



Wozu der Kliniker Biobanken braucht

Stefan Schreiber

Klinik für Innere Medizin I, UK SH Campus Kiel



ikmb

Institut für Klinische Molekularbiologie



Heritabilität chronischer Erkrankungen – ein Beispiel aus der Klinik

Inflammatory Bowel Disease

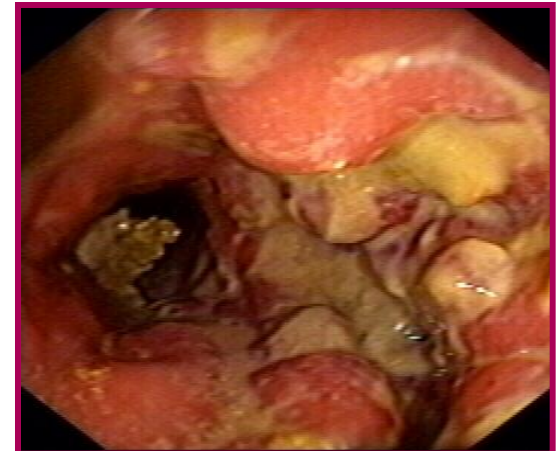
Epidemiology:

- **Manifestation in early adulthood**
 - 15–35 years
 - Steep rise in incidences after World War II
 - North-South-gradient
 - Current prevalence 0.5 – 1%, incidence 15-50/100,000
- **Severe impact on quality of life**
 - Diarrhoea, pain, systemic symptoms and extraintestinal manifestations
 - Complications include fistulae, stenoses, colorectal cancer

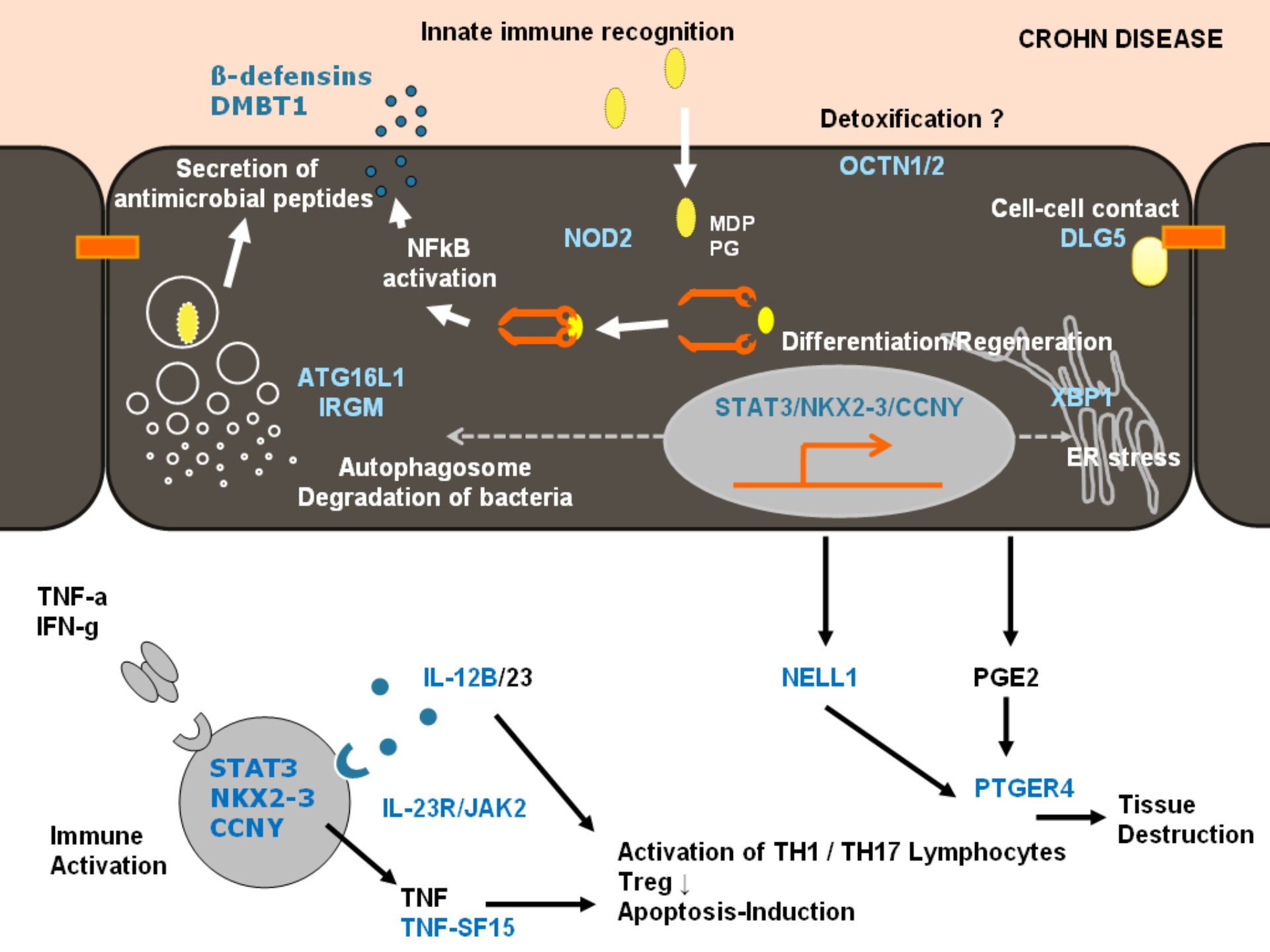
Genetics:

- **Familial clustering**
 - λ_s (relative sibling risk): 10–50
 - clustering of disease characteristics in families
- **Twin concordance**
 - 4% among dizygotic twins
 - 56% among identical twins
 - sub-phenotype concordance in identical twins

The Phenotype



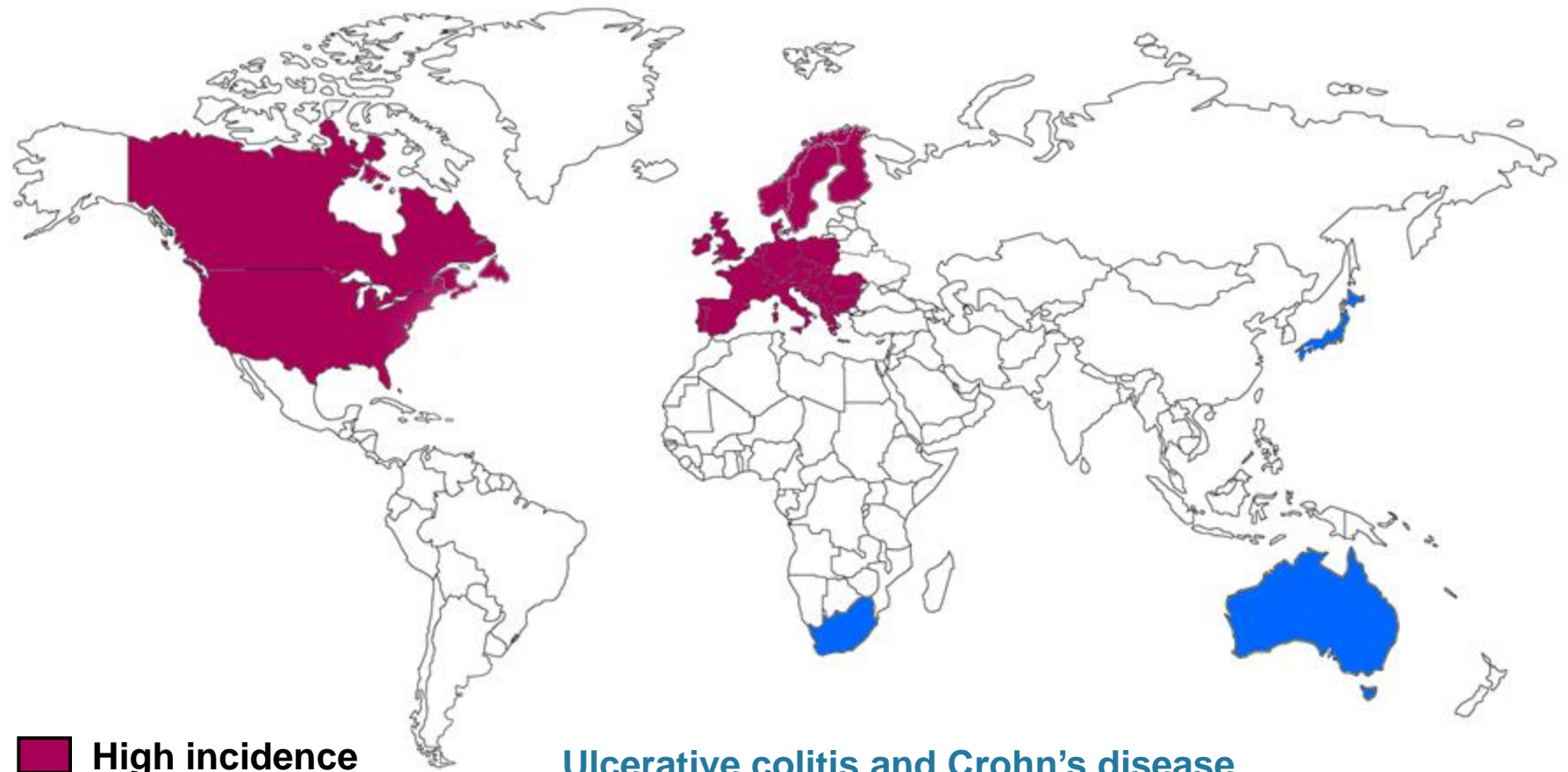
**Genetische Ätiologieforschung führt
zu neuen Krankheitsmodellen und
therapeutischen Zielstrukturen**



