

11/07/24

# Klinischer Use Case Seltene Erkrankungen: Warum europäischer Datenaustausch aus Patientensicht?

Holm Graessner, Universitätsklinikum Tübingen

# Inhalt

- Use Case SE Diagnose
- Solve-RD Erfolgsgeschichte
- European Rare Disease Research Alliance (ERDERA)
- Modellvorhaben GenomSequenzierung
- Undiagnosed Disease Program – Deutschland
- German Human Genome Archive (Antrag 2.0)

# Use Case Seltene Erkrankungen - Diagnose

- Definition über Prävalenz in EU – 1:2.000 – weniger als 5 auf 10.000
- 3-4 Millionen Menschen mit einer Seltenen Erkrankung in Deutschland
- Etwa 70-80% der SE sind genetisch verursacht
- Überwiegende Mehrheit der SE startet in Kindheit
- Oftmals komplexe, heterogene Multiorganerkrankungen
- Etwa 7-8.000 Erkrankungen bekannt

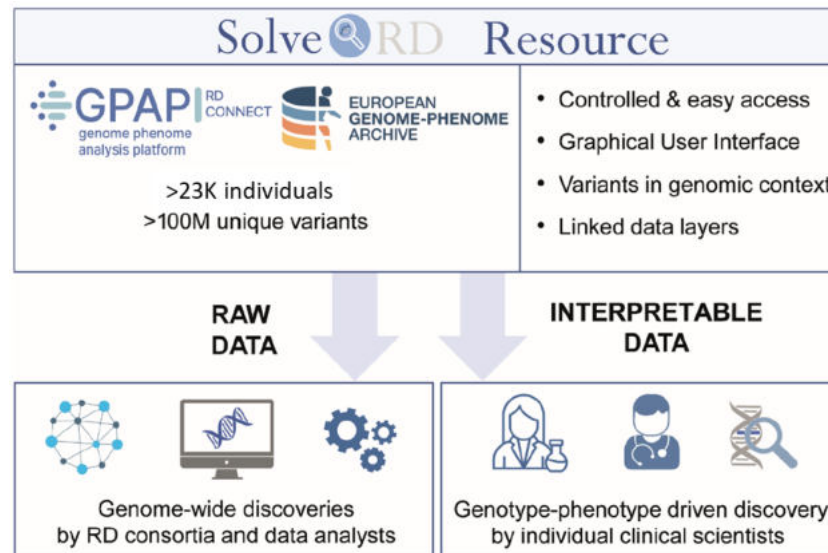
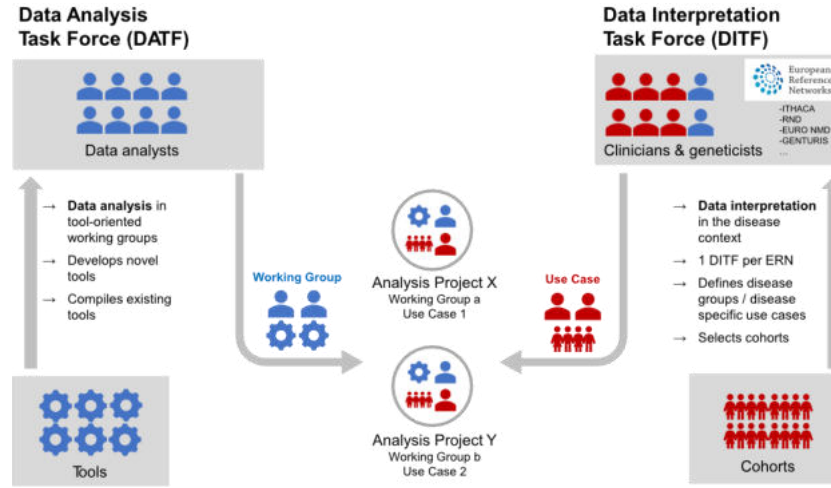
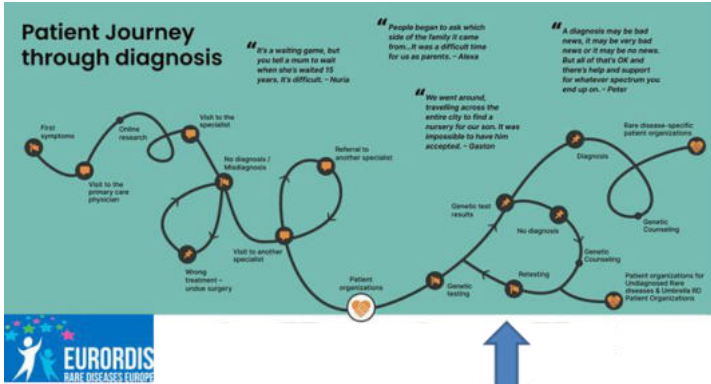
→ 50% der Menschen mit einer Seltenen Erkrankung ohne Diagnose

