion des zentralen Nervensystems, beispielsweise durch eine Fehlfunktion der synaptischen Signalübertragung. Für solche Krankheitsbilder (z. B. Phelan-McDermid-Syndrom, Rett-Syndrom) könnte eine genbasierte Therapie zu einer relevanten Verbesserung der Symptomatik beitragen und für einige seltene Entwicklungsstörungen wird an der Entwicklung einer genbasierten Therapie geforscht.⁸

Bei den meisten seltenen Entwicklungsstörungen hat der ursächliche Gendefekt allerdings bereits in der frühen embryonalen Organentwicklung einen grossen Einfluss und führt ab den ersten Wochen nach der Befruchtung der Eizelle bereits zu einer Fehlanlage und gestörten Entwicklung verschiedener Organe. Zum Zeitpunkt der Diagnose einer seltenen Entwicklungsstörung, was häufig erst einige Zeit nach der Geburt ist, ist daher mittels Gentherapie keine Heilung mehr möglich, auch wenn der ursächliche Gendefekt unmittelbar nach der Geburt korrigiert werden würde.⁹

Wichtig ist daher auch die Entwicklung symptomatischer Behandlungen, die gewisse Teilaspekte einer syndromalen Krankheit und damit die Lebensqualität, Mortalität und Morbidität der betroffenen Patienten verbessern kann.

II. Grundlagen für die Therapieentwicklung

Eine neue Therapie sollte ein Problem behandeln, das für die Betroffenen relevant ist. Vor einer Therapieentwicklung sollten daher im Idealfall Studien über die Bedürfnisse und Lebensqualität der Betroffenen erfolgen. Um einen gezielten Therapieansatz zu entwickeln, muss eine Krankheit klinisch und pathophysiologisch gut charakterisiert sein.¹⁰ So muss der natürliche Verlauf der Krankheit und die Variabilität der Symptomatik bei verschiedenen Betroffenen bekannt sein, damit das Therapieansprechen quantifiziert oder spezifiziert werden kann. Es muss zudem verstanden werden, welche Folgen die ursächliche genetische Veränderung auf molekularer und zellulärer Ebene für den Organismus hat und wie dies zu den verschiedenen Symptomen der Krankheit führt, um zu verstehen, wo eine Therapie ansetzen könnte.¹¹ Für die präklini-

⁸ Megagiannis Platon et al., Reversibility and therapeutic development for neurodevelopmental disorders, insights from genetic animal models, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2022, 114562.

⁹ Chopra Maya et al., GENE TARGET: A framework for evaluating Mendelian neurodevelopmental disorders for gene therapy, *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* 2022/27, 39.

¹⁰ Chopra, 33.

¹¹ Chopra, 33.

sche Phase in der Entwicklung einer neuen Therapie sind Tier- oder Zellmodelle, die die Krankheit oder das Symptom der Krankheit, das behandelt werden soll, gut repräsentieren, notwendig. Für klinische Studien braucht es eine geeignete, genügend grosse Patientenkohorte, was bei seltenen Krankheiten häufig eine Herausforderung ist. Meistens sind mehrere Studienzentren, häufig auch in mehreren Ländern, notwendig, um auf die notwendige Anzahl Studienteilnehmer zu kommen, was einen zusätzlichen Aufwand bezüglich Kosten und Administration bedeutet.

