



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

VERWENDUNG GENETISCHER DATENSÄTZE IN FORSCHUNG, KLINIK, ARZTPRAXEN UND AUS SICHT DER PATIENTEN

Michael Schirmer

Präsident der International Society for Behcet's Disease

Innere Medizin II, Allgemeine Ambulanz, Rheumatologische Sprechstunde
Medizinische Universität Innsbruck

Kühtai 14.4.2023, 9:20-9:55

WAS IST GESUNDHEIT ?

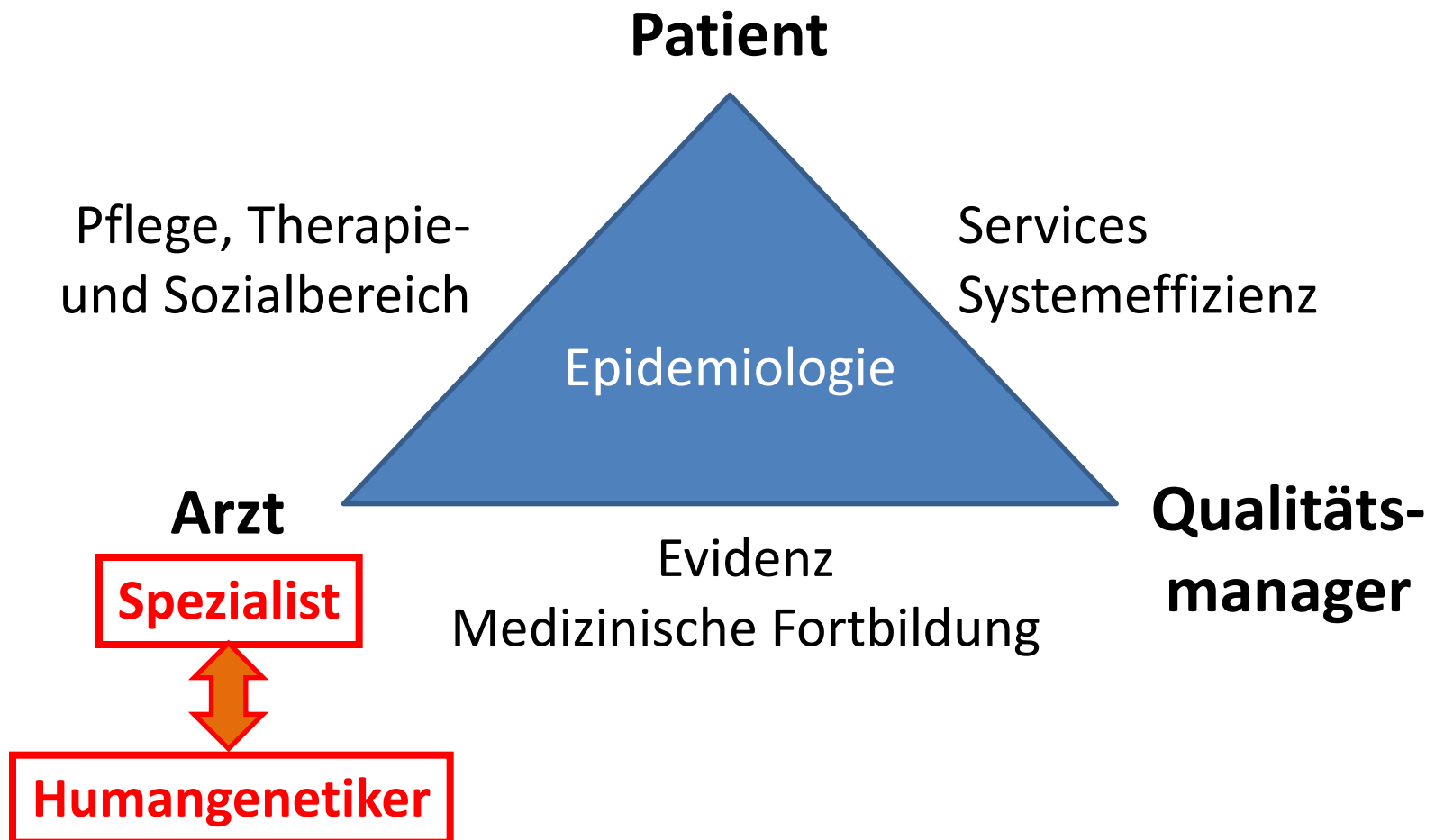
WHO-Definition

(1948 und Verfassung 2002)

“... ein Zustand kompletten physischen, mentalen und sozialen Wohlfühlens”



„ERLERNTE“ POSITIONEN



Ich saz ûf eime steine ...



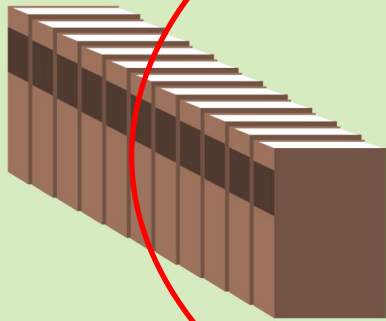
So dachte ich darüber nach, wie man auf dieser Welt wohl leben sollte – doch keine Antwort wusste ich darauf, wie man drei Dinge so erwürbe und beisammenhielt ...

Walther von der Vogelweide
Codex Manesse, um 1300

1170-1230

Möglicher, sogar wahrscheinlichster Herkunftsort = Lajener Ried
Gemeindewappen mit Singvogel im Käfig!

MEDIZINISCHES WISSEN



früher

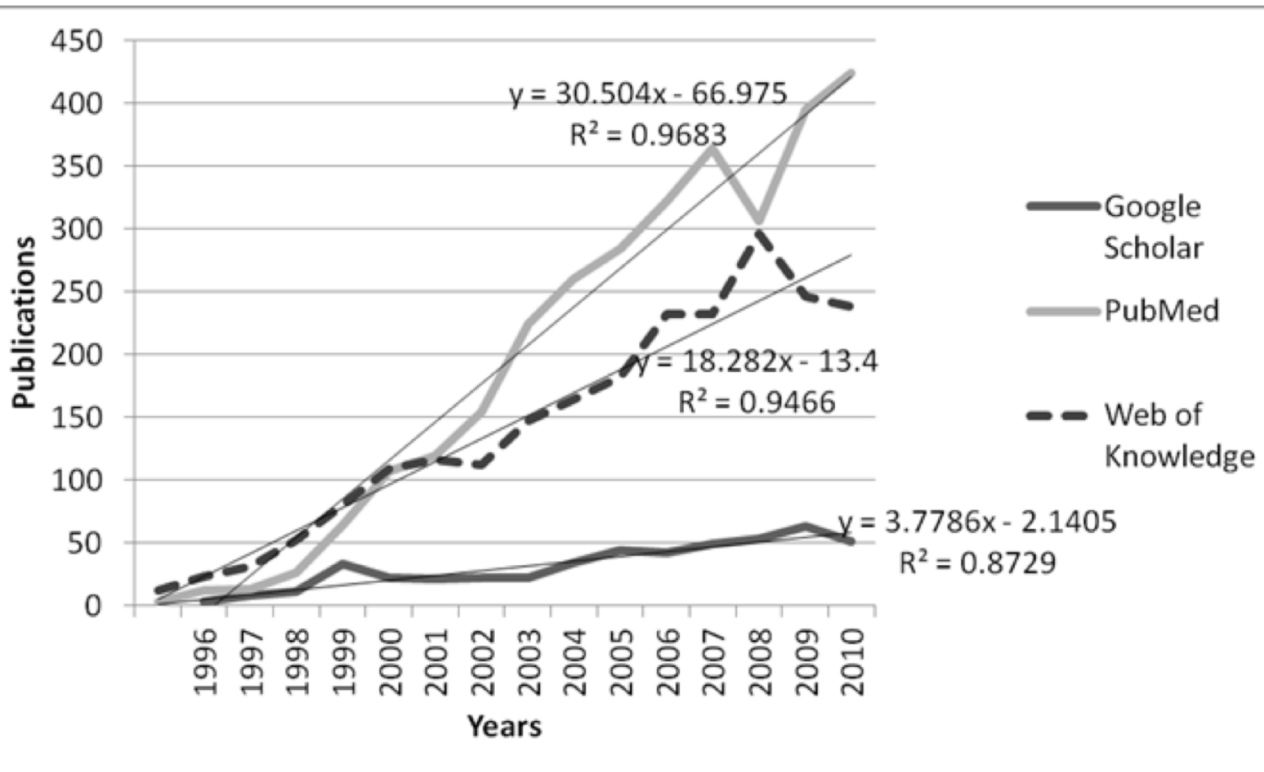


heute

- Eminenzbasiert
- Erfahrungsbasiert
- PubMed, UpToDate
- Kontakte, Netzwerke
- (Inter)nationale Guideline
- Evidenzbasiert (I-IV)