→ Diagnose

- = Ende von Odysseen,
- = Bedeutung für Familie,
- = Eingangspforte in das Gesundheitssystem,
- = Behandlungsrelevanz



# Solve-RD Erfolgsgeschichte



## Workflow Forschungs- Re-analyse

- Einverständniserklärung von Patienten
- Zusammenstellung von Daten durch GPAP/RD-Connect
- Einreichung von Datensätzen (genomische Rohdaten + phänotypische Daten + experimentelle Metadaten)
- Gleicher Standard-Analyse-Workflow für alle genomischen Daten
- Rohdaten und Analyseergebnisse werden zusammen mit phänotypischen Daten und Stammbäumen an die EGA übermittelt
- Gemeinsame Nutzung der EGA-Daten mit lokalen Analyseclustern



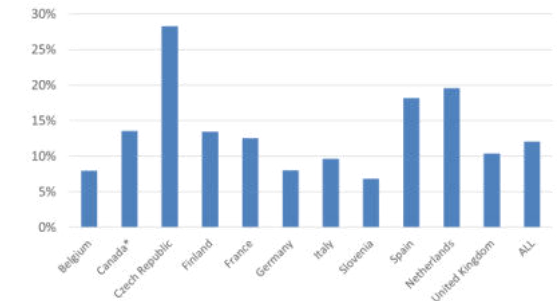
# Ergebnisse der Forschungs- Re-analyse in Solve-RD

- 10.276 RD-REAL-Datensätze von 10.039 Personen
- Nach Qualitätskontrolle 9.874 Datensätze (523 Genome, 9.351 Exome, die mit 28 verschiedenen Exom-Anreicherungs-Kits angereichert und auf verschiedenen Sequenzierungsplattformen erzeugt wurden) von 9.645 Personen
- 6.449 von RD betroffene Personen und 3.196 nicht betroffene Verwandte aus 6.004 Familien
- Im Durchschnitt sechs HPO-Terme pro betroffenem Individuum zugeordnet

**506 neue genetische Diagnosen** durch pathogene Varianten, die den Phenotyp erklären

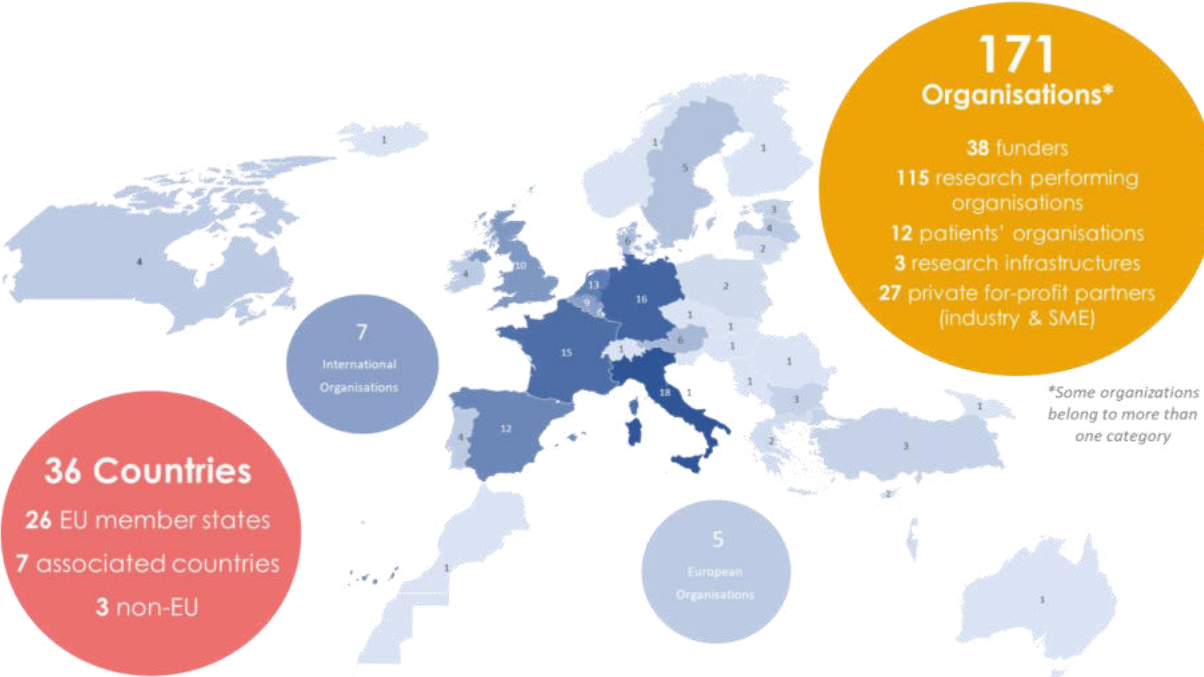
- SNV/InDel – 464
- Nicht-kanonische Spleißvarianten, mtDNA Varianten, CNVs, SVs, MEIs, und STRs – 88

