

Seltene Erkrankungen als Herausforderung für die medizinische Forschung

18.02.2019 – 11. Opinion Leader Meeting, Schloss Reinhartshausen

Heyo K. Kroemer, Universitätsmedizin Göttingen, Sprecher des Vorstands



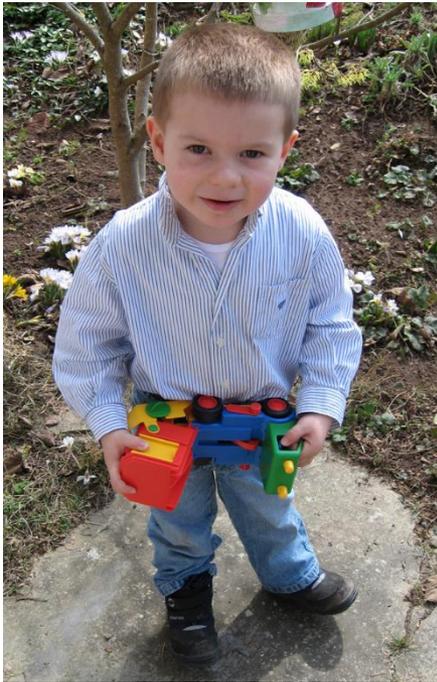


Das Ehepaar Bopp

Sohn Sebastian hatte sich zunächst normal entwickelt. „Als er drei Jahre alt war, fing er plötzlich an zu stolpern“, berichtet sein Vater. In wenigen Monaten veränderte sich der Zustand dramatisch. Der Junge konnte nicht mehr sprechen und nicht mehr greifen. Er bekam epileptische Anfälle, saß im Rollstuhl – und wurde zum Pflegefall.

Dann kam der nächste Schock: Bei der zwei Jahre jüngeren Tochter Janina zeigten sich erste Symptome. „Wir haben uns darauf eingestellt, dass wir ein Kind verlieren und zwei Jahre später das zweite“, sagt Robert Bopp.

– HNA, 20.08.2017



- **2 $\frac{6}{12}$ Jahre**

Bewegungsstörung → rascher Verlust kognitiver und motorischer Fähigkeiten, Epilepsie

- **3 $\frac{9}{12}$ Jahre**

keine motorischen Fähigkeiten, schwere kognitive Einschränkungen, therapie-resistente Epilepsie

Sohn Sebastian hatte sich zunächst normal entwickelt. „Als er drei Jahre alt war, fing er plötzlich an zu stolpern“, berichtet sein Vater. In wenigen Monaten veränderte sich der Zustand dramatisch. Der Junge konnte nicht mehr sprechen und nicht mehr greifen. Er bekam epileptische Anfälle, saß im Rollstuhl – und wurde zum Pflegefall.

Dann kam der nächste Schock: Bei der zwei Jahre jüngeren Tochter Janina zeigten sich erste Symptome. „Wir haben uns darauf eingestellt, dass wir ein Kind verlieren und zwei Jahre später das zweite“, sagt Robert Bopp.

– HNA, 20.08.2017



Sebastian 3 ⁹/₁₂ Jahre

Sohn Sebastian hatte sich zunächst normal entwickelt. „Als er drei Jahre alt war, fing er plötzlich an zu stolpern“, berichtet sein Vater. In wenigen Monaten veränderte sich der Zustand dramatisch. Der Junge konnte nicht mehr sprechen und nicht mehr greifen. Er bekam epileptische Anfälle, saß im Rollstuhl – und wurde zum Pflegefall.

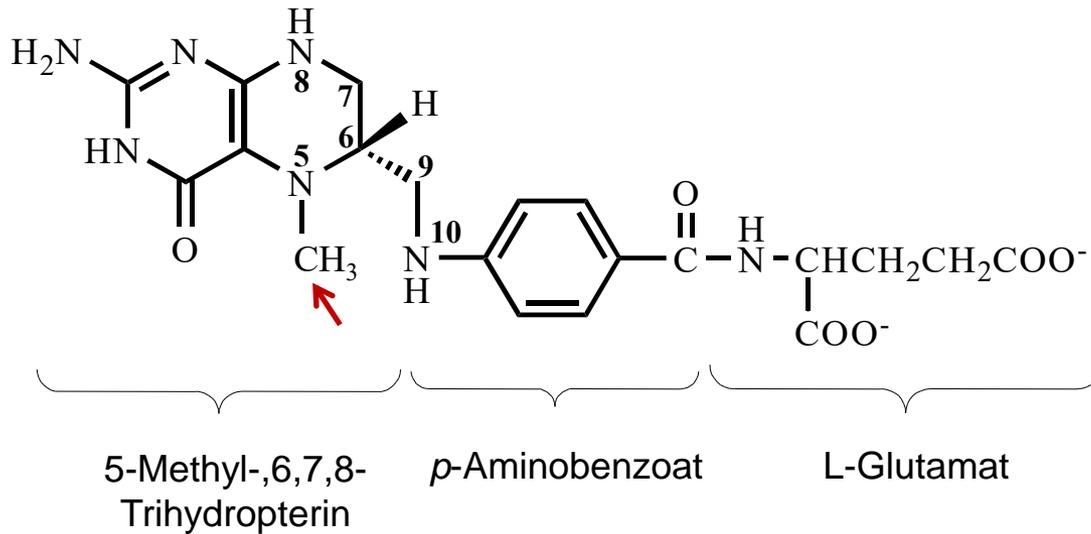
Dann kam der nächste Schock: Bei der zwei Jahre jüngeren Tochter Janina zeigten sich erste Symptome. „Wir haben uns darauf eingestellt, dass wir ein Kind verlieren und zwei Jahre später das zweite“, sagt Robert Bopp.