Expertenwissen

DATA-MINING IN MEDIZINISCHEN PUBLIKATIONEN

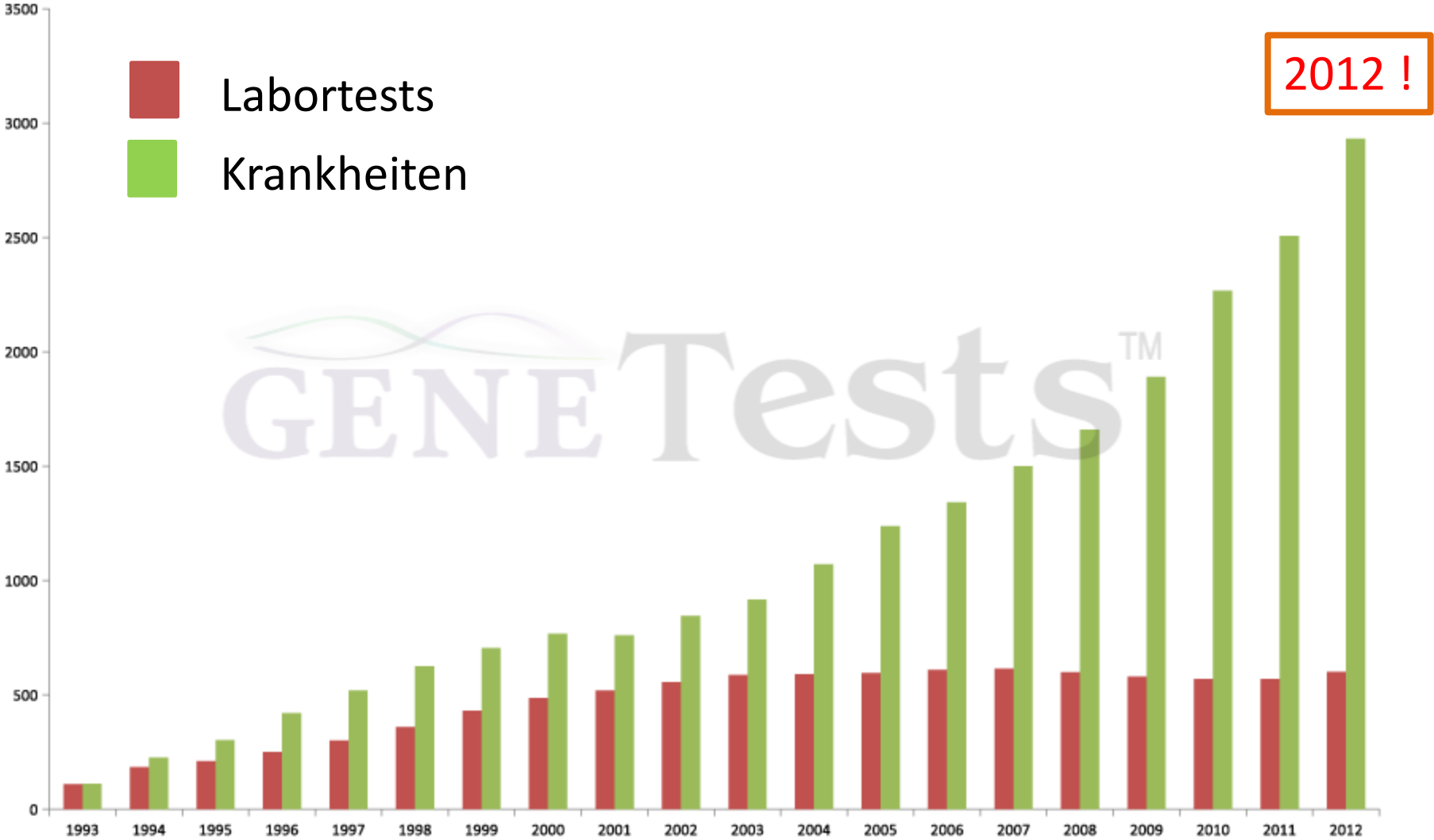


Oncology 1st
Chronic diseases -
Genetics +++

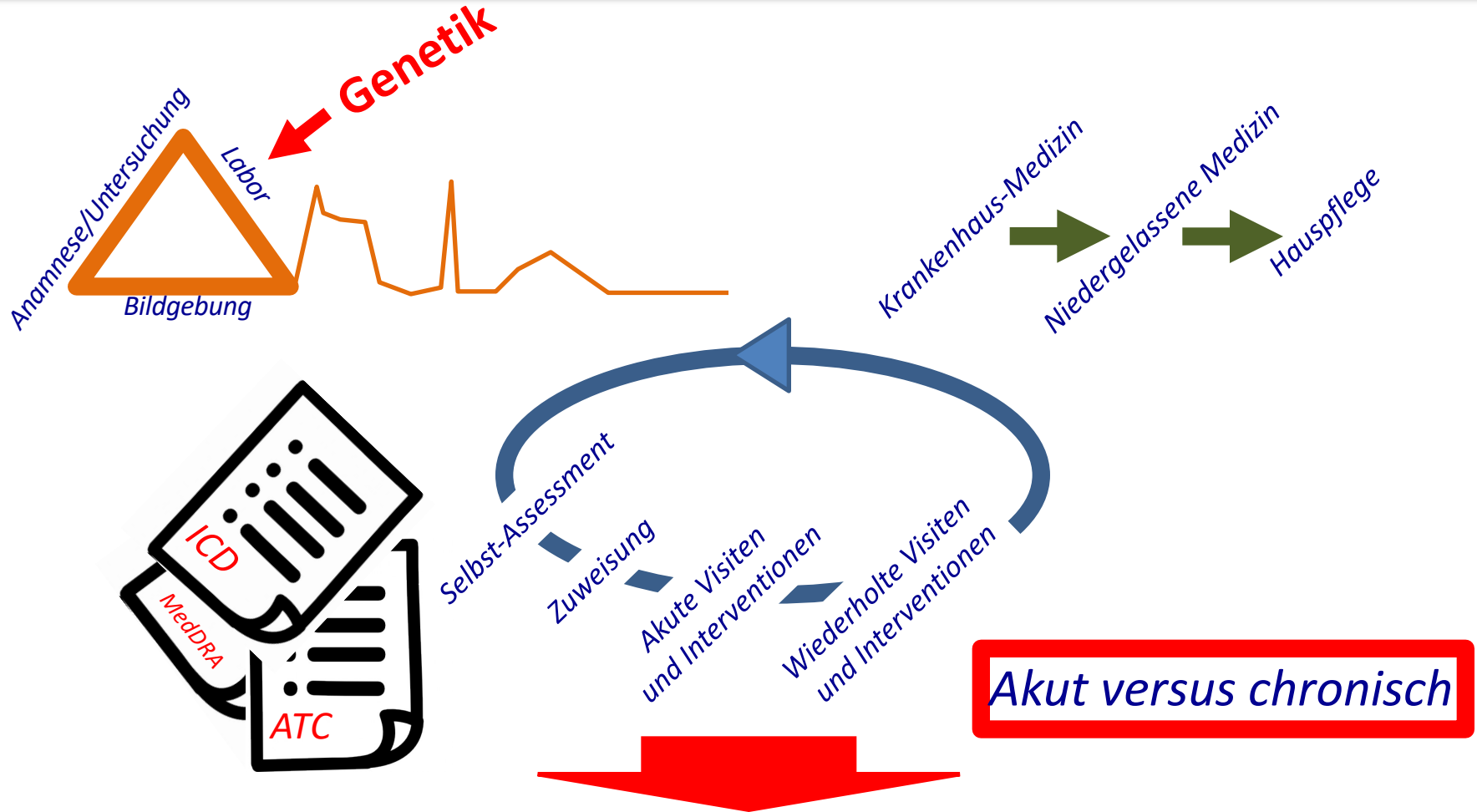
DATA-MINING ANWENDUNGEN IN MEDIZINISCHEN PUBLIKATIONEN

- ... daß Wissen um Data-mining und praktische Anwendungen desselben im Gesundheitswesen weiter hinter das kontinuierliche Wachstum in der akademischen Forschung zurückfallen ...
- ... und der derzeitige interdisziplinäre Zugang nicht effizient genug ist.