ERN	# Families	New diagnosis
RND	2,271	245 (10.9%)
ITHACA	1,857	155 (8.5%)
NMD	1,517	96 (6.3%)
GENTURIS	359	10 (2.8%)
<b>Total</b>	<b>6,004</b>	<b>506 (8.5%)</b>

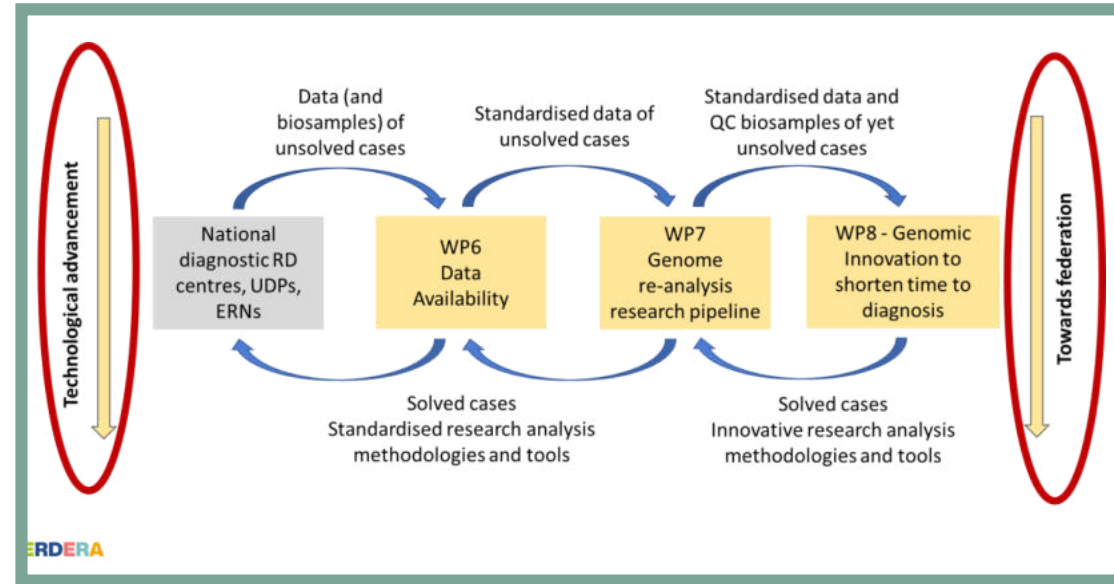
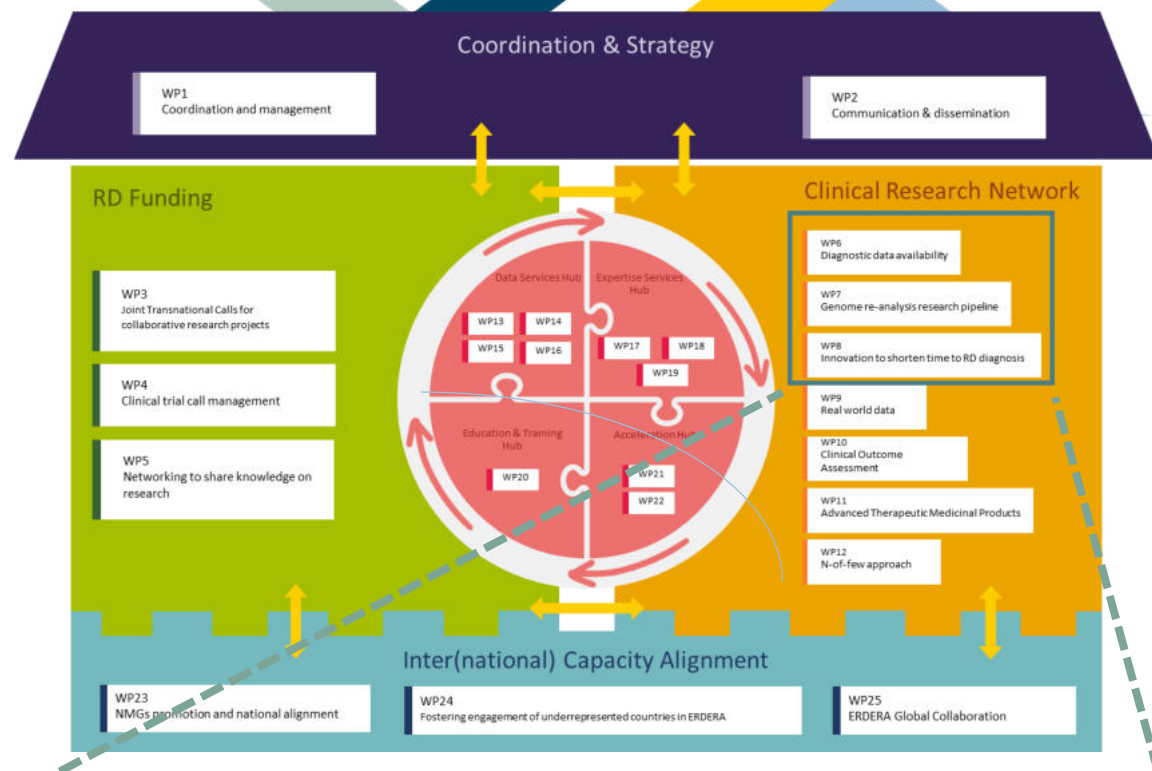


