

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021
Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck



Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Inhalt

Einleitung	4
1. Struktur	5
Das Team der Sektion Zentrum für Seltene Erkrankungen.....	5
Das Team des A-Zentrums 2021	5
2. Internetpräsenz	6
3. Koordinierende Aufgaben (A-Zentrum).....	6
4. Schnittstellenversorgung.....	7
5. Interdisziplinäre Fallkonferenzen	7
6. Fallzahlen Stationär.....	7
7. B-Zentren	8
8. Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin.....	8
9. Implementierung eines Transitionskonzepts	9
10. Humangenetische Expertise	9
10.1. Humangenetische Analysen	9
10.2. Exomdiagnostik im Rahmen der Selektivverträge.....	9
11. Forschungstätigkeit, Register und Vernetzung.....	10
11.1. Deutsche Versorger Netzwerke	10
11.2. Arbeitsgemeinschaft Zentren für Seltene Erkrankungen (AG-ZSE)	10
11.3. Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE).....	10
11.4. Deutsches Dystonie Register	10
11.5. MZCSE-Register	10
11.7. Netzwerkübersicht	11
12. Integration Forschungs- und Lehrtätigkeit	13
12.1. Wahlfach Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen	13
12.2. Studierendenklinik und Studierendenwochenende:	13
12.3. Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen	13
12.4. Durchführung von Informationsveranstaltungen für Betroffene und Patientenorganisationen.....	13
12.5. Publikationen und Leitlinien	13
12.6. Beteiligung an Klinischen Studien – Auswahl.....	13
13. Qualitätsverbessernde Maßnahmen	14
13.1. Fest implementierte Elemente auf der Sektionsebene:	14
13.2. Kodierung von Seltenen Erkrankungen.....	14
14. Qualitätsziele für 2022	14

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Anlage 1: Wissenschaftliche Publikationen – Auswahl	15
1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen.....	15
2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen.....	17
3. B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters.....	18
- Pädiatrie:	18
- Erwachsene:.....	18
4. B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen und	
5. B-Zentrum für seltene Fieber- und Entzündungskrankheiten.....	19
6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems.....	19
7. B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen	20
8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut	21
9. B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung.....	22
10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen.....	22
Anlage 2 – Leitlinien und Konsensuspapiere.....	23
1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen.....	23
2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen.....	23
3. B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters.....	23
4. B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen und	
5. B-Zentrum für seltene Fieber- und Entzündungskrankheiten.....	23
6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems.....	24
7. B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen	24
8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut	24
9. B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung.....	24
10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen.....	24
Anlage 3 – Beteiligung an Klinischen Studien – Auswahl	25
1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen.....	25
2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen.....	25
4. B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen und	
5. B-Zentrum für seltene Fieber- und Entzündungskrankheiten.....	25
6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems.....	25
8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut	26
9. B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung.....	26
10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen.....	26

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Einleitung

Im Jahr 2021 fand eine Umstrukturierung des ZSE Lübeck mit assoziierten B-Zentren in Kiel in zwei eigenständige Zentren je Standort statt: ZSE Lübeck und ZSE Kiel. Das ZSE Kiel wurde 2021 gegründet. Die ebenfalls neu gegründete Sektion Zentrum für Seltene Erkrankungen hat die Funktion standortübergreifende Aktivitäten zu koordinieren. Das ZSE Lübeck ist nach wie vor ein wichtiges Referenzzentrum für Patienten mit seltenen oder bislang unerkannten Diagnosen. In enger Zusammenarbeit mit den integrierten B-Zentren fördert und koordiniert es die klinische Forschung, sowie Grundlagenforschung im Bereich seltener Erkrankungen.

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 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

1. Struktur

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

Die Sektion Zentrum für Seltene Erkrankungen koordiniert eine Reihe von besonderen Aufgaben gem. den GBA-Kriterien.

Das Team der Sektion Zentrum für Seltene Erkrankungen

2021 erfolgte die Neueinstellung einer Gesundheitsmanagerin auf der Sektionsebene.

Funktionen in der Sektion ZSE	Name
Sektionsleiter	Prof. Alexander Münchau
Stellv. Leitung	Prof. Tobias Bäumer
Gesundheitsmanagement (seit 8/2021)	Alisa Jemelka
Registerkoordination	Prof. Dr. Tobias Bäumer
Prüfärzt:innen gemäß Qualifikation AMG	Prof. Münchau, Prof. Dr. Bäumer
IT-Beauftragte:r	Dipl. Ing. Christian Himstedt

Das Team des A-Zentrums 2021

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. Das A-Zentrum erfüllt die geforderten personellen Anforderungen.

Funktionen im A-Zentrum	Name
Sektionsleitung	Prof. Dr. Alexander Münchau
Wissenschaftlicher Sprecher	Prof. Dr. Alexander Münchau
Stellv. Leitung	Prof. Dr. Tobias Bäumer
Ärztliche Lotsin & Koordinatorin	Dr. Annekatriin Ripke
Administrative Lotsin	Kirstin Krüger
Prüfärzt:innen gemäß Qualifikation AMG	Prof. Münchau, Prof. Dr. Bäumer

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

Das A-Zentrum übernimmt in Zusammenarbeit mit der Sektion ZSE die Organisation und den fortlaufenden Aufbau der Zentrumsstruktur. Dies behaltet 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 2021

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)

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates 2021

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)

2. Internetpräsenz

Das ZSE Lübeck verfügt über eine Webseite mit detaillierten Informationen über die Struktur und Arbeit des Zentrums: www.uksh.de/zse-luebeck.

Das A-Zentrum des ZSE Lübeck nimmt an den Maßnahmen der Kartierung der Versorgungslandschaft (www.se-atlas.de) teil und ist dort mit seinem A- und seinen B-Zentren gelistet.

3. Koordinierende Aufgaben (A-Zentrum)

Das krankheitsübergreifende A-Zentrum koordiniert zehn 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

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

4. 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, Frau Krüger: Tel: 0451 500-43452.

5. 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.

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 175 Fallkonferenzen durchgeführt, davon 54 Konferenzen mit Beteiligung der Humangenetik. Dabei bestand das Kernteam 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 Lübeck, sowie einzelne B-Zentren bieten außerdem Ärztinnen und Ärzten anderer Kliniken die Möglichkeit an, stationäre und ambulante Patientenfälle in den interdisziplinären Fallkonferenzen des ZSE 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 übergeordnet auf der Sektionsebene die Gesundheitsmanagerin Fallkonferenzen über das CPMS System (Clinical Patient Management System).

6. Fallzahlen Stationär

Am Standort des ZSE Lübeck wurden 2021 weit über 3.000 Fälle mit der Hauptdiagnose einer seltenen Erkrankung stationär behandelt. Die Kodierung erfolgte mittels ICD 10-GM.

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

7. B-Zentren

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

Nachfolgend sind die B-Zentren mit ihrer Leitung, Stellvertretung sowie den benannten Ärzt:innen mit Prüfarztqualifikation aufgeführt:

Fachzentrum (Typ B Zentrum)	Leitung
1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen Seltene Bewegungsstörungen, neurodegenerative Erkrankungen, neurogenetische Erkrankungen, Neuropsychiatrie, seltene neuroimmunolog. Erkrankungen	Prof. Alexander Münchau
2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen	Dr. Irina Hüning
3. B-Zentrum für seltene Endokrinopathien und Stoffwechselerkrankungen des Kindes- und des Erwachsenenalters	Prof. Dr. Olaf Hiort (Päd) Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer (Erw)
4. B-Zentrum für seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen	Prof. Dr. Gabriela Riemekasten
5. B-Zentrum für Fieber- und Entzündungskrankheiten (angegliedert an das 4. B-Zentrum)	
6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-bilio-pankreatischen Systems	Prof. Dr. Jens Marquardt
7. B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen	PD Dr. Martin Nitschke
8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt
9. B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung SP: seltene genetisch determinierte Erkrankungen	Prof. Dr. Thorsten Langer (Päd) Prof. Dr. Nikolas von Bubnoff (Erw)
10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen	Prof. Dr. Daniel Drömann

Die B-Zentren halten ein für die jeweilige seltene Erkrankung erforderliches Team gemäß Leitlinien oder Konsensuspapieren, soweit vorhanden, vor. Die jeweiligen Leiter:innen/Sprecher:innen sind mindestens 20 Wochenstunden für das jeweilige Zentrum verfügbar. Die Fachzentren verfügen über eine Anlaufstelle zur Organisation des Erstkontaktes mit regelten 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 Registern 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.

8. Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin

Das UKSH erfüllt die Anforderungen für das Vorhandensein einer Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin. Die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKSH, Campus Lübeck 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.

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

9. Implementierung eines Transitionskonzepts

Die Implementierung eines Transitionskonzepts wird durch interdisziplinäre Sprechstunden von Kinder- und Erwachsenenmediziner:innen im Bereich der Neurologie und der Endokrinologie gewährleistet. In 2020 ist das Projekt DSDcare gestartet, das eine standardisierte Zentren-zentrierte 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 Patient:innen mit DSD. Hinzu 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.

10. Humangenetische Expertise

Ein Team für humangenetische Expertise unter Leitung eines Facharztes für Humangenetik ist werktätig (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:e Mitarbeiter:in der Humangenetik nimmt an den wöchentlichen interdisziplinären Fallkonferenzen sowie an interdisziplinären Sprechstunden für Patient:innen 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.

10.1. Humangenetische Analysen

Im ZSE wurden im Rahmen des TRANSLATE NAMSE Projektes im Zeitraum 1.1.–31.12.2020 bei insgesamt 104 Patient:innen eine innovative Diagnostik (Exomsequenzierung) nach interdisziplinärer Beratung in Fallkonferenzen eingeleitet.

Die Ergebnisse der Diagnoserate sind im Ergebnisbericht des Projektes TRANSLATE NAMSE im Jahr 2021 veröffentlicht worden: TRANSLATE-NAMSE – Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen durch Umsetzung von im nationalen Aktionsplan (NAMSE) konsentierten Maßnahmen - G-BA Innovationsfonds

10.2. Exomdiagnostik im Rahmen der Selektivverträge

Die enge Verzahnung vom ZSE Lübeck und dem Institut für Humangenetik ermöglichte ein Verfahren zum Beitritt in die Selektivverträge zur Besonderen Versorgung nach § 140a SGB V der AOK und des vdek. Die Selektivverträge dienen zur interdisziplinären multizentrischen Umsetzung von Maßnahmen des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen auf Grundlage der Erkenntnisse des nationalen Innovationsfondsprojektes TRANSLATE-NAMSE. Ziel des Vertrages ist es, bei Versicherten mit Verdacht auf eine seltene angeborene, genetische Erkrankung, durch einen interdisziplinären Ansatz und Exomsequenzierung eine sichere Diagnose zu stellen. Der größte Anteil seltener Erkrankungen ist monogen bedingt (> 80 %). In diesen Fällen kann die Diagnose im günstigsten Fall durch eine gezielte genetische Untersuchung gestellt werden.

Eine Diagnosestellung ist ausschlaggebend für Entscheidungen über therapeutische Maßnahmen oder die Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen – somit für die gesamte medizinische Versorgung der Patient:innen mit einem oftmals sehr langen Leidensweg.

Die Maßnahmen zur Zielerreichung umfassen:

1. Aufklärung, Beratung und Versicherteninformation über die geplante besondere Versorgung.
2. Interdisziplinäre, multizentrische Fallkonferenzen zur Beurteilung der Fälle und zur Indikationsstellung zur Exomdiagnostik.
4. Initiierung einer Exomdiagnostik.
5. Auswertung und Befundung der Sequenzvarianten unter Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021 Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

6. Klinische Bewertung der Analyseergebnisse und Bewertung unklarer Varianten in interdisziplinären Fallkonferenzen.

7. Erfassung der Genotyp- und Phänotypdaten in einer Datenbank am jeweiligen Zentrum mit der Möglichkeit der gemeinsamen Auswertung pseudonymisierter Daten durch die teilnehmenden Zentren.

Die Etablierung des Flowcharts und der SOP obliegt dem Koordinationszentrum auf der Sektionsebene und wird sowohl im ZSE Lübeck als auch im ZSE Kiel entsprechend angewendet.

11. Forschungstätigkeit, Register und Vernetzung

Das ZSE Lübeck übernimmt besondere Aufgaben für ein wissenschaftlich-fachliches Netzwerk mit Fachzentren anderer Krankenhäuser.

Weitere Beteiligung an Registern ist im Folgenden aufgeführt.

11.1. Deutsche Versorger Netzwerke

Das ZSE Lübeck übernimmt wissenschaftliche Leitung und Organisation, einschließlich der Pflege der Website der Deutschen Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen (DASNE) (Weiter Infos unter: www.dasne.de) und die Koordination des Deutschen Referenznetzwerks für Seltene Neurologische Erkrankungen (zusammen mit dem Behandlungs- und Forschungszentrum für Seltene Erkrankungen Tübingen) gegeben.

11.2. 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.

11.3. 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 Seltenen Erkrankungen und ihren spezifischen Problemen. Prof. Dr. Alexander Münchau engagiert sich seit Jahren als wissenschaftliches Beiratsmitglied.

11.4. Deutsches Dystonie Register

Das deutsche Dystonie-Register ist Teil des deutschen Netzwerks zur translationalen Erforschung und Behandlung dystoner Erkrankungen. Der Forschungs-Verbund DYSTRAC (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 Lübeck erfolgt die Leitung des Deutschen Dystonie-Registers.

11.5. MZCSE-Register

Gemeinsam mit dem Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen des UKE ist über das A-Zentrum des ZSE Lübeck der Aufbau einer Forschungsdatenbank in Planung, in der klinische Daten von Patient:innen 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 einverstandenen Patient:innen 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 Patient:innen, die aufgrund des Verdachts einer seltenen Erkrankung in der interdisziplinären Sprechstunde des ZSE vorstellig werden. Das Projekt befindet sich im Aufbau.

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

11.6. Internationale Vernetzung

11.6.1. 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

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).

11.7. Netzwerkübersicht

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
1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen	Dystonien, Ataxien und Spastische Spinalparalysen	ERN-RND; Treat-HSP, ARCA registry, Enroll-HD	Dystract – Deutsches Dystonie Register, Deutsche Akademie für seltene neurologische Erkrankungen (DASNE), MitoNET	Deutsche Dystonie Gesellschaft Deutsche Heredo-Ataxie Gesellschaft HSP-Selbsthilfegruppe
2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen [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., Rett-Syndrom Deutschland e.V.
3. B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters	Varianten der Geschlechtsentwicklung Störungen des Calcium-, Phosphat und Knochenstoffwechsels- Stoffwechsel Seltene Endokrine Tumoren, seltene Schilddrüsenerkrankungen, Langzeitmorbidität und Mortalität neuroendokriner Neoplasien	ENDO-ERN I-DSD, I-CAH, I-TS	DSDReg Das Deutsche Register Neuroendokrine Tumore (NET-Register). Deutsches Akromegalie-Register (AG Hypophyse und Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE). und -diabetologie (www.dgked.de)	Intergeschlechtliche Menschen e.V. (u.a. im Rahmen der Projekte DSDCare und Empower-DSD) Intersexuelle Menschen e.V. AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V.
4. B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen	Systemische Sklerose, Vasculitiden	EUSTAR (European Sclerodermia Trial and Research), EUVAS (Europäisches Vasculitis 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 Vasculitis

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

5. B-Zentrum für seltene Fieber- und Entzündungskrankheiten				
6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-bilio-pankreatischen Systems	Primär biliäre Cholangitis LAL-D (lysosomal acid lipase deficiency) Cholangiocarzinom (CCA) Zystische Pankreasläsionen	ENS-CCA (European Network for the Study of Cholangiocarcinoma) European Reference Networks for Hepatological Diseases, CPMS EASL AASLD ILCA	PBC Register LAL-D Register Pankreaszystenregisters des Deutschen Pankreas Clubs	Deutsche Leberhilfe
7. B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen	Thrombotisch thrombozytopenische Purpura Atypisches hämolytisches Syndrom	ADPKD (Register für Autosomal dominante Cystennieren Erkrankungen) aHUS Register (Register für atypisches hämolytisches Syndrom)	GARROD-Register	
8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut	Bullöse Autoimmun-dermatosen	ERN-Skin	Schleswig-Holstein Register für bullöse Autoimmun-dermatosen	Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V.
9. B-Zentrum für seltene hämatologisch- onkologische Erkrankung SP: seltene genetisch determinierte Erkrankungen	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 Register der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG)	Selbsthilfe Mastozytose Netzwerk e.V. - https://mastozytose-info.de/ Deutsche Sarkomhilfe PHOENIX Gruppe – Selbsthilfe Netzwerk für Patienten vor oder nach Stammzelltransplantation Patvocates Network
10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen	Alpha1-Antitrypsin-Mangel Idiopathische Lungenfibrose	Europäisches Register für idiopathische pulmonale Fibrose	A-1-Antitrypsin Register	

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

12. Integration Forschungs- und Lehrtätigkeit

12.1. Wahlfach Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen

Das ZSE Lübeck nimmt aktiv an der Lehre von Studierenden der Universität zu Lübeck teil. Neben der Ausbildung junger Mediziner:innen steht mit dem Wahlfach für „Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen“ ein studien-gangsübergreifendes 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.

