



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

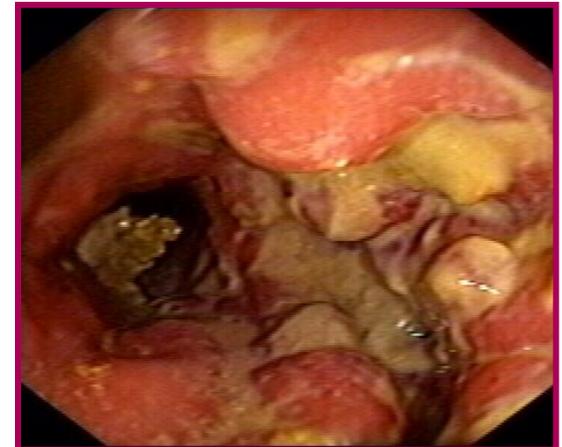
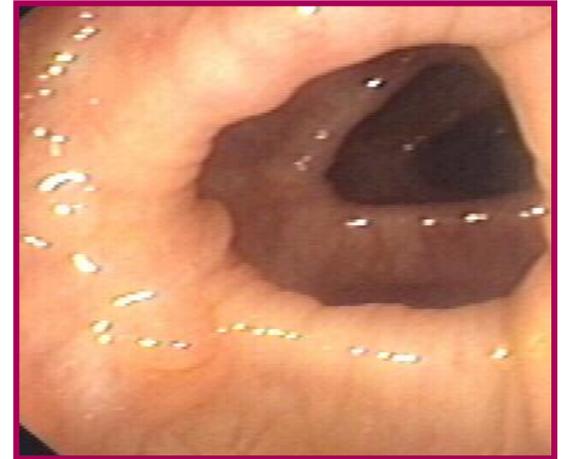
Epidemiology:

- **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

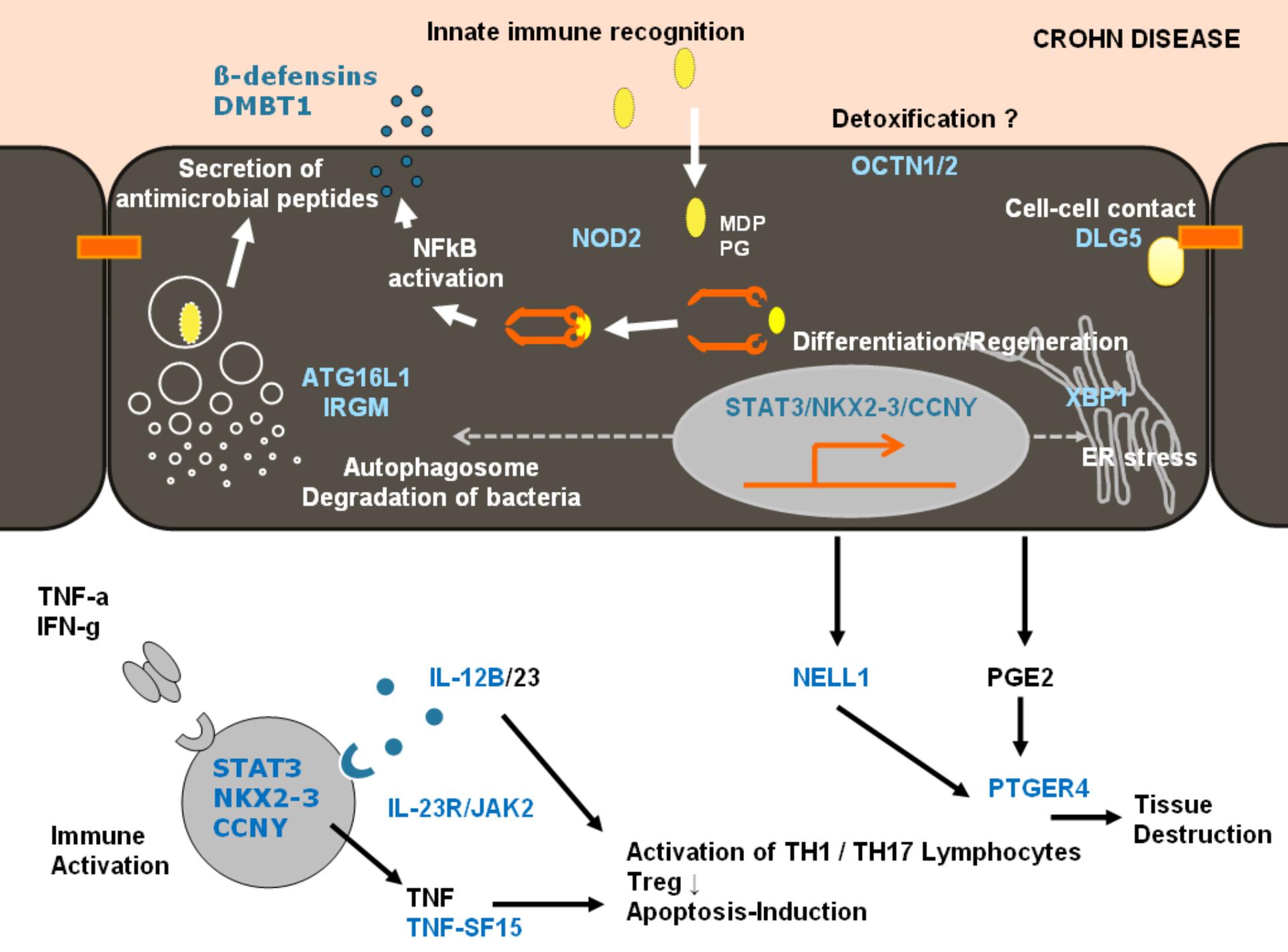
Genetics:

- **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



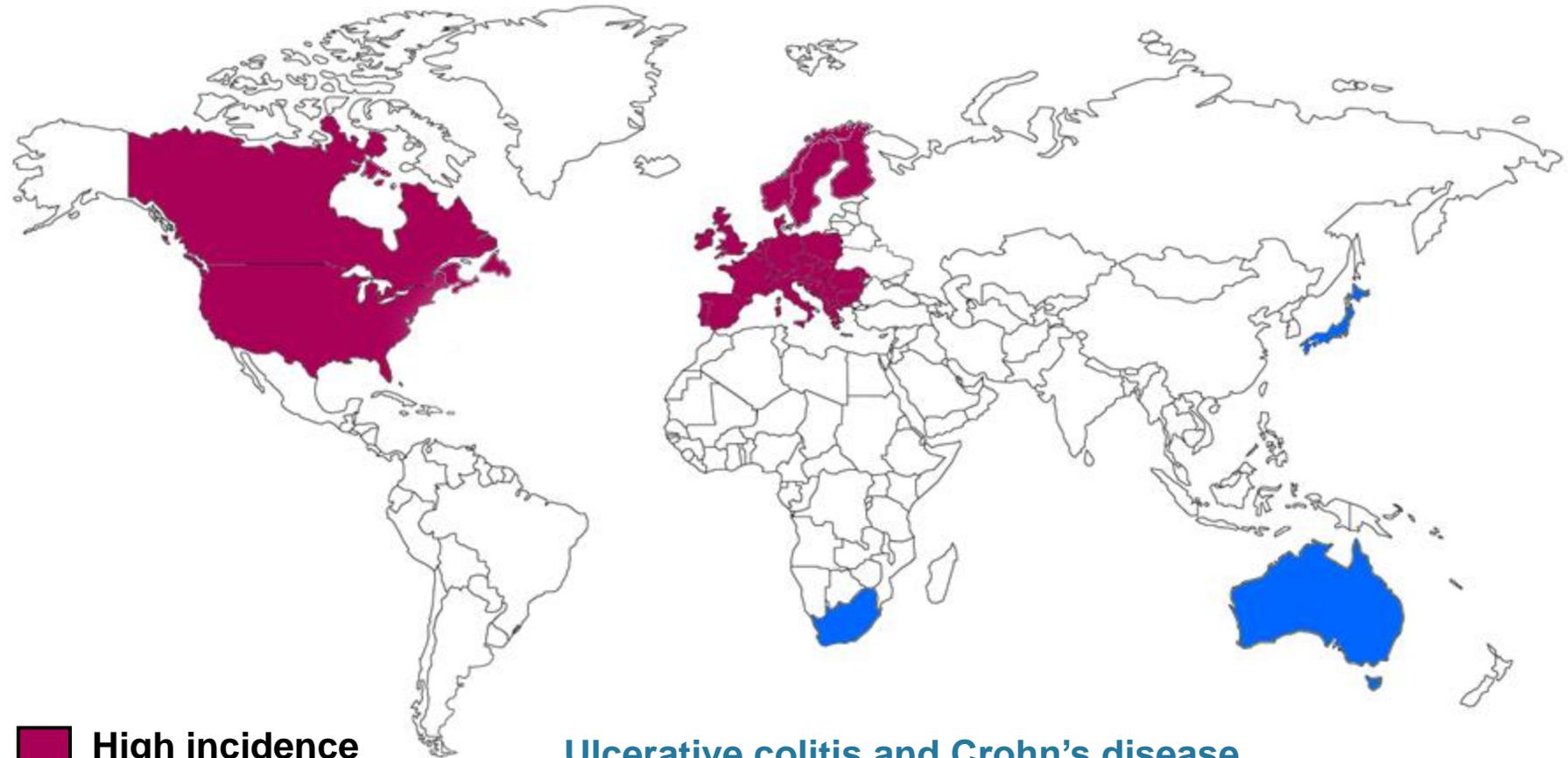
**Genetische Ätiologieforschung führt
zu neuen Krankheitsmodellen und
therapeutischen Zielstrukturen**



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

Inflammatory bowel disease

Geographical distribution



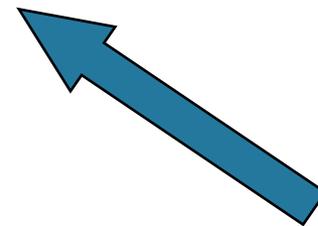
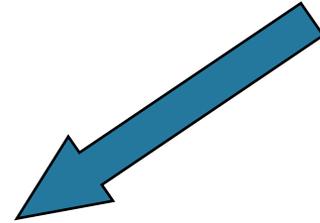
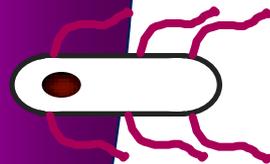
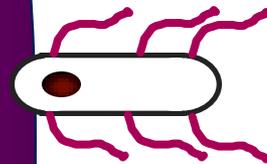
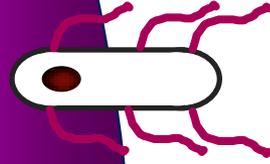
- High incidence
- Moderate incidence
- Unknown

**Ulcerative colitis and Crohn's disease
have the same distribution**

dysfunctional barrier

bacteria

nutrition



hygiene

antibiotics

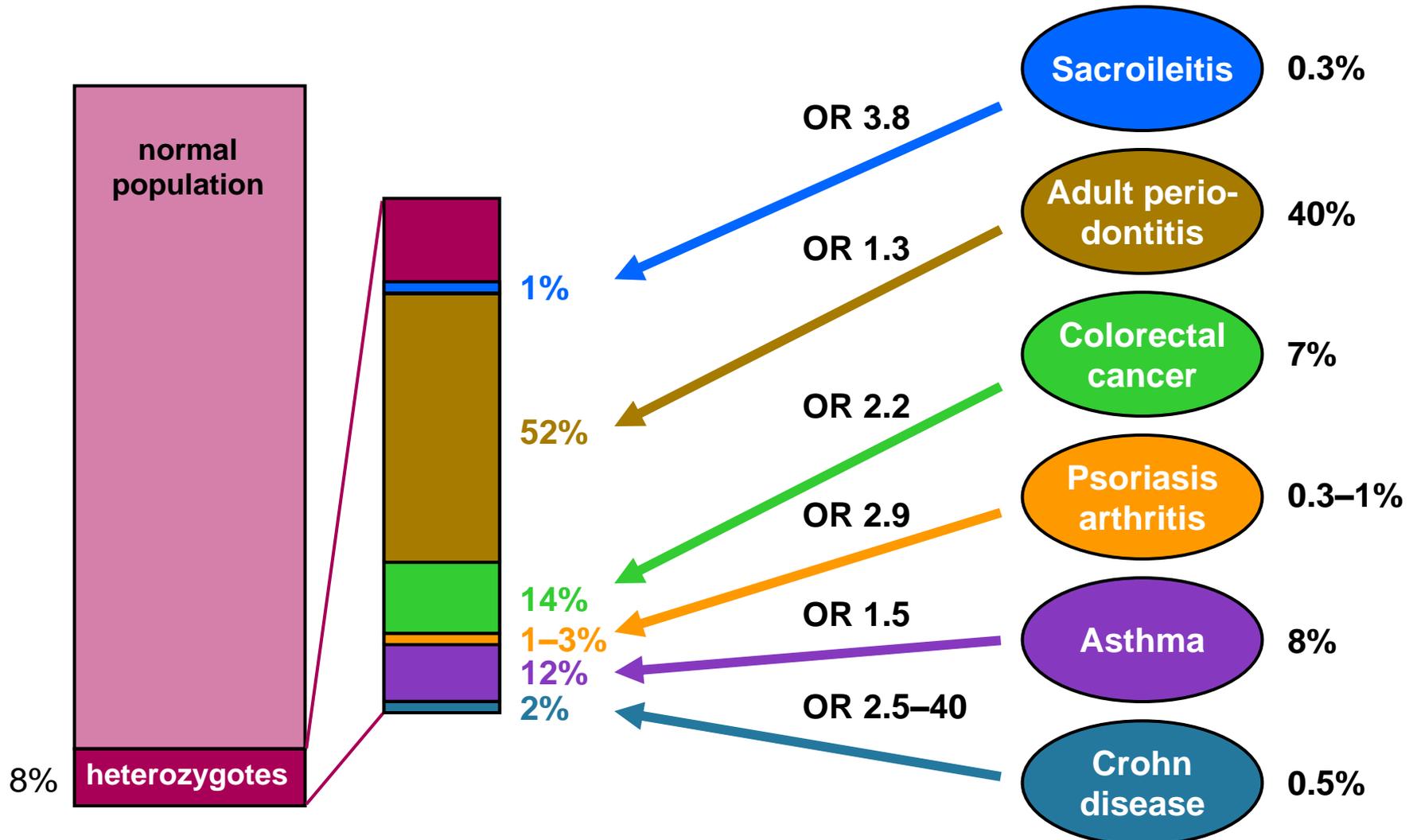
Inflammation

systemic
immune system
non-immune cells

Defective barrier:
antigen contact
inflammation

Genetische Disposition als generelle, Umwelt-abhängige Risikokomponente

Disease risks associated with CARD15 variants

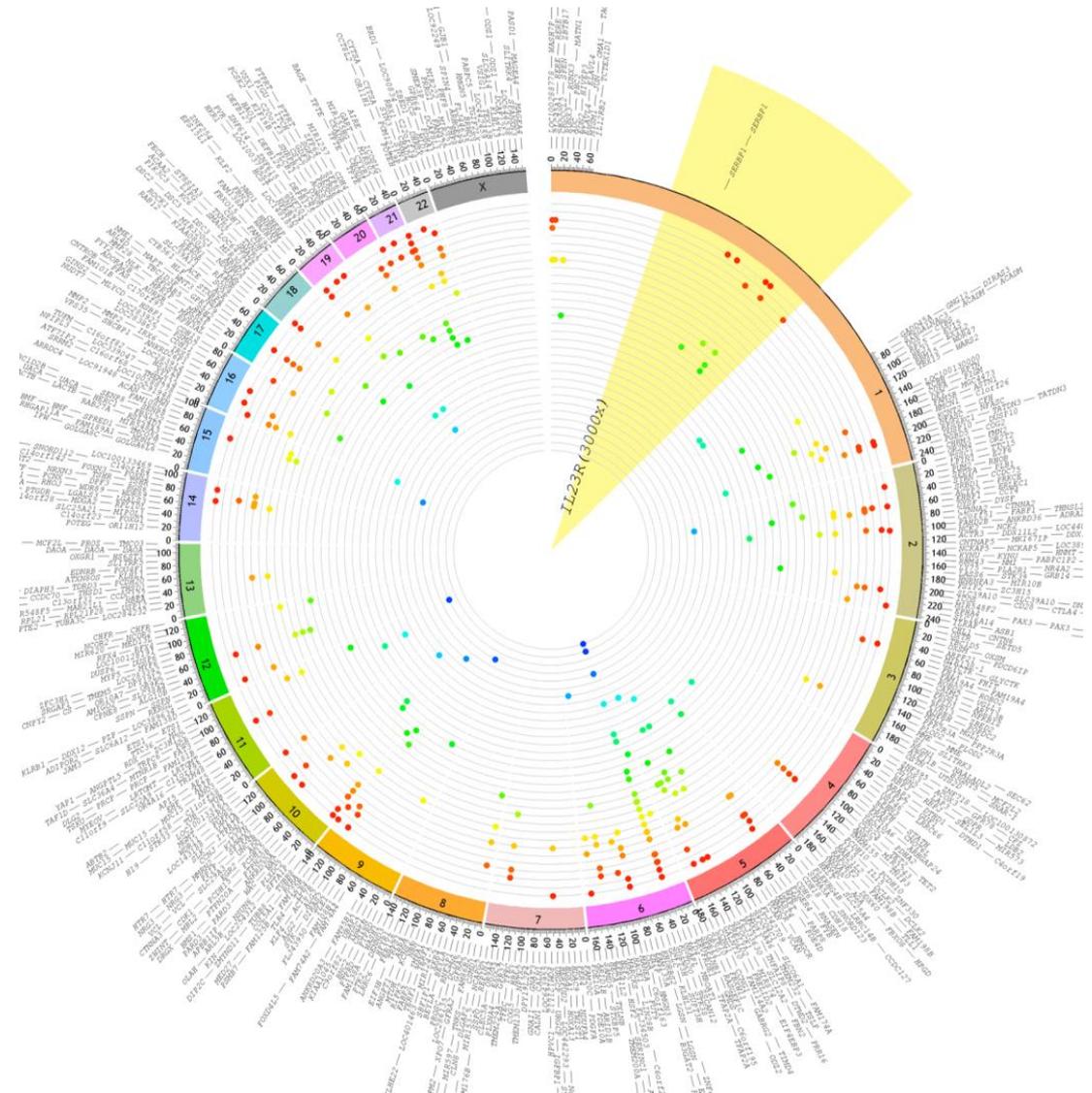


**Krankheitsgene und -loci sind
promiskuitiv**

Overlaps in Genetic Susceptibility

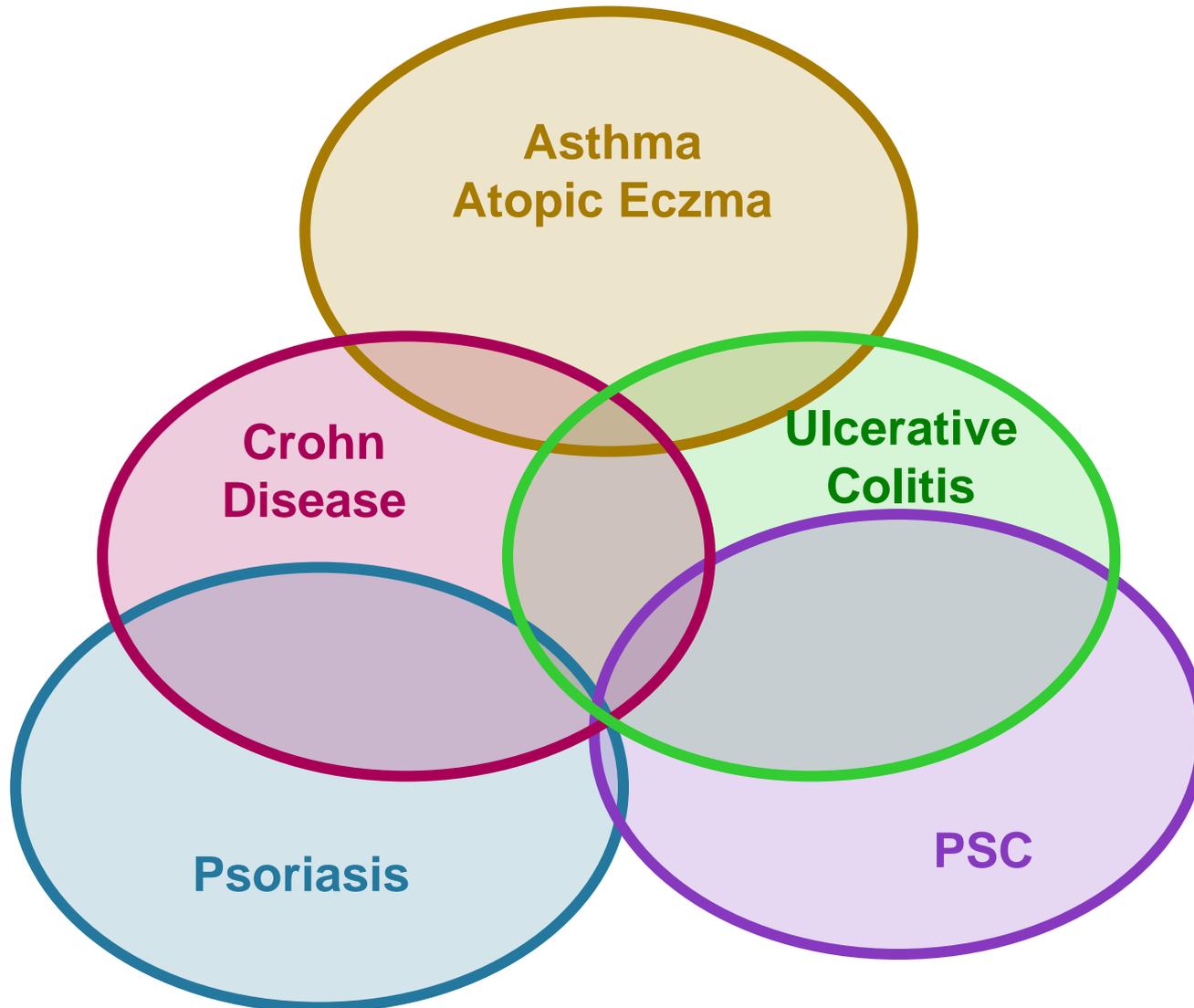
Legend

- 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
- Coloncarcinom, 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

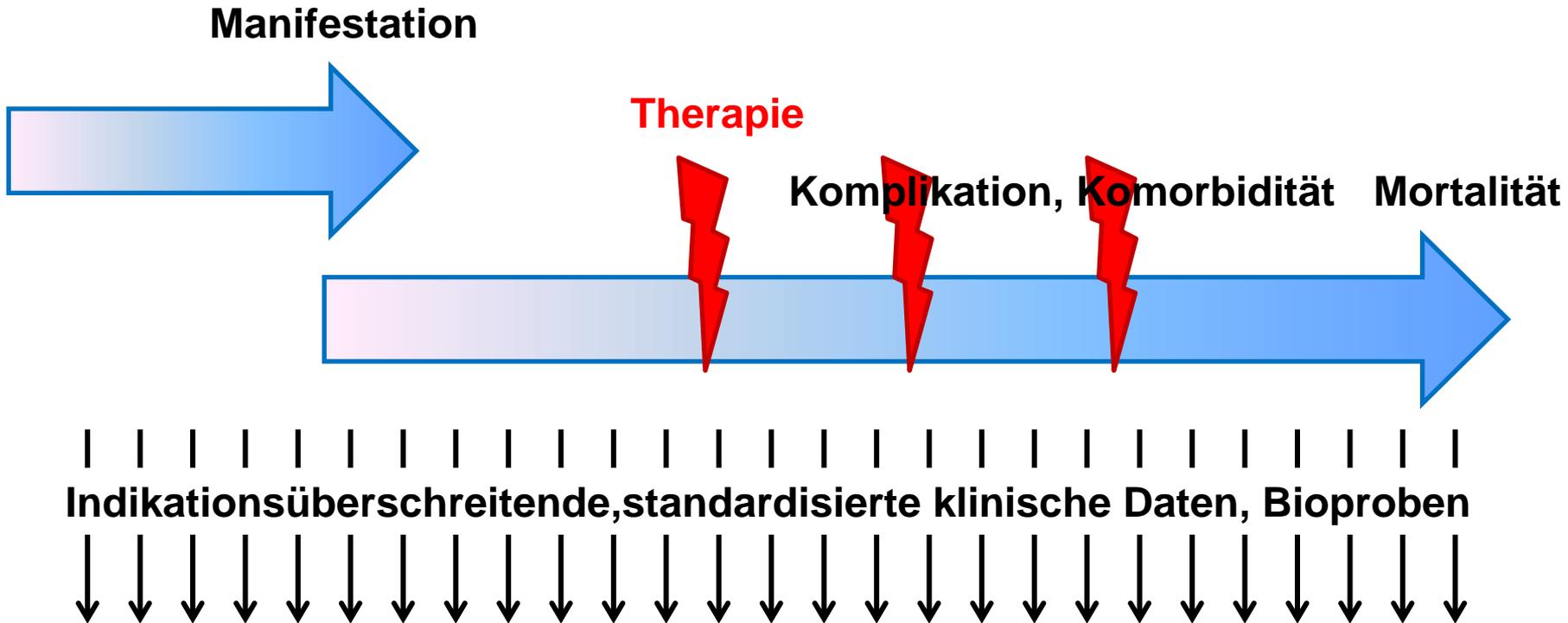
Wirksamkeit von Therapien

- **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

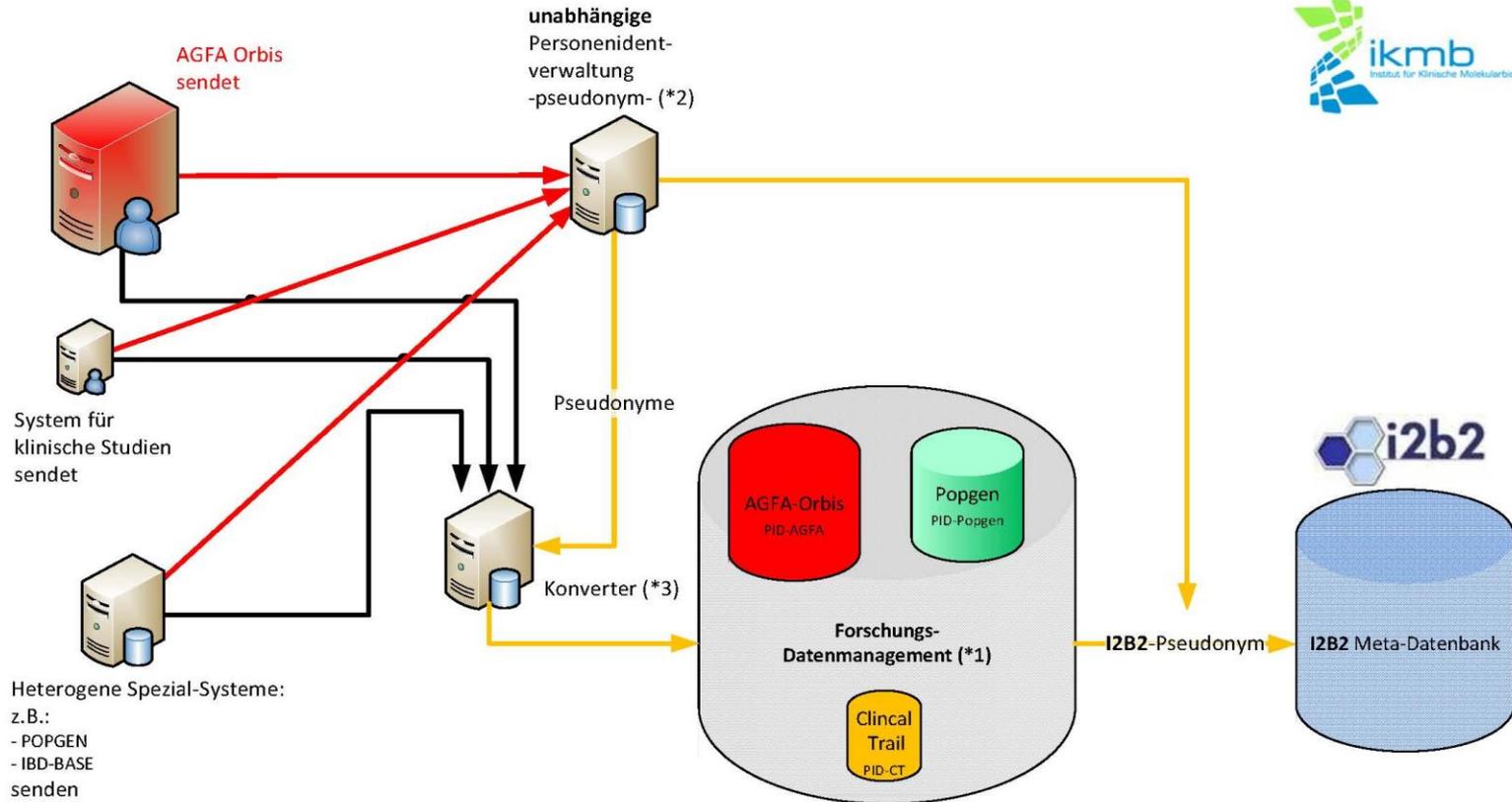
Biobanking und Langzeitbeobachtungen



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 Herzkreislauf Risiken

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., age, sex, race).
- View Patient with SMART Apps:** The main content area showing a "Cardiac Risk" assessment. It includes three horizontal bar charts:
 - Level test:** Shows a result of 0.20, falling into the "Low risk" category (0 mg/L).
 - Total cholesterol level:** Shows a result of 130, falling into the "Desirable" category (0 mg/dL).
 - LDL "bad" cholesterol:** Shows a result of 100, falling into the "Near" category.
- Previous Queries:** A section for reviewing past search results.
- Plugins:** A list of available SMART applications, 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' section. Patient details include: Patient Number: 1000000008, Sex: Male, Race: Hispanic, Birth Date: 1986-12-16, 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 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 Information:

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

Medications List:

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 Chart:

The BP Centiles chart displays blood pressure (mmHg) on the y-axis (ranging from 30 to 160) against time on the x-axis. The chart shows three data points for each of two time periods, indicated by red and green circles with 'A' or 'OK' labels. The red circles represent higher blood pressure values (around 140-150 mmHg), while the green circles represent lower values (around 70-80 mmHg). The chart also includes a 'Short Term View' tab and a 'Long Term View' tab.

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