**249 weitere Diagnosen** durch parallelen *ad hoc* Expertenreview, local und mit RD-Connect GPAP **erhöhen Gesamtdiagnosenzahl auf 755 = 12.6% und weitere ...**

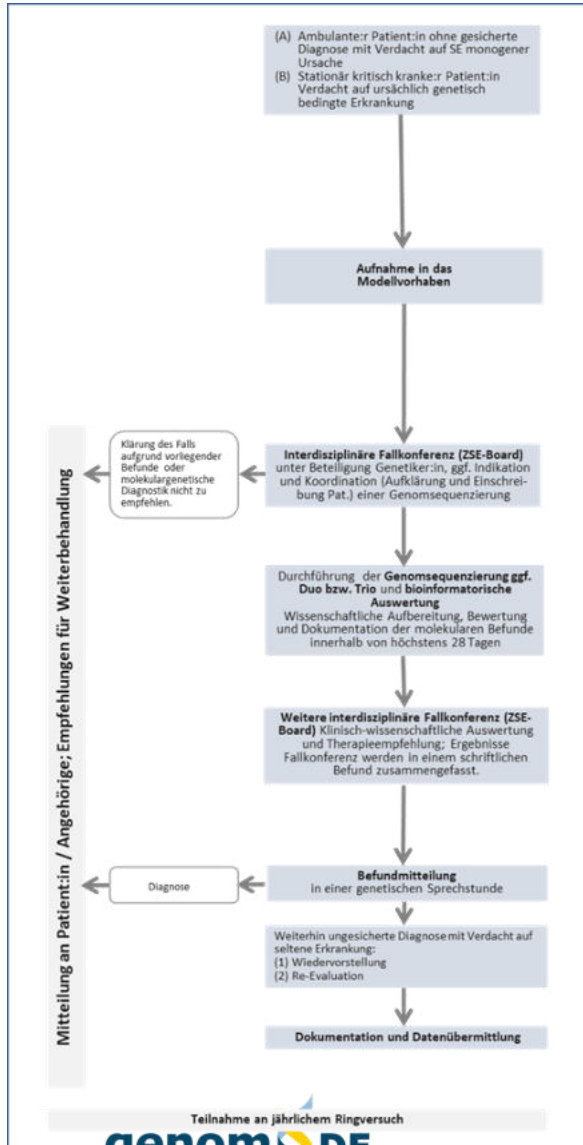




Powered by Bing  
© GeoNames, Microsoft, Open Places, OpenStreetMap, TomTom



# (Fallführung) Modellvorhaben GenomSequ - Seltene Erkrankungen



## Prüfung Teilnahmeeignung

- (1) Begründeter Verdacht auf Seltene Erkrankung bzw. erbliche Tumorerkrankung (SE, TE)
- (2) Patientenrelevante Konsequenz aus Genomsequenzierung wie bspw. Therapieempfehlung, positive Auswirkung auf Lebensqualität /Überleben sowie Initiierung oder Verzicht auf konservative Maßnahmen, Heil- und Hilfsmittel, weitere diagnostische Maßnahmen, bestmöglicher Behinderungsausgleich, Gefahrenabwendung
- (3) Keine Diagnosestellung in der Regelversorgung oder über MVH (§§63,64 SGB V) oder SE-SV (140 a SGB V) bisher möglich
- (4) Diagnostik in MVH innerhalb Überlebenszeit möglich
- (5) Keine Teilnahme SE-Selektivvertrag (Vertrag zur Besonderen Versorgung nach § 140a SGB V zur Exomsequenzierung bei ungeklärtem Verdacht auf Seltene Erkrankungen) in den vergangenen zwei Jahren
- (6) Kein Whole Genome Sequencing in den vergangenen zwei Jahren

## Aufnahme in das Modellvorhaben (MVH)

- (1) Klinische Untersuchung sowie Beurteilung der klinischen und diagnostischen Befunde
- (2) Standardisierte Phänotypisierung nach HPO
- (3) Aushändigung relevanter Patienteninformation
- (4) Einholung Teilnahmeerklärung MVH
- (5) Beratung und Aufklärung Genomdiagnostik
- (6) MII Broad Consent (verpflichtend auszufüllen, TN kann aber abgelehnt werden)
- (7) Einholung Datenschutzerklärung
- (8) Administrative Bearbeitung

## Interdisziplinäre Fallkonferenz ZSE-Board

Zusammensetzung ZSE Board: Humangenetik, ärztliche Vertretung des lokalen ZSE, fallbezogen fakultativ weitere betreuende klinische und diagnostische Fachgebiete.