**Keine Erkrankung ohne eine Spezifische
Gen-Umwelt-Interaktion**

Inflammatory bowel disease

Geographical distribution



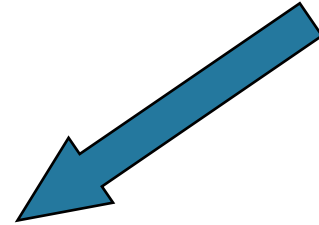
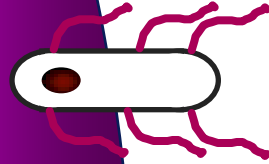
- High incidence
- Moderate incidence
- Unknown

Ulcerative colitis and Crohn's disease have the same distribution

dysfunctional barrier

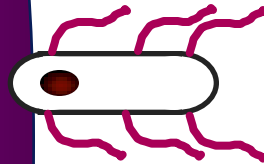
bacteria

nutrition

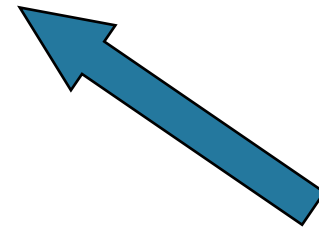
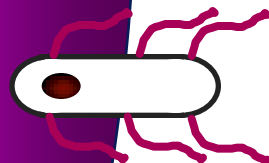


Inflammation

systemic
immune system
non-immune cells



hygiene

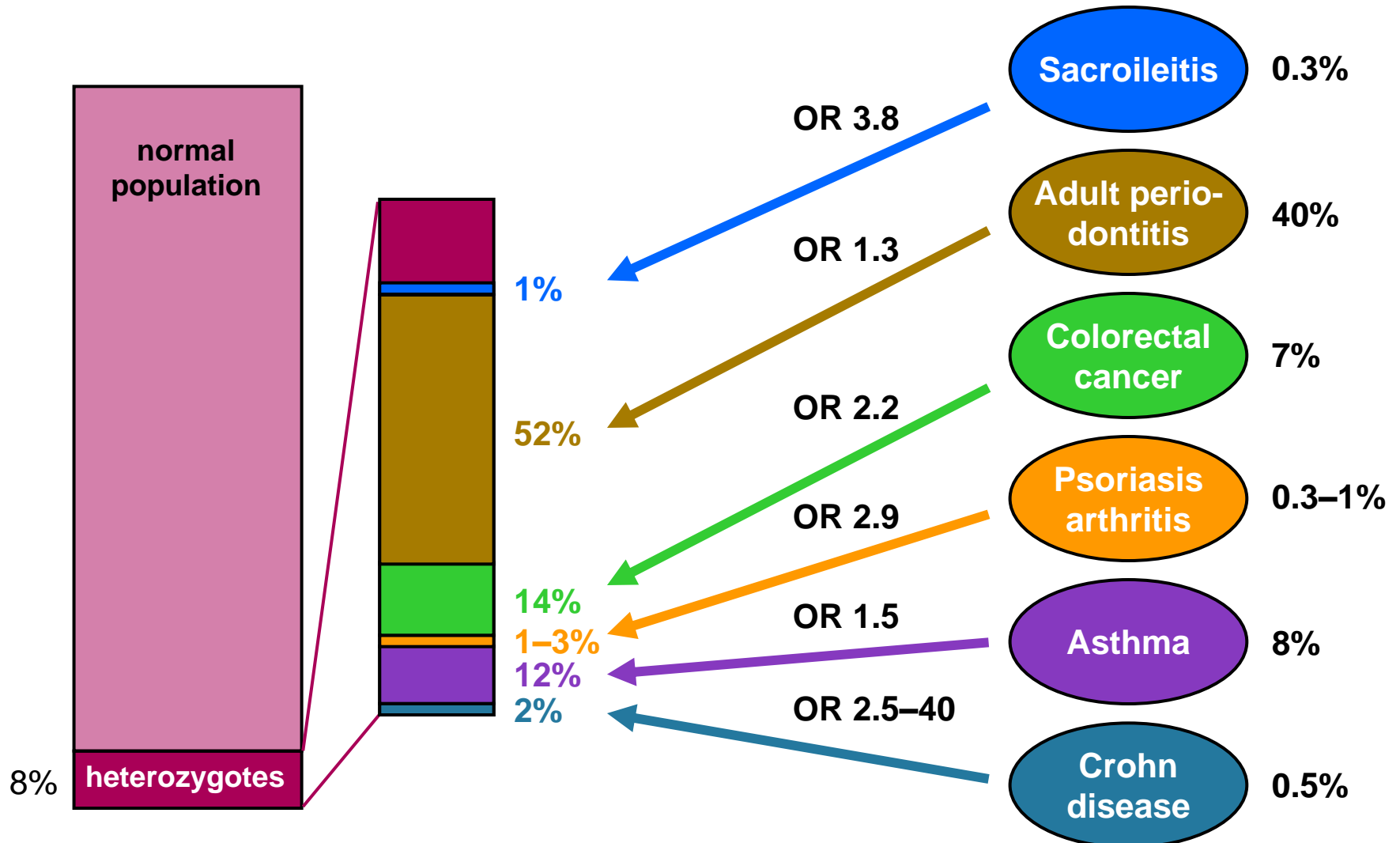


antibiotics

Defective barrier:
antigen contact
inflammation

Genetische Disposition als generelle, Umwelt-abhängige Risikokomponente

Disease risks associated with CARD15 variants

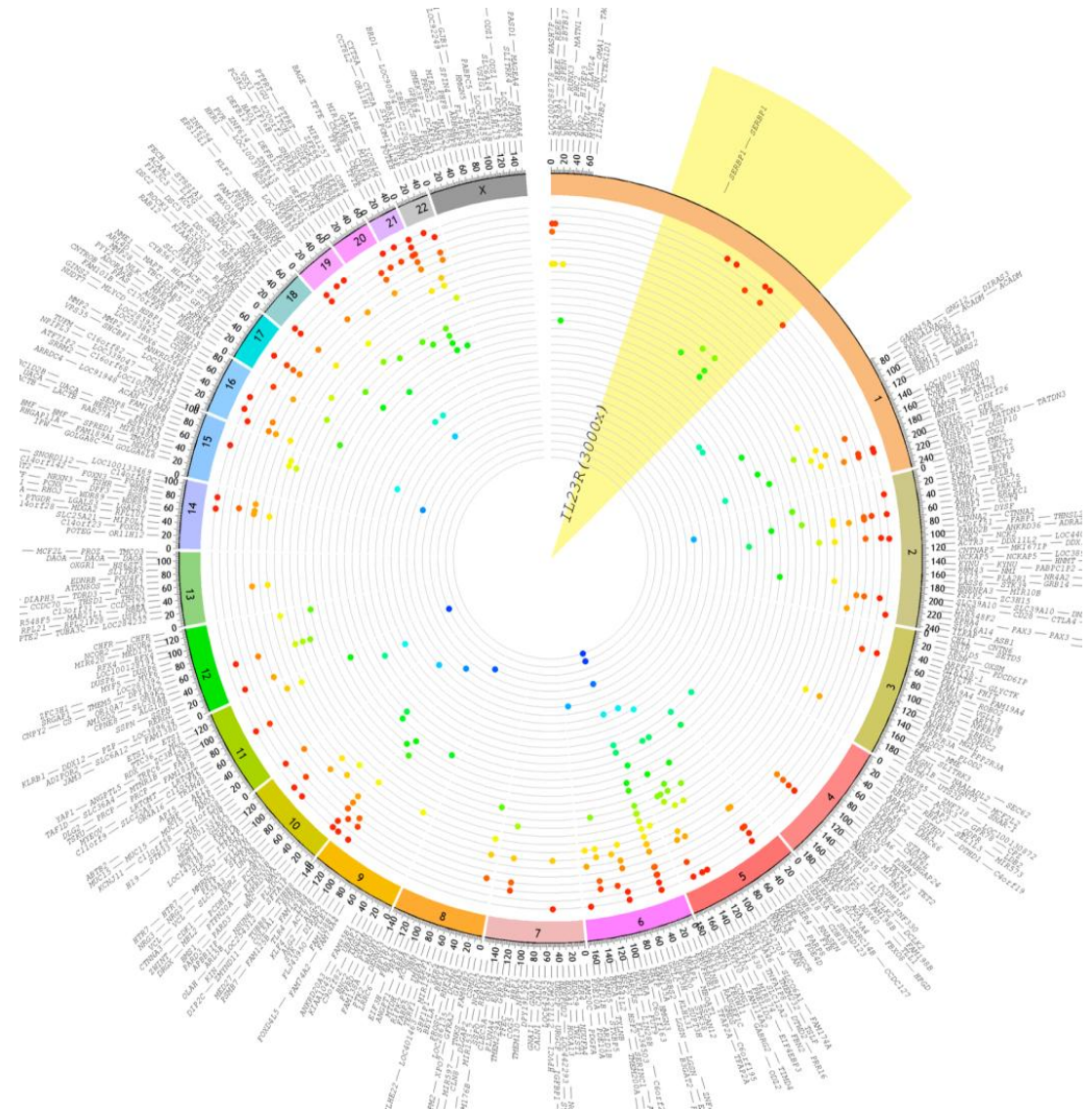


**Krankheitsgene und -loci sind
promiskuitiv**

Overlaps in Genetic Susceptibility

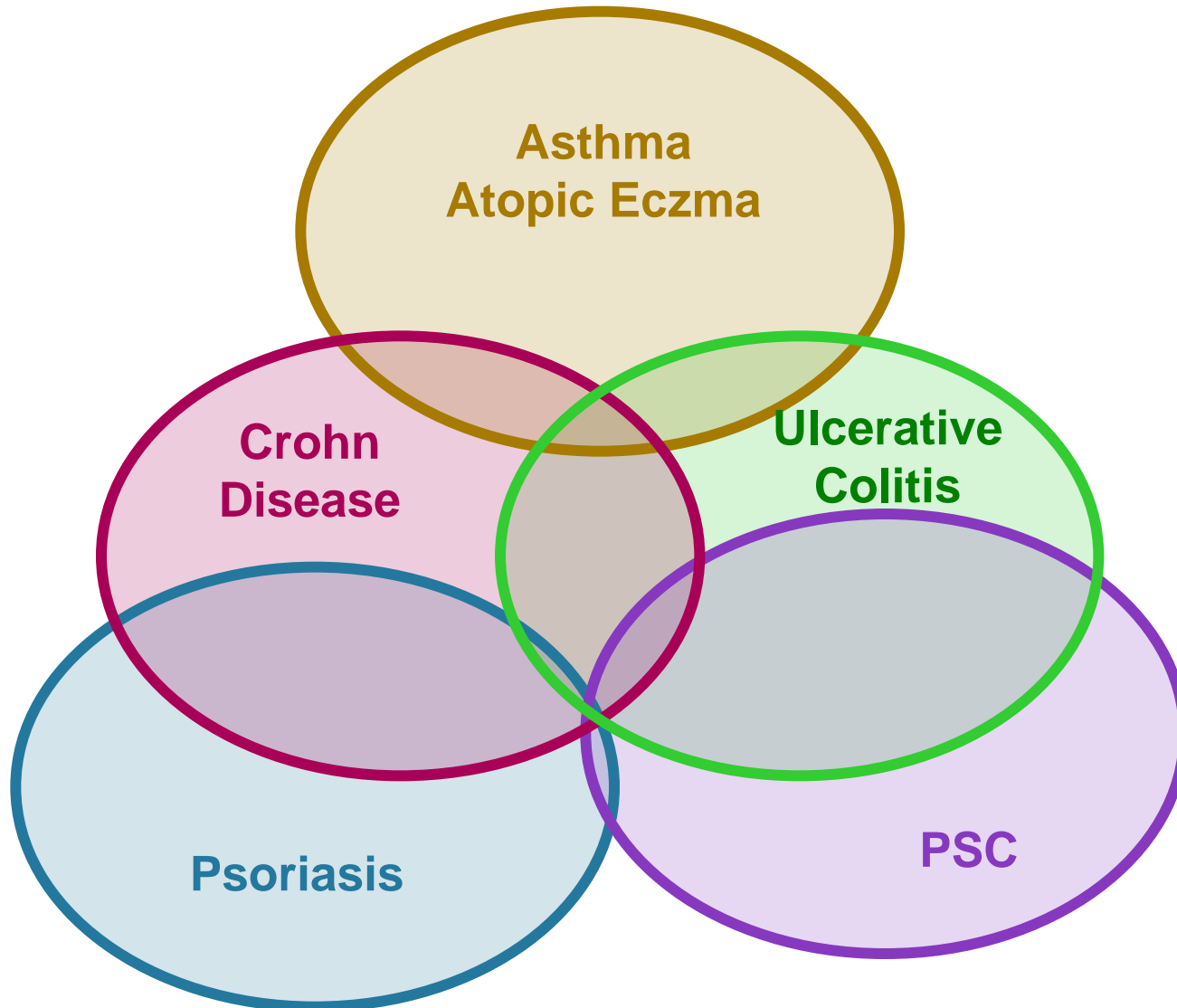
Legend

- Crohn's disease
- Type 1 diabetes
- Ulcerative colitis
- Rheumatoid arthritis
- Type 1 diabetes autoantibodies
- Multiple sclerosis
- Systemic lupus erythematosus
- Celiac disease
- Coronary heart disease
- Asthma
- Systemic sclerosis
- Psoriasis
- C-reactive protein
- Inflammatory bowel disease
- Ankylosing spondylitis
- Celiac disease and Rheumatoid arthritis
- Myocardial infarction (early onset)
- Subclinical atherosclerosis traits (other)
- Plasma eosinophil count
- IgE grass sensitization
- Behcet's disease
- Carotid intima media thickness
- Allergic rhinitis
- Psoriatic arthritis
- Inflammatory bowel disease (early onset)
- Crohn's disease and Celiac disease
- Cardiovascular disease risk factors
- Neonatal lupus
- Myocardial infarction
- Multiple sclerosis (severity)
- Knee osteoarthritis
- Arthritis (juvenile idiopathic)



**Die organbezogene Definition von
Indikationen entspricht nicht der
Ätiologie und ist historisch begründet**

Overlapping genetic etiologies in IMID



IMID: Immune mediated diseases

Erkrankungen mit zentraler Rolle des Darms

- **Direkte Erkrankungen des Organs**

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Colonicarcinom, Magencarcinom,
- Colon irritabile, Diverticulitis

- **Erkrankungen anderer Barriereorgane**

- Lunge (Asthma und COPD)
- Atopisches Ekzem

- **“Darmferne” Erkrankungen**

- Diabetes
- Adipositas
- Koronare Herzerkrankung
- Depression ?

Dringende Klinische Fragen

● Mechanismen der Manifestation

- Krankheitsdefinitionen beziehen sich auf häufig uniforme, meist fortgeschrittene makrophologische Läsionen und Funktionsverluste
- Frühe Interventionen könnten gesundheitserhaltend sein
- Wann ist der “point of no return” erreicht ?

● Wirksamkeit von Therapien

- Gezielte Therapien (z.B. Zytokinblockade) sind häufig sehr effizient – aber nicht bei jedem Patienten

● Co-Morbidität und Mortalität

- Co-Morbiditäten werden häufig unterschätzt und nicht systematisch erfasst
 - Beispiele: Diabetes, Atherogenese, Carcinome bei chron. entz. Erkrankungen
- Co-Morbiditäten als Ursache für Behinderung und Erwerbsunfähigkeit
- Co-Morbiditäten verursachen eine erhebliche Mortalitätskomponente

Manifestationsmechanismen

● Kindred Kohorten

- Anreicherung von (gesunden) Hochrisikoindividuen (Kinder/erstgradige Verwandte vom Betroffenen)
- Exemplarischer Aufbau von Kohorten in Erkrankungen mit frühem Manifestationszeitpunkt
- Regelmäßige, hochspezifische Überwachung von Organfunktionen
- Chance einer prospektiven Umweltepidemiologie
- Systembiologisches und Systemmedizinisches Verständnis der Manifestation (->Bioproben!)

● Zukünftige Gesundheitskonsequenz

- Definition von Frühinterventionen
- Gesundheitserhalt statt Leidenslinderung

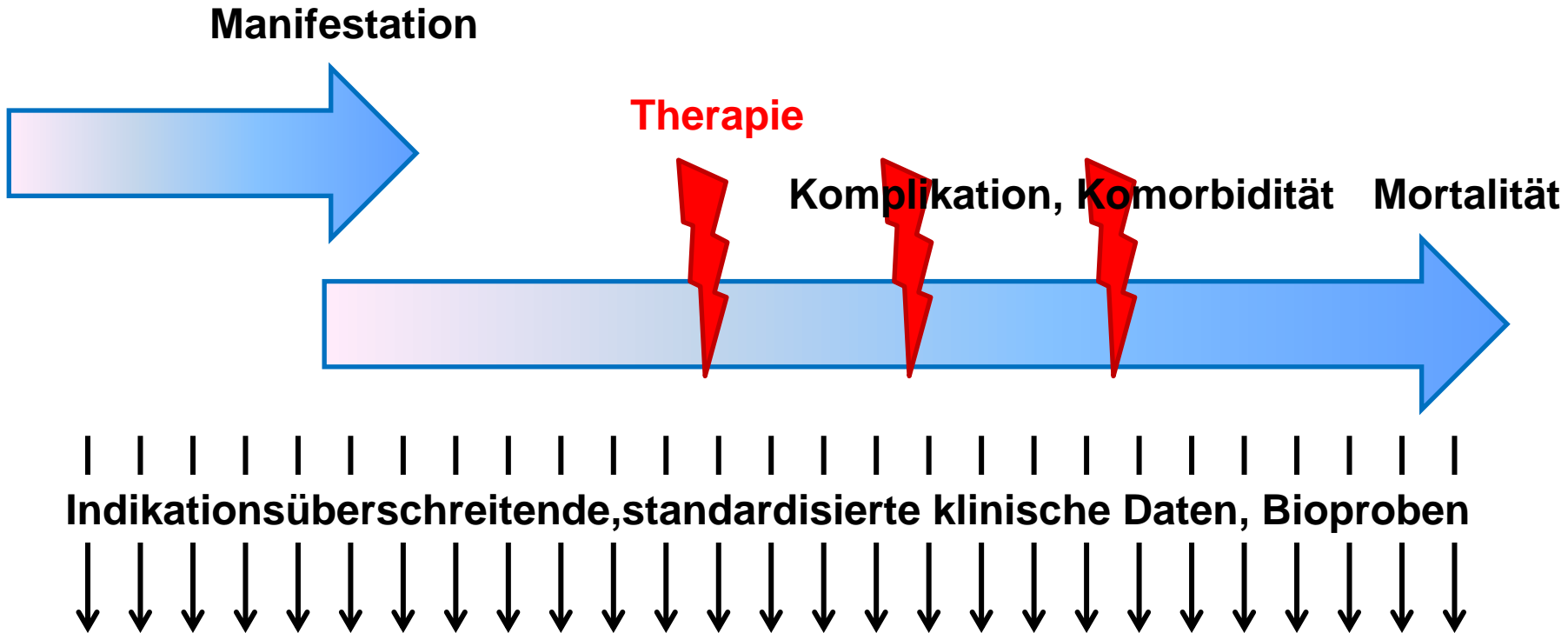
Wirksamkeit von Therapien

- **Experimentelle Aufarbeitung der therapeutischen Intervention**
 - MoA, systembiologisches Verständnis
 - Sehr intensive Untersuchung von Therapieantworten (personal “omics” - in Zulassungsstudien nicht abgebildet)
 - Pharmakogenetik
 - Untersuchung sehr großer (>10.000) Kohorten unter standardisierten Bedingungen (Zulassungsstudien nicht groß genug)
- **Zukünftige Gesundheitskonsequenz**
 - Vorhersage von Therapieantworten und Nebenwirkungen
 - Wahl des besten Interventionszeitpunktes

Co-Morbidität und Mortalität

- **Erfassung von Komorbiditäten durch Industrie-unabhängige Langzeitbeobachtungen**
 - Auftreten von Komorbidität und Mortalität auch unter Einfluss der Therapieintervention
 - Vorhersage des Auftretens
 - Kohorten mehrere Größenordnungen über denen von Zulassungsstudien
 - Langzeitstudien unter standardisierten Therapiebedingungen mit Erfassung von PRO und Sicherung von Bioproben
 - Indikationsübergreifender, systembezogener Ansatz notwendig
- **Zukünftige Gesundheitskonsequenz**
 - Vermeidung von Co-Morbidität als wesentlichem Treiber für Behinderung
 - Zusätzliche Bewertung therapeutischer Interventionen anhand von Langzeiteffekten
 - Vermeidung von Mortalität

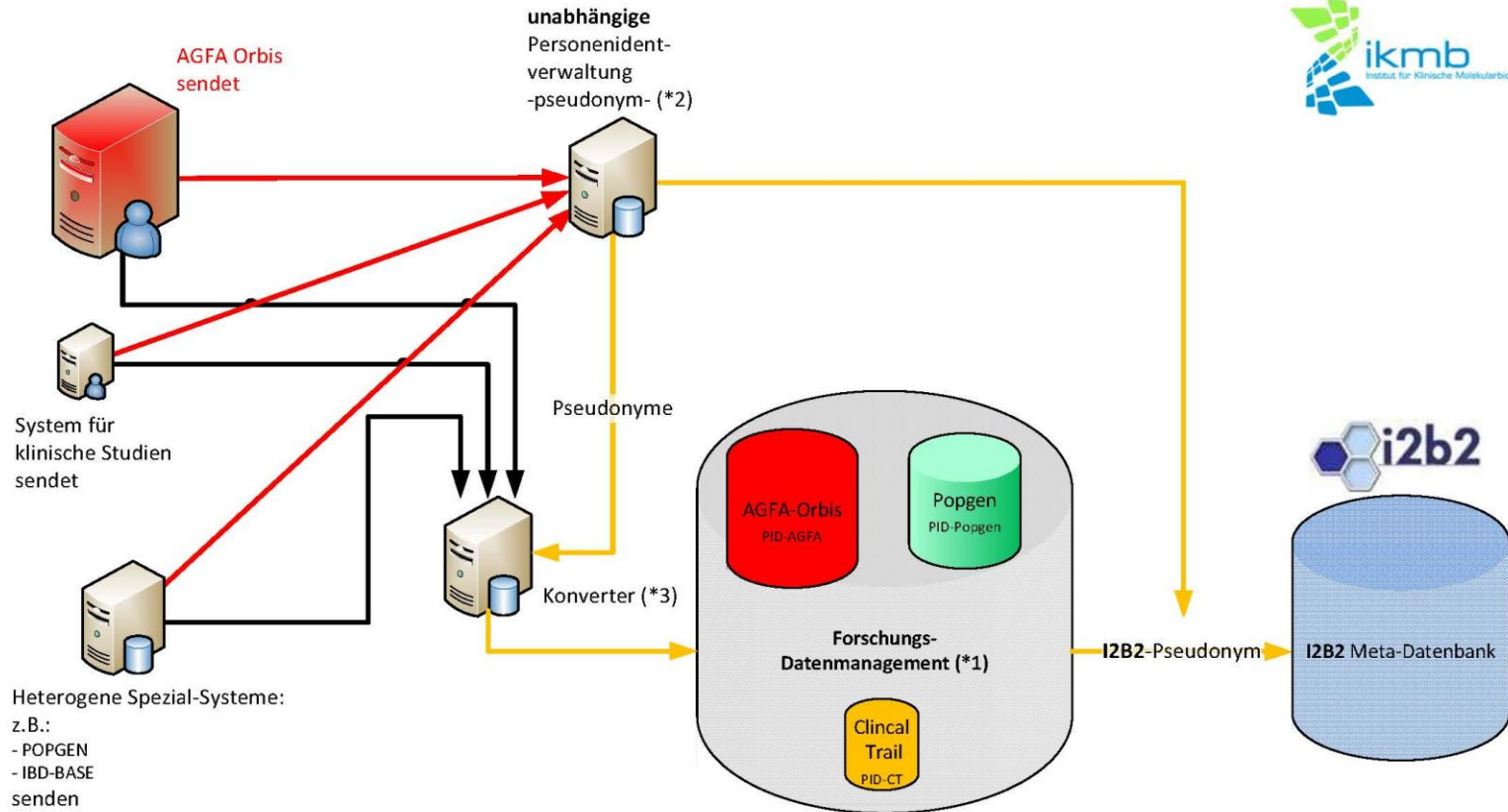
Biobanking und Langzeitbeobachtungen



Standardisierte Behandlungsdaten sehr großer Kohorten
Organübergreifende, indikationsübergreifende klinische Daten
Prospektive Umweltepidemiologie mit objektiven Biomarkern

Untersuchung der Interaktion zwischen Genomen: Mensch und Umwelt
Charakterisierung des Krankheitsprozesses auf funktioneller Ebene

Die technische Umsetzung: z.B. i2b2



Legende der Pfeile		
Personendaten	Medizindaten	Pseudonyme (ID-Daten)

Fussnoten:
 1: DFG-Großgeräteantrag
 2: Entwicklung der Universität Greifswald
 3: Pseudonomisieren der medizinischen Daten

Datenfluss
I2B2 concept
IKMB
Sven Werberger
14.08.2012

I2b2 Beispiel SMART

Darstellung von Herzkreislauftrisiken

The screenshot displays the i2b2 Web Client interface. The browser address bar shows `smarti2b2.org/webclient/`. The page title is "i2b2 Query & Analysis Tool". The user is logged in as "i2b2 User". The interface is divided into several sections:

- Navigate Terms:** A sidebar menu with categories like Clinical Trials, Demographics, and Medications.
- Workplace:** A list of patient records with identifiers and demographic information (e.g., "1000000001 [24 y/o F black]").
- View Patient with SMART Apps:** The main content area showing a "Cardiac Risk" assessment for a patient with ID 1000000009. The results are displayed as horizontal bar charts:
 - Level test:** Shows a result of 2.20, which falls into the "Average" risk category (1-3). The scale ranges from "Low risk" (0 mg/L) to "High risk of cardiovascular disease" (3-10).
 - Total cholesterol level:** Shows a result of 130 mg/dL, which falls into the "Borderline" category (200-239). The scale ranges from "Desirable" (0 mg/dL) to "High" (240+).
 - LDL "bad" cholesterol:** Shows a result of 100, which falls into the "Near" category. The scale ranges from "Optimal" to "Very High".
- Previous Queries:** An empty section for viewing past queries.
- Plugins:** A section at the bottom listing available plugins, including "View Patient with SMART Apps" and "Demographics (1 Patient Set) - Simple Counts".

I2b2 Beispiel SMART

Darstellung von Medikation und Blutdruckwerten

The screenshot displays the i2b2 Web Client interface for patient 1000000008. The interface includes a navigation bar with 'i2b2 Query & Analysis Tool', 'Project: i2b2 Demo', 'User: i2b2 User', and links for 'Find Patients', 'Analysis Tools', 'Message Log', 'Help', and 'Logout'. The main content area is titled 'View Patient with SMART Apps' and features a 'SMART EMR View' for patient 1000000008. Patient details include: Num: 1000000008, Sex: Male, Birth Date: 1986-12-16, Race: Hispanic, and Age: 26 years (current). A toolbar allows adding new SMART apps like 'Cardiac Risk', 'Problems List', 'Got Statins?', 'EMR View', and 'BP Centiles'. A 'Select View' sidebar on the left lists 'Medications', 'Problems', 'Lab Results', and 'Vital Signs'. The 'Medications' view shows a table of active medications, and the 'BP Centiles' view shows a line graph of blood pressure over time.

Patient 1000000008
Num: 1000000008 Sex: Male
Birth Date: 1986-12-16 Race: Hispanic
Age: 26 years (current)

Medications

DRUG NAME	START DATE	END DATE
Qvar 80 mcg/inh aerosol with adapter 3 M Pharmaceuticals	2002-04-04	2002-04-04
200 ACTUAT Ipratropium Bromide 0.018 MG/ACTUAT Metered Dose Inhaler [Atrovent]	2002-04-04	2002-07-17
Cutivate 0.005% ointment Glaxo Wellcome	2008-06-25	2008-06-25
Ibuprofen 200mg tablet Zenith Goldline Pharmaceuticals	2009-01-02	2009-01-02
Cyclobenzaprine Hydrochloride 10mg tablet Geneva Pharmaceuticals	2009-01-22	2009-01-22
nabumetone 750 MG Oral Tablet [Relafen]	2009-01-28	2009-01-28

BP Centiles

Short Term View Long Term View Table View Calculator References

mmHg

180
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30

Help >>

The BP Centiles chart displays a grid with blood pressure values on the y-axis (30 to 180 mmHg) and time on the x-axis. Data points are represented by colored circles: red circles with an upward-pointing triangle (^) indicate high blood pressure, and green circles with 'OK' indicate normal blood pressure. The chart shows a high reading around 140 mmHg, followed by a low reading around 80 mmHg, and then a return to a high reading around 140 mmHg.

Die klinische Umsetzung einer genetischen Medizin sind strukturierte interdisziplinäre Behandlungsansätze

Comprehensive Center for Inflammation Medicine



Klinisches Fazit:

Der Behandlungsprozess muss mit der Kohortenstudien und dem Biobanking verschmelzen

Biobanking und Langzeitbeobachtungen fangen beim (noch?) Gesunden an

Nur gute und gezielte Fragestellungen führen zu verwertbaren Daten