– HNA, 20.08.2017

Professor Robert Steinfeld



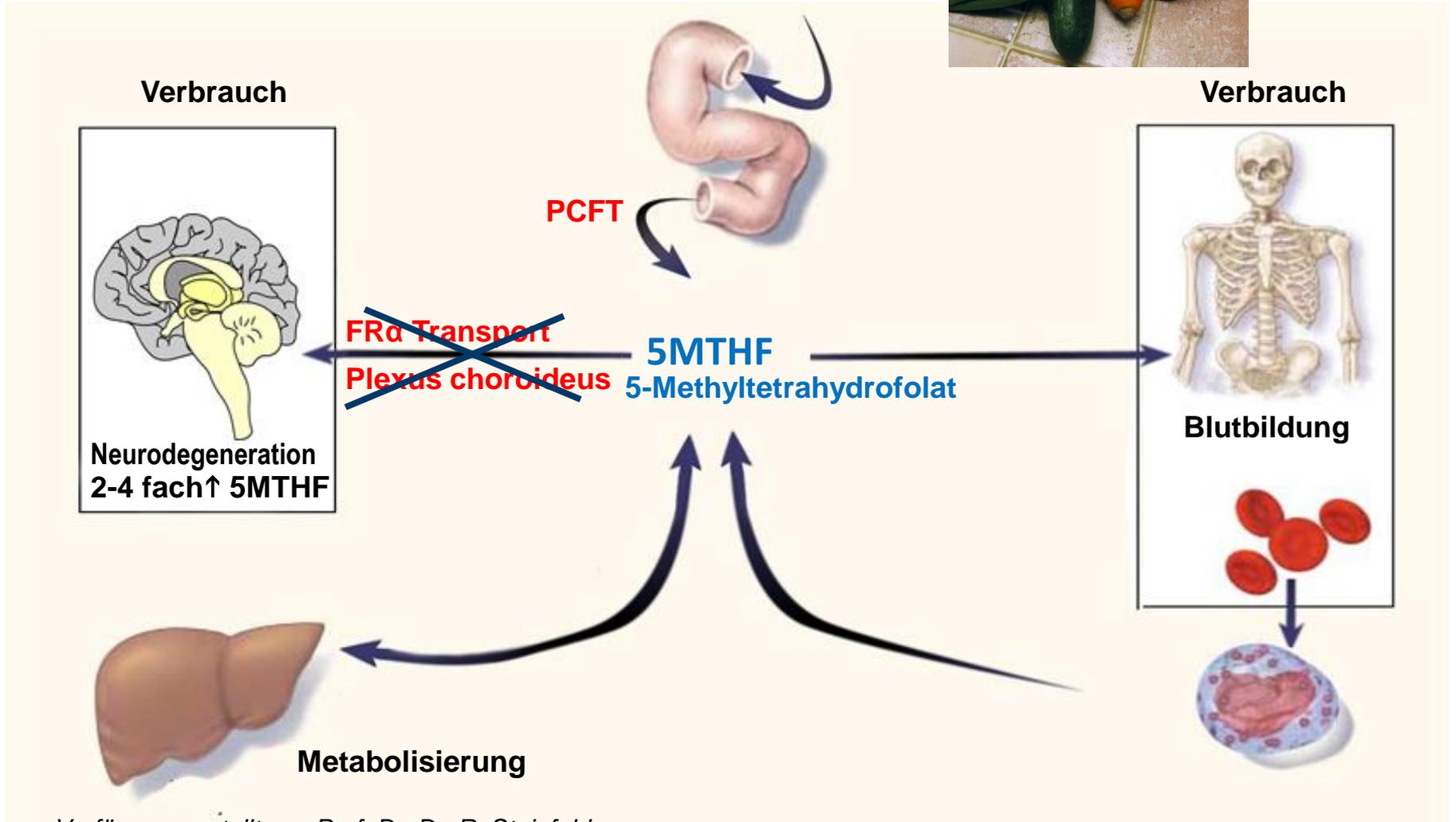
N⁵-Methyl-Tetrahydrofolat = 5MTHF



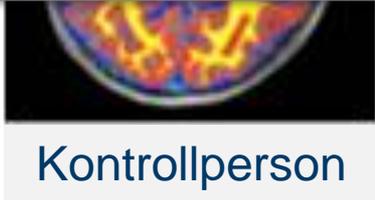
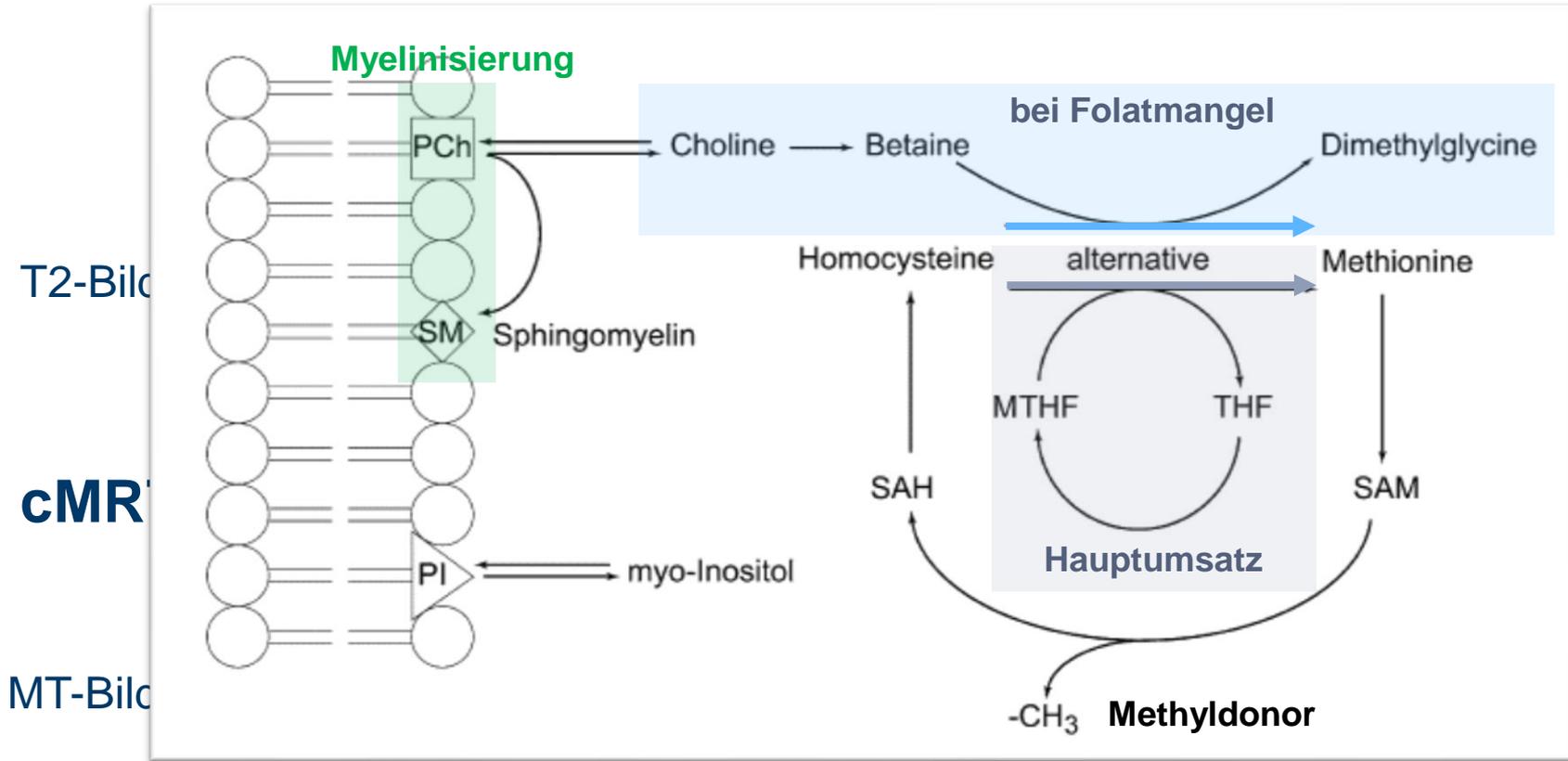
Sebastian hat extrem niedrige Konzentration von 5MTHF im Liquor



Darm
(0,4 mg pro Tag) Nahrungsfolat



Bei Folatmangel kommt es zur Störung der Gehirnentwicklung



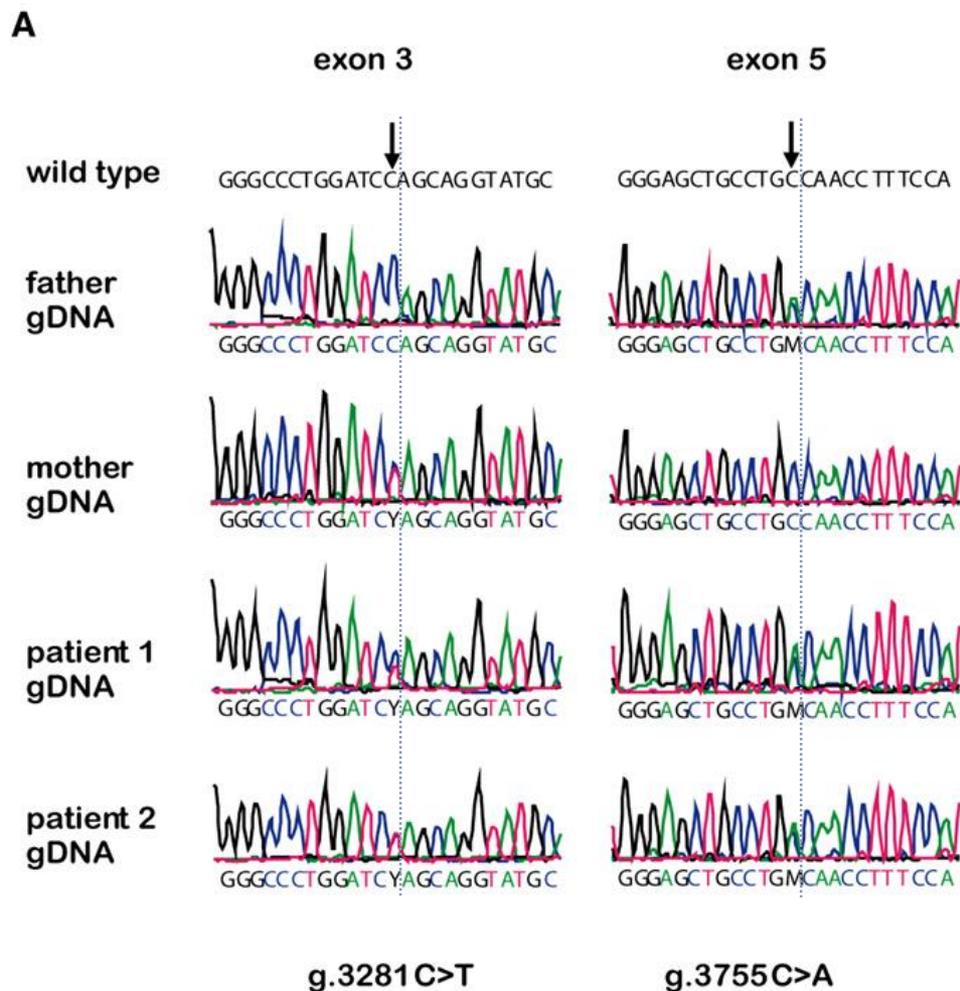
Kontrollperson
3 Jahre alt



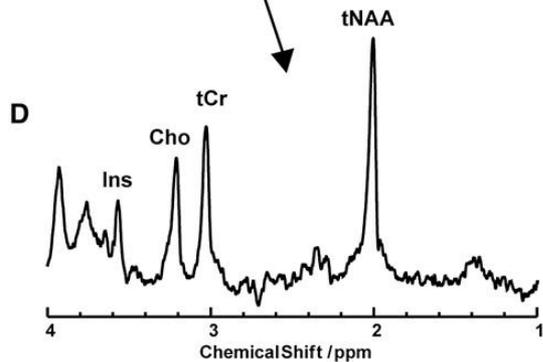
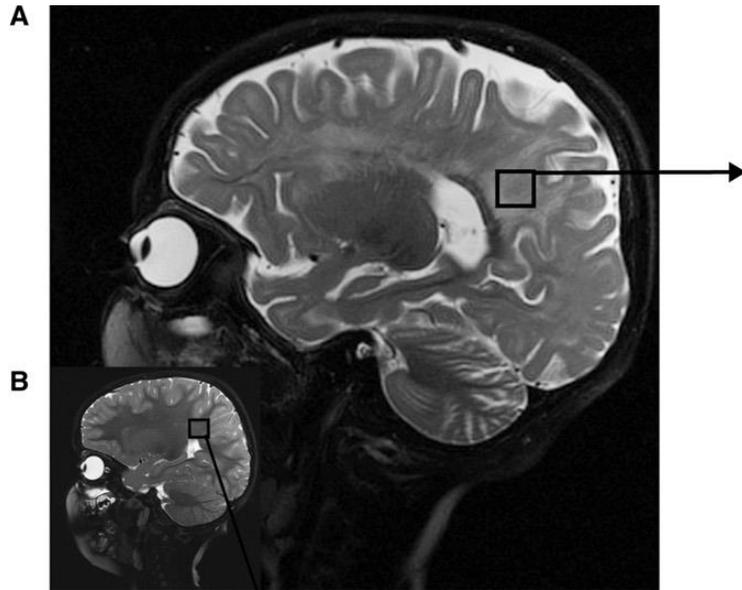
Patient
3,9 J., vor Tx

SAM: S-adenosyl-methionine
 SAH: S-adenosyl-homocysteine
 MTHF: methyl-tetrahydrofolate
 THF: tetrahydrofolate
 PCh: phosphatidylcholine

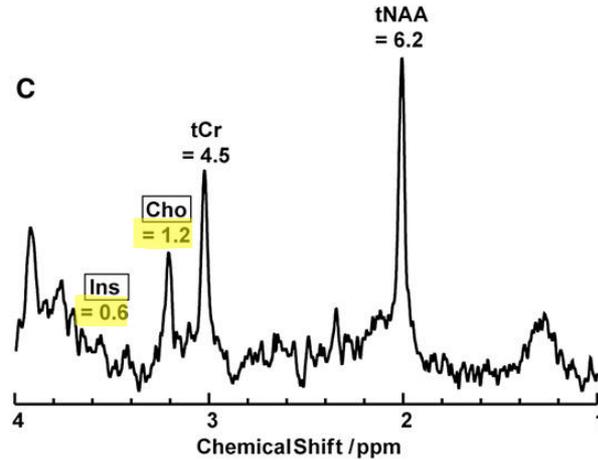
Sequenzierung ergab zwei Nonsense Mutationen im FOLR1 Gen bei Sebastian und Janina



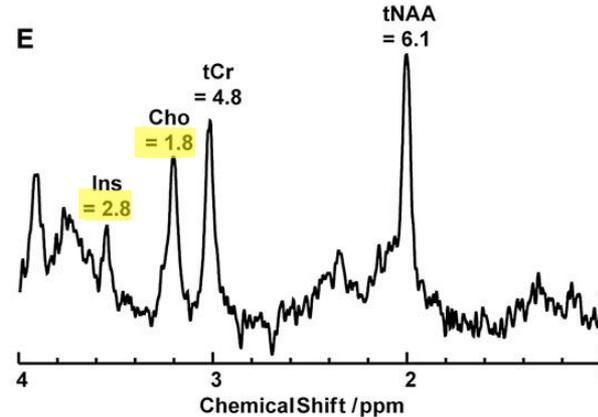
Steinfeld et al: Folate Receptor Alpha Defect Causes Cerebral Folate Transport Deficiency: A Treatable Neurodegenerative Disorder Associated with Disturbed Myelin Metabolism. The American Journal of Human Genetics 85, 354–363 (2009)



MRI @ 4 Jahre:



6 Monate später (nach Folinat-Therapie):

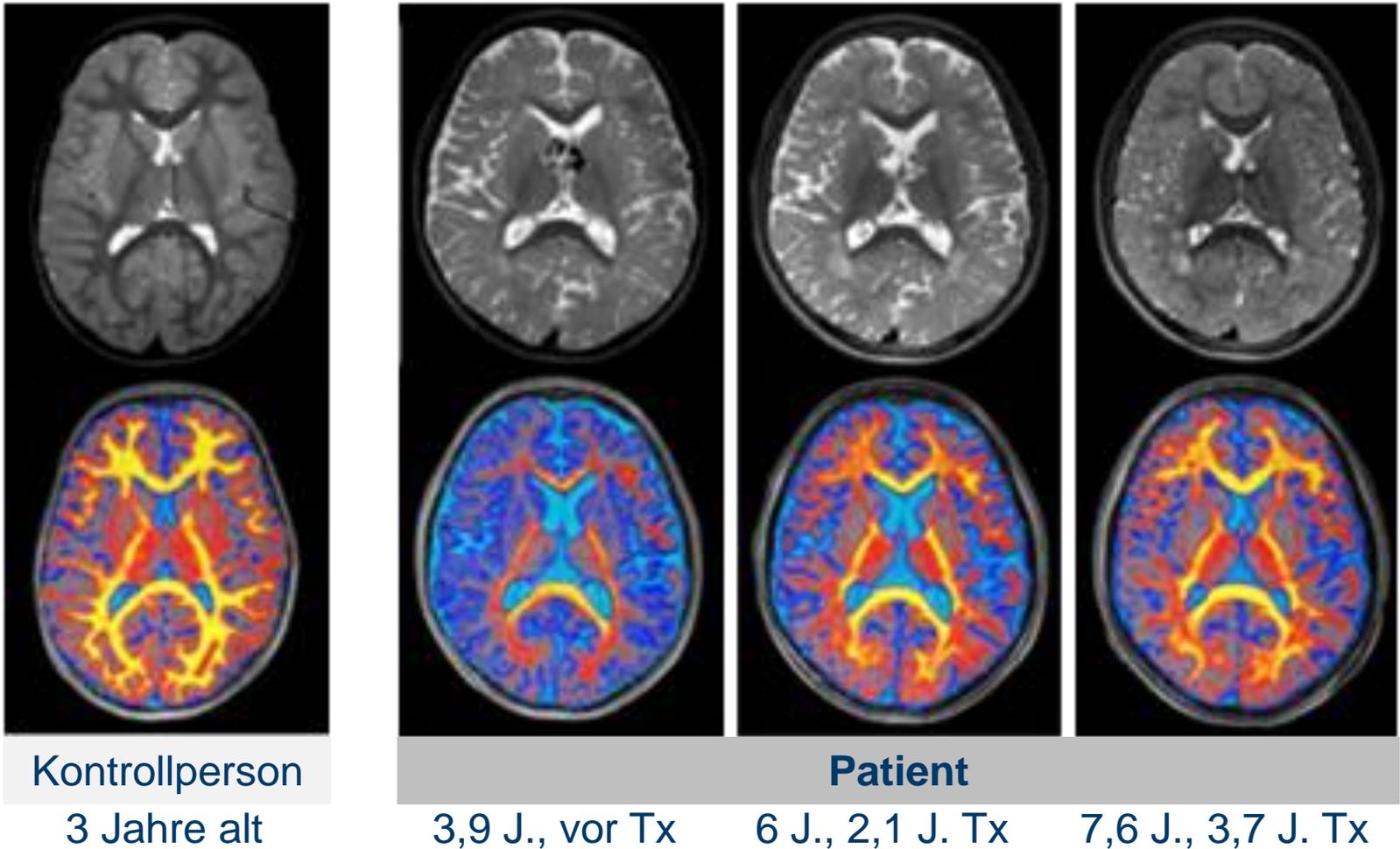


Durch Ca-Folinat-Therapie: Fortschreiten der Myelinisierung

T2-Bilder

cMRT

MT-Bilder

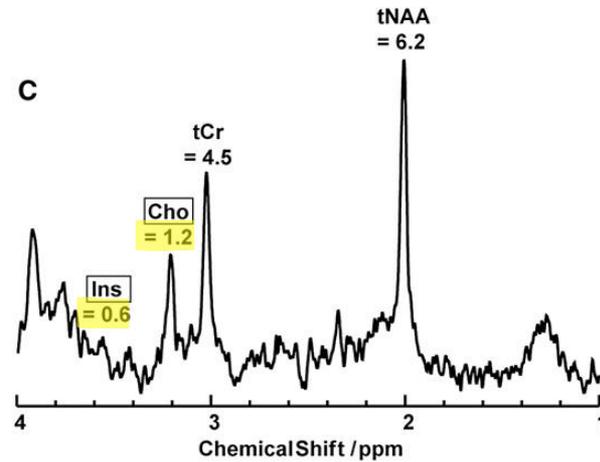


Sebastian B. - * 07.04.2003

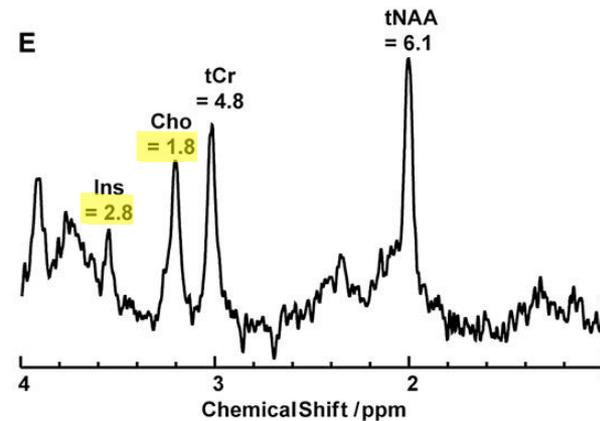


Aufnahme: 17.01.2007

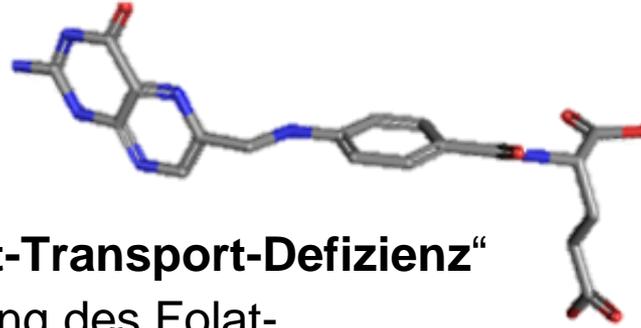
MRI @ 4 Jahre:



6 Monate später (nach Folinat-Therapie):



Videos zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Dr. R. Steinfeld



- Die „**cerebrale Folat-Transport-Defizienz**“ als seltene Erkrankung des Folat-Stoffwechsels wurde weltweit erstmals durch Prof. Steinfeld in Göttingen beschrieben
- Durch die Aufklärung des Folattransportes ins Gehirn konnte eine kausale Therapie entwickelt werden.
- Durch frühzeitige Diagnose z.B. durch das Neugeborenen-Screening können schwere neurologische Symptome verhindert und eine normale Entwicklung gewährleistet werden.



Seltene Erkrankungen als Herausforderung für die medizinische Forschung

Einzelne Elemente dieser Herausforderung

- ✓ Wache Primärversorger
- ✓ Spezialisierte Ärzte an Unikliniken
- ✓ Zeit zur Bearbeitung komplexer Fälle



Foto: HAZ

- ✓ Analytische Techniken
- ✓ Sequenzierung
- ✓ Molekularbiologie
- ✓ High End MRT
- Informationstechnologie
- Patientenvertretung



Telefon: 0551 39-132 41

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN **UMG**

Herzlich Willkommen bei **GoRare**

Das Zentrum für seltene kinderneurologische Erkrankungen Göttingen ist eine qualifizierte Anlaufstelle für betroffene Patienten, Ihre Angehörigen und die zuweisenden Ärzte.

Ein hochqualifiziertes Team von Spezialisten und das moderne Universitätsklinikum gewährleisten die umfassende Betreuung aller betroffenen Kinder und Jugendlichen. Die Zusammenarbeit mit lokalen, nationalen und internationalen Experten ermöglicht den Zugang zu neuesten Technologien und Forschungsergebnissen und somit modernste Diagnostik und Therapiemöglichkeiten.

Der Schwerpunkt des GoRare liegt dabei auf seltenen neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

GoRare

Ziele

Seltene Erkrankungen

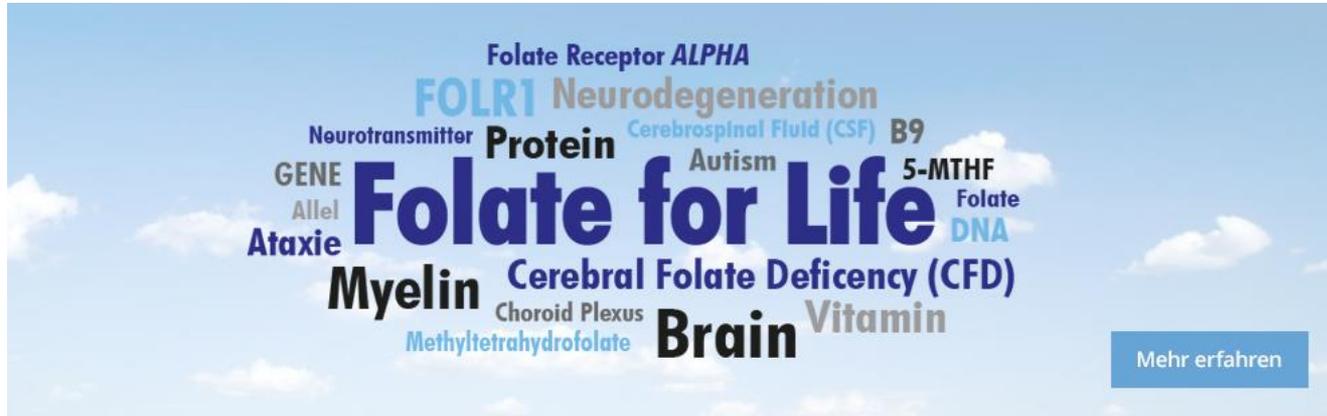
Erkrankungen

ESNEK

Team

Links

Patientenvertretung: Beispiel CFD Foundation e.V.



Die Patientenorganisation CFD Foundation e.V. wurde gegründet, um Ärzte aufzuklären und Betroffenen zu helfen.



Von links oben:
Präsident: Dr. Gabriela Bopp, Vizepräsident: Prof. Dr. Dr. Robert Steinfeld,
Vizepräsident: Dr. Margit Kromholz, Schatzmeister: Robert E. Bopp,
Beisitzer: Christoph Romer, Protokollführer: Thomas Allmendinger



IT: "Unikliniken auf mittlerem Entwicklungshilfeniveau"

"Deutschland befindet sich in der Informationstechnologie (IT) auf einem mittleren Entwicklungshilfeniveau." Das hat Prof. Dr. Heyo Kroemer, Präsident des Medizinischen Fakultätentages (MFT), erklärt und die Ursachen zusammengefasst.

von pag/hcm

Themenseite: [Informationstechnik](#)

Für Prof. Dr. Heyo Kroemer ist eine mangelhafte IT neben der grundsätzlichen **Finanzierungsfrage** das zweitgrößte Problem in der deutschen Universitätsmedizin. Als Ursachen sieht Kroemer "viele Facetten". Es gebe eine investive Seite mit einem Finanzierungs-, aber auch eine konzeptionelle Seite mit einem Verständnisproblem, sagt er. Derzeit werde IT zumeist projektbezogen in Jahreszeiträumen betrachtet. In Wirklichkeit sei diese aber wie Strom oder Wasser. "Das muss man kontinuierlich finanzieren", sagt Kroemer. Er bemängelt auch, dass sich über die Jahre an vielen Uniklinikstandorten **Insellösungen** entwickelt hätten, die eine Vernetzung erschweren.

Prof. Dr. Christoph Reiners, Vorstandsmitglied des Verbands der Universitätsklinika Deutschlands (VUD) und Vorstand des Universitätsklinikums Würzburg, verweist auf ein **Gutachten der EU-Kommission zur Informationstechnologie**. Demnach sind Deutschlands Kliniken unterdurchschnittlich, was die Ausstattung mit IT angeht. Außer Portugal seien nur noch Länder des ehemaligen Ostblocks schlechter, sagt der Nuklearmediziner mit Zusatzausbildung medizinische Informatik. Lediglich im Datenschutz sei Deutschland besser. Zwar sei es für Patienten wichtig, darauf vertrauen zu können, aber ein zu hoher Datenschutz beschleunige den Behandlungsprozess nicht.



von links: Dr. Volker Hildebrandt, Generalsekretär des Medizinischen Fakultätentages (MFT), und Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Präsident des Medizinischen Fakultätentages (MFT), hauptamtlicher Dekan und Sprecher... - Bild: pag, Thorsten Maybaum

Das größte Hemmnis für translationale Medizin in der deutschen Universitätsmedizin ist die unzureichend entwickelte Informationstechnologie.