12.2. 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 2021 musste aufgrund von Corona-Pandemie ausfallen. Geplant ist eine Fortführung des Angebots ab 2024.

12.3. 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 neuro-radiologischer Beurteilung ist von der Ärztekammer Schleswig-Holsteins als anerkannte Weiterbildungsveranstaltung eingetragen und anerkannt (2021, n=10).

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.

12.4. Durchführung von Informationsveranstaltungen für Betroffene und Patientenorganisationen

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

Aufgrund des Pandemie-Geschehens sind weitere Veranstaltung im Berichtjahr 2021 entfallen.

12.5. Publikationen und Leitlinien

s. Anlage 1 und 2

12.6. Beteiligung an Klinischen Studien – Auswahl

s. Anlage 3

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

13. Qualitätsverbessernde Maßnahmen

13.1. Fest implementierte Elemente auf der Sektionsebene:

- Überwachung der Erfüllung der Qualitätskriterien nach GBA
- Jährliche Abfrage der GBA-Kriterien der A- und der B-Zentren
- Erstellung der SOP
- Netzwerkpflege
- Maßnahmen der Kartierung der Versorgungslandschaft durch Registrierung im Versorgungsatlas für Seltene Erkrankungen (www.se-atlas.de)
- Durchführung der jährlichen Mitgliederversammlung/Sektionstreffen
- Durchführung des PDCA-Zyklus
- Durchführung eines Qualitätszirkels (29.3.2021)
- Erstellung eines jährlichen Ergebnis- und Tätigkeitsberichtes
- Ausbau der Aufführung und Anmeldung der speziellen Sprechstunden
- Webseiten- und Dokumentenaktualisierung
- Überwachung des Projektes zur Kodierung von Seltenen Erkrankungen

13.2. 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 Lübeck 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.

14. Qualitätsziele für 2022

- Ausbau der Zentrumsstruktur
- Sicherung und Einhaltung der Qualitätskriterien nach GBA
- Sicherung und Einhaltung der Abläufe im Rahmen der Selektivverträge
- Ausbau der Register, des nationalen und internationalen Austauschs
- Planung der Fortbildungsangebote in Zusammenarbeit mit der Sektionsebene
- 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
- Vorbereitung auf die Zertifizierung als NAMSE - Typ A Zentrum bei ClarCert

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Anlage 1: Wissenschaftliche Publikationen – Auswahl

1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen

- (1) Fietzek, Nene, Schramm, Appel-Cresswell, Košutzká, Walter, Wissel, Berweck, Chouinard, and Bäumer (2021) The Role of Ultrasound for the Personalized Botulinum Toxin Treatment of Cervical Dystonia. *Toxins*. 13(5):365.
- (2) Löns, Verrel, Herrmann, Kienzle, Tzvi, Weissbach, Junker, Münchau, and Bäumer (2021) Motor learning deficits in cervical dystonia point to defective basal ganglia circuitry. *Scientific Reports*. 11(1):7332.
- (3) Schüle, Timmann, Erasmus, Reichbauer, Wayand, Solve-RD-DITF-RND, van de Warrenburg, Schöls, Wilke, Bevo, Zuchner, Beltran, Laurie, Matalonga, Graessner, Synofzik, and Solve-RD Consortium [Münchau] (2021) Solving unsolved rare neurological diseases-a Solve-RD viewpoint. *European journal of human genetics*. 29(9):1332-1336.
- (4) Zurek, Ellwanger, Vissers, Schüle, Synofzik, Töpf, de Voer, Laurie, Matalonga, Gilissen, Ossowski, t Hoen, Vitobello, Schulze-Hentrich, Riess, Brunner, Brookes, Rath, Bonne, Gumus, et al. ... Solve-RD Consortium [Münchau] (2021) Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases. *European journal of human genetics*. 29(9):1325-1331.
- (5) Choukair, Hauck, Bettendorf, Krude, Klein, Bäumer, Berner, Lee-Kirsch, Grasemann, Burgard, and Hoffmann (2021) An Integrated clinical pathway for diagnosis, treatment and care of rare diseases: model, operating procedures, and results of the project TRANSLATE-NAMSE funded by the German Federal Joint Committee. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 16(1):474.
- (6) Kegele, Krüger, Koko, Lange, Marco Hernandez, Martinez, Münchau, Lerche, and Lauxmann (2021) Genetics of Paroxysmal Dyskinesia: Novel Variants Corroborate the Role of KCNA1 in Paroxysmal Dyskinesia and Highlight the Diverse Phenotypic Spectrum of KCNA1- and SLC2A1-Related Disorders. *Frontiers in Neurology*. 12:701351.
- (7) Pott, Brüggemann, Reese, Zeuner, Gandor, Gruber, Dystract Study Group [Bäumer], Klein, Volkmann, and Lohmann (2021) Truncating VPS16 Mutations Are Rare in Early Onset Dystonia. *Annals of Neurology*. 89(3):625-626.
- (8) Gatto, Walker, Gonzalez, Cesarini, Cossu, Stephen, Balint, Rodríguez-Violante, Jankovic, Morgante, Jinnah, and Rare Movement Disorders Study Group of the International Parkinson Disease, Movement Disorders Society [Münchau] (2021) Worldwide barriers to genetic testing for movement disorders. *European Journal of Neurology*. 28(6):1901-1909.
- (9) Sun, Li, Hui, Huang, Barbano, Rodriguez, Malaty, Reich, Bambarger, Holmes, Jankovic, Patel, Roze, Vidailhet, Berman, LeDoux, Espay, Agarwal, Pirio-Richardson, Frank, ... Bäumer, Löns, ... et al. (2021) A Multi-center Genome-wide Association Study of Cervical Dystonia. *Movement Disorders*. 36(12):2795-2801.
- (10) Shaikh, Beylergil, Scorr, Kilic-Berkmen, Freeman, Klein, Junker, Löns, Brüggemann, Münchau, Bäumer, Vidailhet, Roze, Bonnet, Jankovic, Jimenez-Shahed, Patel, Marsh, Comella, Barbano, et al. (2021) Dystonia and Tremor: A Cross-Sectional Study of the Dystonia Coalition Cohort. *Neurology*. 96(4):e563-e574.
- (11) Richard EM, Bakhtiari S, Marsh APL, Kaiyrzhanov R, Wagner M, Shetty S, Pagnozzi A, Nordlie SM, Guida BS, Cornejo P, Magee H, Liu J, Norton BY, Webster RI, Worgan L, Hakonarson H, Li J, Guo Y, Jain M, Blesson A, Rodan LH, Abbott MA, Comi A, Cohen JS, Alhaddad B, Meitingner T, Lenz D, Ziegler A, Kotzaeridou U, Brunet T, Chassevent A, Smith-Hicks C, Ekstein J, Weiden T, Hahn A, Zharkinbekova N, Turnpenny P, Tucci A, Yelton M, Horvath R, Gungor S, Hiz S, Oktay Y, Lochmuller H, Zollino M, Morleo M, Marangi G, Nigro V, Torella A, Pinelli M, Amenta S, Husain RA, Grossmann B, Rapp M, Steen C, Marquardt I, Grimm M, Grasshoff U, Korenke GC, Owczarek-Lipska M, Neidhardt J, Radio FC, Mancini C, Claps Sepulveda DJ, McWalter K, Begtrup A, Crunk A, Guillen Sacoto MJ, Person R, Schnur RE, Mancardi MM, Kreuder F, Striano P, Zara F, Chung WK, Marks WA, van Eyk CL, Webber DL, Corbett MA, Harper K, Berry JG, MacLennan AH, Gecz J, Tartaglia M, Salpietro V, Christodoulou J, Kaslin J, Padilla-Lopez S, Bilguvar K, Münchau A, Ahmed ZM, Hufnagel RB, Fahey MC, Maroofian R, Houlden H, Sticht H, Mane SM, Rad A, Vona B, Jin SC, Haack TB, Makowski C, Hirsch Y, Riazuddin S, Kruer MC. Bi-allelic variants in SPATA5L1 lead to intellectual disability, spastic-dystonic cerebral palsy, epilepsy, and hearing loss. *Am J Hum Genet* 2021;108:2006-2016.
- (12) Matalonga L, Hernández-Ferrer C, Piscia D; Solve-RD SNV-indel working group, Schüle R, Synofzik M, Töpf A,