GENTESTS UND ERKRANKUNGSZAHL

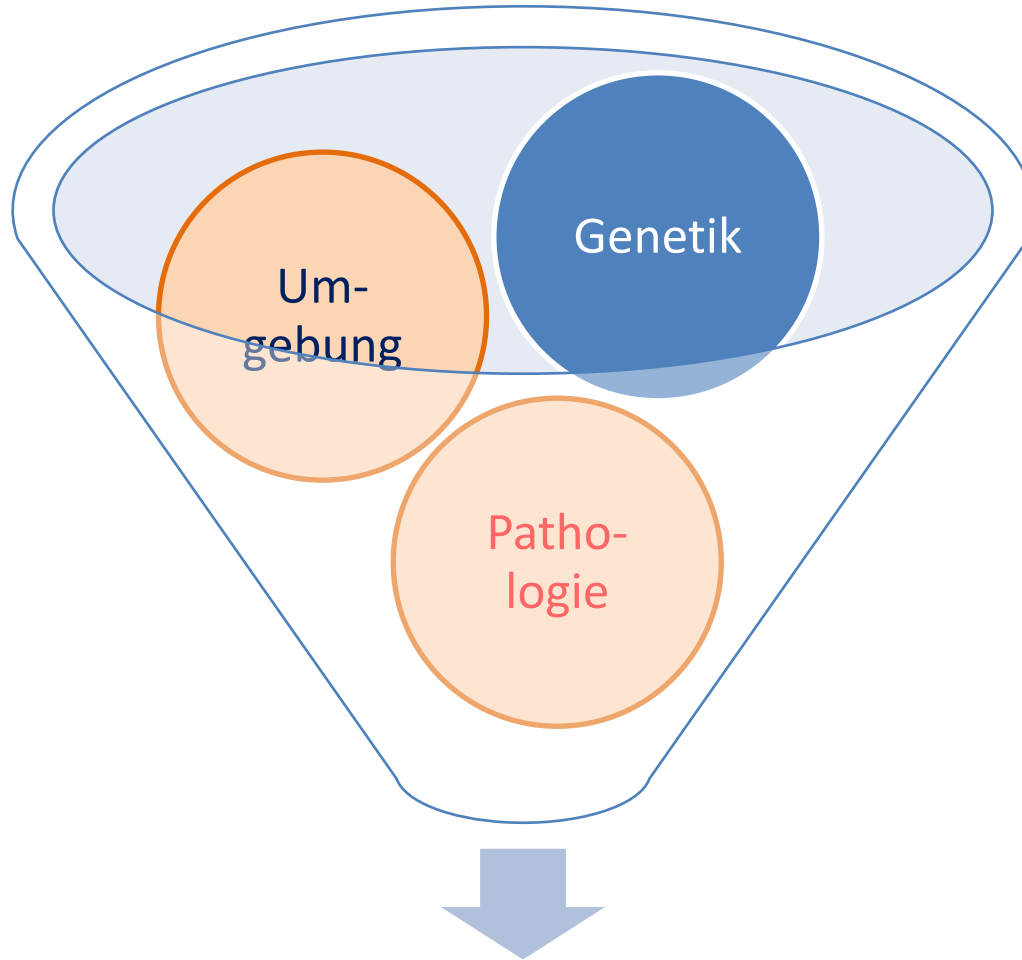


KOMPLEXITÄT MEDIZINISCHER PROZESSE



200-400 Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises
>5200 seltene genetische mit muskuloskeletaler Beteiligung

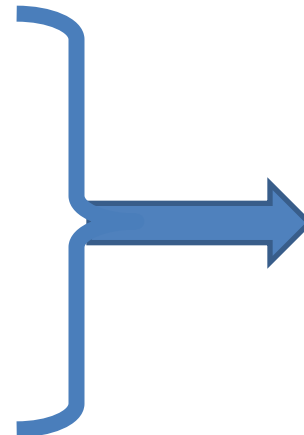
ZIEL: PHYSISCHE FITNESS



MEDIZINISCHE ENTSCHEIDUNGEN

VERWENDUNG GENETISCHER DATEN

1. Forschung
2. Klinik
3. Arztpraxen
4. Aus Sicht der Patienten

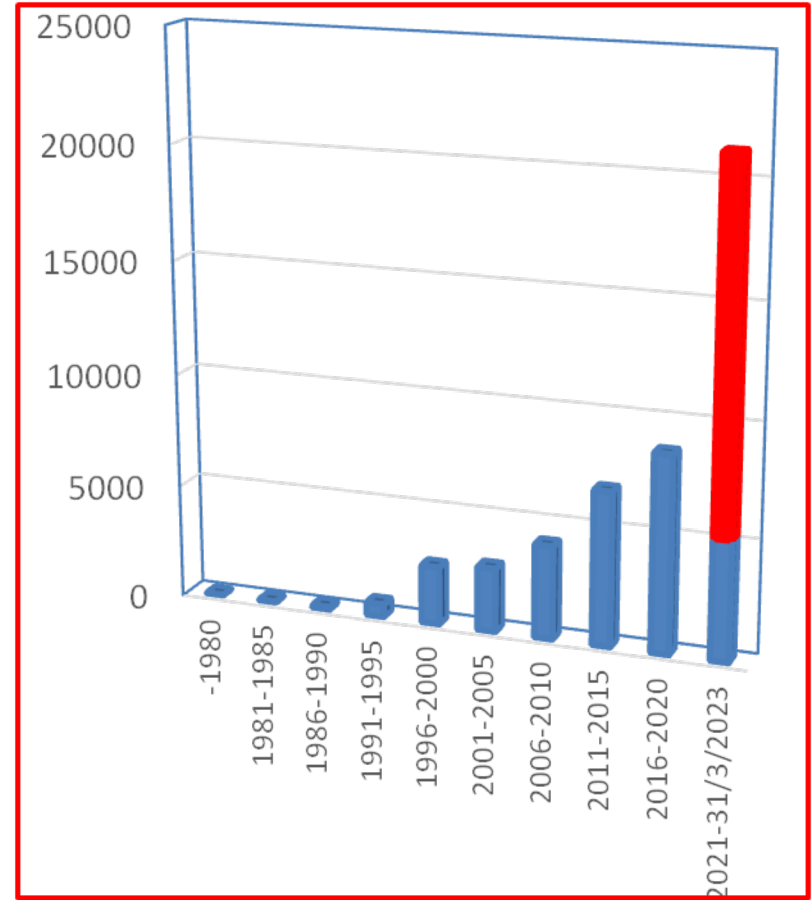


Perspektiven

VERWENDUNG GENETISCHER DATENSÄTZE

1. FORSCHUNG

- **Potential, steigend**
 - PubMed-Publikationen
 - ("clinical study"[All Fields] OR "trial"[All Fields]) AND (gene[Title/Abstract])
31.3.2023
 - zu
 - (Risiko)
 - Diagnostik
 - Prognose/Outcome
 - Therapieauswahl
 - Therapieoptimierung



SELTENE ERKRANKUNGEN IN DER EU

- Definition: $< 1 : 2000$ Betroffene
- 6000-8000 unterschiedliche Erkrankungen
- Patientenklassifikation: genetisch oder klinisch

- EU: ~ 36 Millionen betroffene Menschen
- Netzwerke für seltene Erkrankungen
= meist Register zur manuellen / automatischen Dateneingabe (Korrektheit? Vollständigkeit?)