- (1) ZSE-Board berät und entscheidet, ob molekulargenetische Diagnostik einen klinisch relevanten Mehrwert für die Therapie des/der Patient:in verspricht.
- (2) Festlegung der Sequenzierung (Mono-, Duo-, Trio-Genomsequenzierung)
- (3) Blutabnahme (2 x 2,7 ml EDTA-Blut bzw. bei Neonaten 1 ml EDTA-Blut)

## Molekulargenetische Diagnostik und bioinformatische Auswertung

Genomsequenzierung sowie bioinformatische Auswertung durch Institut für Medizinische Genetik und angewandte Genomik UKT

## Interdisziplinäre Fallkonferenz ZSE-Board

(1) Bewertung der Ergebnisse Genomsequenzierung und Einordnung unter Beachtung von Phänotyp und weiteren klinischen und diagnostischen Befunden.

- (2) Ggf. Initiierung weiterer Schritte zur Klärung der Diagnose:
  - a) Segregationsanalyse
  - b) Nachphänotypisierung, sofern nach Kenntnis von Varianten unklarer Signifikanz erforderlich
  - c) Funktionellen Charakterisierung in Kooperation mit eigenen oder anderen Forschungsprojekten
  - d) Untersuchung durch möglich verantwortliche Gene durch Forschergruppe.
- (3) Befunderstellung inkl. ggf. Diagnose, Therapie- bzw. Krankheitsmanagementempfehlung und Vorsorgeempfehlungen und ggf. weitere Empfehlungen (familiären Belastung, präventive Maßnahmen).
- (4) Befundmittlung im Rahmen einer genetischen Beratung.

## Wiedervorstellung und Reevaluation

Wiedervorstellung nach klinischer Erforderlichkeit in regelmäßigen Abständen oder wenn sich bei VUS relevante Erkenntnisse aus Reevaluation oder einem sonstigen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisprozess ergeben.

## Dokumentation und Datenübermittlung

Übermittlung der klinischen Daten an einen klinischen Datenknoten sowie die Genomdaten an ein Genomrechenzentrum gemäß den Vorgaben der MVGenomV.