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

- Vissers LELM, de Voer R; Solve-RD DITF-GENTURIS; Solve-RD DITF-ITHACA; Solve-RD DITF-euroNMD; Solve-RD DITF-RND, Tonda R, Laurie S, Fernandez-Callejo M, Picó D, Garcia-Linares C, Papakonstantinou A, Corvó A, Joshi R, Diez H, Gut I, Hoischen A, Graessner H, Beltran S; Solve-RD Consortia. Solving patients with rare diseases through programmatic reanalysis of genome-phenome data. *Eur J Hum Genet* 2021;29:1466-1469.
- (13) Schüle R, Timmann D, Erasmus CE, Reichbauer J, Wayand M; Solve-RD-DITF-RND, van de Warrenburg B, Schöls L, Wilke C, Bevot A, Zuchner S, Beltran S, Laurie S, Matalonga L, Graessner H, Synofzik M; Solve-RD Consortium. Solving unsolved rare neurological diseases-a Solve-RD viewpoint. *Eur J Hum Genet* 2021;29:1332-1336.
- (14) Kegele J, Krüger J, Koko M, Lange L, Marco Hernandez AV, Martinez F, Münchau A, Lerche H, Lauxmann S. Genetics of Paroxysmal Dyskinesia: Novel Variants Corroborate the Role of KCNA1 in Paroxysmal Dyskinesia and Highlight the Diverse Phenotypic Spectrum of KCNA1- and SLC2A1-Related Disorders. *Front Neurol* 2021;12:701351. doi: 10.3389/fneur.2021.701351.
- (15) Träschütz A, Reich S, Adarmes AD, Anheim M, Ashrafi MR, Baets J, Basak AN, Bertini E, Brais B, Gagnon C, Gburek-Augustat J, Hanagasi HA, Heinzmann A, Horvath R, de Jonghe P, Kamm C, Klivenyi P, Klopstock T, Minnerop M, Münchau A, Renaud M, Roxburgh RH, Santorelli FM, Schirinzi T, Sival DA, Timmann D, Vielhaber S, Wallner M, van de Warrenburg BP, Zanni G, Zuchner S, Klockgether T, Schüle R, Schöls L; PREPARE Consortium, Synofzik M. The ARCA Registry: A Collaborative Global Platform for Advancing Trial Readiness in Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. *Front Neurol* 2021;12:677551. doi: 10.3389/fneur.2021.677551.
- (16) Zurek B, Ellwanger K, Vissers LELM, Schüle R, Synofzik M, Töpf A, de Voer RM, Laurie S, Matalonga L, Gilissen C, Ossowski S, t Hoen PAC, Vitobello A, Schulze-Hentrich JM, Riess O, Brunner HG, Brookes AJ, Rath A, Bonne G, Gumus G, Verloes A, Hoogerbrugge N, Evangelista T, Harmuth T, Swertz M, Spalding D, Hoischen A, Beltran S, Graessner H; Solve-RD consortium. Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases. *Eur J Hum Genet* 2021;29:1459-1461.
- (17) Weissbach A, Steinmeier A, Pauly MG, Al-Shorafat DM, Saranza G, Lang AE, Brüggemann N, Tadic V, Klein C, Lohmann K, Brown MJN, Beste C, Münchau A, Bäumer T. Multimodal Longitudinal Neurophysiological Investigations in Dopa-Responsive Dystonia. *Mov Disord* 2021;36:1986-1987
- (18) Herzog R, Hellenbroich Y, Brüggemann N, Lohmann K, Grimm M, Haack TB, von Spiczak S, Münchau A. Zonisamide-responsive myoclonus in SEMA6B-associated progressive myoclonic epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:1524-1527.
- (19) Gatto EM, Walker RH, Gonzalez C, Cesarini M, Cossu G, Stephen CD, Balint B, Rodríguez-Violante M, Jankovic J, Morgante F, Jinnah HA; Rare Movement Disorders Study Group of the International Parkinson Disease, Movement Disorders Society. Worldwide barriers to genetic testing for movement disorders. *Eur J Neurol* 2021;28:1901-1909.
- (20) Poole OV, Pizzamiglio C, Murphy D, Falabella M, Macken WL, Bugiardini E, Woodward CE, Labrum R, Efthymiou S, Salpietro V, Chelban V, Kaiyrzhanov R, Maroofian R; SYNAPS Study Group, Amato AA, Gregory A, Hayflick SJ, Genomics QS, Jonvik H, Wood N, Houlden H, Vandrovcova J, Hanna MG, Pittman A, Pitceathly RDS. Mitochondrial DNA analysis from exome sequencing data improves the diagnostic yield in neurological diseases. *Ann Neurol* 2021;89:1240-1247.

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen

- (1) Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state. Smajić S, Prada-Medina CA, Landoulsi Z, Ghelfi J, Delcambre S, Dietrich C, Jarazo J, Henck J, Balachandran S, Pachchek S, Morris CM, Antony P, Timmermann B, Sauer S, Pereira SL, Schwamborn JC, May P, Grünewald A, Spielmann M. *Brain*. 2021 Dec 17;awab446. doi: 10.1093/brain/awab446. Online ahead of print. PMID: 34919646
- (2) Aggressive B-cell lymphoma cases with 11q aberration patterns indicate a spectrum beyond Burkitt-like lymphoma. Gebauer N, Witte HM, Merz H, Oschlies I, Klapper W, Caliebe A, Tharun L, Spielmann M, von Bubnoff N, Feller AC, Murga Penas EM. *Blood Adv*. 2021 Dec 14;5(23):5220-5225. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004635. PMID: 34500469 Free article.
- (3) GLI3 variants causing isolated polysyndactyly are not restricted to the protein's C-terminal third. Sczakiel HL, Hülsemann W, Holtgrewe M, Abad-Perez AT, Elsner J, Schwartzmann S, Horn D, Spielmann M, Mundlos S, Mensah MA. *Clin Genet*. 2021 Dec;100(6):758-765. doi: 10.1111/cge.14059. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34482537
- (4) Complete lung agenesis caused by complex genomic rearrangements with neo-TAD formation at the SHH locus. Melo US, Piard J, Fischer-Zirnsak B, Klever MK, Schöpflin R, Mensah MA, Holtgrewe M, Arbez-Gindre F, Martin A, Guigue V, Gaillard D, Landais E, Roze V, Kremer V, Ramanah R, Cabrol C, Harms FL, Kornak U, Spielmann M, Mundlos S, Van Maldergem L. *Hum Genet*. 2021 Oct;140(10):1459-1469. doi: 10.1007/s00439-021-02344-6. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34436670 Free PMC article.
- (5) Position effects at the FGF8 locus are associated with femoral hypoplasia. Socha M, Sowińska-Seidler A, Melo US, Kragestein BK, Franke M, Heinrich V, Schöpflin R, Nagel I, Gruchy N, Mundlos S, Sreenivasan VKA, López C, Vingron M, Bukowska-Olech E, Spielmann M, Jamsheer A. *Am J Hum Genet*. 2021 Sep 2;108(9):1725-1734. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.08.001. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34433009 Free PMC article.
- (6) Clinical characterization of 266 patients and family members with cleft lip and/or palate with associated malformations and syndromes. Bartzela T, Theuerkauf B, Reichardt E, Spielmann M, Opitz C. *Clin Oral Investig*. 2021 Sep;25(9):5531-5540. doi: 10.1007/s00784-021-03863-2. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33760974 Free PMC article.
- (7) Genome sequencing in families with congenital limb malformations. Elsner J, Mensah MA, Holtgrewe M, Hertzberg J, Bigoni S, Busche A, Coutelier M, de Silva DC, Elçioglu N, Filges I, Gerkes E, Girisha KM, Graul-Neumann L, Jamsheer A, Krawitz P, Kurth I, Markus S, Megarbane A, Reis A, Reuter MS, Svoboda D, Teller C, Tuysuz B, Türkmen S, Wilson M, Woitschach R, Vater I, Caliebe A, Hülsemann W, Horn D, Mundlos S, Spielmann M. *Hum Genet*. 2021 Aug;140(8):1229-1239. doi: 10.1007/s00439-021-02295-y. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159400 Free PMC article.
- (8) Embryo-scale, single-cell spatial transcriptomics. Srivatsan SR, Regier MC, Barkan E, Franks JM, Packer JS, Grosjean P, Duran M, Saxton S, Ladd JJ, Spielmann M, Lois C, Lampe PD, Shendure J, Stevens KR, Trapnell C. *Science*. 2021 Jul 2;373(6550):111-117. doi: 10.1126/science.abb9536. PMID: 34210887
- (9) Prenatal Diagnostics and Postnatal Complications in a Case of Extremely Rare Tetra-Amelia. Schwickert A, Dame C, Akanbi S, Spielmann M, Schönborn I, Henrich W. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2021 Jun;225(3):279-282. doi: 10.1055/a-1250-8957. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32992402 German.
- (10) Single-cell profiling for advancing birth defects research and prevention. Knudsen TB, Spielmann M, Megason SG, Faustman EM. *Birth Defects Res*. 2021 Apr 15;113(7):546-559. doi: 10.1002/bdr2.1870. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33496083 Review.
- (11) Non-coding deletions identify Maenli lncRNA as a limb-specific En1 regulator. Allou L, Balzano S, Magg A, Quinodoz M, Royer-Bertrand B, Schöpflin R, Chan WL, Speck-Martins CE, Carvalho DR, Farage L, Lourenço CM, Albuquerque R, Rajagopal S, Nampoothiri S, Campos-Xavier B, Chiesa C, Niel-Bütschi F, Wittler L, Timmermann B, Spielmann M, Robson MI, Ringel A, Heinrich V, Cova G, Andrey G, Prada-Medina CA, Pescini-Gobert R, Unger S, Bonafé L, Grote P, Rivolta C, Mundlos S, Superti-Furga A. *Nature*. 2021 Apr;592(7852):93-98. doi: 10.1038/s41586-021-03208-9. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33568816