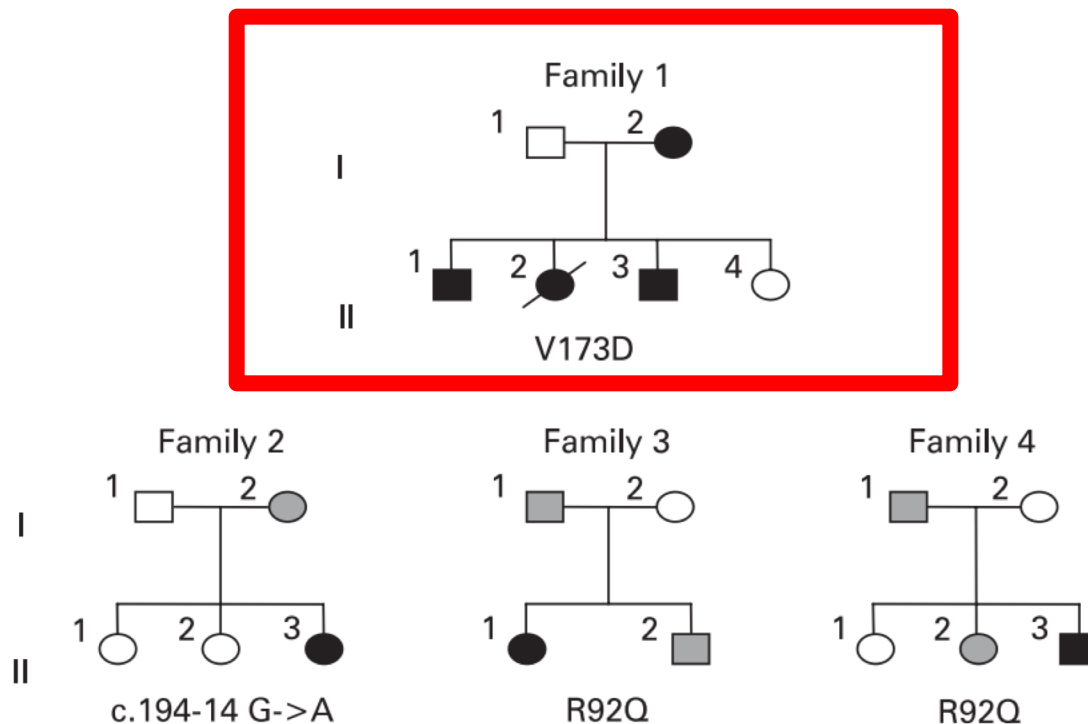
FALLBEISPIEL TRAPS-SYNDROM

Mutter, 2 Söhne und 1 Tochter mit rezidivierenden Fieberschüben

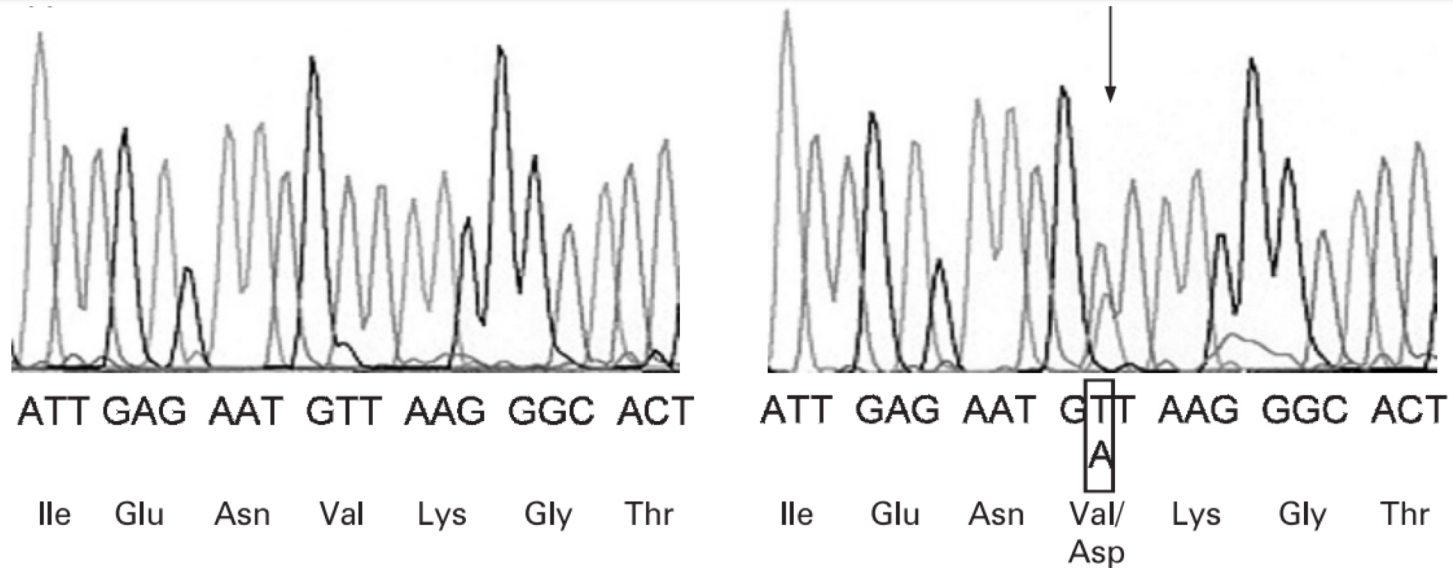
Gender	F	M	F	M
Age (years)	46	26	Deceased	23
Age at disease onset (years)	6	1	6	5
Duration of fever (days)	4–5	3–7	7	3
Fever-free interval (weeks)	4	4	3	4
Abdominal pain	–	+	–	+
Vomiting	+	–	+	+
Hepatomegaly	–	–	–	+
Myalgia	++	–	+	–
Rash	+	++	+	+
Conjunctivitis	–	–	–	–
Arthralgia	++	+	+	++
Arthritis	+	–	+	–
Headache	–	–	–	–
Pharyngitis	–	+	+	–
Lymphadenopathy	–	+	–	–

FALLBEISPIEL TRAPS-SYNDROM

- TRAPS = TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom
- Neue V173D/p.Val202Asp Substitution codiert durch Exon 6 bei Mutter und 2 Söhnen (1 Tochter verstorben)



FALLBEISPIEL TRAPS-SYNDROM



- TNFRSF1A Cleavage von Monozyten reduziert bei Patienten verglichen mit Kontrollen
- Cardiovasculäre Komplikation (letale Herzattacke, peripher arterielle Thrombose) bei 2 Patienten
- Etanercept bei V173D Carriern effektiv über 18 Monate

EIN NEUES GEN – WAS NUN ?

- ✓ Diagnosestellung, auch in der Familie
- ✓ Awareness zu möglichen Krankheitskomplikationen
- ✓ Durchführung funktioneller Laboruntersuchungen zum tieferen Verständnis der Pathophysiologie
- ✓ Erstellen eines pathogenetisch argumentierbaren Therapiekonzeptes mit verfügbarer Medikation
- ✓ Angepasste Patienten- und Familienberatung
- ✓ Meldung in Register seltener Erkrankungen

PERSPEKTIVE

- Mehr Daten zur Assoziation zwischen Genetik und Prognose, Diagnose und Outcome (neue Mutationen in größeren Kohorten?)
- Durchführung von pathophysiologischen Untersuchungen zum Verständnis neuer genetischer Befunde (Therapieansatz?)

FORSCHUNGSDATENMANAGEMENT



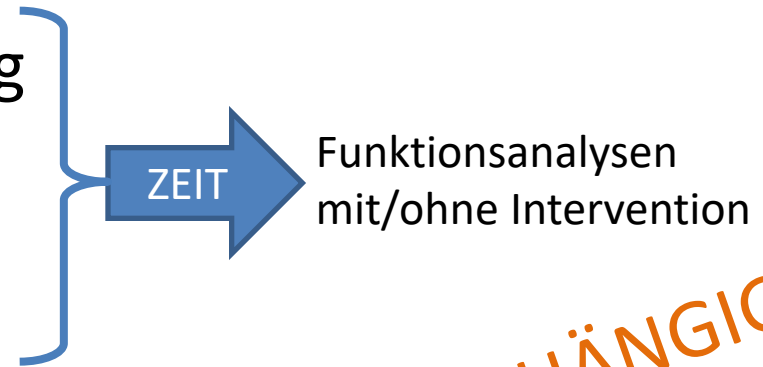
3. Daten vernetzen mit klinischen Daten!

(Problem: Genauigkeit klinischer Daten)

2. KLINIK

- Klinisches Wissen

- Anamnese / Untersuchung
- Laborbefunde
- Bildgebung



- **Genetische Laborbefunde**

- Dauer ~3 Wochen bis 6 Monate
- Seltene Genetikbefunde oft nicht im KIS zu finden
- Kosten bei Anforderung von Zusatzgenen

KOMPLIZIERT, ZEITRAUBEND, MOTIVATIONSABHÄNGIG

FALLBEISPIEL CAPS-SYNDROM

- CAPS = Cryopyrin-assoziiertes, periodisches Fiebersyndrom
- Klassifikationskriterien
 - **≥1 Merkmal + *NLRP3* Genotyp:**
 - Urtikarielle Rötung
 - Rotes Auge
 - Neurosensorischer Hörverlust
 - **≥2 Merkmale ohne Genotyp:**
 - Urtikarielle Rötung
 - Rotes Auge
 - Neurosensorischer Hörverlust

FALLBEISPIEL CAPS-SYNDROM

Diagnosestellung ohne / mit NGS bei 71 Patienten:

Arthralgie 45%, Myalgie 32.3%, orale Aphthen 43.6%, urticarielle Rötung 57.7%
Diarrhö 49.2%, Bauchschmerz 47.8%, Tonsillitis 28.1%, Konjunktivitis 25.3%

- Next generation sequencing

- 30x Mevalonatkinasemangel
- 22x Cryopyrin-assoziiertes Periodisches Fiebersyndrom
- 19x TNF α R-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom

+ NGS - Panel (16 Gene)

- 8x MKD
- 13x CAPS
- 5x TRAPS

33 Patienten

- 7x FMF (= Familiäres Mittelmeerfieber)
- 2x NLRP12-assoziierte periodische Syndrome
- 36x undefiniertes systemisches Autoinflammationssyndrom

FALLBEISPIEL CAPS-SYNDROM

24-jährige Patientin, 25kg, 147cm

1. PROBLEM AB Lebensjahr 1.5, ca. alle Monate
FIEBERSCHÜBE 2-3 Tage dauernde > 40°C

- 42bp im Intron 6 *NLRP3* normal? → Diagnose
- Canakinumab 11.453.- € pro 2 Monate
- Therapie erfolgreich,
heute kein Fieber mehr

FALLBEISPIEL CAPS-SYNDROM

1. Fieberschübe



Diagnose „bei Genetik“



Erfolgreiche, teure Therapie



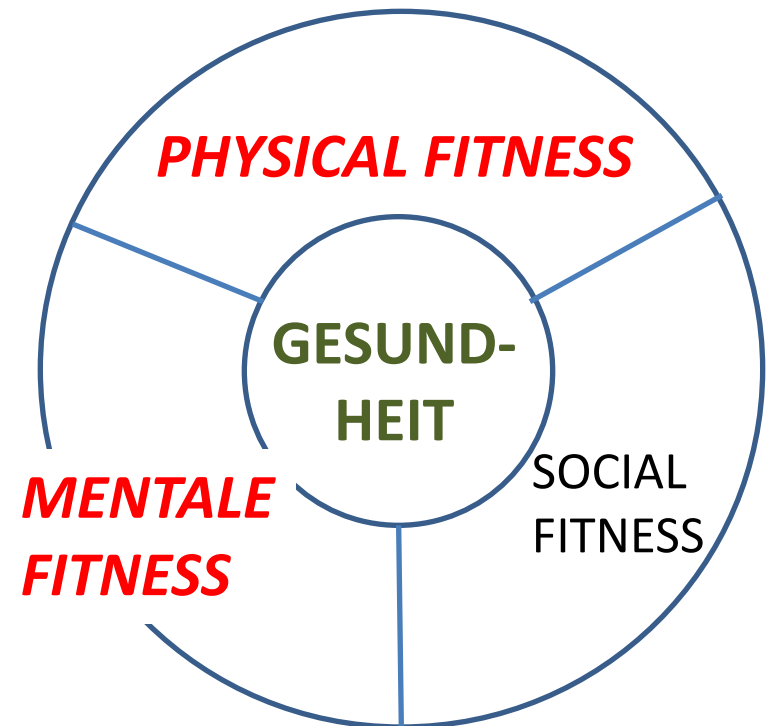
Genetik nicht mehr typisch



2. Problem



Mentale Fitness, ...



FALLBEISPIEL CAPS-SYNDROM

24-jährige Patientin: 25kg, 147cm, Body Mass Index 11.6 kg/m²

2. PROBLEM – DYSTROPHIE, UNTERGEWICHT, ...

- Nebenwirkung, Psyche, Trauma, **DORSALGIEN**
Oligoarthralgien, CRP unklar erhöht, Reizdarmsyndrom
Mutter Mb. Bechterew und HLA-B27+
- Anorexia nervosa, generalisierte Angststörung
(zuletzt mit parenteraler Ernährung)
- **PREGABALIN, MIRTAZEPIN – Dosis?**
- Blutabnahme erschwert, neuerlich **GENETIK?**

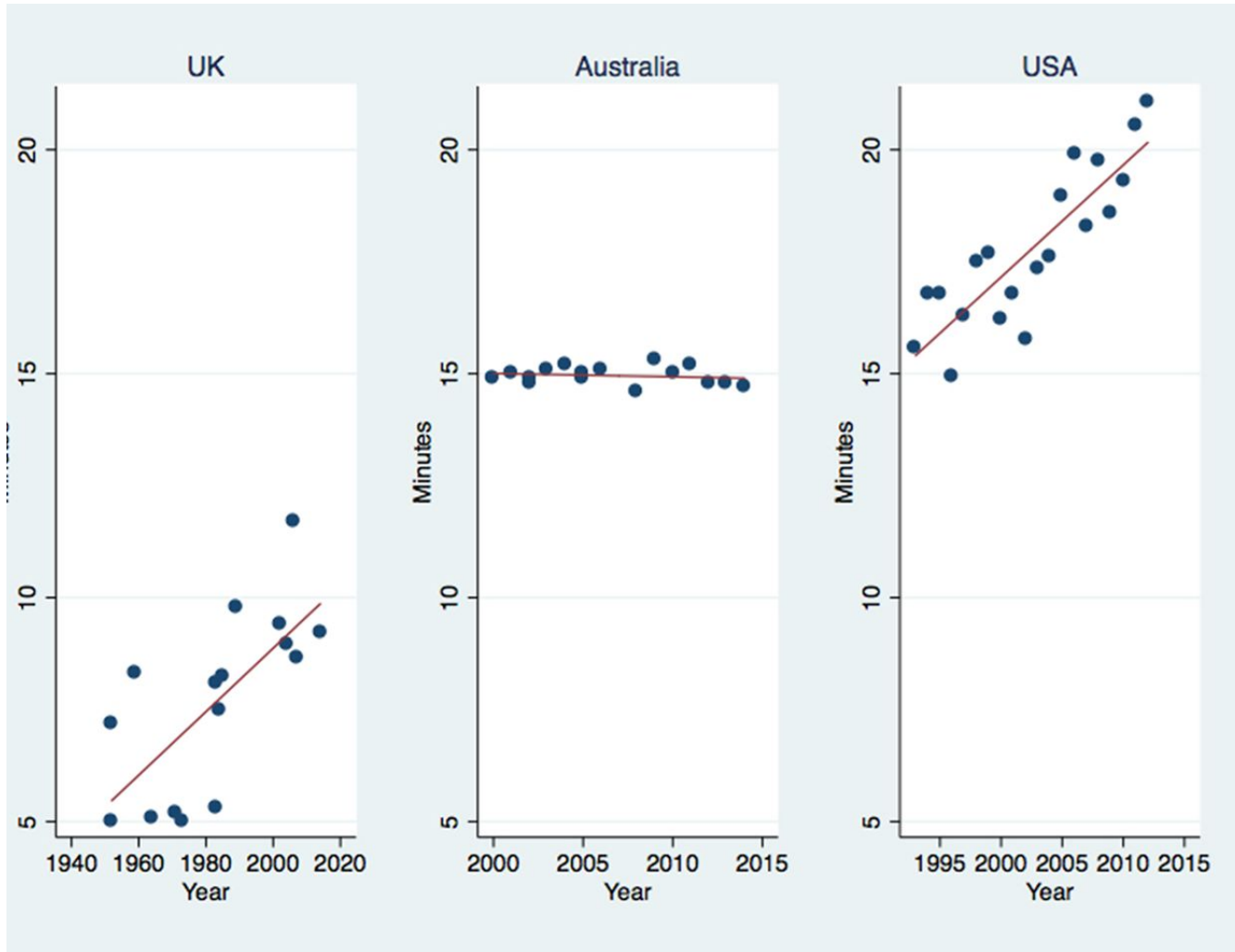
PERSPEKTIVEN FÜR DIE KLINIK

- Automatisierte Hinweise auf besonders häufige, potentiell relevante genetische Befunde und neue Literatur sinnvoll
- Kontext mit strukturiert erfassten klinischen, Labor- oder Bildgebungsdaten ...
- „Was selten ist, ist selten!“ (HNO-Prof. Spöndlin),
... aber Ausnahmen können die Regel bestätigen!

VERWENDUNG GENETISCHER DATENSÄTZE

3. ARZTPRAXEN

VISITENLÄNGE [Minuten]



TROTZDEM QUALITÄT ALS ZIEL ...

Struktur

Patienten-zentriert, ambulant und stationär

Prozess

Schnell – strukturiert – selbsterklärend

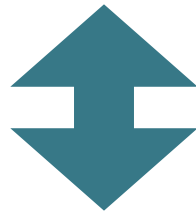
Outcome

Definiert nach Diagnose und Comorbiditäten

SPÄTE GENETIK = KEIN SUPPORT

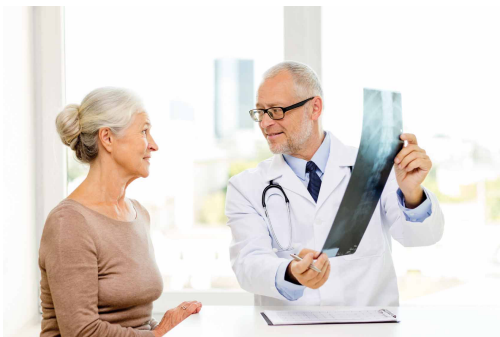


www.123rf.com



- **Akute Situation**

- Schnelle Entscheidung / Handlung
- Meist Krankenhaus-basiert
- Wichtig für die Ausbildung / Forschung



dialog-ethik.ch

- **Vor und in chronischen Situationen**

- Viele Diagnosen und Comorbiditäten
- Komplexe Outcome - Messungen
- Erkrankungskomplikation? Nebenwirkung?

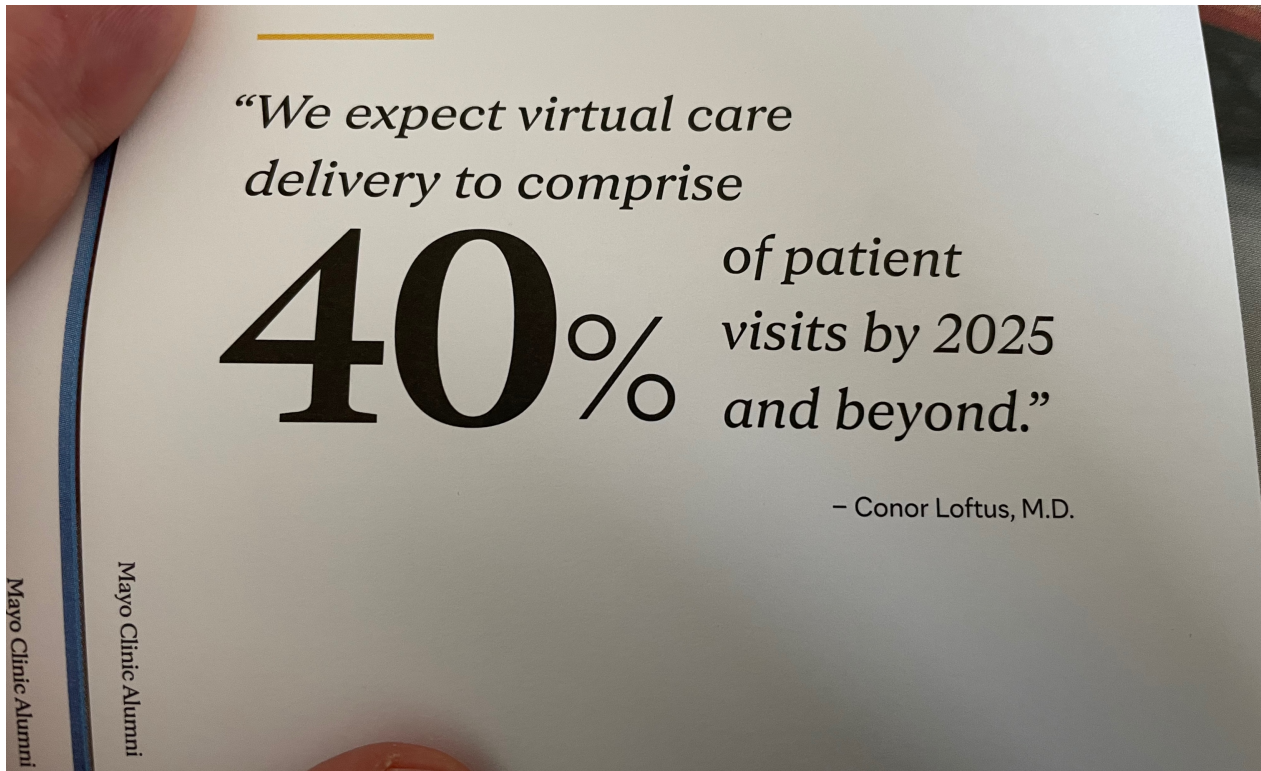
„VISIBILITÄT“ DER GENETIK

Wo ist sie, die Genanalyse?



„PRAKTIKABILITÄT“ IN DER ROUTINE

Wann und wie brauche ich die genetischen Daten?
Was bringt die Zukunft?



GENETIK FÜR MENTALE GESUNDHEIT



Doctor's
Request



Clinical
Questionnaire



DNA Sample
& Sequencing



Predictix
Prediction Tool

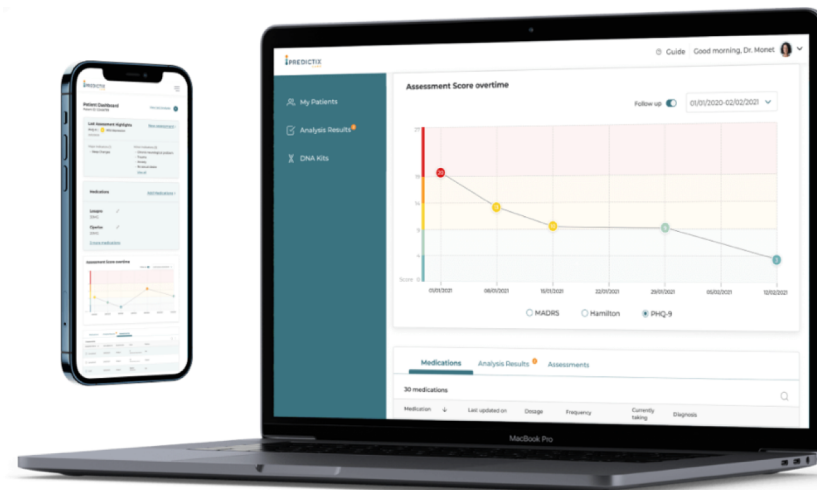


Directed
Prescription

Gezielte Anamnese

Genetischer Test

Monitoring mit Scores



PERSPEKTIVEN DER ARZTPRAXEN

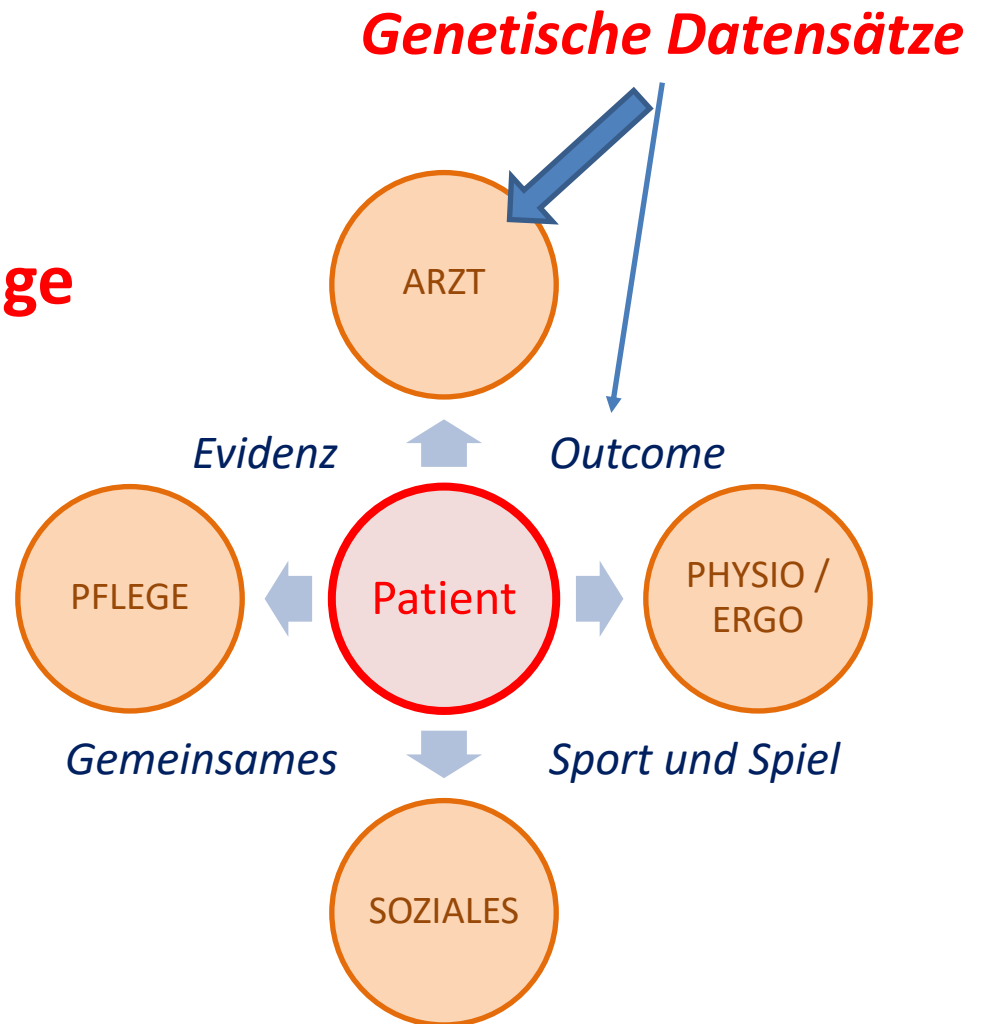
- Mögliche Anforderungen zur Genetik bzgl.
 - Diagnostik
 - Prognose/Outcome
 - Therapieauswahl
 - Therapieoptimierung

- Pop-Up in der Entscheidungssituation
- Zeitsparen und Verbesserung der Qualität
- Vernetzung mit der Krankenakte!

VERWENDUNG GENETISCHER DATENSÄTZE

4. AUS SICHT DER PATIENTEN

Prävention
Diagnose / Therapie ≠ Pflege
„Datenschutz“



ERWARTUNGSHALTUNG - PRÄVENTION



DIAGNOSE / THERAPIE \neq PFLEGE

Mehr pflegebedürftige Menschen

in Millionen



**Verbesserte Mobilität
Outcomeoptimierung
Weniger Pflegebedürftigkeit**

welt * Pflegebedürftigkeit wird seit 1.1.2017 weiter gefasst; Quelle: dpa, Statistisches Bundesamt

DATENSCHUTZ

**Achtung der Privatsphäre
„Geheimhaltung!“**



DATENSCHUTZ

BEDENKEN

- Datensicherheit: Schutz vor nicht autorisierter Reidentifizierung
- Kontrolle über Datentransfers
- Korrekte Datensammlung und –umgang (ohne Potentierung bestehender mögliche Biases)
- Klare und gute Datenanalysen

MÖGLICHE LÖSUNGEN

- ✓ Standard-Governance (ELGA)
- ✓ Strafen für versuchte unautorisierte Reidentifizierung
- ? gezielte Anonymisierung / Pseudonymisierung und spezifischer Datenumgang
- ? Investition in Infrastruktur für „low-middle income countries“

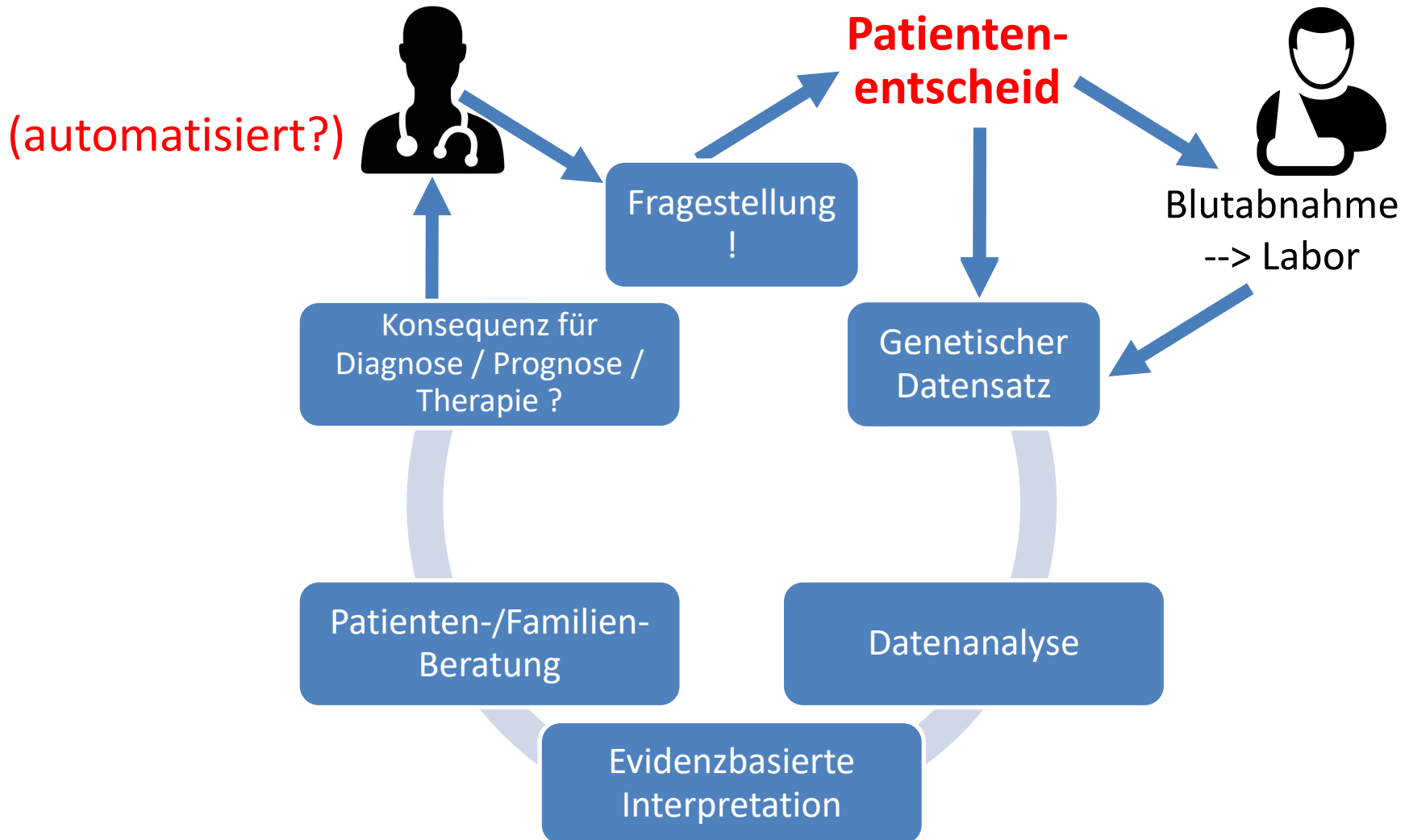
FORSCHUNGSDATENMANAGEMENT



**Datenvernetzung
mit klinischen Daten?!**

(Problem: Genauigkeit
klinischer Daten)

VERWENDUNG GENETISCHER DATENSÄTZE "ZYKLEN" VON FRAGESTELLUNGEN

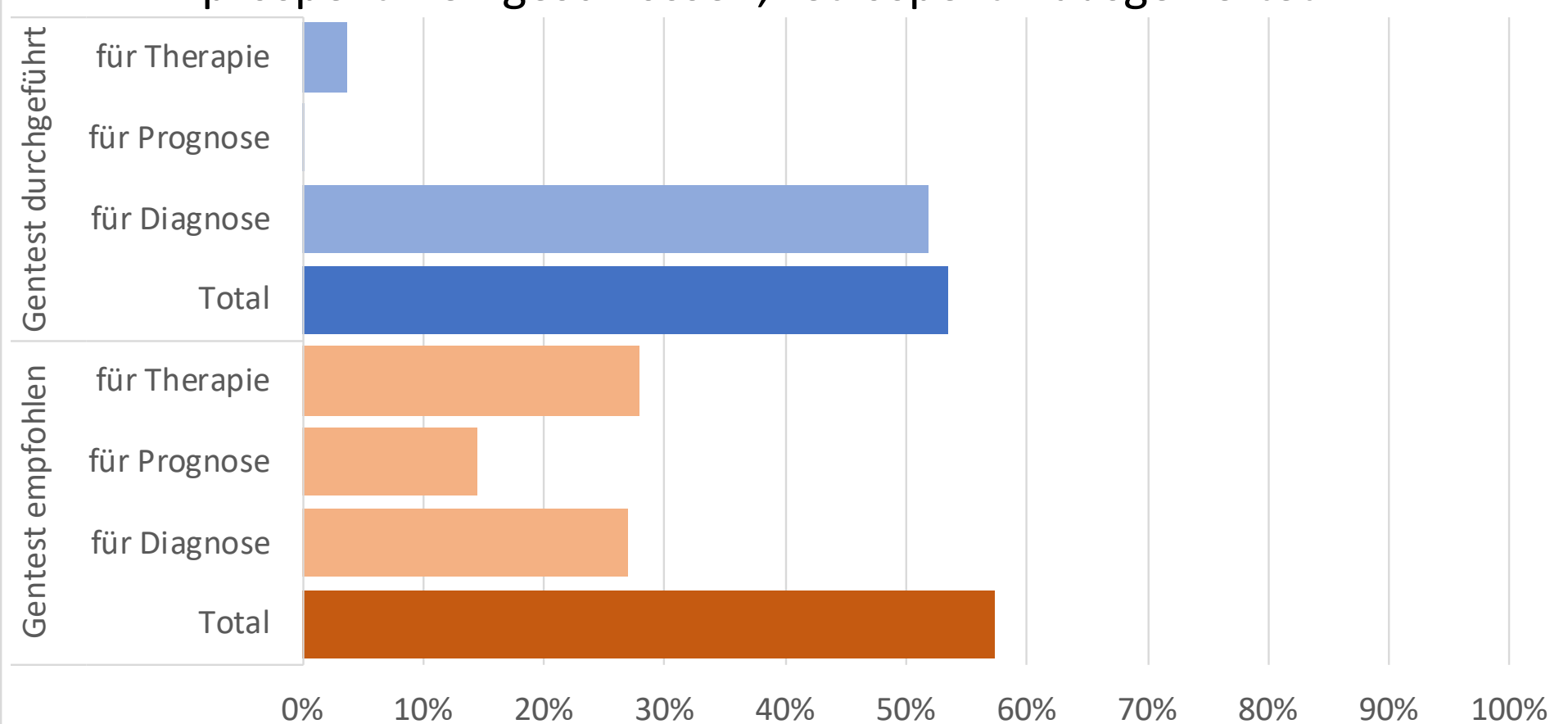


PATIENTEN - PERSPEKTIVEN

- Hinweise auf genetische Optionen zur Prävention
- Hinweise auf genetische Optionen zur Diagnose (abhängig von Symptomen, Labor-, Bildgebung)
Vermeidung von früher Pflegebedürftigkeit
- Dosisoptimierung zur Reduktion von Nebenwirkungen (auch zur Abgrenzung von Krankheitskomplikationen)
- Achtung der Privatsphäre ...

2023: RHEUMATOLOGISCHE FAKTEN

SolutionX („diagnose/therapiespezifisch empfohlen“ ohne Diff-dgn.)
2490 konsekutive Patienten der Innsbrucker Rheumaambulanz,
prospektiv eingeschlossen, retrospektiv ausgewertet



VERWENDUNG GENETISCHER DATENSÄTZE PERSPEKTIVEN - ZUSAMMENFASSUNG

- Forschung
 - Publikationspotential steigend
 - Assoziationen mit Prognose, Diagnose und Outcome
 - Durchführung von pathophysiologischen Untersuchungen zum Verständnis neuer Befunde (Therapieansatz?)
- Klinik
 - Optionale Hinweise auf häufige, potentiell relevante genetische Befunde und neueste Literatur
 - Genetik im Kontext mit klinischen, Labor-, Bildgebungsdaten

VERWENDUNG GENETISCHER DATENSÄTZE PERSPEKTIVEN - ZUSAMMENFASSUNG

- Aus der Arztpraxis
 - Datenverfügbarkeit zur Genetik vor allem bzgl.
 - Therapieauswahl / -optimierung
 - Qualitätsverbesserung
 - Zeitsparen bei Vernetzung mit der Krankenakte!
- Aus Sicht der Patienten
 - Optionen zur Prävention und bei unklaren Symptomen
 - Fundierte Diagnosen, Reduktion von Nebenwirkungen
 - Achtung der Privatsphäre
 - Vermeidung von früher Pflegebedürftigkeit
 - Datenschutzagenda

Ich saz ûf eime steine ...



So dachte ich darüber nach, wie man auf dieser Welt wohl leben sollte – doch keine Antwort wusste ich darauf, wie man drei Dinge so erwürbe und beisammenhielt ...

Walther von der Vogelweide
Codex Manesse, um 1300

1170-1230

DANKE FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT !