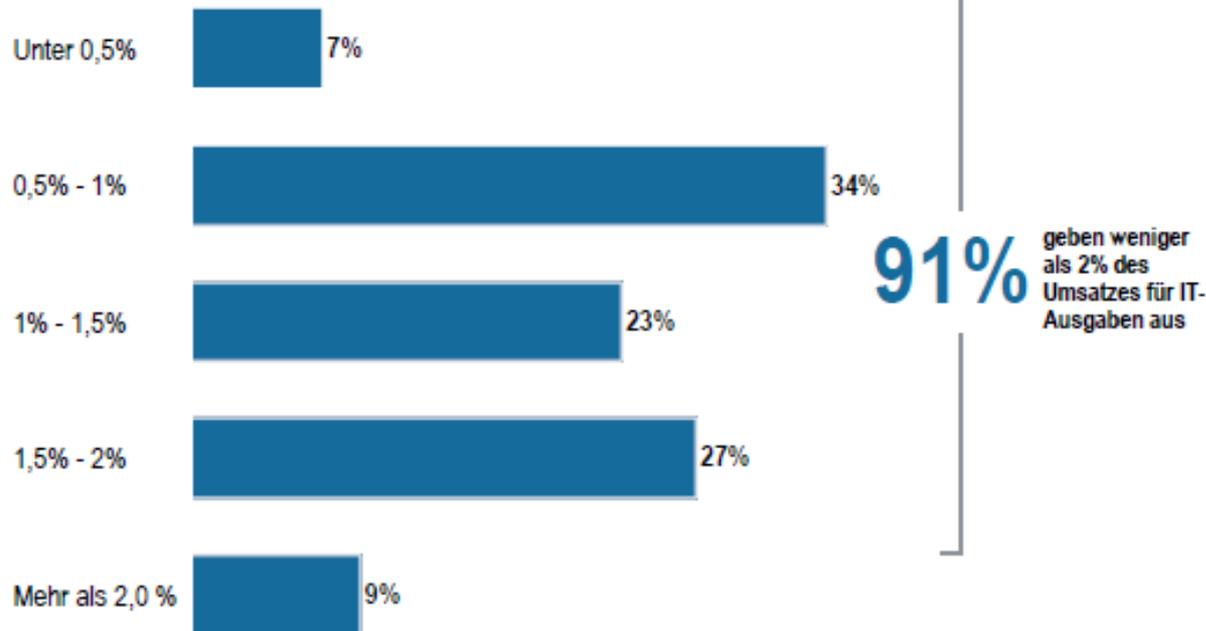
- IT als Folge von Technologien ohne Gesamtkonzept
- IT als Standort-übergreifendes Konzept nicht entwickelt
- IT als Teil von Projekten auch in der Förderung
- IT in der Nutzung klinischer Routinedaten für die Forschung stark entwicklungsbedürftig



Die IT-Ausgaben machen nur einen geringen Umsatzanteil aus – Bei 91% der Häuser weniger als 2%

Welchen Anteil Ihres Umsatzes geben Sie für IT aus? [% der Nennungen]

Anteil am Umsatz



Kommentar

Ein Großteil der befragten Krankenhäuser gibt weniger als 2% ihres Umsatzanteils für IT aus. Bei knapp der Hälfte (41%) ist es sogar weniger als 1%.

Nur jedes 10. Krankenhaus betrachtet den IT-Bereich als wichtiges Investitionsfeld und investiert mehr als 2% des Umsatzes in die IT.

In Zukunft können sich die IT-Ausgaben jedoch deutlich erhöhen. Eine Verbesserung der IT-Security, die Einstellung von neuem IT-Personal sowie neue digitale Medizinkonzepte sind die Haupttreiber.

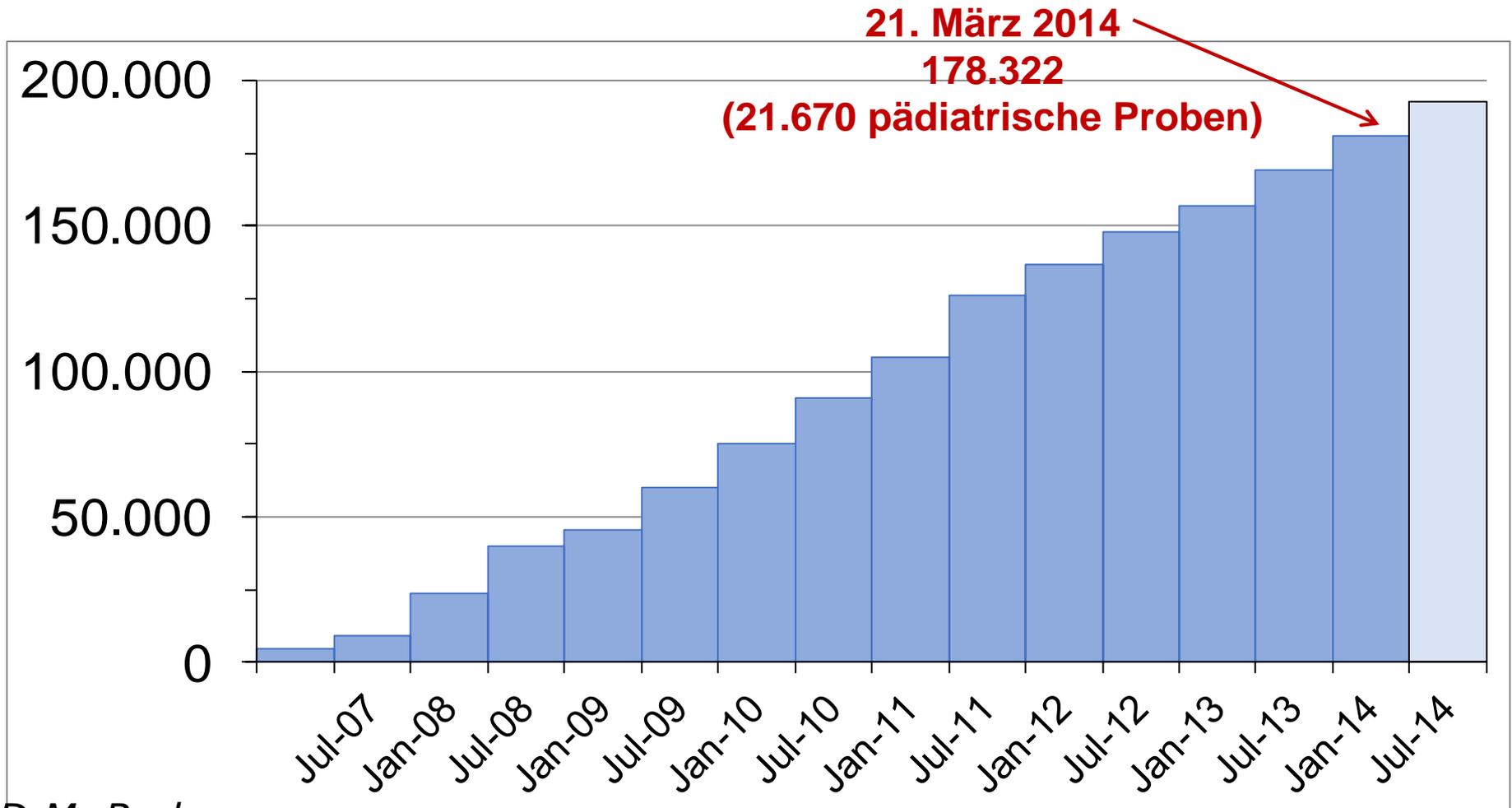
Ungenutzte Big Data an der Universitätsmedizin Göttingen