## Teilnehmende Zentren - § 64e SGB Standorte

Standorte dnp:m:DIP	Stadt	Leistungserbringer Bereich Seltene Erkrankungen	Leistungserbringer Bereich Onkologische Erkrankungen
<b>NOCHKEINE DNP:M:DIP STANDORT</b>			
Universitätsklinikum Aachen	Aachen	S	O
Charité Universitätsmedizin Berlin	Berlin	S	O
Universitätsklinikum Bonn	Bonn	S	O
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden	Dresden	S	
Universitätsklinikum Düsseldorf	Düsseldorf		O
Universitätsklinikum Essen	Essen	S	
Universitätsklinikum Freiburg	Freiburg	S	O
Universitätsmedizin Göttingen	Göttingen	S	O
Medizinische Hochschule Hannover	Hannover	S	O
Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg	S	O
Universitätsklinikum Jena	Jena	S	O
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Kiel/Lübeck	S	
Universitätsklinikum Köln	Köln	S	O
Klinikum der Universität München	München	S	O
Klinikum rechts der Isar der TU München	München	S	O
Universitätsklinikum Münster	Münster	S	
Universitätsklinikum Regensburg	Regensburg		O
Universitätsklinikum Tübingen	Tübingen	S	O
Universitätsklinikum Ulm	Ulm	S	O
Universitätsklinikum Würzburg	Würzburg	S	

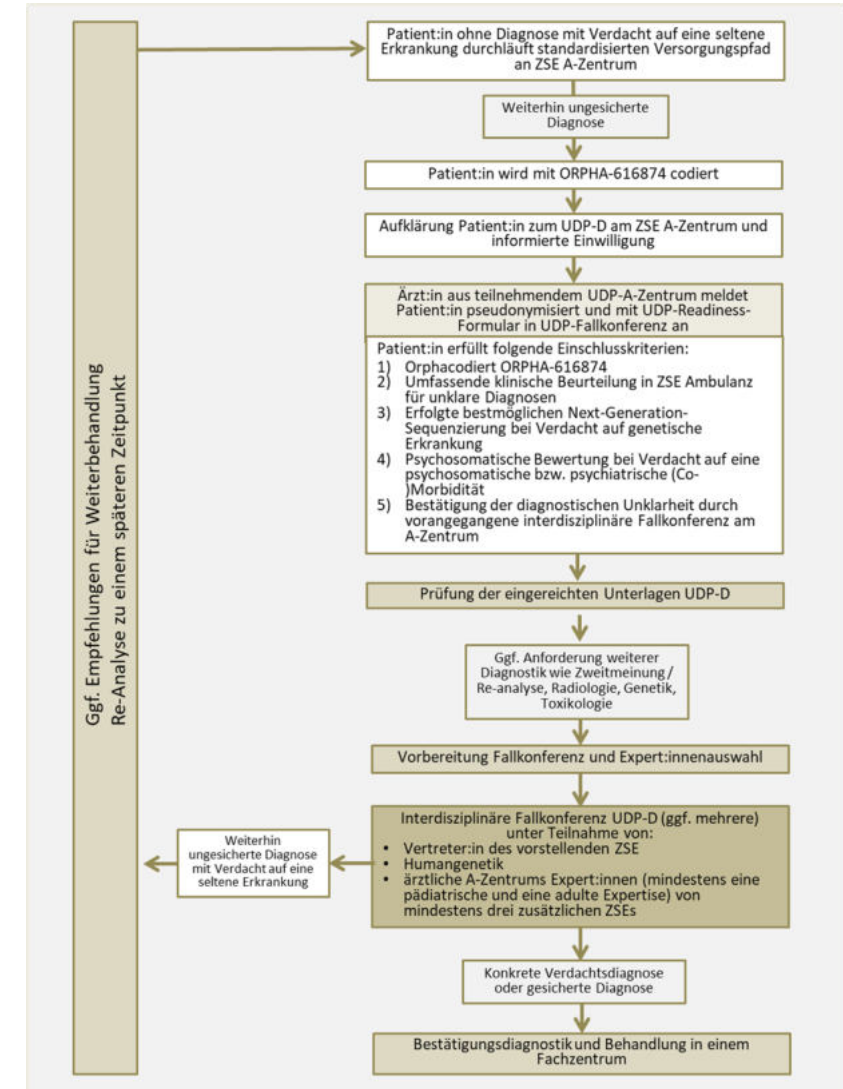
Bisher 18 SE-Standorte für MVH zugelassen



# Undiagnosed Disease Program Deutschland (UDP-D)

## Projektziel

Kooperation der >30 ZSE-A-Zentren in Deutschland, um die Diagnoserate für Patient:innen, die nach dem Durchlauf des A-Zentrums-Versorgungspfades ohne bestätigte Diagnose bleiben, zu erhöhen.