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

3. B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters

- Pädiatrie:

- (1) Iotova V, Schalin-Jannti C, Bruegmann P, Broesamle M, Bratina N, Tillmann V, Hiort O and Pereira AM (2021): Educational and knowledge gaps within the European reference network on rare endocrine conditions. *Endocr Connect* 10(1): 37-44.
- (2) De Graaf JP, de Vries F, Dirkson A, Hiort O, Pereira AM, Korbonits M, Cools M, Research and E.R.N. Science Work Package of Endo (2021): Patients with rare endocrine conditions have corresponding views on unmet needs in clinical research. *Endocrine* 71(3): 561-568.
- (3) Iotova V, Schalin-Jannti C, Bruegmann P, Broesamle M, De Graaf J, Bratina N, Tillmann V, Pereira AM and Hiort O (2021): Access to patient-oriented information - a baseline Endo-ERN survey among patients with rare endocrine disorders. *Endocrine* 71(3): 542-548.
- (4) Mönig I, D. Steenvoorden D, De Graaf JP, Ahmed SF, Taruscio D, Beun JG, Johannsen TH, Juul A, Hiort O and Pereira AM (2021): CPMS - improving patient care in Europe via virtual case discussions. *Endocrine* 71(3): 549-554.
- (5) Pereira AM, Hiort O (2021): Introduction to Endo-ERN-scope and mission. *Endocrine* 71(3): 537-538.
Jürgensen M, Rapp M, Döhnert U, Frielitz FS, Ahmed F, Cools M, Thyen U and Hiort O (2021): Assessing the health-related management of people with differences of sex development. *Endocrine* 71(3): 675-680.
- (6) Lucas-Herald AK, Bryce J, Kyriakou A, Ljubicic ML, Arlt W, Audi L, Balsamo A, Baronio F, Bertelloni S, Bettendorf M, Brooke A, Claahsen van der Grinten HL, Davies JH, Hermann G, De Vries L, Hughes IA, Tadokoro-Cuccaro R, Darendeliler F, Poyrazoglu S, Ellaithi M, Evliyaoglu O, S. Fica S, Nedelea L, Gawlik A, Globa E, Zelinska N, Guran T, Guven A, Hannema SE, Hiort O, Holterhus PM, Iotova V, Mladenov V, Jain V, Sharma R, Jennane F, Johnston C, Guerra Junior G, Konrad D, Gaisl O, Krone N, Krone R, Lachlan K, Li D, Lichiardopol C, Lisa L, Markosyan R, Mazen I, Mohnike K, Niedziela M, Nordenstrom A, Rey R, Skaeil M, Tack LJW, Tomlinson J, Weintrob N, Cools M and Ahmed SF (2021): Gonadectomy in conditions affecting sex development: a registry-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 184(6): 791-801.
- (7) Tajouri A, Kharrat M, Trabelsi M, M'rad R, Hiort O, Werner R (2021): In vitro functional characterization of androgen receptor gene mutations at arginine p.856 of the ligand-binding-domain associated with androgen insensitivity syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 208:105834.
- (8) Pereda A, Elli FM, Thiele S, de Sanctis L, Rothenbuhler A, Hanna P, Francou B, Ertl DA, Perez de Nanclares G, Linglart A, Mantovani G (2021): Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs): evaluation of the new classification in a multicenter large series of 544 molecularly characterized patients. *Eur J Endocrinol* 184(2):311-320.
- (9) Lindner K, Binte D, Hoepfner J, Wellner UF, Schulte DM, Schmid SM, Luley K, Buchmann I, Tharun L, Keck T, Gebauer J, Kulemann B (2021): Resection of Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms - A Single-Center Retrospective Outcome Analysis. *Curr Oncol.* 28(4): 3071-3080.

- Erwachsene:

- (1) Lindner K, Binte D, Hoepfner J, Wellner UF, Schulte DM, Schmid SM, Luley K, Buchmann I, Tharun L, Keck T, Gebauer J, Kulemann B: Resection of Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms-A Single-Center Retrospective Outcome Analysis. *Curr Oncol.* 2021 Aug 11;28(4):3071-3080. doi: 10.3390/curroncol28040268.
- (2) Bernd Schultes, Barbara Ernst, Sebastian M Schmid: Treating hypercholesterinemia in a patient with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) by the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor alirocumab, *Acta Diabetol* 2021 Nov;58(11):1575-1577. doi: 10.1007/s00592-021-01776-w. Epub 2021 Aug 9.
- (3) Sascha R Tittel, Katharina Laubner, Sebastian M Schmid, Stefan Kress, Sigrun Merger, Wolfram Karges, Frank J Wosch, Marcus Altmeier, Marianne Pavel, Reinhard W Holl
Immune-checkpoint inhibitor-associated diabetes compared to other diabetes types - A prospective, matched control study
J Diabetes. 2021 Dec;13(12):1007-1014. doi: 10.1111/1753-0407.13215. Epub 2021 Jul 2
- (4) Swantje Kannenberg, Svenja Meyhöfer, Hendrik Lehnert, Sebastian M Schmid

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Petrifying: ears as hard as stone in adrenal insufficiency

Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jun;9(6):406. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00112-1. Epub 2021 Apr 20.

- (5) Rodrigo Chamorro, Britta Wilms, Annika Holst, Clara Röhl, Matthias Mölle, Armin Knaak, Svenja Meyhöfer, Hendrik Lehnert, Sebastian M Schmid

Acute mild dim light at night slightly modifies sleep but does not affect glucose homeostasis in healthy men
Sleep Med. 2021 Aug;84:158-164. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.038. Epub 2021 Jun 4.

4. B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen und 5. B-Zentrum für seltene Fieber- und Entzündungskrankheiten

- (1) Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, Czirják L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfikakis PP, Kowal-Bielecka O, Riccardi A, Distler O; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):219-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455. Epub 2020 Sep 28.
- (2) Yue X, Petersen F, Shu Y, Kasper B, Magatsin JD, Ahmadi M, Yin J, Wax J, Wang X, Heidecke H, Lamprecht P, Müller A, Yu X, Riemekasten G. Transfer of PBMC From SSc Patients Induces Autoantibodies and Systemic Inflammation in Rag2-/-/IL2rg-/- Mice. *Front Immunol.* 2021 Jun 23;12:677970. doi: 10.3389/fimmu.2021.677970. eCollection 2021.
- (3) Klapa S, Müller A, Koch A, Klenerman P, Riemekasten G, Lamprecht P. Expansion of CD161 expressing CD8+ single-positive and CD4+CD8+ double-positive PR3-specific T-cells in granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Mar-Apr;39 Suppl 129(2):182-183. doi: 10.55563/clinexprheumatol/fevsoy. Epub 2020 Sep 16.
- (4) Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A, Kedor C, Grabowski P, Lange T, Riemekasten G, Heidecke H, Scheibenbogen C. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Aug 19;10(16):3675. doi: 10.3390/jcm10163675.
- (5) Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
- (6) Iking-Konert C, Wallmeier P, Arnold S, Adler S, de Groot K, Hellmich B, Hoyer BF, Holl-Ulrich K, Ihorst G, Kaufmann M, Kötter I, Müller-Ladner U, Magnus T, Rech J, Schubach F, Schulze-Koops H, Venhoff N, Wiech T, Villiger P, Lamprecht P. The Joint Vasculitis Registry in German-speaking countries (GeVas) - a prospective, multicenter registry for the follow-up of long-term outcomes in vasculitis. *BMC Rheumatol.* 2021 Jul 31;5(1):40. doi: 10.1186/s41927-021-00206-2.

6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems

- (1) A Comparative Endocrine Trans-Differentiation Approach to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells with Different EMT Phenotypes Identifies Quasi-Mesenchymal Tumor Cells as Those with Highest Plasticity. Schmidlein PM, Volz C, Braun R, Thürling I, Lapshyna O, Wellner UF, Konukiewitz B, Lehnert H, Marquardt JU, Ungefroren H. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 17;13(18):4663. doi: 10.3390/cancers13184663.
- (2) Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma-Single-Center Experience with 286 Patients Undergoing Surgical Exploration over a Thirteen Year Period. Lang H, Baumgart J, Heinrich S, Huber T, Heuft LK, Margies R, Mittler J, Hahn F, Gerber TS, Foerster F, Weinmann A, Marquardt JU, Kloeckner R, Straub BK, Bartsch F. *J Clin Med.* 2021 Aug 13;10(16):3559. doi: 10.3390/jcm10163559.
- (3) Epigenetic modifications precede molecular alterations and drive human hepatocarcinogenesis. Czauderna C, Poplawski A, O'Rourke CJ, Castven D, Pérez-Aguilar B, Becker D, Heilmann-Heimbach S, Odenthal M, Amer W, Schmiel M, Drebber U, Binder H, Ridder DA, Schindeldecker M, Straub BK, Galle PR, Andersen JB, Thorgeirsson SS, Park YN, Marquardt JU. *JCI Insight.* 2021 Sep 8;6(17):e146196. doi: 10.1172/jci.insight.146196.
- (4) Molecular Subtypes and Precision Oncology in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Czauderna C, Kirstein MM, Tews HC, Vogel A, Marquardt JU. *J Clin Med.* 2021 Jun 25;10(13):2803. doi:

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

10.3390/jcm10132803.

- (5) The Consumption of Cholesterol-Enriched Diets Conditions the Development of a Subtype of HCC with High Aggressiveness and Poor Prognosis. Simoni-Nieves A, Salas-Silva S, Chávez-Rodríguez L, Escobedo-Calvario A, Desoteux M, Bucio L, Souza V, Miranda-Labra RU, Muñoz-Espinosa LE, Coulouarn C, Gutiérrez-Ruiz MC, Marquardt JU, Gomez-Quiroz LE. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 6;13(7):1721. doi: 10.3390/cancers13071721.
- (6) GDF11 restricts aberrant lipogenesis and changes in mitochondrial structure and function in human hepatocellular carcinoma cells. Hernandez S, Simoni-Nieves A, Gerardo-Ramírez M, Torres S, Fucho R, Gonzalez J, Castellanos-Tapia L, Hernández-Pando R, Tejero-Barrera E, Bucio L, Souza V, Miranda-Labra R, Fernández-Checa JC, Marquardt JU, Gomez-Quiroz LE, García-Ruiz C, Gutiérrez-Ruiz MC. *J Cell Physiol*. 2021 May;236(5):4076-4090. doi: 10.1002/jcp.30151. Epub 2020 Nov 10.

7. B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen

- (1) Survival and mortality analysis in two nephrology centers: A prospective observational study. Meier M, Utte A, Smith E, Färber P, Staben M, Ewald P, Thiele I, Geppert G, Bassler P, Jäckle S, Nitschke M. *Clin Nephrol*. 2021 Dec;96(6):337-347. doi: 10.5414/CN110364.
- (2) Appearance of new CDC-reactive antibodies in patients waiting for kidney transplantation. Pfaff EM, Derad I, Feldkamp T, Nitschke M, Görg S, Ziemann M. *Transpl Immunol*. 2021 Dec;69:101449. doi: 10.1016/j.trim.2021.101449. Epub 2021 Aug 12.
- (3) [40 Years Interdisciplinary Transplant Center at the University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck - Team Spirit at its Best]. Nitschke M, Lapshyn H, Keck T. *Zentralbl Chir*. 2021 Aug;146(4):413-416. doi: 10.1055/a-1447-0769. Epub 2021 Apr 21.
- (4) An Incidental Finding of Renal Arteriovenous Fistula and Parapelvic Venous Aneurysm. Meier M, Goltz JP, Nitschke M. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Feb 26;118(8):121. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0098.
- (5) No association of genetic variants in TLR4, TNF- α , IL10, IFN- γ , and IL37 in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients with active CMV infection-Subanalysis of the prospective randomised VIPP study. Mazzola P, Schaeffeler E, Witzke O, Nitschke M, Kliem V, Zortel M, Wagner EM, Schwab M, Hauser IA. *PLoS One*. 2021 Apr 16;16(4):e0246118. doi: 10.1371/journal.pone.0246118. eCollection 2021
- (6) Extracorporeal membrane oxygenation in ANCA-associated vasculitis. Arnold S, Deja M, Nitschke M, Bohnet S, Wallis S, Humrich JY, Riemekasten G, Steinhoff J, Lamprecht P. *Autoimmun Rev*. 2021 Jan;20(1):102702. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102702. Epub 2020 Nov 11.
- (7) Clinical Presentation and Genetic Variants in Autoinflammatory Diseases: Results From the German anti-IL1 Registry for Orphan Diseases (GARROD) Norbert Blank¹ Ina Kötter² Hans-Peter Tony³ Jürgen Rech⁴ Karoline Krause⁵ Birgit Köhler⁶ Dorothee Kaude-witz¹ Martin Nitschke⁷ Christian Haas⁸ Hanns-Martin Lorenz¹ Martin Krusche⁵
- (8) Research Square: doi.org/10.21203/rs.3.rs-293402/v1 – online Publikation

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut

- (1) Schwarm C, Gola D, Holtsche MM, Dieterich A, Bhandari A, Freitag M, Nürnberg P, Toliat M, Lieb W, Wittig M, Franke A, Worm M, Sticherling M, Ehrchen J, Günther C, Gläser R, Peitsch WK, Sárdy M, Eming R, Hertl M, Benoit S, Goebeler M, Pföhler C, Kunz M, Kreuter A, van Beek N, Erdmann J, Busch H, Zillikens D, Sadik CD, Hirose M, König IR, Schmidt E*, Ibrahim SM*; German AIBD Study Group. Identification of two novel bullous pemphigoid-associated alleles, HLA-DQA1*05:05 and -DRB1*07:01, in Germans. *Orphanet J Rare Dis.* 2021, 16: 228. *equal contribution, IF 4.3
- (2) Daneshpazhooh M, Fazlolahi S, Mahmoudi H, Atefi I, van Beek N, Balighi K, Fazli JT, Kamyab K, Zillikens D, Schmidt E. Epidermolysis bullosa acquisita: the most frequent pemphigoid disease in patients with dermal binding autoantibodies by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin in Tehran, Iran. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35: e370-72. IF 9.2
- (3) De D, Kaushik A, Handa S, Mahajan R, Schmidt E. Omalizumab: an underutilized treatment option in bullous pemphigoid patients with co-morbidities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35: e469-72. IF 9.2
- (4) Kridin K, Hübner F, Recke A, Linder R, Schmidt E. The burden of neurological comorbidities in six autoimmune bullous diseases: A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35: 2074-78. IF 9.2
- (5) Holtsche MM, van Beek N, Hashimoto T, Di Zenzo G, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, Titeux M, Hovnanian A, Schmidt E*, Goletz S*. Diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita: multicentre comparison of different assays for serum anti-type VII collagen reactivity. *Acta Dermatol Venereol (Stockh.)* 2021, 101: 420. *equal contribution, IF 3.9
- (6) Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks GFH, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Borradori L, Caproni M, Carey B, Carozzo M, Cianchini G, Corrà A, Dikkers FG, Feliciani C, Geerling G, Genovese G, Hertl M, Joly P, Meijer JM, Mercadante V, Murrell DF, Ormond M, Pas HH, Patsatsi A, Rauz S, van Rhijn BD, Roth M, Setterfield J, Zillikens D, C Prost, Zambruno G, Horváth B, Caux F. S3 guideline for diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) – Part II: Diagnosis and Management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35: 1926-48. IF 9.2
- (7) Augusto DG, de Almeida RC, Farias TDJ, Magalhães WCS, Malheiros D, Lima-Costa MF, Barreto ML, Horta BL, Kumar V, Wittig M, Franke A, Busch H, Schmidt E, Roselino AM, Tarazona-Santos E, Boldt ABW, Petzler M. Unsuspected associations with variants within the genes NOTCH4 and STEAP2-ASI uncovered by a genome-wide association study in endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 2021, 141: 231-44. IF 7.6
- (8) van Beek N, Weidinger A, Baratay A, Kleinheinz A, Schneider SW, Gläser R, Holtsche MM, von Georg A, Hammers CM, Hübner F, Lima Aa, Gola D, Sadik CD, Zillikens D, Katalinic A, Schmidt E, König IR. Incidence of pemphigoid diseases in Northern Germany in 2016 - first data from the Schleswig-Holstein Registry of Autoimmune Bullous Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35: 1197-1202. IF 9.2
- (9) Kasperkiewicz M, Schmidt E, Amagai M, Fairley JA, Joly P, Murrell DF, Payne AS, Yale ML, Zillikens D, Woodley DT. Updated international expert recommendations for the management of autoimmune bullous diseases during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35: e412-14. IF 9.2
- (10) Ständer S, Schmidt E, Zillikens D, Ludwig R, Kridin K. More severe erosive phenotype despite lower circulating autoantibody levels in dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i)-associated bullous pemphigoid: A retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatology* 2021, 22: 117-27. IF 6.2

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

9. B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung

- (1) Horak P, Heining C, Kreuzfeldt S, Hutter B, Mock A, Hullein J, Frohlich M, Uhrig S, Jahn A, Rump A, Gieldon L, Mohrmann L, Hanf D, Teleanu V, Heilig CE, Lipka DB, Allgauer M, Ruhnke L, Lassmann A, Endris V, Neumann O, Penzel R, Beck K, Richter D, Winter U, Wolf S, Pfutze K, Georg C, Meissburger B, Buchhalter I, Augustin M, Aulitzky WE, Hohenberger P, Kroiss M, Schirmacher P, Schlenk RF, Keilholz U, Klauschen F, Folprecht G, Bauer S, Siveke JT, Brandts CH, Kindler T, Boerries M, Illert AL, von Bubnoff N, Jost PJ, Spiekermann K, Bitzer M, Schulze-Osthoff K, von Kalle C, Klink B, Brors B, Stenzinger A, Schrock E, Hubschmann D, Weichert W, Glimm H & Frohling S. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov* 2021 11 2780-2795.
- (2) Gebauer N, Witte HM, Merz H, Oschlies I, Klapper W, Caliebe A, Tharun L, Spielmann M, von Bubnoff N, Feller AC & Murga Penas EM. Aggressive B-cell lymphoma cases with 11q aberration patterns indicate a spectrum beyond Burkitt-like lymphoma. *Blood Adv* 2021 5 5220-5225.
- (3) Gebauer N, Kunstner A, Ketzer J, Witte HM, Rausch T, Benes V, Zimmermann J, Gebauer J, Merz H, Bernard V, Harder L, Ratjen K, Gesk S, Peter W, Busch Y, Trojok P, von Bubnoff N, Biersack H, Busch H & Feller AC. Genomic insights into the pathogenesis of Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma by whole-genome and targeted amplicon sequencing. *Blood Cancer J* 2021 11 102.
- (4) Rambaldi A, Iurlo A, Vannucchi AM, Martino B, Guarini A, Ruggeri M, von Bubnoff N, De Muro M, McMullin MF, Luciani S, Martinelli V, Nogai A, Rosti V, Ricco A, Bettica P, Manzoni S & Di Tollo S. Long-term safety and efficacy of givinostat in polycythemia vera: 4-year mean follow up of three phase 1/2 studies and a compassionate use program. *Blood Cancer J* 2021 11 53.
- (5) Rummelt C, Gorantla SP, Meggendorfer M, Charlet A, Endres C, Dohner K, Heidel FH, Fischer T, Haferlach T, Duyster J & von Bubnoff N. Activating JAK-mutations confer resistance to FLT3 kinase inhibitors in FLT3-ITD positive AML in vitro and in vivo. *Leukemia* 2021 35 2017-2029.

10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen

- (1) Wheat Anaphylaxis in Adults Differs from Reactions to Other Types of Food. Kraft M, Dölle-Bierke S, Renaudin JM, Ruëff F, Scherer Hofmeier K, Treudler R, Pföhler C, Hawranek T, Poziomkowska-Gicka I, Jappe U, Christoff G, Müller S, Fernandez-Rivas M, García BE, De Vicente Jiménez TM, Cardona V, Kleinheinz A, Kreft B, Bauer A, Wagner N, Wedi B, Wenzel M, Bilò MB, Worm M. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jul;9(7):2844-2852.e5.
- (2) Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management, and new developments. Jappe U, Beckert H, Bergmann KC, Gülsen A, Klimek L, Philipp S, Pickert J, Rauber-Ellinghaus MM, Renz H, Taube C, Treudler R, Wagenmann M, Werfel T, Worm M, Zuberbier T. *Allergol Select*. 2021 Jan 5;5:1-25.
- (3) Identification and Purification of Novel Low-Molecular-Weight Lupine Allergens as Components for Personalized Diagnostics. Jappe U, Karstedt A, Warneke D, Hellmig S, Böttger M, Riffelmann FW, Treudler R, Lange L, Abraham S, Dölle-Bierke S, Worm M, Wagner N, Ruëff F, Reese G, Knulst AC, Becker WM. *Nutrients*. 2021 Jan 28;13(2):409.
- (4) Digital Tracking of Physical Activity, Heart Rate, and Inhalation Behavior in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Inhaled Iloprost: Observational Study (VENTASTEP). Stofffuss B, Richter M, Drömann D, Klohe H, Schwaiblmair M, Gruenig E, Ewert R, Kirchner MC, Kleinjung F, Irrgang V, Mueller C. *J Med Internet; Res*. 2021 Oct 8;23(10):e25163.
- (5) Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Hoyer MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, Grünig E, Jansa P, Klinger JR, Langleben D, McLaughlin VV, Meyer GMB, Ota-Arakaki J, Peacock AJ, Pulido T, Rosenkranz S, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Chang M, Kleinjung F, Meier C, Paraschin K, Ghofrani HA, Simonneau G; REPLACE investigators. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):573-584.
- (6) Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management, and new developments. Jappe U, Beckert H, Bergmann KC, Gülsen A, Klimek L, Philipp S, Pickert J, Rauber-Ellinghaus MM, Renz H, Taube C, Treudler R, Wagenmann M, Werfel T, Worm M, Zuberbier T. *Allergol Select*. 2021 Jan 5;5:1-25

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Anlage 2 – Leitlinien und Konsensuspapiere

1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen

- (1) Szejko N, Robinson S, Hartmann A, Ganos C, Debes NM, Skov L, Haas M, Rizzo R, Stern J, Münchau A, Czernecki V, Dietrich A, Murphy T, Martino D, Tarnok Z, Hedderly T, Müller-Vahl KR, Cath DC. European Clinical Guidelines for Tourette Syndrome and Other Tic Disorders. Part I: Assessment. Version 2.0. Eur Child Adolesc Psychiatry 2021; Oct 18:1–20. doi: 10.1007/s00787-021-01842-2. Epub ahead of print. PMID: 34661764; PMCID: PMC8521086.
- (2) Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, Nagy P, Cavanna AE, Termine C, Ganos C, Münchau A, Szejko N, Cath D, Müller-Vahl KR, Verdellen C, Hartmann A, Rothenberger A, Hoekstra PJ, Plessen KJ. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III:pharmacological treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2021 Nov 10. doi:10.1007/s00787-021-01899-z. Epub ahead of print. PMID: 34757514.

2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen

- (1) S2k-Leitlinie Varianten der Geschlechtsentwicklung
- (2) S2k-Leitlinie zur Fast Track Exom-Sequenzierung bei kritisch kranken Neugeborenen
- (3) Malte Spielmann ist im Programmkomitee der European Society of Human Genetics und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

3. B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters

- (1) Überarbeitung der S2k-Leitlinie „Varianten der Geschlechtsentwicklung“
- (2) ENETS-Exzellenzzentrum (CoE: Center of Excellence) (European Neuroendocrine Tumor Society)
- (3) Reference Center Endo ERN (European Reference Network)
- (4) S1-Leitlinie:
 - Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen; S. Schuster, B. Hahn, J. D. Beck, G. Calaminus, B. Timmermann, A. am Zehnhoff- Dinnesen, J. Gebauer, T. Langer
 - AWMF-Register-Nr. 025/003 Nachsorge von krebskranken Kindern Version 04/2021

4. B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen und 5. B-Zentrum für seltene Fieber- und Entzündungskrankheiten

- (1) 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
- (2) P. Lamprecht: S2-Leitlinie DGRh Riesenzellerteritis, 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
- (3) J. Humrich: Klinische Akut- und Notfallmedizin (Hrsg: Gries, Seekamp)

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Grundlagenforschung:

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

6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems

k.A.

7. B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen

- (1) Experimentelle und klinische Forschung zur familiären Cystennieren (ADPKD)

8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut

- (1) Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks GFH, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Borradori L, Caproni M, Carey B, Carrozzo M, Cianchini G, Corrà A, Dikkers FG, Feliciani C, Geerling G, Genovese G, Hertl M, Joly P, Meijer JM, Mercadante V, Murrell DF, Ormond M, Pas HH, Patsatsi A, Rauz S, van Rhijn BD, Roth M, Setterfield J, Zillikens D, C Prost, Zambruno G, Horváth B, Caux F. S3 guideline for diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) – Part II: Diagnosis and Management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021, 35: 1926-48.
- (2) Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, Carey B, Carrozzo M, Caux F, Cianchini G, Corrà A, Diercks GFH, Dikkers FG, Di Zenzo G, Feliciani C, Geerling G, Genovese G, Hertl M, Joly P, Marzano AV, Meijer JM, Mercadante V, Murrell DF, Ormond M, Pas HH, Patsatsi A, Prost C, Rauz S, van Rhijn BD, Roth M, Schmidt E, Setterfield J, Zambruno G, Zillikens D, Horváth B. S3 guideline on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) – part I: Clinical presentation and outcome measurements for disease assessment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021, 35: 1750-64.

9. B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung

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

10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen

- (1) Leitlinie Ambulant erworbene Pneumonie:
[Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention - Update 2021 - Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN), the German Viological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (ÖGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (ÖGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI)][Article in German]; S Ewig, M Kolditz, M Pletz, A Altiner, W Albrich, D Drömann, H Flick, S Gatermann, S Krüger, W Nehls, M Panning, J Rademacher, G Rohde, J Rupp, B Schaaf, H-J, Heppner, R Krause, S Ott, T Welte, M Witznath

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

Anlage 3 – Beteiligung an Klinischen Studien – Auswahl

1. B-Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen

- (1) Morbus Huntington:
 - Plasma-HD a sub-study of Enroll-HD for Plasma sample collection for further genetic diagnostics
 - PROOF-HD Phase III study, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase III study with parallel treatment arms to assess the efficacy and safety of pridopidine in patients with early stage Huntington's disease
 - Proof-HD OLE Open-label extension study to continue pridopidine use in patients with early-stage Huntington's disease.
 - Roche BN42489 Phase II study, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study to evaluate the safety, biomarkers and efficacy of Tominersen in patients with prodromal and early manifest Huntington's disease
- (2) Dystonie:
 - StimTox: Vergleich der Wirksamkeit von Botulinumtoxin und Tiefer Hirnstimulation bei zervikaler Dystonie
- (3) 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

2. B-Zentrum für seltene genetische Syndrome und angeborene Fehlbildungen

3. B-Zentrum für seltene Endokrinopathien des Kindes- und Erwachsenenalters und Stoffwechselerkrankungen

- (1) Studienleitung DSDCare (DRKS-ID: DRKS00022521)
- (2) Studienzentrum Empower-DSD (DRKS-ID: DRKS00023096)

4. B-Zentrum f. seltene rheumatologische und entzündliche Systemerkrankungen und 5. B-Zentrum für seltene Fieber- und Entzündungskrankheiten

- (1) P. Lamprecht: MANDARA Studie: Phase 3 Studie. D3253C00001 – Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab bei der Behandlung von eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).
- (2) J. Humrich: Phase IIb Studie mit dem JAK-Inhibitor PF06700841 beim SLE
- (3) G. Riemekasten MT-7117-G02, Phase 2 Studie, SSc-Studie, Behandlung von diffus kutaner Systemischer Sklerose mit MT-7117 vs Placebo
- (4) S. Jendrek NEPTUNUS-2 Studie, Phase 3 Studie, Wirksamkeit und Sicherheit von Ianalumab bei Patienten mit aktivem Sjögren-Syndrom (Protokoll: CVAY736A2302)

6. B-Zentrum für seltene Erkrankungen des hepato-biliopankreatischen Systems

Indikation	EudraCT No.	Phase	Periode (from-to)
PSC NUC-5	2016-003367-19	III	2018-ongoing
PBC RDG-1 30.3. Initiierung	2020-001961-34	II	2021-
PSC VLX-301 Mirum Vertrag ist in Arbeit		II	2021
A1AT DCR-A1AT-201 Vertrag ist in Arbeit	2020-003313-35	II	2021-

- (1) IMMUWIN Phase II: Durvalumab und Tremelimumab in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation / Sponsor: IKF, Initiierung 19.11.2020
- (2) DIAL-01 Phase I/II: DNK-01 und Sorafenib / Sponsor: Universitätsmedizin in der Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Initiierung: 25.03.2020
- (3) AURORA Phase II: Translational Study LenvAtinib - CAbozantinib bei HCC / Sponsor: IKF, Initiierung: 12.10.2020.
- (4) PSC NUC-5, EudraCt No. 2016-003367-19, Phase III, 2018-fortlaufend.

Ergebnis- und Tätigkeitsbericht 2021

Zentrum für seltene Erkrankungen, Campus Lübeck

7. B-Zentrum für seltene Nieren- und Hochdruckerkrankungen

k.A.

8. B-Zentrum für autoimmunologische und seltene entzündliche Erkrankungen der Haut

Name Gesamtstudienleitung	EudraCT	Sponsor	Förderer	Laufzeit (Jahr)
Stoykov	NCT04598451 Efgartigimod bei PV/PF, Phase 3	Argenx	-	2020-2023
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

9. B-Zentrum für seltene hämato-onkologische Erkrankung

- (1) Systemische Mastozytose: PIONEER: EudraCT 2018-000588-99; NCT03731260
- (2) DLBCL: ImbruVeRCHOP-Studie: EudraCT 2015-003429-32; FRONTMind; NCT04824092 POLARGO; NCT04182204
- (3) Multiples Myelom: DSMM XVII: EudraCT 2017-001616-11; NCT03948035
- (4) Myeloproliferative Erkrankungen: Ruxobeat NCT02577926; Momentum NCT04173494; DasaHIT EudraCT 2015-003502-16; Pominc: EudraCT 2012-002431-29;
- (5) Sarkom: GISG-19/cfDNA Predictive value of liquid biopsy (cfDNA) in high-risk GIST patients (IIT: EudraCT pending)

10. B-Zentrum für seltene Lungenerkrankungen

Indikation	EudraCT/NCT	Sponsor
PH	NCT04193046	Actelion
SaPH	2018-004887-74	Actelion
PAH	NCT04791514 2021-001528-16	Insmed
PH	NCT04480723	Actelion
IPF	2021-001253-32	Horizon Therapeutics
Pseudomonas, Non-CF Bronchiektasie	2021-002335-33	DZL
COPD, NIV	NCT02811588	ResMed
CAP	NCT02139163	Capnetz
Sars-CoV-2	NCT04952337	Capnetz
Sars-CoV-2	NCT04747366	NAPKON
Sars-CoV-2	2020-005849-16	Kinarus AG