0.5 TB / d



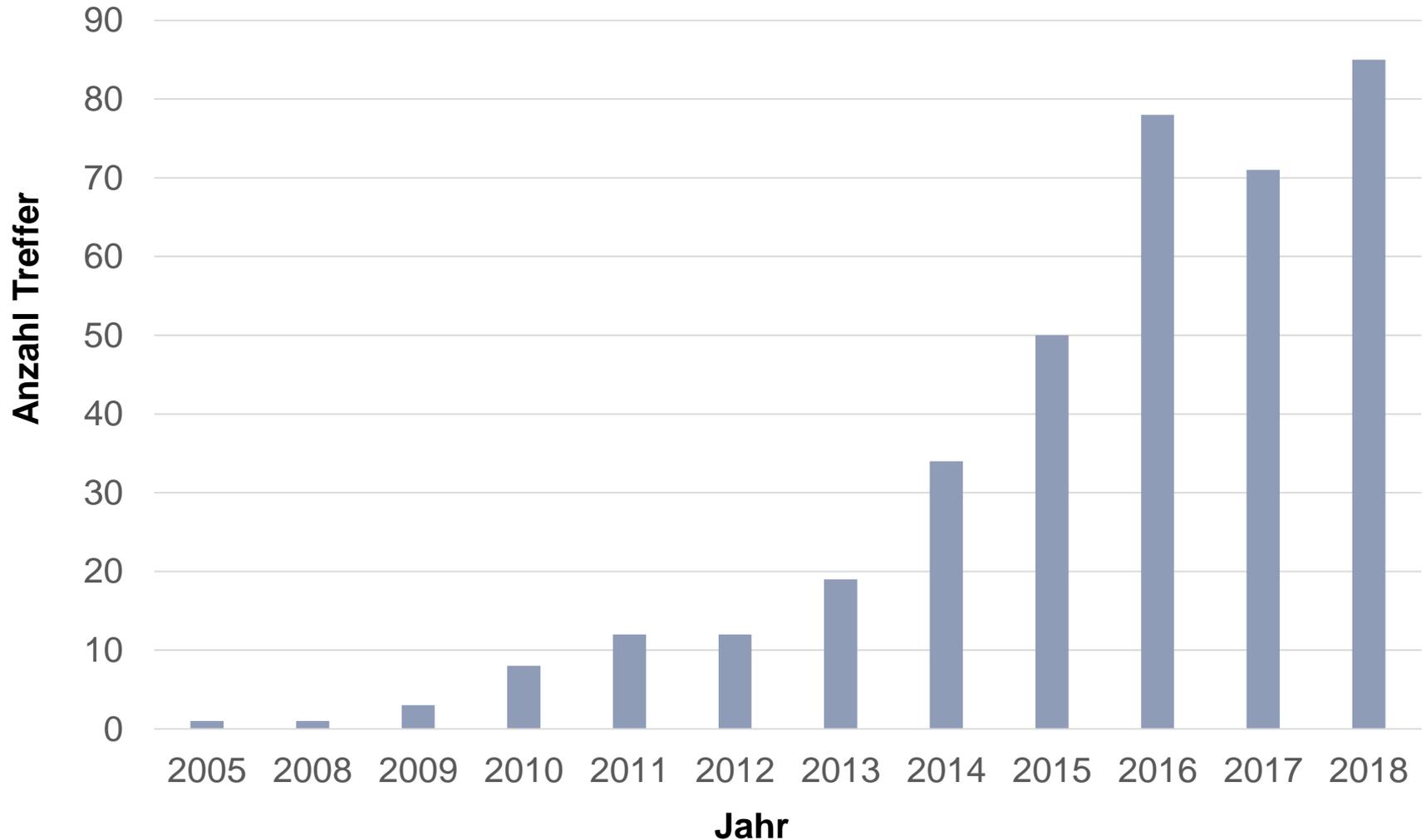
Storage			
currently available	in use	increase	Description and information
1.850 TB			
	260 TB	20 TB	high available - data mirroring in real-time (all medical and administrative systems such as SAP, ICCA, ixserve)
	140 TB	40 TB	PACS - enlargement in 2015 to 140 TB
	170 TB	20 TB	Snapshots
	120 TB	5 TB	Mailboxes
	200 TB	10 TB	File system (Home VZ, shared drives)
	100 TB		MRT Research area
	20 TB	20 TB	DNA sequences
	20 TB	20 TB	Bio Statistics
	20 TB	20 TB	introduction and operation of emergency department
	10 TB	10 TB	SFB cardiology center
	1.060 TB	165 TB	

Ein Schatzkästchen für Entdeckungen in Genomik/Pharmakogenomik, das DNA-Proben mit anonymisierten Krankenakten verknüpft:



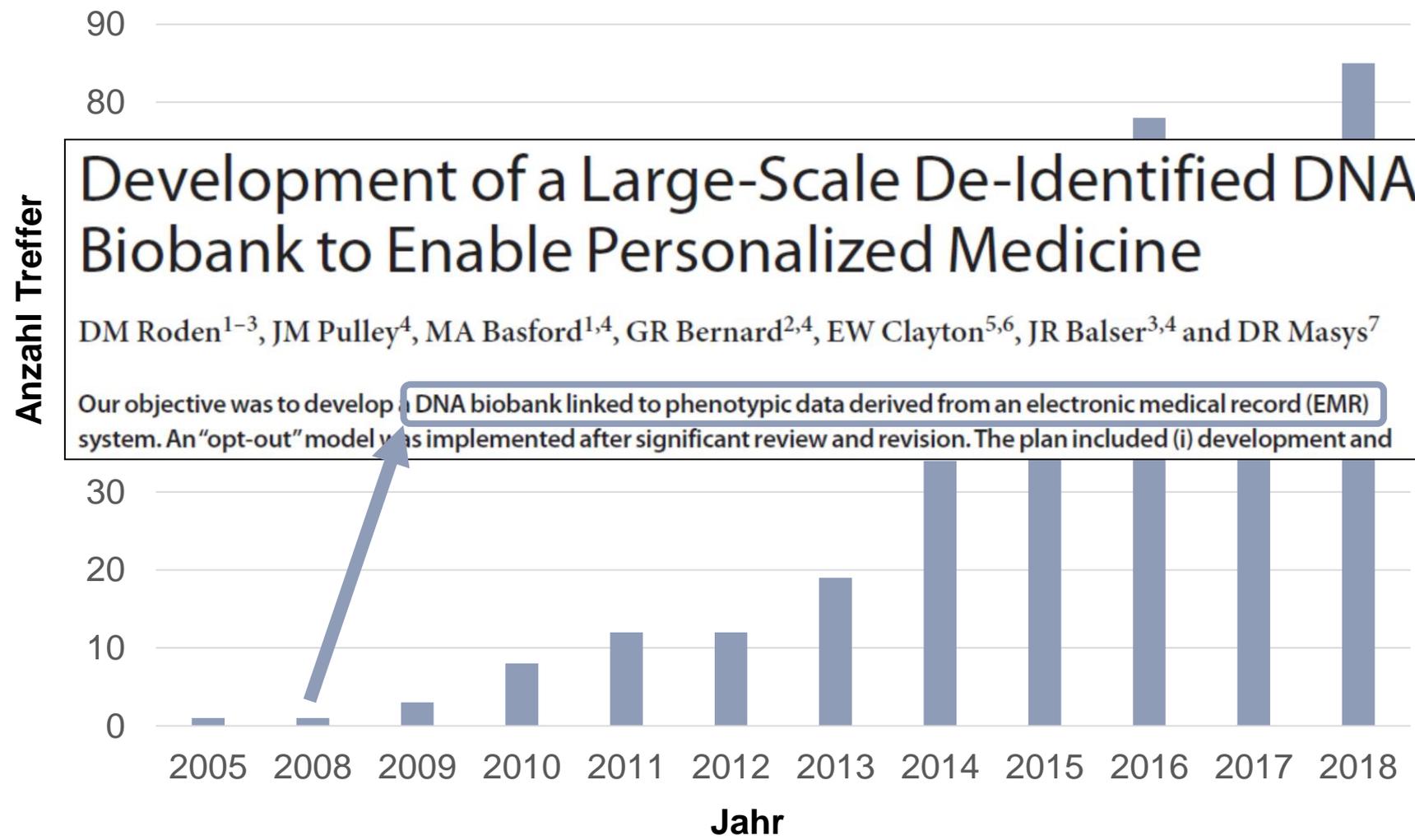
Entwicklung von Big Electronic Health Record Data @ Vanderbilt

PubMed Treffer zu Personalisierter Medizin @ Vanderbilt



Entwicklung von Big Electronic Health Record Data @ Vanderbilt

PubMed Treffer zu Personalisierter Medizin @ Vanderbilt



(1) Identifizierung von Genom-Varianten und anderen Markern, die mit spezifischen Phänotypen in Verbindung stehen:

- Häufige/seltene Krankheiten
- Seltener Ausgang einer häufigen Krankheit
- Physiologische Spuren/Laborwerte
- Wirkung von Arzneimitteln

- Biomarker für spezifische Subtypen von Krankheiten: Verlauf, Wirkung von Arzneimitteln
- Neue Targets für Arzneimittel

(2) Identifizierung von Phänom-Varianten, die mit spezifischen DNA-Varianten verknüpft sind (PheWAS)

(3) Entdeckung → Implementierung und Bewertung

Complex electronic phenotypes can be deployed across multiple EMR systems

phekb.org ☆ ↻ 🔍 phekb

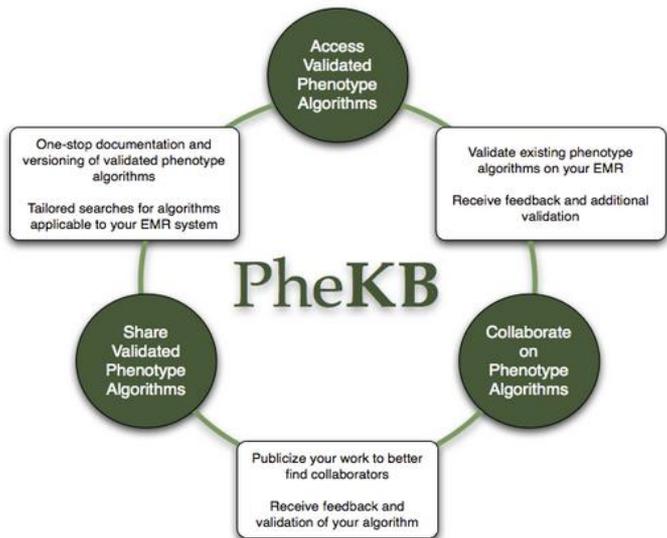
PheKB

a knowledgebase for discovering phenotypes from electronic medical records

Login | Request Account

Home | Phenotypes | Implementations | Groups | Institutions | eMERGE Network | Contact Us

What is the Phenotype KnowledgeBase?



Electronic medical records (EMRs) are becoming an increasing important source of phenotypic information for clinical and genomic research. Researchers create and iteratively refine phenotype algorithms using structured and unstructured data to achieve high positive predictive values to identify true cases and controls from EMR data. The Phenotype KnowledgeBase (PheKB.org) is an online collaborative repository for building, validating, and sharing electronic phenotype algorithms and their performance characteristics.

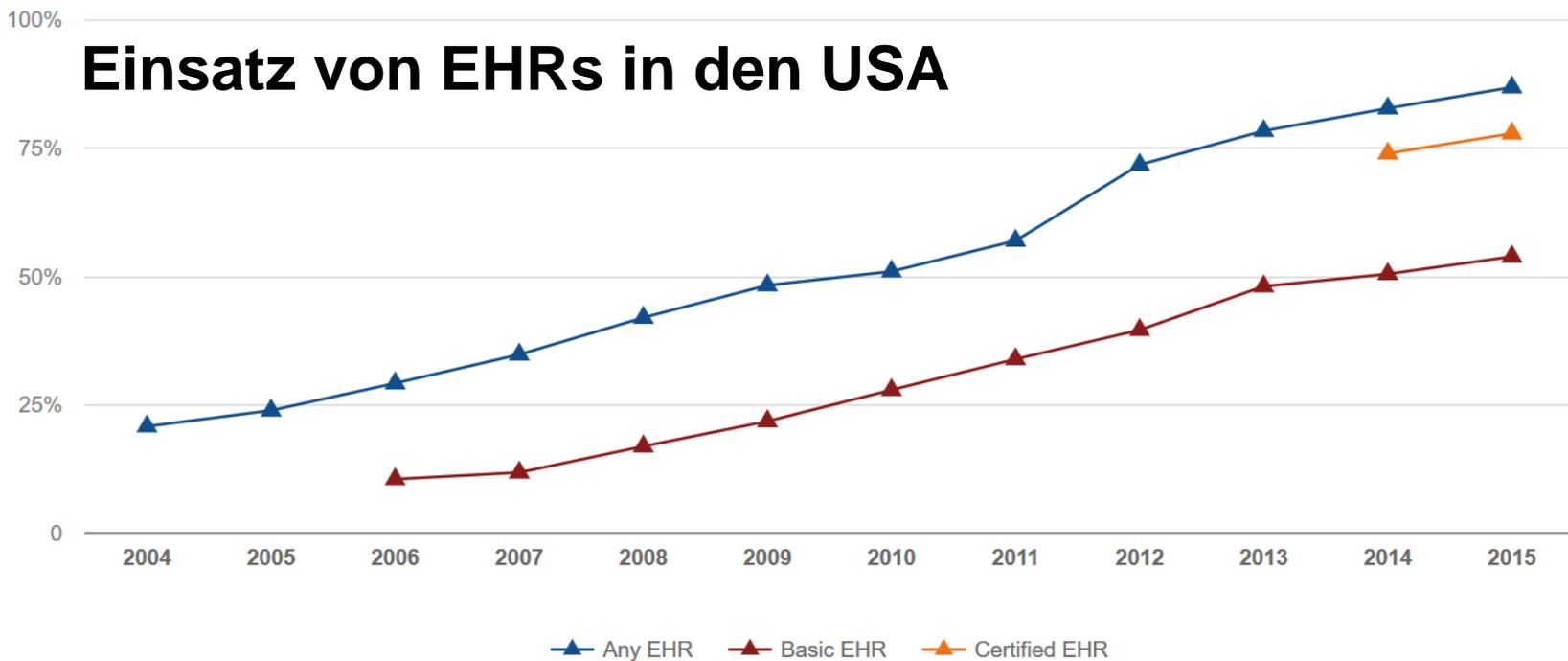
On PheKB you can:

- View existing algorithms
- Enter or create new algorithms
- Collaborate with others to create or review algorithms
- View implementation details for existing algorithms

Most Recent Phenotypes

	Severe Early Childhood Obesity
	Warfarin dose/response
	Drug Induced Liver Injury
	Clopidogrel Poor Metabolizers
	Atrial Fibrillation - Demonstration Project

Einsatz von EHRs in den USA



May 2011



December 2013





- Aufbau und Förderung der Medizininformatik-Initiative ab 2016 durch das BMBF.
- Ziel: Daten aus Krankenversorgung und Forschung institutionsübergreifend verbinden.
- In den kommenden Jahren plant das BMBF Investitionen von > 150 MEUR, um medizinische Forschung zu stärken und die Patientenversorgung zu verbessern.

10. Juli 2017, Berlin

Die geförderten Konsortien

DIFUTURE (Data Integration for Future Medicine)

**HiGHmed (Heidelberg-Göttingen-Hannover
Medizininformatik)**

**SMITH (Smart Medical Information Technology for Health
Care)**

**MIRACUM (Medical Informatics in Research and Care in
University Medicine)**



Höbst Kuhn Löffler Eils Wanka Prokosch

**4 Konsortien gefördert
(pro Konsortium 30 M€)**

**3 Konsortien nicht gefördert
(erhalten gesamt 30 M€)**

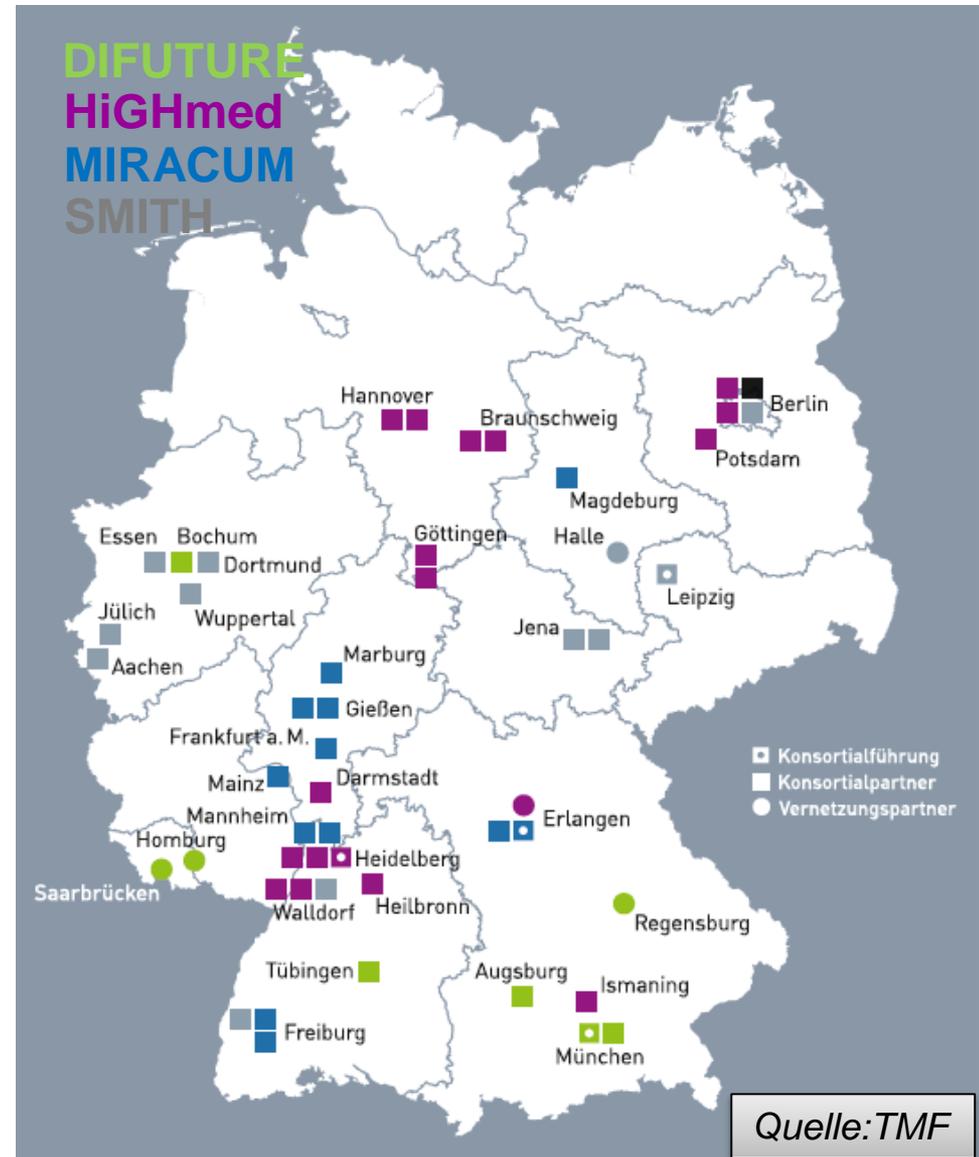
**Wichtige strukturelle
Entwicklungsmöglichkeit**



Universitätskliniken und Standorte aus der
Konzeptphase erhalten 30 Millionen Euro

BMBF Medizininformatik Initiative: Konsortien und ihre Aufgaben

- 29 von 32 der deutschen Universitätskliniken nehmen teil.
 - Gemeinsame Anstrengung mit Forschungseinrichtungen, Unternehmen, Geldgebern und Patientenvertretern
- Datenintegrationszentren an jedem universitätsmedizinischen Standort etablieren.
- Daten institutionsübergreifend zusammenschalten.
- Den Mehrwert für klinische Versorgung und Forschung anhand von Use Cases aufzeigen
- Die Kompatibilität zwischen den beteiligten Institutionen und Konsortien sicherstellen.



Quelle: TMF

BMBF Medizininformatik Initiative: Koordination



Finanzierung

4 Konsortien in der
Entwicklungs- und
Netzwerkphase



Wissenschaft
& Forschung

Lehre &
Ausbildung

Patienten-
versorgung

Dachorganisation
(NPO) für die vernetzte
medizinische Forschung

37 med.
Fakultäten

33 Universitätsklinika



Technol. Assoc.

Deutsche Universitätsmedizin

Central Office

National Steering Committee (NSG)

Intra-
operabilität

Daten-
austausch

Datenschutz

HIGHmed

MIRACUM

DIFUTURE

SMITH



Collaboration on Rare Diseases (CORD)

Ein Anwendungsszenario der Medizininformatik-Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)

Principal Investigator: TRANSLATE NAMSE Prof. Dr. Georg Hoffmann (UK Heidelberg) / Prof. Dr. Heiko Krude (Charité Berlin), ZSE-DUO & BASE-Netz Prof. Dr. Helge Hebestreit (UK Würzburg);
Geschäftsstelle: MI-INITIATIVE Dr. Josef Schepers (BIH Berlin)

Hintergrund

Es wird geschätzt, dass es weltweit bis zu 8.000 seltene Erkrankungen (SE) gibt. Allein in Deutschland sind ca. 4 Millionen Menschen betroffen, die eine sehr heterogene Gruppe mit zumeist komplexen

Die Gesundheitskarte: Überholter Problemfall?



Startseite > Dlf-Magazin > Von der Realität überholt > 14.06.2018

Elektronische Gesundheitskarte

Von der Realität überholt

Seit gut 15 Jahren schon wird sie angekündigt: die elektronische Gesundheitskarte, die zur digitalen Krankenakte werden soll. Doch Ärzte Krankenkassen blockieren sich seit der Einführung. Die Digitalisierung des Gesundheitswesens steckt fest und Gesundheitsminister Jens Spahn sch ratlos.

Von Manuel Waltz



DIE ZWEITE STÖRUNG INNERHALB EINES MONATS

Nicht erreichbar

Problemfall Gesundheitskarte



Einstecken und mit der Kasse verbinden? Das klappt noch nicht immer mit der Gesundheitskarte.

<https://www.moz.de/artikel-ansicht/dg/0/1/1650844/>

Koalitionsvertrag:

- 506 • **Wir schaffen eine flächendeckend gute Gesundheitsversorgung:** Mehr Investition
507 tionen in Krankenhäuser. Mehr Medizinstudienplätze und Landarztquote. Abschaffung
508 Schulgeld für alle Gesundheitsberufe. Förderung Telemedizin. Einführung
509 elektronische Patientenakte bis 2021. Nationales Gesundheitsportal für
510 schnelle und verlässliche Information zu medizinischen Fragen.

<https://www.zeit.de/politik/deutschland/2018-12/dorothee-baer-digitalisierungsbeauftragte-datenschutz-gesundheitswesen>

Digitalisierung

Bär will Datenschutz für elektronische Patientenakten lockern

Vor mehr als zehn Jahren hätten Patientendaten digital an einem Ort abrufbar sein sollen. Damit das bald möglich ist, will Dorothee Bär Regeln zum Datenschutz anpassen.

23. Dezember 2018, 5:02 Uhr / Quelle: ZEIT ONLINE, AFP, dpa, mib / [452 Kommentare](#)



Die Digital-Staatsministerin fordert Abstriche beim deutschen Datenschutz, um die Digitalisierung im Gesundheitswesen zu forcieren. "Wir haben in Deutschland mit die strengsten Datenschutzgesetze weltweit und die höchsten Anforderungen an den Schutz der Privatsphäre. Das blockiert viele Entwicklungen im Gesundheitswesen, deshalb müssen wir da auch an der einen oder anderen Stelle abrüsten, einige Regeln streichen und andere lockern", sagte [Dorothee Bär](#) (CSU) der *Welt am Sonntag*. Die Deutschen seien "insgesamt bei allem zu zögerlich und zu sehr von Ängsten getrieben und gehemmt".

Elektronische Patientenakte bis 2021

Bär versprach erneut, dass die elektronische Gesundheitskarte und die einheitliche elektronische Patientenakte bald einsatzbereit sein sollen: "Die elektronische Patientenakte wird noch in dieser Legislaturperiode in den Regelbetrieb gehen, also bis spätestens Ende 2021." Über die Form müsse noch geredet werden. "Wir brauchen eine digitale Anwendung, am besten für das Smartphone", sagte Bär.

Warnung vor Spahn-Plan

Experte: Cloud macht Patientendaten zu leichter Beute



von Peter Welchering

05.01.2019 07:49 Uhr

Die elektronische Patientenakte kommt und mit ihr die Gesundheitscloud. Und beide haben laut Experten erhebliche Sicherheitsmängel.

<https://www.zdf.de/nachrichten/heute/gesundheitscloud-macht-patientendaten-zu-leichter-beute-102.html>

Digitalisierung

Gematik-Chef sträubt sich gegen Reformpläne

Bei der Digitalisierung des Gesundheitswesens hakt es immer wieder. Als Paradebeispiel für Pannen gilt die elektronische Gesundheitskarte, deren Einführung seit Jahren verschoben wird. Von Reformplänen zeigt sich die für Digitalisierung zuständige »Gesellschaft für Telematikanwendungen der Gesundheitskarte« (Gematik) aber wenig begeistert.

  Cornelia Dölger  04.01.2019

Bereits im Dezember hatte Bundesgesundheitsminister Jens Spahn (CDU) bei einem Kongress der CDU-Bundestagsfraktion einen Umbau der Gematik angekündigt. Der Minister kritisierte vor allem die komplexe Gesellschafterstruktur, die häufig zu Blockaden bei wichtigen Entscheidungen führe. »Die Gematik kann aus meiner Sicht nicht so bleiben, wie sie ist«, so Spahn damals vor Fraktionskollegen.

<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/gematik-chef-straeubt-sich-gegen-reformplaene/>

Seltene Erkrankungen als Herausforderung für die medizinische Forschung

Einzelne Elemente dieser Herausforderung

- ✓ Wache Primärversorger
- ✓ Spezialisierte Ärzte an Unikliniken
- ✓ Zeit zur Bearbeitung komplexer Fälle



Foto: HAZ

- ✓ Analytische Techniken
- ✓ Sequenzierung
- ✓ Molekularbiologie
- ✓ High End MRT
- ✓ Informationstechnologie
- ✓ Patientenvertretung