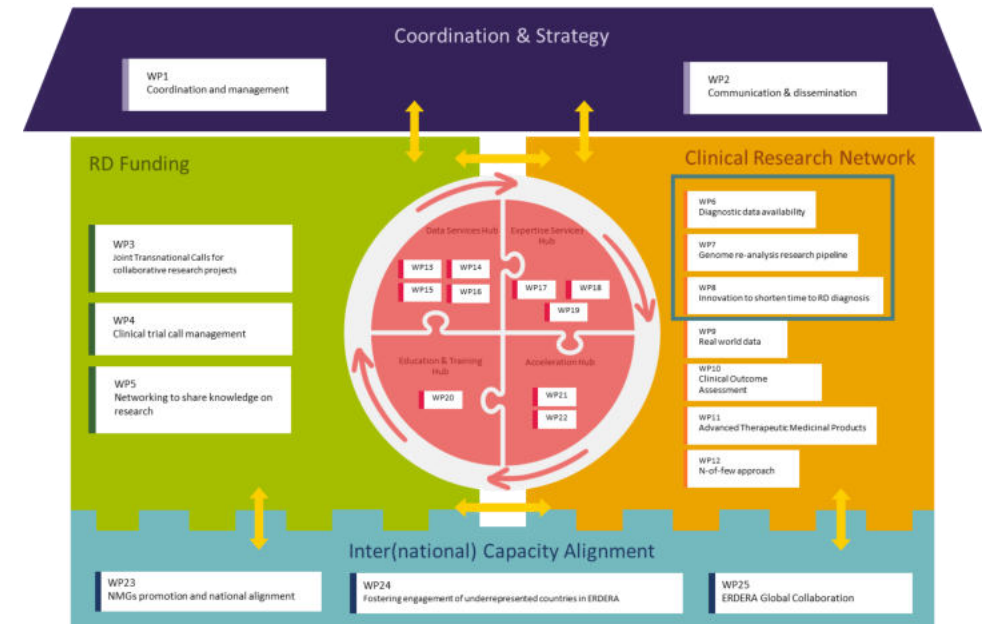
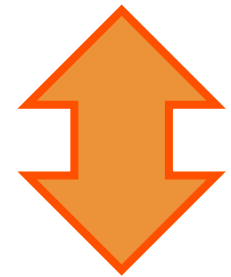




# German Human Genome Archive Antragsplanung für 2. Förderperiode

Der Anwendungsfall "Seltene Erkrankungen" zielt darauf ab, GHGA zur diagnostischen Forschungsdatenhub für die deutschen Daten der European Rare Disease Research Alliance (ERDERA) zu machen, indem

- i) GenomSeq-Daten des Modellvorhaben kuratiert und bereitgestellt werden,
- ii) die Schaffung einer diagnostischen Forschungsdaten-Infrastruktur durch die Implementierung von APIs für verschiedene Datendienste , und
- iii) Solvathons organisiert werden, um den Ansatz der Reanalyse über größere Kohorten hinweg zu fördern.



## Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Sollten Sie weitere Informationen oder Unterlagen benötigen, stehe ich sehr gerne weiterhin zur Verfügung.  
Ich freue mich über Ihre Nachricht.

**HOLM GRAESSNER**

Zentrum für Seltene Erkrankungen  
Universitätsklinikum Tübingen

+49 (7071) 29 72330

[holm.graessner@med.uni-tuebingen.de](mailto:holm.graessner@med.uni-tuebingen.de)



## IMPRESSUM

TMF – Technologie- und Methodenplattform für  
die vernetzte medizinische Forschung e.V.  
Charlottenstraße 42/Dorotheenstraße  
10117 Berlin

Förderer und Partner:



**Behandlungs- und  
Forschungszentrum für  
Seltene Erkrankungen**  
Universitätsklinikum  
Tübingen

Gefördert durch:



Bundesministerium  
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages