

**Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020**  
Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck



# Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

## Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

### Inhalt

Vorwort .....	3
<b>1. A-Zentrum ZSE SH .....</b>	<b>4</b>
1.1. Struktur .....	4
1.2. Koordinierende Aufgaben (A-Zentrum).....	6
1.3. Schnittstellenversorgung.....	6
1.4. Interdisziplinäre Fallkonferenzen .....	6
<b>2. B-Zentren ZSE SH .....</b>	<b>7</b>
2.1. Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin.....	8
2.1.1. Implementierung eines Transitionskonzepts .....	8
2.2. Humangenetische Expertise .....	8
2.1.1. Humangenetische Analysen .....	8
<b>3. Forschungstätigkeit, Register und Vernetzung.....</b>	<b>9</b>
3.1. Deutsche Versorger Netzwerke .....	9
3.2. Verbundprojekt TRANSLATE NAMSE.....	9
3.3. Arbeitsgemeinschaft Zentren für Seltene Erkrankungen (AG-ZSE) .....	9
3.4. Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE).....	9
3.5. Deutsches Dystonie Register.....	9
3.6. MZCSE-Register .....	9
3.7. Internationale Vernetzung .....	10
3.7.1. Europäische Referenznetzwerke (ERN) und CPMS .....	10
3.8. Netzwerkübersicht ZSE SH .....	10
<b>4. Integration Forschungs- und Lehrtätigkeit .....</b>	<b>11</b>
4.1. Wissenschaftlicher Beirat.....	11
4.2. Wahlfach Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen .....	11
4.3. Studierendenklinik und Studierendenwochenende: .....	11
4.4. Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen .....	11
4.5. Durchführung von Informationsveranstaltungen für Betroffene und Patientenorganisationen.....	12
4.6. Wissenschaftlichen Publikationen .....	12
<b>5. Qualitätsverbessernde Maßnahmen.....</b>	<b>12</b>
5.1. Kodierung von Seltenen Erkrankungen .....	12
5.2. Erarbeitung von SOPs.....	12
5.3. Abfragen der GBA-Kriterien für B-Zentren.....	12
5.4. Berichte.....	12
<b>6. Qualitätsziele für 2021/22 .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Anlagen .....</b>	<b>13</b>
<b>Anlage 1: Leitlinien und Konsensuspapiere .....</b>	<b>13</b>
B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung.....	13
B-Zentrum für seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen.....	13
B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut .....	13
<b>Anlage 2: Klinische Studien zu seltenen Erkrankungen .....</b>	<b>14</b>
B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankung.....	14
B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung.....	14
B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen .....	15
B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut .....	15
B-Zentrum für seltene Augenerkrankungen.....	15
<b>Anlage 3: Wissenschaftliche Publikationen 2020 (Auswahl) .....</b>	<b>16</b>
B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen.....	18
B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung.....	19
B-Zentrum für seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen.....	20
B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems.....	20
B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen .....	20
B-Zentrum für seltene Augenerkrankungen.....	21
B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters und Stoffwechselerkrankungen .....	21

# Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

## Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

### Vorwort

Im Zentrum für Seltene Erkrankungen Schleswig-Holstein (im Folgenden ZSE SH genannt) kommt der Behandlung seltener Erkrankungen eine hohe Priorität zu. Für eine erfolgreiche Diagnosestellung bietet das ZSE SH neben den klassischen klinischen Fertigkeiten eine Bündelung von Expertise und Erfahrung.

Das ZSE SH stellt eine Koordinationsstelle für Patienten mit seltenen oder bislang unerkannten Diagnosen dar. Es fördert die klinische Forschung, sowie Grundlagenforschung im Bereich seltener Erkrankungen, einschließlich der Etablierung innovativer Diagnose- und Therapieverfahren, unter anderem durch den Transfer grundlagenorientierter Forschungsergebnisse in die medizinische Anwendung. Das ZSE SH leistet so einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen und Menschen mit unklaren Diagnosen und stärkt damit den Schleswig-Holsteinischen Gesundheitsstandort.

Das ZSE SH besitzt eine Satzung und Geschäftsordnung und verpflichtet sich zur jährlichen Berichterstattung über die Aktivitäten des Zentrums.

**Dieser Bericht erfüllt die Anforderungen der Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Konkretisierung der besonderen Aufgaben von Zentren und Schwerpunkten gemäß § 136c Absatz 5 SGB V (Zentrums-Regelungen).**

### Anmerkung

Der Begriff Referenzzentrum wird im Folgenden synonym mit dem Begriff A-Zentrum verwendet.  
Der Begriff Fachzentrum wird im Folgenden synonym mit dem Begriff B-Zentrum verwendet.

### Anschrift

Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE)  
Ratzeburger Allee 160, Haus D1  
23538 Lübeck  
zse@uksh.de  
☎ 0451 500-43452, Fax: -43454  
www.uksh.de/zse-luebeck

### Leitung

Prof. Dr. med. Alexander Münchau  
✉ Alexander.Muenchau@uksh.de

### Zuständig für den Tätigkeitsbericht

Alisa Jemelka  
☎ 0451 500-43486  
✉ Alisa.Jemelka@uksh.de

# Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

## Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

### 1. A-Zentrum ZSE SH

#### 1.1. Struktur

Das Zentrum besteht aus einem übergeordneten Koordinationszentrum (A-Zentrum) am Campus Lübeck und aus acht sich auf seltene Erkrankungen spezialisierten Fachzentren (B-Zentren).

Die Struktur des Zentrums ist in einem Organigramm veranschaulicht.

#### Organigramm 2020



## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

#### Das Team des A-Zentrums 2020

Im A-Zentrum arbeitet ein interprofessionelles Team zusammen. Neben der werktägigen Verfügbarkeit einer ärztlichen Lotsin/Koordinatorin (0,7 VK) besteht eine werktägliche Verfügbarkeit einer nicht-ärztlichen Lotsin am A-Zentrum, welche die Annahme und Steuerung der Anfragen im Rahmen eines Erstkontaktangebotes übernimmt und für Patientinnen und Patienten telefonisch und per E-Mail erreichbar ist. Zudem gibt es im Bereich der Schnittstelle zum B-Zentren für seltene neurologische Bewegungsstörungen eine Ärztin, welche die Koordination zu anderen B-Zentren und die Organisation der Fallkonferenzen übernimmt. Das A-Zentrum erfüllt die geforderten personellen Anforderungen.

Für 2021 ist die Neueinstellung einer Gesundheitsmanagerin, die u.a. die Funktion der ZSE Koordinatorin übernimmt, geplant.

Funktionen im A-Zentrum	Name
Sektionsleiter	Prof. Alexander Münchau
Wissenschaftlicher Sprecher	Prof. Alexander Münchau
Stellv. Leitung	Prof. Tobias Bäumer
Ärztliche Lotsin u. Koordination	Dr. Annetrin Ripke
Ärztin Schnittstelle Neurologie	Rebecca Herzog
Schnittstelle Humangenetik	Dr. Martje Pauly
Nicht-ärztliche Lotsin	Kirstin Krüger
Registerkoordination	Rebecca Herzog, Prof. Tobias Bäumer
Prüfarzt gemäß Qualifikation Arzneimittelgesetz (AMG)	Prof. Münchau, Prof. Bäumer
IT-Beauftragter	Dipl. Ing. Christian Himstedt
Sekretariat	Maike Dümcke-Zilian, Silke Börke

Das Zentrum hat einen Vorstand, einen wissenschaftlichen Beirat, sowie die Mitgliederversammlung als unterstützende Gremien.

Über das A-Zentrum erfolgen die Organisation und der fortlaufende Aufbau der Zentrumsstruktur. Dies enthält eine transparente Weitergabe von Informationen über den Verteiler der Mitgliederversammlung, Einberufung der Mitgliederversammlung, sowie von Treffen aus aktuellen Anlässen, ebenso die Einberufung des Vorstandes sowie des wissenschaftlichen Beirates.

#### Vorstandsmitglieder 2020

Prof. Dr. Alexander Münchau; Sprecher (Institut für Systemische Motorikforschung)
Prof. Dr. Malte Spielmann (Institut für Humangenetik)
Prof. Dr. Christine Klein (Institut für Neurogenetik)
Prof. Dr. Olaf Hiort (Sektion pädiatrische Endokrinologie, Campus Lübeck)
Prof. Dr. Detlef Zillikens (Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie)
Prof. Dr. Gabriela Riemekasten (Klinik für Rheumatologie)
Prof. Dr. Jens Marquardt (Medizinische Klinik I)

#### Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates 2020

Gesa Borek (Betroffenen-Vertreterin, Selbsthilfegruppe Fragiles X Syndrom)
Prof. Dr. Thomas Klockgether (Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Bonn)
Prof. Dr. Thomas Kohlmann (Institut für Community Medicine, Universität Greifswald)
Prof. Dr. Knut Brockman (Sozialpädiatrisches Zentrum, Universität Göttingen)
Prof. Dr. Christian Kubisch (Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Eppendorf)
Ralf Krauter Wissenschaftsjournalist, Physiker und Hörfunkmoderator (DLF)

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

#### 1.2. Koordinierende Aufgaben (A-Zentrum)

Das krankheitsübergreifende A-Zentrum überdacht acht integrierte Fachzentren (B-Zentren) und übernimmt koordinierende Aufgaben für diese.

Das A-Zentrum dient als krankheitsübergreifendes Referenzzentrum. Es stellt eine Kontakt-/Anlaufstelle für Patienten und Zuweiser zur Verfügung und verfügt über folgende Versorgungsangebote zu Patientenfragen und Pfaden:

- Entgegennahme von Patientenfragen mit seltenen Erkrankungen
- Entgegennahme von Zuweiseranfragen zu Patienten mit seltenen Erkrankungen
- Entgegennahme von Patientenfragen mit unklaren Erkrankungen
- Entgegennahme von Zuweiseranfragen zu Patienten mit unklaren Erkrankungen
- Aufarbeitung von Patientenunterlagen und Erstellen von Anamnesen und einer Patienten-Krankheitsgeschichte zur Vorstellung in Fallkonferenzen des übergeordneten A-Zentrums
- Organisation von interdisziplinären Fallkonferenzen in verschiedenen digitalen Formaten (CPMS/ Clinical Patient Management System, webex, Vidyio) für interne und externe Partner.
- Bewertung von Krankheitsfällen in Bezug auf das Vorliegen einer seltenen Erkrankung
- Erstellen einer zusammenfassenden Beurteilung des Patientenfalles und Übermittlung an den Patienten/Zuweiser
- Vermittlung von Patienten-Anfragen an spezialisierte Fachzentren (B-Zentren)
- Informationen über Patientenvereinigung, Selbsthilfegruppen
- Durchführung einer Sprechstunde für Patienten mit unklaren Diagnosen und mit psychosomatischer Beeinträchtigung

#### 1.3. Schnittstellenversorgung

Mit den interdisziplinären Sprechstunden wurde eine Schnittstellenversorgung etabliert:

- **Interdisziplinäre ZSE-Sprechstunde** für Patienten mit unklarer Erkrankung oder komplexen Symptomen und psychosomatischer Beeinträchtigung

Beteiligte Fachdisziplinen: Innere Medizin, Psychiatrie, Neurologie

- **Neurologisch-humangenetische Sprechstunde**

Beteiligte Fachdisziplinen: Neurologie, Humangenetik

- **Neurologisch-neuropädiatrische Sprechstunde**

Beteiligte Fachdisziplinen: Neurologie, Neuropädiatrie, Humangenetik

- **Huntington-Sprechstunde**

Beteiligte Fachdisziplinen: Neurologie, Humangenetik, Psychiatrie

- **Interdisziplinäre Sprechstunde für Kinder mit spastischen Syndromen**

Beteiligte Fachdisziplinen: Neurologie, Neuropädiatrie, Neuroorthopädie, Humangenetik

Terminvergabe über die nicht-ärztliche Lotsin ZSE, Kirstin Krüger: ☎ 0451 500-43452.

#### 1.4. Interdisziplinäre Fallkonferenzen

Das übergeordnete A-Zentrum organisiert und koordiniert interdisziplinäre Fallkonferenzen unter Beteiligung verschiedenster erforderlicher Fachdisziplinen für interne und externe Partner. Der reguläre Termin ist einmal wöchentlich, zusätzlich gibt es einen monatlichen Termin unter der Beteiligung der Humangenetik.

Ein Teil der Patienten ist über das Innovationsfondprojekt TRANSLATE NAMSE eingeschlossen worden. Eine Erfassung der Fallkonferenzen ist über die Datenbank des Zentrums durchgeführt worden.

Im Jahr 2020 wurden insgesamt 361 Fallkonferenzen wöchentlich durchgeführt, davon 243 Konferenzen mit Be-

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

teiligung der Humangenetik. Innovative Diagnostik wurde in 104 Fällen eingeleitet. In den Fallkonferenzen wurden 92 Fälle der Patienten vom ZSE SH besprochen. Dabei bestand das Team der Besprechung interdisziplinär aus den Fachdisziplinen Innere Medizin, Neurologie und Neurogenetik. An 10 Fallkonferenzen nahmen zudem Ärztinnen und Ärzte aus dem Bereich der Humangenetik teil.

Darüber hinaus wurden monatliche interdisziplinäre Fallkonferenzen (n=10) mit neuroradiologischen Befundemonstrationen und einem größeren interdisziplinären Team an Ärzten (Neurologie, Neuroradiologie, Neuropädiatrie, Humangenetik, Neurogenetik, Psychiatrie, Innere Medizin: Rheumatologie) durchgeführt.

Das ZSE SH bietet außerdem Ärztinnen und Ärzten anderer Kliniken die Möglichkeit an, stationäre und ambulante Patientenfälle in den interdisziplinären Fallkonferenzen des ZSE SH vorzustellen. Im Rahmen der Fallkonferenz wird eine Empfehlung für die weiteren Schritte ausgesprochen, ggfs. ist hiernach auch eine Vorstellung der Patienten in Spezialsprechstunden, sowohl auf A- als auch auf B-Zentrums-Ebene möglich.

Die Zusammenarbeit ist vertraglich in schriftlicher Form geregelt.

Zudem werden multizentrische Fallkonferenzen von den B-Zentren des Zentrums für seltene Erkrankungen im Rahmen der Europäischen Referenznetzwerke durchgeführt. Für das ERN RND (Europäisches Referenznetzwerk Rare Neurological Disease) organisiert das A-Zentrum Fallkonferenzen über das CPMS System (Clinical Patient Management System) (s. 3.7.)

## 2. B-Zentren ZSE SH

Die Einbindung der B-Zentren in die Struktur des Zentrums ist in der Satzung und auf der Homepage dokumentiert. Es bestehen Netzwerkverträge zwischen den teilnehmenden internen und externen Partner.

Nachfolgend sind die B-Zentren mit Ihren Leitern, Stellvertretern sowie den benannten Ärzten mit Prüfarztqualifikation aufgeführt:

Fachzentren (Typ B-Zentren)	Sprecher Lübeck	Sprecher Kiel
B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen SP: Bewegungsstörungen, Epilepsien des Kindesalters, Neuropsychiatrie, seltene neuroimmunolog. Erkrankungen	Prof. Dr. Alexander Münchau	Prof. Dr. Daniela Berg Prof. Dr. Gregor Kuhlenbäumer
2020: B-Zentrum für genetisch bedingte Erkrankungen. Ab 2021: B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen [Institut für Humangenetik]	Prof. Dr. Malte Spielmann	Prof. Dr. Dr. Wiltfang
2020: B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Erwachsenenalters Ab 2021: Zusammen mit Pädiatrie	Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer (Erw)	Prof. Dr. Matthias Laudes (Erw)
2020: B-Zentrum für seltene pädiatrische Hormonstörungen Ab 2021: Zusammenschluss mit dem Zentrum für seltene Endokrinopathien.	Prof. Dr. Olaf Hiort (Päd)	Prof. Dr. Paul Martin Holterhus (Päd)
2020: B-Zentrum für Vaskulitiden, systemische Sklerose und seltene rheumatologische Erkrankungen. Ab 2021: B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen	Prof. Dr. Gabriela Riemekasten Dr. Susanne Schinke	Prof. Dr. Bimba Hoyer PD Dr. Philipp von Bismarck
2020: B-Zentrum für seltene Tumore und Gefäßerkrankungen. Ab 2021: B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung SP: seltene genetisch determinierte Erkrankungen	Prof. Dr. Melchior Lauten (Päd)	Prof. Dr. Nikolas von Bubnoff (Erw)
2020: B-Zentrum für Bullöse Autoimmundermatosen. Ab 2021: B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt	
B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen	PD Dr. Martin Nitschke	Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf Dr. Kevin Schulte

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Die B-Zentren halten ein für die jeweilige seltene Erkrankung erforderliches Team gemäß Leitlinien oder Konsensuspapieren (s. Anlage 1), soweit vorhanden, vor. Die jeweiligen Leiter/Sprecher sind mindestens 20 Wochenstunden für das jeweilige Zentrum verfügbar. Die Fachzentren verfügen über eine Anlaufstelle zur Organisation des Erstkontaktes mit regelhaften festen Sprechzeiten unter Nennung konkreter Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner. Diese sind über die Homepage des A-Zentrums verlinkt.

Die Fachzentren erheben für verschiedene krankheits/- oder krankheitsgruppenspezifische Register Daten unter geltenden datenschutzrechtlichen Vorgaben. Die Daten werden entweder über das Referenzzentrum oder direkt an ein anerkanntes nationales oder internationales krankheits-/krankheitsgruppenspezifisches Register gemeldet, soweit ein solches Register vorhanden ist.

Die Fachzentren wirken an klinischen Studien (mit Studienprotokollen) zur entsprechenden Krankheit oder Krankheitsgruppe mit.

### 2.1. Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin

Das UKSH erfüllt die Anforderungen für das Vorhandensein einer Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin. Die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKSH ist eine Klinik der Maximalversorgung. Das B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters ist campusübergreifend über die Sektion der pädiatrischen Endokrinologie in der Kinderklinik angesiedelt.

**Kontakt:** Prof. Dr. Egbert Herting, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ratzeburger Allee 160, Haus A, 23538 Lübeck

Sektion Pädiatrische Endokrinologie, Campus Lübeck: Prof. Dr. Olaf Hiort  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie, Campus Kiel: Prof. Dr. Paul Martin Holterhus

#### 2.1.1. Implementierung eines Transitionskonzepts

Die Implementierung eines Transitionskonzepts wird durch interdisziplinäre Sprechstunden von Kinder- und Erwachsenenmedizinern im Bereich der Neurologie und der Endokrinologie gewährleistet. In 2020 ist das Projekt DSDcare gestartet, das eine standardisierte zentrenzentrierte Versorgung von DSD über die Lebensspanne anstrebt. Gefördert wird das Projekt vom Bundesministerium für Gesundheit bis April 2023. Im Rahmen von DSDcare werden neben der Überprüfung und Bewertung der Hormondiagnostik und genetischer Diagnostik, Konzepte für die interdisziplinäre Zusammenarbeit der DSD-Teams erarbeitet, sowie ein Transitionskonzept explizit für Patienten mit DSD. Hierzu gehört auch die Entwicklung von Empfehlungen zur psychologischen Betreuung. Es wird ein Register zur Evaluation der DSD-Versorgung („DSDReg“) entwickelt.

**Kontakt:** Dr. med. Ulla Döhnert, Projektkoordination DSDCare, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ratzeburger Allee 160, Haus A, 23538 Lübeck.

### 2.2. Humangenetische Expertise

Ein Team für humangenetische Expertise unter Leitung eines Facharztes für Humangenetik ist täglich (Montag – Freitag) verfügbar. Das Institut für Humangenetik ist am UKSH mit seinen zwei Standorten campusübergreifend etabliert. An beiden Standorten ist ein Team verfügbar. Mindestens ein Mitarbeiter der Humangenetik nimmt an den wöchentlichen interdisziplinären Fallkonferenzen sowie an interdisziplinären Sprechstunden für Patienten mit unklaren Bewegungsstörungen teil. Außerdem nimmt das Institut für Humangenetik im Rahmen des B-Zentrums für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen am ZSE-Geschehen sowohl auf der A-Zentrum- als auch auf der B-Zentrum-Ebene teil.

**Kontakt:** Prof. Dr. Malte Spielmann, Leiter des Instituts für Humangenetik, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

#### 2.1.1. Humangenetische Analysen

Im ZSE wurden im Rahmen des TRANSLATE NAMSE Projektes im Zeitraum 1. Jan. – 31. Dez. 2020 bei insgesamt 104 Patienten eine innovative Diagnostik (Exomsequenzierung) nach interdisziplinärer Beratung in Fallkonferenzen eingeleitet.

Die Ergebnisse der Diagnoserate werden im Abschlussbericht des Projektes TRANSLATE NAMSE im Jahr 2021 veröffentlicht werden.



## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

## 3. Forschungstätigkeit, Register und Vernetzung

### 3.1. Deutsche Versorger Netzwerke

Das krankheitsübergreifende A-Zentrum des ZSE SH übernimmt besondere Aufgaben für ein wissenschaftlich-fachliches Netzwerk mit Fachzentren anderer Krankenhäuser.

Dies ist durch die wissenschaftliche Leitung und Organisation, einschließlich der Pflege der Website der Deutschen Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen (DASNE) (weitere Infos unter: [www.dasne.de](http://www.dasne.de)) und die Koordination des Deutschen Referenznetzwerks für Seltene Neurologische Erkrankungen (zusammen mit dem Behandlungs- und Forschungszentrum für Seltene Erkrankungen Tübingen) gegeben.

Es erfolgt eine über das A-Zentrum hinausgehende Organisation und Unterstützung anderer Zentren im Rahmen des ERN-RND/DRN-RND - bei der Durchführung von webbasierten Fallkonferenzen (CPMS, Clinical Patient Management System).

### 3.2. Verbundprojekt TRANSLATE NAMSE

Das ZSE SH ist Konsortialpartner des seit 2017 aus dem Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) geförderten Verbundprojektes „TRANSLATE NAMSE“ – Verbesserung der Versorgung mit Menschen mit Seltene Erkrankungen durch Umsetzung von im nationalen Aktionsplan (NAMSE) konsentierten Maßnahmen“ (<https://translate-namse.charite.de>)

Das ZSE SH hat die zentrale Projektdatenbank für alle Standorte entwickelt und zur Verfügung gestellt. Im Projektzeitraum (12/2017-02/2020) wurden 531 Patienten am Campus Lübeck be eingeschlossen.

### 3.3. Arbeitsgemeinschaft Zentren für Seltene Erkrankungen (AG-ZSE)

Das ZSE Lübeck ist Mitglied der bundesweit zentrumsübergreifenden Arbeitsgemeinschaft Zentren für seltene Erkrankungen (AG-ZSE), in der sich die Vertreter der beteiligten Zentren z.B. über aktuelle und geplante Projekte austauschen.

### 3.4. Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)

Die ACHSE ist ein Netzwerk von Selbsthilfeorganisationen. Sie tritt als Sprachrohr, Multiplikator und Vermittler auf und sensibilisiert für die Belange von Menschen mit Seltene Erkrankungen und ihren spezifischen Problemen. Prof. Alexander Münchau engagiert sich seit Jahren als wissenschaftliches Beiratsmitglied.

### 3.5. Deutsches Dystonie Register

Das deutsche Dystonie-Register ist Teil des deutschen Netzwerks zur translationalen Erforschung und Behandlung dystoner Erkrankungen. Der Forschungs-Verbund DYSTRACT (Dystonia Translational Research and Therapy Consortium) ist ein Zusammenschluss deutscher Zentren zu einem Netzwerk, welches sich auf die Erforschung und Behandlung von Dystonie-Erkrankungen spezialisiert hat. Über das A-Zentrum des ZSE SH erfolgt die Leitung des Deutschen Dystonie-Registers.

### 3.6. MZCSE-Register

Gemeinsam mit dem Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen des UKE ist über das A-Zentrum des ZSE SH der Aufbau einer Forschungsdatenbank in Planung, in der klinische Daten von Patienten mit unklaren Erkrankungen in einheitlicher Form prospektiv erfasst werden sollen. Das Register läuft webbasiert über das Castor System, welches eine Castor Nummer generiert, und wird in der IT des UKE gehostet. Als Teilnehmer an diesem Register planen wir über <https://castor.uke.de> pseudonymisierte Variablen von teilnehmenden aufgeklärten und einverständigen Patienten einzugeben. Für die Verarbeitung der pseudonymisierten Daten in der Datenbank gilt das bestehende Datenschutzkonzept des MZC. Zusätzlich ist zwischen den teilnehmenden Standorten ein data transfer agreement vorgesehen.

Eingeschlossen werden sollen Patienten, die aufgrund des Verdachts einer seltenen Erkrankung in der interdisziplinären Sprechstunde des ZSE vorstellig werden. Das Projekt befindet sich im Aufbau.

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

### 3.7. Internationale Vernetzung

#### 3.7.1. Europäische Referenznetzwerke (ERN) und CPMS

International besteht eine Verknüpfung über die Europäischen Referenznetzwerke (ERN), die den spezialisierten medizinischen Versorgungszentren innerhalb der Europäischen Union eine Plattform bieten.

Das Lübecker ZSE ist an folgenden Europäischen Referenznetzwerken beteiligt:

- Endo-ERN: European Reference Network on rare endocrine conditions
- ERN-RND: European Reference Network on Rare Neurological Diseases
- ERN-Skin: European Reference Network on Rare and Undiagnosed Skin Disorders
- ITHACA-ERN: European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability

### 3.8. Netzwerkübersicht ZSE SH

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht der Netzwerke, Register-Beteiligung und der kooperierenden Patientenorganisationen des Gesamtzentrums, welche durch das A-Zentrum zusammengetragen und bei Bedarf unterstützt werden:

B-Zentrum	Erkrankungsgruppe	Internationale Netzwerke	Nationale Netzwerke	Kooperierende Patientenorganisation
B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen	Dystonien, Ataxien und Spastische Spinalparalysen	ERN-RND, Phenotips -RD-Connect Genome Analysis Platform; Solve RD	Dystract – Deutsches Dystonie Register, Deutsche Akademie für seltene neurologische Erkrankungen (DASNE, Treat-HSP, DZNE Netzwerk)	Deutsche Dystonie Gesellschaft Deutsche Heredo-Ataxie Gesellschaft HSP-Selbsthilfegruppe
2020: B-Zentrum für genetisch bedingte Erkrankungen. [Institut für Humangenetik]	kongenitale Fehlbildungen und seltene geistige Beeinträchtigungen	ITHACA-ERN	Chromatin-Net, Face-Consortium, MRNET	FRAX e.V., ACHSE e.V. LEONA e.V. KiDS-22q11 e.V. 5p minus Syndrom e.V. Angelman e.V. Prader-Willi-Syndrom Vereinigung Deutschland e.V., Rettsyndrom Deutschland e.V.
2020: B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Erwachsenenalters	Seltene Endokrine Tumoren, seltene Schilddrüsenerkrankungen, Langzeitmorbidität und Mortalität neuroendokriner Neoplasien	ENDO-ERN	Das Deutsche Register Neuroendokrine Tumore (NET-Register). Deutsches Akromegalie-Register (AG Hypophyse und Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE).	XY-Frauen e.V. Phosphatdiabetes e.V. Netzwerk Hypophyse e.V.
2020: B-Zentrum für seltene pädiatrische Hormonstörungen	Störungen der Geschlechtsentwicklung und des Mineralhaushalts		Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (www.dgked.de)	Intersexuelle Menschen e.V. AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V.
2020: B-Zentrum für Vaskulitiden, systemische Sklerose und seltene rheumatologische Erkrankungen.	Systemische Sklerose, Vaskulitiden	EUSTAR (European Scleroderma Trial and Research), EUVAS (Europäisches Vaskulitis Netzwerk)	DNSS (Deutsches Netzwerk für systemische Sklerose), GeVAS (German Vasculitis Register), COVID Register der DGRh, RABBIT (deutsches Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika)	Rheumaliga Selbsthilfegruppe Lupus Selbsthilfegruppe systemische Sklerose Selbsthilfegruppe Vaskulitis
2020: B-Zentrum für seltene Tumore und Gefäßerkrankungen.	Mastzellerkrankungen Sarkome Multiples Myelom Lymphatische Leukämie (ALL) Myeloische Leukämie (AML) Myeloproliferative Neoplasien	ECNM (European Competence Network on Mastocytosis) Exzellenzzentrum im ECNM-Verbund AMLSG (AML Study Group) GIST-Gruppe Schweiz	Myriam (Myeloma Registry Platform, DE) GMALL (Deutsches Leukämie-Studienregister) GISG GSG-MPN	Selbsthilfe Mastrozytose Netzwerk e.V. - <a href="https://mastrozytose-info.de/">https://mastrozytose-info.de/</a> Deutsche Sarkomhilfe PHOENIX Gruppe – Selbsthilfe Netzwerk für Patienten vor oder nach Stammzelltransplantation Patvocates Network
B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruck-erkrankungen	Fiebersyndrome Glomerulopathie und immunkomplex-vermittelte MPGN Thrombotisch thrombozytopenische Purpura Atypisches hämolytisches Syndrom	ADPKD (Register für Autosomal dominante Cystennieren Erkrankungen) aHUS Register (Register für atypisches hämolytisches Syndrom)	C3Gnet (Register für C3 Glomerulopathie und immunkomplex-vermittelte MPGN) TTP-Register (Register für thrombotisch thrombozytopenische Purpura) GARROD-Register	
2020: B-Zentrum für Bullöse Autoimmundermatosen	Bullöse Autoimmundermatosen	ERN-Skin	Schleswig-Holstein Register für bullöse Autoimmundermatosen	Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V.

# Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

## Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

### 4. Integration Forschungs- und Lehrtätigkeit

#### 4.1. Wissenschaftlicher Beirat

Das Lübecker ZSE wird von einem wissenschaftlichen Beirat unterstützt. Im Berichtsjahr 2020 wurde der Beirat am 18. Dezember 2020 einberufen. Nach Einschätzung des Beirats ist die Leistung des ZSE SH und die Umsetzung der vorigen Empfehlungen herausragend, sowie die Entwicklung, vor allem die Berufung der Humangenetik, besonders positiv. Von Patientenseite wurde über ein sehr gutes Feedback von Ratsuchenden bzgl. der Betreuung im ZSE berichtet.

Zur weiteren Arbeit gibt der Beirat folgende Empfehlungen:

- Die Sicherheit einer dauerhaften Finanzierung sollte höchste Priorität haben.
- Die begonnene Integration des Standorts Kiel muss weiterentwickelt werden.
- Anderer Fachgebiete, insbesondere der Pädiatrie und Humangenetik, in Zukunft stärker einbeziehen.
- Das ZSE sollte Konzepte entwickeln, wie Patienten, die z.B. aufgrund von Kommunikationsbarrieren erschwert Zugang zum ZSE finden.
- Engagement bei der Einwerbung gemeinsamer Drittmittel direkt für das ZSE wünschenswert. In der Vergangenheit war das ZSE hier mit dem Translate-Namse-Projekt erfolgreich. Als Themen kommen z.B. psychosoziale Aspekte seltener Erkrankungen oder Diagnosefindung bei Patienten ohne Diagnose in Frage. Als Drittmittelgeber sollte u.a. private Stiftungen erwogen werden

Außerdem wurde eine Teilung in zwei strukturelle Einheiten besprochen.

**Anmerkung:** Die Entwicklung im Jahre 2021 zeigt eine klare Trennung des ZSE SH in ein übergeordnetes Koordinationszentrum auf der Sektionsebene und in zwei A-Zentren mit den jeweiligen eingegliederten B-Zentren: ZSE Lübeck und ZSE Kiel.

#### 4.2. Wahlfach Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen

Das ZSE SH nimmt aktiv an der Lehre von Studierenden der Universität zu Lübeck teil. Neben der Ausbildung junger Mediziner steht mit dem Wahlfach für „Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen“ ein studiengangübergreifendes Modul zur Verfügung. Das Wahlfach steht Studierenden der Studiengänge Medizin, Gesundheitswissenschaften, Psychologie sowie Studierenden der MINT-Fächern semesterübergreifend zur Verfügung. Das A-Zentrum übernimmt neben der Organisation und Evaluation des Wahlfaches die Einführungs- und Abschlussveranstaltung.

#### 4.3. Studierendenklinik und Studierendenwochenende:

Aus dem Wahlfach und der Studierendenklinik ist ein ZSE- Wochenendseminar gewachsen, an dem 40–50 Studierende jährlich teilnehmen, um Motivation und Interesse den seltenen Erkrankungen gegenüber gebündelt weiter zu vermitteln. Das Studierendenwochenende 2020 musste aufgrund von Corona-Pandemie auf das Jahr 2021 verlegt werden.

#### 4.4. Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen

Im Rahmen der Fallkonferenzen wurden spezifische seltene Krankheiten in Kurzfortbildungen in Hinblick zur Klinik, Diagnostik und Therapie vorgestellt. Die monatlich stattfindende interdisziplinäre Fallkonferenz mit neuroradiologischer Beurteilung ist von der Ärztekammer Schleswig-Holsteins als anerkannte Weiterbildungsveranstaltung eingetragen und anerkannt (2020, n=8).

Ebenso als Weiterbildungsveranstaltung anerkannt ist die Veranstaltungen zum Tag der Seltenen Erkrankungen.

Die Teilnahme als Referent am „Wahlfach zu Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen“, sowie den Fachvorträgen im Rahmen des Studierendenwochenendes ist ebenso über die Ärztekammer Schleswig-Holstein eingetragen.

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

#### 4.5. Durchführung von Informationsveranstaltungen für Betroffene und Patientenorganisationen

Der wissenschaftliche Beirat des Zentrums wird von einer Betroffenenvertreterin unterstützt, die in einer Selbsthilfegruppe selbst aktiv ist.

Die Veranstaltung zum Tag der seltenen Erkrankungen wird mit Fokus auf Patientinnen und Patienten, sowie Betroffene Familienangehörige ausgerichtet. Es wird im Rahmen der Veranstaltung auch über die Arbeitsabläufe und Ansprechpartner am Zentrum berichtet.

#### 4.6. Wissenschaftlichen Publikationen

Die Übersicht der Publikationen der B-Zentren ist in Anlage 2 aufgeführt. Das Jahr 2019 wurde als Startjahr für die Dokumentation der Publikationen gesetzt.

### 5. Qualitätsverbessernde Maßnahmen

Da das TNAMSE-Projekt im Jahr 2020 auslief, wurde in dem Berichtsjahr eine Umstrukturierung des ZSE SH veranlasst.

Das Hauptanliegen des ZSE SH zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen und der Erfassung der entsprechenden Diagnosen ist die Kodierung mit Alpha-ID und dem Orpha-Code.

Außerdem entwickelte das ZSE SH intensiv Versorgungsangebote, u.a. vor dem Hintergrund des Datenschutzes, und SOPs zu zentrumbezogenen Prozessen. Ein Evaluationsprozess für QM-Maßnahmen und die Erreichung der Ziele befand sich im Aufbau.

Fortschreitende Maßnahmen zur Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung wurden im Rahmen der regelmäßigen Zentrumsbesprechungen, sowie im Rahmen des wissenschaftlichen Beirats realisiert. PDCA-Zyklus wurde durchgeführt.

Des Weiteren ist der Ausbau des internen, regionalen, nationalen und internationalen Netzwerkes und des multiprofessionellen Expertenteams als qualitätsverbessernde Maßnahme zu benennen.

#### 5.1. Kodierung von Seltenen Erkrankungen

Über eine ICD 10 GM Abfrage auf dort eindeutig kodierte seltene Erkrankungen werden die geforderten Mindestfallzahlen von 3.000 Fällen mit seltenen Erkrankungen in stationärer Behandlung jährlich am ZSE SH erfüllt.

Eine Kodierung mittels Alpha-ID-Codierung sowie Orphanet-Kennnummer-Codierung wird in Teilen in einzelnen B-Zentren durchgeführt, organisationsweit befindet sich eine solche automatische Kodierung im Aufbau. Das A-Zentrum hat im Rahmen der Teilnahme am TRANSLATE NAMSE Projekt eine ZSE-Datenbank für alle Projektteilnehmer entwickelt und zur Verfügung gestellt, welche eine Codierung mittels Alpha-ID und Orphanet-Kennnummer der in das Projekt eingeschlossenen Patienten ermöglichte. Diese Datenbank wird im Krankenversorgungsnetz des UKSH betrieben, ist jedoch nicht mit der ORBIS Patientendatenbank verknüpft. Laufzeit des Translate NAMSE-Projektes war 12/2017-2/2020. Die entwickelte Datenbank wird als Dokumentationsdatenbank weiterhin für das A-Zentrum genutzt. Die Umsetzung der Kodierung mit Alpha-ID und Orpha-Code ist für Ende 2022 vorgesehen.

#### 5.2. Erarbeitung von SOPs

Standard Operating Procedures (SOPs) zur Darstellung der Prozessabläufe des A-Zentrums befanden sich in 2020 im Aufbau. Ab August 2021 werden diese von der neu eingestellten Gesundheitsmanagerin weiter ausgebaut und werden im nächsten Jahresbericht näher dargestellt.

#### 5.3. Abfragen der GBA-Kriterien für B-Zentren

Das übergeordnete A-Zentrum des ZSE SH leitet neben der Überprüfung der Einhaltung eigener Qualitätskriterien des GBA eine jährliche Abfrage zur Qualitätskriterien der integrierten B-Zentren ein. Die gewonnenen Informationen fließen in den jährlichen Tätigkeitsbericht.

#### 5.4. Berichte

Die Arbeit des ZSE SH wurde zuletzt in einem Jubiläumsbericht 2018 und in einem Ergebnisbericht 2019 dargestellt.

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

## 6. Qualitätsziele für 2021/22

- Aufbau einer Forschungsdatenbank (gemeinsam mit dem Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen): MZCSE-Register  
**Zweck:** Prospektive Erfassung klinischer Daten von Patienten mit unklaren Erkrankungen in einheitlicher, pseudonymisierter Form.
- Ausbau der Nutzung von CPMS für ERN-RND Mitglieder in Zusammenarbeit mit dem Behandlungs- und Forschungszentrum für Seltene Erkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen.
- Kodierung der SE mittels Alpha-ID und Orpha-Code im KIS des UKSH.
- Etablierung eines zentrumbezogenen QM-Systems am ZSE SH.

## 7. Anlagen

- Anlage 1: Leitlinien und Konsensuspapiere
- Anlage 2: Klinische Studien zu seltenen Erkrankungen
- Anlage 3: Wissenschaftliche Publikationen 19/20

## Anlage 1: Leitlinien und Konsensuspapiere

### B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung

- Konsensuspapiere molekulares Tumorboard
- Onkopedia Leitlinie Mastzellerkrankungen (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@guideline/html/index.html>).
- Chemotherapie-Manual „Das Blaue Buch“ ISBN 978-3-662-51419-1.
- Kompendium Hämatologie und Internistische Onkologie „Das Rote Buch“ ISBN 978-3-609-51221-1.

### B-Zentrum für seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen

- G. Riemekasten: Mitarbeit an den EULAR/EUSTAR-Empfehlungen zur Therapie der systemischen Sklerose wie auch zur Klassifikation der systemischen Sklerose (Ann Rheum Dis. 2017 Aug;76(8):1327-1339; Z Rheumatol. 2016 May;75(4):416-28; Arthritis Rheum. 2013 Nov;65(11):2737-47); Beitrag zum EULAR-Textbook (Lehrbuch) der Europäischen Gesellschaft für Rheumatologie
- P. Lamprecht: S2-Leitlinie DGRh Riesenzellerarteriitis, S1-Leitlinie DGRh ANCA-assoziierte Vaskulitiden, Revidierte CHCC Nomenklatur und Definitionen der Vaskulitiden, Dermatologisches Addendum zur CHCC Nomenklatur, Internationale Empfehlungen zur Therapie der Cryoglob. Vaskulitis
- J. Humrich: Klinische Akut- und Notfallmedizin (Hrsg: Gries, Seekamp)

#### Beteiligung an rheumatologischer Grundlagenforschung:

- G. Riemekasten: speziell Systemische Sklerose mit Förderung durch BmBF, DFG
- P. Lamprecht: speziell Granulomatose mit Polyangiitis, mit Förderung durch BmBF, DFG
- J. Humrich: speziell Systemischer Lupus erythematodes (SLE), andere Kollagenosen, Immunregulation, Toleranzinduktion, translationale Medizin; mit Förderung durch DFG;

### B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut

- Schmidt E, Sticherling M, Sárdy M, Eming R, Goebeler M, Hertl M, Hofmann S, Hunzelmann N, Kern J, Kramer H, Nast A, Orzechowski H-D, Pfeiffer Ch, Schuster V, Sitaru C, Zidane M, Zillikens D, Worm M, S2k-Leitlinie zur Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids: 2019 Update J Dtsch Dermatol Ges 2020; 18:516-527
- Kasperkiewicz M, Schmidt E, Fairlay JA, Joly P, Payne AS, Yale MI, Zillikens D, Woodley DT. Expert recommendations for the management of autoimmune bullous diseases during the COVID-19 pandemic. J Eur Acad Dermatol

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

2020;34:302-303

- Murrell D, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz L, Sinha A, Payne A, Danesh-pazhooh M, Eming R, Jonkmann M, Mimouni D, Borradori L, Kim S, Yamagami J, Lehman J, Saleh A, Culton D, Czernik A, Zone J, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakas A, Bernard P, Korman N, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldmann R, Cardones A, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando A, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaro J, Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman K, Marinkovich M, Maverkis E, Werth V. : Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:575-585
- Joly P, Horwath B, Patsatsi B, Uzun S, Bech R, Beissert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, Dipankar D, Dmochovski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani F, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Loo Y, Marinovic B, Marzano A, Mascaro J, Mimouni D, Murrell D, Pincelli C, Prost Squarcioni C, Sardy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E.: Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:1900-1913

## Anlage 2: Klinische Studien zu seltenen Erkrankungen

### B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankung

Morbus Huntington:

- Enroll-HD: a Prospective Registry Study in a Global Huntington's Disease Cohort – a CHDI Foundation Project (<https://studies.enroll-hd.org>)
- ASO-Roche: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of intrathecal administered RO7234292 in Participants with manifest Huntington's Disease
- HD DBS: Deep Brain Stimulation (DBS) of the Globus pallidus (GP) in Huntington's disease (HD): A prospective, randomised, controlled, international, multi-centre study

Dystonie:

- StimTox: Vergleich der Wirksamkeit von Botulinumtoxin und Tiefer Hirnstimulation bei zervikaler Dystonie

Progressive supranukleäre Paralyse:

- PSP Study: randomized double-blind placebo-controlled parallel group study to evaluate the efficacy and safety of intravenously administered BIIB092 in participants with progressive supranuclear paralyse

### B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung

- Systemische Mastozytose: PIONEER: EudraCT 2018-000588-99; NCT03731260
- DLBCL: ImbruVerCHOP-Studie: EudraCT 2015-003429-32;
- Multiples Myelom: DSMM XVII: EudraCT 2017-001616-11; NCT03948035
- Myeloproliferative Erkrankungen: Ruxobeat NCT02577926; Momentum NCT04173494; DasaHIT EudraCT 2015-003502-16; Pominc: EudraCT 2012-002431-29;
- Sarkom: GISG-19/cfDNA Predictive value of liquid biopsy (cfDNA) in high-risk GIST patients (IIT: EudraCT pending)

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

#### B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems

- IMMUWIN Phase II: Durvalumab und Tremelimumab in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation / Sponsor: IKF, Initiierung 19.11.2020
- DIAL-01 Phase I/II: DNK-01 und Sorafenib / Sponsor: Universitätsmedizin in der Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Initiierung: 25.3.2020
- AURORA Phase II: Translational Study Lenvatinib - CAbozantinib bei HCC / Sponsor: IKF, Initiierung: 12.10.2020.
- PSC NUC-5, EudraCt No. 2016-003367-19, Phase III, 2018-fortlaufend.

#### B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen

- Campus Lübeck: Experimentelle und klinische Forschung zu familiären Zystennieren (ADPKD).
- Verschiedene Studien zur IgA-Nephropathie

#### B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut

Name GesamtstudienleiterIn	EudraCT	Sponsor	Förderer	Laufzeit (Jahr)
Dupuy	2017-002333-40 Efgartigimod bei PV/PF, Phase 2	Argenx BVBA	-	2017–2020
Schmidt	DRKS00013775 Immunadsorption bei BP	UKSH	Fresenius	2017–2020
Shabbir	2019-003520-20 Dupilumab bei BP	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	-	2019–2025
Johnston	2018-002261-19 BTK Inhibitor bei PV/PF	Principia Biopharma INC	-	2019–2023
Hertl	2019-001727-12 Dsg3 Immunisierung bei PV	Universitätsklinikum Marburg	Topas Therapeutics GmbH	2020–2022
Hannestad	NCT04499235 Anti-Eotaxin bei BP	Alkahest, Inc.	-	2020–2021

#### B-Zentrum für seltene Augenerkrankungen

- 2020-004072-17 – interventionelle Studie zur Behandlung tapetoretinaler Netzhautdystrophien

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

#### Anlage 3: Wissenschaftliche Publikationen 2020 (Auswahl)

B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankung

- Baumann H, Tunc S, Günther A, Münchau A, Lohmann K, Brüggemann N. Altered homodimer formation and increased iron accumulation in VAC14-related disease: Case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;80:41-46. [IF: 4.6]
- Gisatulin M, Dobricic V, Zühlke C, Hellenbroich Y, Tadic V, Münchau A, Isenhardt K, Bürk K, Bahlo M, Lockhart PJ, Lohmann K, Helmchen C, Brüggemann N. Clinical spectrum of the pentanucleotide repeat expansion in the RFC1 gene in ataxia syndromes. *Neurology* 2020 95(21):e2912-e2923. [IF: 8.7]
- Pauly MG, Münchau A, Brüggemann N. Severe scratching in spinocerebellar ataxia 17: Another case. *Tremor Other Hyperkin Mov* 2020;10:15.
- Pauly MG, Tunc S, Bäumer T, Gillessen-Kaesbach G, Münchau A. reply to: Double trouble from POLG1 and CLCN1 variants with intrafamilial phenotypic heterogeneity. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7:577-578. [IF: 1.0]
- Trinh J, Imhoff S, Dulovic-Mahlow M, Kandaswamy KK, Tadic V, Schäfer J, Dobricic V, Nolte A, Werber M, Rolfs A, Münchau A, Klein C, Lohmann K, Brüggemann N. Novel NAXE variants as a cause for neurometabolic disorder: implication for treatment. *J Neurol* 2020 ;267:770-782. [IF: 4.2]
- Reinhard, C., A. C. Bachoud-Levi, T. Baumer, E. Bertini, A. Brunelle, A. I. Buizer, A. Federico, T. Gasser, S. Groeschel, S. Hermanns, T. Klockgether, I. Krageloh-Mann, G. B. Landwehrmeyer, I. Leber, A. Macaya, C. Mariotti, W. G. Meissner, M. J. Molnar, J. Nonnekes, J. D. Ortigoza Escobar, B. Perez Duenas, L. Renna Linton, L. Schols, R. Schuele, M. A. J. Tijssen, R. Vandenbergh, A. Volkmer, N. I. Wolf and H. Graessner (2020). „The European Reference Network for Rare Neurological Diseases.“ *Front Neurol* 11: 616569.10.3389/fneur.2020.616569.
- Pauly, M. G., S. Tunc, T. Baumer, G. Gillessen-Kaesbach and A. Munchau (2020). „Reply to: Double Trouble from POLG1 and CLCN1 Variants with Intrafamilial Phenotypic Heterogeneity.“ *Mov Disord Clin Pract* 7(5): 577-578.10.1002/mdc3.12961.
- Pauly, M. G., S. Tunc, T. Baumer, G. Gillessen-Kaesbach and A. Munchau (2020). „„Twitching“ and Stiffness in POLG1 Mutation Carriers: Red Flag or Red Herring?“ *Mov Disord Clin Pract* 7(1): 91-93.10.1002/mdc3.12860.
- Norris, S. A., H. A. Jinnah, C. Klein, J. Jankovic, B. D. Berman, E. Roze, A. Mahajan, A. J. Espay, A. V. Murthy, V. S. C. Fung, M. S. LeDoux, F. C. F. Chang, M. Vidailhet, C. Testa, R. Barbano, I. A. Malaty, T. Baumer, S. Loens, L. J. Wright and J. S. Perlmutter (2020). „Clinical and Demographic Characteristics of Upper Limb Dystonia.“ *Mov Disord* 35(11): 2086-2090.10.1002/mds.28223.
- Loens, S., N. Bruggemann, A. Steffen and T. Baumer (2020). „Localization of Salivary Glands for Botulinum Toxin Treatment: Ultrasound Versus Landmark Guidance.“ *Mov Disord Clin Pract* 7(2): 194-198.10.1002/mdc3.12881.
- Berman, B. D., C. L. Groth, S. H. Sillau, S. Pirio Richardson, S. A. Norris, J. Junker, N. Bruggemann, P. Agarwal, R. L. Barbano, A. J. Espay, J. A. Vizcarra, C. Klein, T. Baumer, S. Loens, S. G. Reich, M. Vidailhet, C. Bonnet, E. Roze, H. A. Jinnah and J. S. Perlmutter (2020). „Risk of spread in adult-onset isolated focal dystonia: a prospective international cohort study.“ *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91(3): 314-320.10.1136/jnnp-2019-321794.
- Schiemenz C, Westenberger A, Tanzer K, Grütz K, Borsche M, Mahlke G, Schaake S, Rakovic A, Aherrarou Z, Erdmann J, Klein C, Alvarez-Fischer D. Osteoclast imbalance in primary familial brain calcification: Evidence for its role in brain calcification. *Brain* 2020;143:e1. IF 11,3
- Balck A, Borsche M, Grütz K, Brüggemann N, Westenberger A, Klein C, Alvarez-Fischer D. Don't do harm by diagnosis - An abnormal cranial CT: Still fa(h)r from a disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:116-118. IF 3,9
- Trinh J, Imhoff S, Dulovic-Mahlow M, Kandaswamy KK, Tadic V, Schäfer J, Dobricic V, Nolte A, Werber M, Rolfs A, Münchau A, Klein C, Lohmann K, Brüggemann N. Novel NAXE variants as a cause for neurometabolic disorder: Implications for treatment. *J Neuro* 2020;267:770-782. IF 4,0
- Bally JF, Breen DP, Schaake S, Trinh J, Rakovic A, Klein C, Lang AE. Mild dopa-responsive dystonia in heterozygous tyrosine hydroxylase mutation carrier: Evidence of symptomatic enzyme deficiency? *Parkinsonism Relat Disord* 2020;71:44-45. IF 3,9



## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

- Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: Challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol* 2020;16:97-107. IF 27,0
- Stengel F, Vulinovic F, Meier B, Grütz K, Klein C, Capetian P. Impaired differentiation of human induced neural stem cells by TOR1A overexpression. *Mol Biol Rep* 2020;47:3993-4001. IF 1,7
- Cascalho A, Foroozandeh J, Hennebel L, Swerts J, Klein C, Rous S, Gonzalez BD, Pisani A, Meringolo M, Gallego SF, Verstreken P, Seibler P, Goodchild RE. Excess lipin enzyme activity contributes to TOR1A recessive disease and DYT-TOR1A dystonia. *Brain* 2020;143:1746-65. IF 11,3
- Boussaad I, Obermaier CD, Hanss Z, Bobbili DR, Bolognin S, Glaab E, Wołyńska K, Weissschuh N, De Conti L, May C, Giesert F, Grossmann D, Lambert A, Kirchen S, Biryukov M, Burbulla LF, Massart F, Bohler J, Cruciani G, Schmid B, Kurz-Drexler A, Parkinson Disease Genetic Sequencing Consortium (PDGSC), May P, Duga S, Klein C, Schwamborn JC, Marcus K, Woitalla D, Vogt Weisenhorn DM, Wurst W, Baralle M, Krainc D, Gasser T, Wissinger B, Krüger R. A patient-based model of RNA mis-splicing uncovers treatment targets in Parkinson's disease. *Science Transl Med* 2020;12:eaau3960. IF 16,3
- Lim SY, Lim JL, Ahmad-Annuar A, Lohmann K, Tan AH, Lim KB, Tay YW, Shing YL, Muthusamy KA, Bauer P, Rolfs A, Klein C. Clinical phenotype of LRRK2 R1441C in two Chinese sisters. *Neurodegener Dis* 2020;20:39-45. IF 2,6
- San Luciano M, Tanner CM, Meng C, Marras C, Goldman SM, Lang AE, Tolosa E, Schüle B, Langston JW, Brice A, Corvol JC, Goldwurm S, Riboldazzi G, Klein C, Brockman S, Berg D, Brockmann K, Ferreira JJ, Tazir M, Mellick GD, Sue CM, Hasegawa K, Tan EK, Bressman S, Saunders-Pullman R, Michael J Fox Foundation LRRK2 Cohort Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory use and LRRK2 Parkinson's disease penetrance. *Mov Disord* 2020;35:1755-1764. IF 8,7
- Borsche M, König IR, Delcambre S, Petrucci S, Balck A, Brüggemann N, Zimprich A, Wasner K, Pereira SL, Avenali M, Deuschle C, Badanjak K, Ghelfi J, Gasser T, Kasten M, Rosenstiel P, Lohmann K, Brockmann K, Valente EM, Youle RJ, Grünewald A, Klein C. Mitochondrial damage-associated inflammation highlights biomarkers in PRKN/PINK1 parkinsonism. *Brain* 2020;143:3041-3051. IF 11,3
- Lüth T, König IR, Grünewald A, Kasten M, Klein C, Hentati F, Farrer M, Trinh J. Age at onset of LRRK2 p.Gly2019Ser is related to environmental and lifestyle factors. *Mov Disord* 2020;35:1854-1858. IF 8,7
- Tan AH, Lohmann K, Tay YW, Lim JL, Ahmad-Annuar A, Ramli N, Chin YT, Mawardi AS, Azmi K, Aziz ZA, Puvanarajah SD, Bauer P, Klein C, Rolfs A, Lim S-Y. PINK1 p.Leu347Pro mutations in Malays: Prevalence and illustrative cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;79:34-39. IF 3,9
- Alvarez-Fischer D, Vernik T, Vulinovic F, Herrmann A, Westenberger A, Klein C. Transgenerational transduction of MPTP-induced alterations in a Parkinson's disease mouse model. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;79:88-90. IF 3,9
- Busch H, Klein C. 'Moving genes': How dystonia genes functionally converge on the transcriptome. *Brain* 2020;143:2631-2634. IF 11,3
- Norris SA, Jinnah HA, Klein C, Jankovic J, Berman BD, Roze E, Mahajan A, Espay AJ, Murthy AV, Fung VSC, LeDoux MS, Chang FCF, Vidailhet M, Testa C, Barbano R, Malaty IA, Bäumer T, Loens S, Wright LJ, Perlmutter JS. Clinical and demographic characteristics of upper limb dystonia. *Mov Disord* 2020;35:2086-2090. IF 8,7
- Krause C, Schaake S, Grütz K, Sievert H, Reyes CJ, König IR, Laabs B-H, Jamora RD, Rosales RL, Diesta CCE, Pozojevic J, Gemoll T, Westenberger A, Kaiser FJ, Klein C, Kirchner H. DNA methylation as a potential molecular mechanism in X-linked dystonia-parkinsonism. *Mov Disord* 2020;35:2220-2229. IF 8,7
- Pauly MG, Ruiz López M, Westenberger A, Saranza G, Brüggemann N, Weissbach A, Rosales RL, Diesta CC, Jamora RDG, Reyes CJ, Madoev H, Petkovic S, Ozelius LJ, Klein C, Domingo A. Expanding data collection for MDSGene database: X-linked dystonia-parkinsonism as use case example. *Mov Disord* 2020;35:1933-1938. IF 8,7
- Dulovic-Mahlow M, König IR, Trinh J, Diaw SH, Urban PP, Knappe E, Kuhnke N, Ingwersen LC, Hinrichs F, Weber J, Kupnicka P, Balck A, Delcambre S, Vollbrandt T, Grünewald A, Klein C, Seibler P, Lohmann K. Discordant monozygotic Parkinson disease twins: Role of mitochondrial integrity. *Ann Neurol* 2020;89:185-164. IF 9,6

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

- Tran F, Klein C, Arlt A, Imm S, Knappe E, Simmons A, Rosenstiel P, Seibler P. Stem cells and organoid technology in precision medicine in inflammation: Are we there yet? *Front Immunol* 2020;11:573562. IF 5,07
- Tran F, Klein C, Arlt A, Imm S, Knappe E, Simmons A, Rosenstiel P, Seibler P. Stem cells and organoid technology in precision medicine in inflammation: Are we there yet? *Tran Front Immunol* 2020;11:573562. IF 6,4
- Westenberger A, Klein C. Essential phenotypes of NOTCH2NLC-related repeat expansion disorder. *Brain* 2020;143:5-8. IF 11,3
- Trinh J, Klein C. Needle in a haystack: The common can inform the rare in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2020;87:172-174. IF 9,6
- Saranza G, Grütz K, Klein C, Westenberger A, Lang AE. Primary brain calcification due to a homozygous MYORG mutation causing isolated paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Brain* 2020;143:e36. IF 11,3
- Busch H, Klein C. Putting genes in order: How dystonia genes functionally converge on the transcriptome. *Brain* 2020;143:2631-2634. IF 11,3

### B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen

- Avagliano L, Parenti I, Grazioli P, Di Fede E, Parodi C, Mariani M, Kaiser FJ, Selicorni A, Gervasini C, Massa V. Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* 2020 Jan;97(1):3-11.
- Eggermann T, Kraft F, Kloth K, Klopocki E, Hüning I, Hempel M, Kunstmann E. Heterogeneous phenotypes in families with duplications of the paternal allele within the imprinting center 1 (H19/IGF2:TSS-DMR) in 11p15.5. *Clin Genet.* 2020 Oct;98(4):418-419.
- Marbach F, Elgizouli M, Rech M, Beygo J, Erger F, Velmans C, Stumpel CTRM, Stegmann APA, Beck-Wödl S, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B, Schaaf CP, Kuechler A. The adult phenotype of Schaaf-Yang syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Oct 19;15(1):294.
- Williamson KA, Hall HN, Owen LJ, Livesey BJ, Hanson IM, Adams GGW, Bodek S, Calvas P, Castle B, Clarke M, Deng AT, Edery P, Fisher R, Gillessen-Kaesbach G, Heon E, Hurst J, Josifova D, Lorenz B, McKee S, Meire F, Moore AT, Parker M, Reiff CM, Self J, Tobias ES, Verheij JBG, Willems M, Williams D, van Heyningen V, Marsh JA, Fitzpatrick DR. Recurrent heterozygous PAX6 missense variants cause severe bilateral microphthalmia via predictable effects on DNA-protein interaction. *Genet Med.* 2020 Mar;22(3):598-609.
- Melo US, Schöpflin R, Acuna-Hidalgo R, Mensah MA, Fischer-Zirnsak B, Holtgrewe M, Klever MK, Türkmen S, Heinrich V, Pluym ID, Matoso E, Bernardo de Sousa S, Louro P, Hülsemann W, Cohen M, Dufke A, Latos-Bieleńska A, Vingron M, Kalscheuer V, Quintero-Rivera F, Spielmann M, Mundlos S. Hi-C Identifies Complex Genomic Rearrangements and TAD-Shuffling in Developmental Diseases. *Am J Hum Genet.* 2020 Jun 4;106(6):872-884. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.04.016. Epub 2020 May 28. PMID: 32470376 Free PMC article.
- Ruaud L, Flöttmann R, Spielmann M, Escande F, Van Maldergem L, Mundlos S, Piard J. Split hand/foot malformation associated with 20p12.1 deletion: A case report. *Eur J Med Genet.* 2020 Apr;63(4):103805. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103805. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31698100
- Sinibaldi L, Parisi V, Lanciotti S, Fontana P, Kuechler A, Baujat G, Torres B, Koetting J, Splendiani A, Postorivo D, Beygo J, Garaci FG, Malan V, Lüdecke HJ, Guida V, Krumbiegel M, Lonardo F, Novelli A, Albrecht B, Perria C, Scarano G, Spielmann M, Nardone AM, Battaglia A, Brancati F, Bernardini L. Delineation of MidXq28-duplication syndrome distal to MECP2 and proximal to RAB39B genes. *Clin Genet.* 2020;96(3):246-253. doi: 10.1111/cge.13565. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31090057
- Gisatulin M, Dobricic V, Zühlke C, Hellenbroich Y, Tadic V, Münchau A, Isenhardt K, Bürk K, Bahlo M, Lockhart PJ, Lohmann K, Helmchen C, Brüggemann N. Clinical spectrum of the pentanucleotide repeat expansion in the RFC1 gene in ataxia syndromes. *Neurology.* 2020 Nov 24;95(21):e2912-e2923.
- Krause C, Schaake S, Grütz K, Sievert H, Reyes CJ, König IR, Laabs BH, Jamora RD, Rosales RL, Diesta CCE, Pozojevic J, Gemoll T, Westenberger A, Kaiser FJ, Klein C, Kirchner H. DNA Methylation as a Potential Molecular Mechanism in X-linked Dystonia-Parkinsonism. *Mov Disord.* 2020 Dec;35(12):2220-2229.

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

- Zech M, Brunet T, Škorvánek M, Blaschek A, Vill K, Hanker B, Hüning I, Haň V, Došekova P, Gdovinová Z, Alhadad B, Berutti R, Strom TM, Růžička E, Kamsteeg EJ, van der Smagt JJ, Wagner M, Jech R, Winkelmann J. Recessive null-allele variants in MAG associated with spastic ataxia, nystagmus, neuropathy, and dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Aug; 77:70-75.
- Latorre-Pellicer A, Ascaso Á, Trujillano L, Gil-Salvador M, Arnedo M, Lucia-Campos C, Antoñanzas-Pérez R, Marcos-Alcalde I, Parenti I, Bueno-Lozano G, Musio A, Puisac B, Kaiser FJ, Ramos FJ, Gómez-Puertas P, Pié J. Evaluating Face2Gene as a Tool to Identify Cornelia de Lange Syndrome by Facial Phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 4;21(3):1042.
- Krey I, Krois-Neudenberger J, Hentschel J, Syrbe S, Polster T, Hanker B, Fiedler B, Kurlemann G, Lemke JR. Genotype-phenotype correlation on 45 individuals with West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 25:134-138.
- Schwickert A, Dame C, Akanbi S, Spielmann M, Schönborn I, Henrich W. Z Prenatal Diagnostics and Postnatal Complications in a Case of Extremely Rare Tetra-Amelia. *Geburtshilfe Neonatol.* 2020 Sep 29. doi: 10.1055/a-1250-8957. Online ahead of print. PMID: 32992402 German.
- Parenti I, Diab F, Gil SR, Mulugeta E, Casa V, Berutti R, Brouwer RWW, Dupé V, Eckhold J, Graf E, Puisac B, Ramos F, Schwarzmayr T, Gines MM, van Staveren T, van IJcken WFJ, Strom TM, Pié J, Watrin E, Kaiser FJ, Wendt KS. MAU2 and NIPBL Variants Impair the Heterodimerization of the Cohesin Loader Subunits and Cause Cornelia de Lange Syndrome. *Cell Rep.* 2020 May 19;31(7):107647
- Oelkrug R, Krause C, Herrmann B, Resch J, Gachkar S, El Gammal AT, Wolter S, Mann O, Oster H, Kirchner H, Mittag J. Maternal Brown Fat Thermogenesis Programs Glucose Tolerance in the Male Offspring. *Cell Rep.* 2020 Nov 3;33(5):108351. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108351
- Cao J, O'Day DR, Pliner HA, Kingsley PD, Deng M, Daza RM, Zager MA, Aldinger KA, Blecher-Gonen R, Zhang F, Spielmann M, Palis J, Doherty D, Steemers FJ, Glass IA, Trapnell C, Shendure J. A human cell atlas of fetal gene expression. *Science.* 2020 Nov 13;370(6518):eaba7721. doi: 10.1126/science.aba7721. PMID: 33184181 Free article.
- Pantel JT, Hajjir N, Danyel M, Elsner J, Abad-Perez AT, Hansen P, Mundlos S, Spielmann M, Horn D, Ott CE, Mensah MA. Efficiency of Computer-Aided Facial Phenotyping (DeepGestalt) in Individuals With and Without a Genetic Syndrome: Diagnostic Accuracy Study. *J Med Internet Res.* 2020 Oct 22;22(10):e19263. doi: 10.2196/19263. PMID: 33090109 Free PMC article.
- Holtgrewe M, Stolpe O, Nieminen M, Mundlos S, Knaus A, Kornak U, Seelow D, Segebrecht L, Spielmann M, Fischer-Zirnsak B, Boschann F, Scholl U, Ehmke N, Beule D. VarFish: comprehensive DNA variant analysis for diagnostics and research. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jul 2;48(W1):W162-W169. doi: 10.1093/nar/gkaa241. PMID: 32338743 Free PMC article.
- Gillissen-Kaesbach G und Hellenbroich Y (2020), Genetik in der Reproduktionsmedizin. In Diedrich, Ludwig und Griesinger: Reproduktionsmedizin (2. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage), Springer Verlag ISBN 978-3-662-57635-9

### B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung

- Rieken J, Bernard V, Witte HM, Peter W, Merz H, Olschewski V, Hertel L, Lehnert H, Biersack H, von Bubnoff N, Feller AC, Gebauer N. Exhaustion of tumour-infiltrating T-cell receptor repertoire diversity is an age-dependent indicator of immunological fitness independently predictive of clinical outcome in Burkitt lymphoma. *Br J Haematol.* 2020 Sep 18. doi: 10.1111/bjh.17083. Epub ahead of print. PMID: 32945554.
- Luley K, Gebauer J, Gebauer N, Tharun L, Buchmann I, Barkhausen J, von Bubnoff N, Lindner K, Keck T, Lehnert H, Schmid SM. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien – Heterogenität, Management und Perspektiven der Versorgung und Forschung [Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms-Heterogeneity, management and perspectives of treatment and research]. *Internist (Berl).* 2020 Aug;61(8):875-890. German. doi: 10.1007/s00108-020-00832-x. PMID: 32676723.
- Shoumariyeh K, Hussung S, Niemöller C, Bleul S, Veratti P, Follo M, Riba J, Philipp U, Palmer JM, Pfeifer D, Pantic M, Meggendorfer M, Hackanson B, Finke J, Haferlach T, Duyster J, Miething C, Becker H, von Bubnoff N. Blastic

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

transformation of BCR-ABL1 positive chronic myeloid leukaemia through acquisition of CFBF-MYH11 and mutant KIT. *Br J Haematol.* 2020 Jun 24. doi: 10.1111/bjh.16904. Online ahead of print.

- Witte HM, Hertel N, Merz H, Bernd HW, Bernard V, Stölting S, von Bubnoff N, Feller AC, Gebauer N. Clinicopathological characteristics and MYC status determine treatment outcome in plasmablastic lymphoma: a multi-center study of 76 consecutive patients. *Blood Cancer J.* 2020 May 29;10(5):63. doi: 10.1038/s41408-020-0327-0.
- Witte HM, Bonorden B, Riecke A, Biersack H, Steinestel K, Merz H, Feller AC, Bernard V, Fetscher S, von Bubnoff N, Gebauer N. The Glasgow Prognostic Score at Diagnosis Is a Predictor of Clinical Outcome in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancers (Basel).* 2020 Apr 9;12(4).

### B-Zentrum für seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen

- Pia Moinzadeh , Kathrin Kuhr, Elise Siegert, Ulf Mueller-Ladner, Gabriela Riemekasten, Claudia Günther, Ina Kötter, Jörg Henes, Norbert Blank, Gabriele Zeidler, Christiane Pfeiffer , Aaron Juche, Ilona Jandova, Jan Ehrchen, Marc Schmalzing, Laura Susok, Tim Schmeiser, Cord Sunderkoetter, Jörg H W Distler, Margitta Worm, Alexander Kreuter, Thomas Krieg, Nicolas Hunzelmann, Registry of the German Network for Systemic Scleroderma. Older age onset of systemic sclerosis - accelerated disease progression in all disease subsets. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 1;59(11):3380-3389. doi: 10.1093/rheumatology/keaa127. PMID: 32333004
- Tesch S, Abdirama D, Griebßbach AS, Brand HA, Goerlich N, Humrich JY, Bacher P, Hiepe F, Riemekasten G, Enghard P. Identification and characterization of antigen-specific CD4 + T cells targeting renally expressed antigens in human lupus nephritis with two independent methods. *Sci Rep.* 2020 Dec 4;10(1):21312. doi: 10.1038/s41598-020-78223-3. PMID: 33277543
- Camelia Frantz , Dorte Huscher, Jérôme Avouac, Eric Hachulla, Alexandra Balbir-Gurman, Gabriela Riemekasten, Elise Siegert, Maria-Grazia Lazzaroni, Patricia E Carreira, Serena Vettori, Elisabetta Zanatta, Susanne Ullman, Laszlo Czirjak, Otylia Kowal-Bielecka, Oliver Distler, Marco Matucci-Cerinic , Yannick Allanore, EUSTAR co-authors . Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: Results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. *Autoimmun Rev.* 2020 Feb;19(2):102452. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102452. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31838157
- Abdirama D, Tesch S, Griebßbach AS, von Spee-Mayer C, Humrich JY, Stervbo U, Babel N, Meisel C, Alexander T, Biesen R, Bacher P, Scheffold A, Eckardt KU, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Riemekasten G, Enghard P. Nuclear antigen-reactive CD4 + T cells expand in active systemic lupus erythematosus, produce effector cytokines, and invade the kidneys.
- Humrich JY, Bernardes JP, Ludwig RJ, Klitzmann D, Scheffold A. Phenotyping of Adaptive Immune Responses in Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:604464. IF: 7.561
- Marquetand C, Lamprecht P, Dressler FF, Perner S, Holl-Ulrich K, Stierle U, Aboud A, Reil JC. GPA-Induced Granulomatous Endocarditis Mimicking a Thrombotic Mitral Valve Stenosis. *JACC Case Rep.* 2020 Oct 14;2(14):2151-2155. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.07.053. eCollection 2020 Nov 18. PMID: 34317127

### B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems

- Ma J., Klemm J., Ramírez MG., Frappart L., Castven D., Becker D., Zoch A., Parent R., Bartosch B., Minnich K., Giovannini M., Danckwardt S., Hartmann N., Morrison H., Herrlich P., Marquardt JU. \*, Hartmann M\*. CD44 CD44 (Cluster of differentiation 44) promotes osteosarcoma progression in mice lacking the tumor suppressor Merlin. *Int J Cancer* 2020 Jun 11. doi: 10.1002/ijc.33144. (\*shared corresponding senior authors)

### B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen

- Arnold S, Deja M, Nitschke M, Bohnet S, Wallis S, Humrich JY, Riemekasten G, Steinhoff J, Lamprecht P. Extracorporeal membrane oxygenation in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2021 Jan;20(1):102702. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102702. Epub 2020 Nov 11.

## Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2020

### Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

#### B-Zentrum für seltene Augenerkrankungen

- Self-examination low-cost full-field OCT (SELFF-OCT) for patients with various macular diseases. Von der Burchard C, Moltmann M, Tode J, Ehlken C, Sudkamp H, Theisen-Kunde D, König I, Hüttmann G, Roider J. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Jun;259(6):1503-1511. doi: 10.1007/s00417-020-05035-6. PMID: 33346888
- Effect of long-term inflammation on viability and function of RPE cells. Klettner A, Brinkmann A, Winkelmann K, Käckenmeister T, Hildebrandt J, Roider J. Exp Eye Res. 2020 Nov;200:108214. doi: 10.1016/j.exer.2020.108214. PMID: 32898511
- Interaction of inflammatorily activated retinal pigment epithelium with retinal microglia and neuronal cells. Dietrich L, Lucius R, Roider J, Klettner A. Exp Eye Res. 2020 Oct;199:108167. doi: 10.1016/j.exer.2020.108167. PMID: 32735798
- Restriction of eye motility in patients with RETINA IMPLANT Alpha AMS. Faber H, Besch D, Bartz-Schmidt KU, Eisenstein H, Roider J, Sachs H, Gekeler F, Zrenner E, Stingl K. Acta Ophthalmol. 2020 Dec;98(8):e998-e1003. doi: 10.1111/aos.14435. PMID: 32304165

#### B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters und Stoffwechselekrankungen

- Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction after Whole Brain Radiotherapy - A Cohort Study. Gebauer J, Mehta P, Fahlbusch FB, Schmid SM, Rades D, Janssen S. Anticancer Res. 2020 Oct;40(10):5787-5792. doi: 10.21873/anticancer.14595.
- [Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms-Heterogeneity, management and perspectives of treatment and research]. Luley K, Gebauer J, Gebauer N, Tharun L, Buchmann I, Barkhausen J, von Bubnoff N, Lindner K, Keck T, Lehnert H, Schmid SM. Internist (Berl). 2020 Aug;61(8):875-890. doi: 10.1007/s00108-020-00832-x.
- Sparing the hippocampus and the hypothalamic- pituitary region during whole brain radiotherapy: a volumetric modulated arc therapy planning study. Mehta P, Janssen S, Fahlbusch FB, Schmid SM, Gebauer J, Cremers F, Ziemann C, Tartz M, Rades D.
- BMC Cancer. 2020 Jun 30;20(1):610. doi: 10.1186/s12885-020-07091-x.
- Medical Therapy of Acromegaly in Germany 2019 - Data from the German Acromegaly Registry. Quinkler M, Petroff D, Knappe UJ, Schopohl J, Tönjes A, Schmid SM. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021 Mar;129(3):216-223. doi: 10.1055/a-1191-2437.
- A Comprehensive Molecular Characterization of the Pancreatic Neuroendocrine Tumor Cell Lines BON-1 and QGP-1. Luley KB, Biedermann SB, Künstner A, Busch H, Franzenburg S, Schrader J, Grabowski P, Wellner UF, Keck T, Brabant G, Schmid SM, Lehnert H, Ungefroren H. Cancers (Basel). 2020 Mar 14;12(3):691. doi: 10.3390/cancers12030691.