B. Prader-Willi-Syndrom

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) ist eine seltene Entwicklungsstörung, die im Vergleich zu vielen anderen seltenen Entwicklungsstörungen klinisch und pathophysiologisch gut beschrieben ist. Die Inzidenz des PWS wird auf 1:15'000 Neugeborene geschätzt.¹² Das Krankheitsbild wurde 1956 von drei Zürcher Kinderärzten erstmals klinisch charakterisiert,¹³ im Jahr 1981 wurde eine Veränderung auf Chromosom 15 als Ursache postuliert, wobei die genetische Ursache des PWS komplex ist.¹⁴ Für das PWS ursächlich können verschiedene genetische Veränderungen sein, die dazu führen, dass die väterliche Kopie des PWS-Abschnittes auf Chromosom 15 fehlt oder nicht exprimiert wird. So können chromosomale Deletionen, eine maternale uniparentale Disomie, Translokationen und Imprintingstörungen ursächlich sein. Das PWS kann je nach Ursache in verschiedene molekulare Subtypen eingeteilt werden, wobei sich die klinische Ausprägung je nach Subtyp leicht unterscheiden kann.¹⁵ Diese molekularen Subtypen des PWS sind auch durch unterschiedliche Orphanodes in Orphanet abgebildet.¹⁶

Klinisch manifestiert sich das PWS häufig bereits pränatal mit einer intrauterinen Wachstumsverzögerung und einem Polyhydramnion. Im Neugeborenenalter liegen eine schwere muskuläre Hypotonie und eine Gedeihstörung vor. Im Verlauf zeigen sich eine Entwicklungsverzögerung, Verhaltensstörungen, endokrinologische Störungen und eine schwere Essstörung. Patienten mit PWS haben als Neugeborene einen verminderten Appetit und eine Gedeihstörung, mit zunehmendem Alter kommt es aber zur Entwicklung einer Hyperpha-

¹² Jones, 278.

¹³ Prader Andrea/Labhart Alexis/Willi Heinrich, Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter, Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1956/86, 1260 f.

¹⁴ Ledbetter David et al., Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome, New England Journal of Medicine 1981/304(6), 325 ff.

¹⁵ Jones, 279.

¹⁶ Abrufbar unter <<https://www.orpha.net/en/disease>>.

gie (krankhaft gesteigerte Nahrungsaufnahme mit übermäßigem Appetit oder Heißhunger und fehlendem Sättigungsgefühl¹⁷) und einer Ess-Sucht, die unbehandelt zu schwerstem Übergewicht und metabolischen Folgeerkrankungen führt und bedeutend zu der erhöhten Mortalität der Betroffenen beiträgt.¹⁸ Für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit PWS stellt diese Essstörung und die daraus folgenden Komorbiditäten zumeist das Hauptproblem der Erkrankung dar¹⁹ und die Betreuung der Betroffenen ist durch den starken Drang zu essen und die damit verbundenen schweren Verhaltensstörungen sehr erschwert.²⁰

Für die Behandlung des PWS existieren spezifische, an das Alter angepasste, Behandlungsempfehlungen²¹ und es wird eine Behandlung mit Wachstumshormon empfohlen, welche neben dem Wachstum auch positive Effekte auf den Stoffwechsel und die Körperzusammensetzung der PWS-Betroffenen hat, ohne jedoch die Essstörung und das stark gesteigerte Hungergefühl zu therapieren. Als Ursache der Hyperphagie beim Prader-Willi-Syndrom wurde eine gestörte Entwicklung²² und Funktion²³ des Hypothalamus festgestellt. Dadurch kommt es zu einer hormonellen Dysregulation, die zu einem gestörten Hunger-/Sättigungsgefühl und zu einem verminderten Kalorienverbrauch führt. Die hypothalamischen Regelkreise, die das Hunger- und Sättigungsgefühl steuern, sind gut untersucht²⁴ und stellen ein mögliches therapeutisches Ziel dar, für das eine gezielte medikamentöse Therapie entwickelt werden kann.

¹⁷ Abrufbar unter <<https://www.psychyrembel.de/Hyperphagie/K00DC>>.

¹⁸ Jones, 278.

¹⁹ Strong Teresa. Prader Willi Patient Voices Survey, abrufbar unter <https://www.fpwr.org/wpcontent/uploads/2014/04/PatientVoices_presentationWebinarFinal.pdf>.

²⁰ Kayadjanian Nathalie et al., Characteristics and relationship between hyperphagia, anxiety, behavioral challenges and caregiver burden in Prader-Willi syndrome, PLoS One, 2021/16(3), e0248739.

²¹ Abrufbar unter <<https://ipwso.org/information-for-medical-professionals/guides-for-doctors-consensus-documents/>>.

²² Brown Stephanie et al., In vivo neuroimaging evidence of hypothalamic alteration in Prader-Willi syndrome. Brain Communications, 2022/4(5), 6 ff.

²³ Tauber Maithé/Hoybye Charlotte, Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction, Lancet Diabetes Endocrinology 2021/9(4), 235 ff.

²⁴ Muscogiuri Giovanna et al., Obesity in Prader-Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches, Journal of Endocrinological Investigation 2021/44(10), 2057 ff.

C. Diazoxid, ein bekannter Wirkstoff mit neuem Einsatzgebiet

Diazoxid ist ein bereits bekannter Wirkstoff, der für die Behandlung bestimmter Formen der Hypoglykämie oder arteriellen Hypertonie eingesetzt wird.²⁵ Diazoxid-Cholin ist ein Derivat davon, welches für die Behandlung von hyperinsulinämischen Hypoglykämien eingesetzt wird und den Ionenfluss durch ATP-sensitive Kaliumkanäle stimuliert. Aus verschiedenen Adipositas-Tiermodellen²⁶ ist bekannt, dass solche Aktivatoren von ATP-sensitiven Kaliumkanälen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und zu einer Reduktion des Körpergewichts führen. Als Wirkmechanismus wird die hemmende Wirkung von Diazoxid auf die Sekretion von Neuropeptid Y und AgRP, welche Hungersignale im Hypothalamus weiterleiten, angenommen. Auch an einem PWS-Mausmodell wurde eine günstige Wirkung von Diazoxid auf die Nahrungsaufnahme und das Gewicht nachgewiesen.²⁷

I. DCCR für die Behandlung der Hyperphagie beim Prader-Willi-Syndrom

Da Diazoxid direkt beim PWS dysregulierten hypothalamischen Regelkreis eingreift und am krankheitsspezifischen Tiermodell eine gute Wirkung erzielt werden konnte, wurde von der kalifornischen Pharmaziefirma Soleno Therapeutics Inc.²⁸ für die Behandlung von Patienten mit PWS der Wirkstoff DCCR (diazoxide choline controlled-release), eine retardierte Form des Diazoxids, formuliert. Nach einer Phase I-Studie mit gesunden Studienteilnehmern erfolgten drei Phase II-Studien, eine davon mit Patienten mit PWS, die einen signifikanten Effekt von DCCR auf die Hyperphagie und auch auf die Verhaltensprobleme der behandelten Patienten mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil zeigte. Anschliessend wurde eine klinische Phase III Studie namens DESTINY PWS²⁹ durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine 13 Wochen dauernde randomisierte doppel-blinde placebokontrollierte Mul-

²⁵ Abrufbar unter <<https://compendium.ch/product/1221191-proglicem-kaps-25-mg/mpro>>.

²⁶ Cowen Neil/Bhatnagar Anish, The Potential Role of Activating the ATP-Sensitive Potassium Channel in the Treatment of Hyperphagic Obesity. *Genes (Basel)* 2020/11(4), 450.

²⁷ Bischof Jocelyn/Wevrick Rachel, Chronic diazoxide treatment decreases fat mass and improves endurance capacity in an obese mouse model of Prader-Willi syndrome, *Molecular Genetics and Metabolism* 2018/123(4), 511 ff.

²⁸ Abrufbar unter <<https://soleno.life/>>.

²⁹ Miller Jennifer et al., Diazoxide choline extended-release tablet in people with Prader-Willi syndrome: a double-blind, placebo controlled trial, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2023/108(7), 1676 ff.

tizenterstudie. Hinsichtlich einer Studienteilnahme wurden 181 Patienten untersucht. Schlussendlich wurden 127 Patienten mit genetisch bestätigtem PWS, die älter als vier Jahre alt waren und eine Hyperphagie aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. Die Altersbeschränkung ergibt sich daraus, dass die Hyperphagie beim PWS erst nach dem vierten Lebensjahr einsetzt. Die Studie wurde in 29 Studienzentren in den USA und Grossbritannien durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie wurde mittels validiertem Hyperphagie-Fragebogen HQ-CT erhoben. Sekundäre Endpunkte wurden mittels den «Clinical Global Impression of Change» und «Caregiver Global Impression of Change» Fragebögen erhoben. Als zusätzliche Endpunkte wurden Messungen zur Bestimmung des Körperfettanteils, PWS-spezifische Verhaltensprofil-Fragebogen, standardisierte «Developmental Behavior Checklist version 2 parent edition», und Hormonmessungen durchgeführt. Dabei zeigte sich ein positiver Effekt von DCCR auf die Hyperphagie, der jedoch nur bei jenen Patienten, die zu Beginn der Studie eine schwere Hyperphagie aufwiesen, signifikant war. Für die sekundären und zusätzlichen Endpunkte zeigten sich signifikante Resultate, insbesondere hinsichtlich der Verhaltensauffälligkeiten. Anschliessend wurde diese DESTINY Studie als Langzeit Open Label Verlängerungsstudie fortgeführt.³⁰ Die Resultate dieser Langzeitstudie, in der 125 PWS-Patienten während 52 Wochen mit DCCR behandelt wurden, wurden 2024 publiziert. Es zeigten sich signifikant positive Effekte auf die Hyperphagie, auf die Verhaltensstörungen sowie auf die metabolischen und hormonellen Dysfunktionen, auf die Körperzusammensetzung und auf den von Ärzten und Betreuern eingeschätzte Schweregrad der Krankheitslast der behandelten Patienten.

II. Marktzulassung in den USA

Nach der Publikation der Resultate dieser Langzeitstudie reichte Soleno Pharmaceuticals Inc. im Juni 2024 DCCR zur Zulassung bei der US Food and Drug Administration (FDA) ein. Die FDA vergab für DCCR im August 2024 ein «Priority Review» Status, zudem erhielt DCCR die Bezeichnungen «breakthrough therapy», «fast track» sowie den Orphan-Drug-Status im Zulassungsverfahren und wurde im März 2025 als erste gezielte Therapie für die Hyperphagie bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom von der FDA zugelassen.³¹ DCCR ist seit dem 14. April 2025 in den USA unter dem Produktnamen VYKATTM XR für die Behandlung von Patienten mit PWS ab dem Alter von vier Jahren verfügbar,

³⁰ Miller Jennifer et al., Diazoxide choline extended-release tablet in people with Prader-Willi syndrome: results from long-term open-label study, *Obesity* (Silver Spring) 2024/32(2), 252 ff.

³¹ Abrufbar unter <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/216665s000lbl.pdf>.

wobei gemäss Soleno Therapeutics Inc. die Kosten für das Medikament USD 5.92/mg betragen, was – je nach Körpergewicht des behandelten Patienten – pro Jahr rund USD 450'000 Behandlungskosten ergibt.³² Gemäss dem Finanzbericht von Soleno Therapeutics Inc. über das dritte Quartal 2025 verlief die Markteinführung von VYKAT™ XR sehr erfolgreich. Bis Ende September 2025 wurden in den USA 764 PWS-Patienten mit VYKAT™ XR behandelt.³³ Ein Gesuch um Marktzulassung wurde von Soleno Therapeutics Inc. im Frühjahr 2025 bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA eingereicht.

D. Faktoren für die erfolgreiche Therapieentwicklung

Zu dieser erfolgreichen Entwicklung eines gezielten Medikaments für die seltene Entwicklungsstörung PWS haben verschiedene Faktoren beigetragen. Das PWS ist eine klinisch und molekular sehr gut charakterisierte Krankheit. Aus diversen Studien ist der Langzeitverlauf des PWS bekannt und sind die pathophysiologischen Mechanismen, die den Symptomen des PWS zugrunde liegen, zumindest teilweise aufgeklärt. Es existiert seit fast 20 Jahren ein PWS-spezifisches Mausmodell, welches das gestörte Essverhalten des PWS gut repräsentiert.³⁴ Es sind mehrere validierte PWS-spezifische Ergebnismessinstrumente (Fragebögen) verfügbar. Die Hyperphagie und deren Folgen können zudem mittels quantifizierbarer Messungen (BMI, Körperzusammensetzung, Hormonspiegel) überprüft werden.

Mit Diazoxid konnte ein bereits gut bekannter Wirkstoff umgenutzt werden. Die Vorteile eines solchen Drug Repurposing sind niedrigere Entwicklungskosten, eine kürzere Entwicklungsdauer und ein bereits bekanntes Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil des Wirkstoffs.

Im Vergleich zu vielen anderen seltenen Entwicklungsstörungen existieren für das PWS grosse, professionell geführte Patientenorganisationen und ein internationales Patientenregister,³⁵ was für die Rekrutierung von Studienpatienten enorm wichtig ist. Für die erfolgreiche Rekrutierung von Patienten hat wahrscheinlich auch der Umstand gesorgt, dass die Hyperphagie beim PWS mit einem sehr hohen Leidensdruck für die Patienten und deren Umfeld einhergeht.

³² Abrufbar unter <<https://pharmaphorum.com/news/fda-clears-first-treatment-prader-willi-syndrome>>.

³³ Abrufbar unter <<https://investors.soleno.life/node/13816/pdf>>.

³⁴ Bischof Jocelyn/Stewart Colin/Wevrick Rachel, Inactivation of the mouse Magel2 gene results in growth abnormalities similar to Prader-Willi syndrome, Human Molecular Genetics 2007/16(22), 2713 ff.

³⁵ Abrufbar unter <<https://www.fpwr.org/>>.

E. Ausblick

Es bleibt nun abzuwarten, wie sich das neue Medikament in der klinischen Routine der Behandlung von PWS-Patienten etabliert und sich auf den Alltag und die Gesundheit der Betroffenen langfristig auswirkt. Zu hoffen bleibt, dass eine Marktzulassung in Europa – und hoffentlich auch der Schweiz – zeitnah möglich ist.

Was sind Seltene Krankheiten?

Auf diese und viele weitere Fragen zur rechtlichen, ethischen und medizinischen Beurteilung von seltenen Krankheiten gibt der Sammelband Antworten aus Wissenschaft und Praxis. Er fördert gerade auch das Verständnis juristischer Rahmenbedingungen bei der Diagnose und Therapie sowie dem medizinischen Alltag in Bezug auf Seltene Krankheiten, zeigt die Perspektiven von Betroffenen auf, erläutert nationale Bestrebungen. Der Sammelband gibt Einblicke in eine komplexe Welt, die bislang im öffentlichen Diskurs noch zu wenig Beachtung gefunden hat. Er ist ein wichtiges Werk für Medizinal- und Gesundheitsfachpersonen, Juristinnen und Juristen, Verbände, Ethikkommissionen, Politik, Patientenvertretungen, Vertretungen der Kranken- und Invalidenversicherung, Industrie und alle, die sich mit Seltene Krankheiten befassen.

Die Beiträge sind im Rahmen des Zertifikatsstudiengangs «CAS Rare Diseases» der Universität Zürich entstanden. Der Weiterbildungsstudiengang dient u.a. als Plattform für Seltene Krankheiten, fördert den fundierten Austausch zwischen Fachpersonen und vermittelt den Teilnehmenden aus einer interdisziplinären Sichtweise Wissen nach dem aktuellsten Stand.

Mit Beiträgen von: Tanja Frey, Vanessa Grand, Marinella Gugliotta, Bianca Link, Ilaria Luperi, Sandra Tölle, Ina Vogt, Olivia Wälti