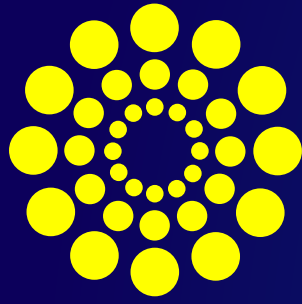




UIMD

Unified Registry for
Inherited Metabolic Diseases

EINHEITLICHES REGISTER FÜR ANGEBORENE STOFFWECHSELSTÖRUNGEN (U-IMD)

CHAFEA-Zuschuss Nr: 777259

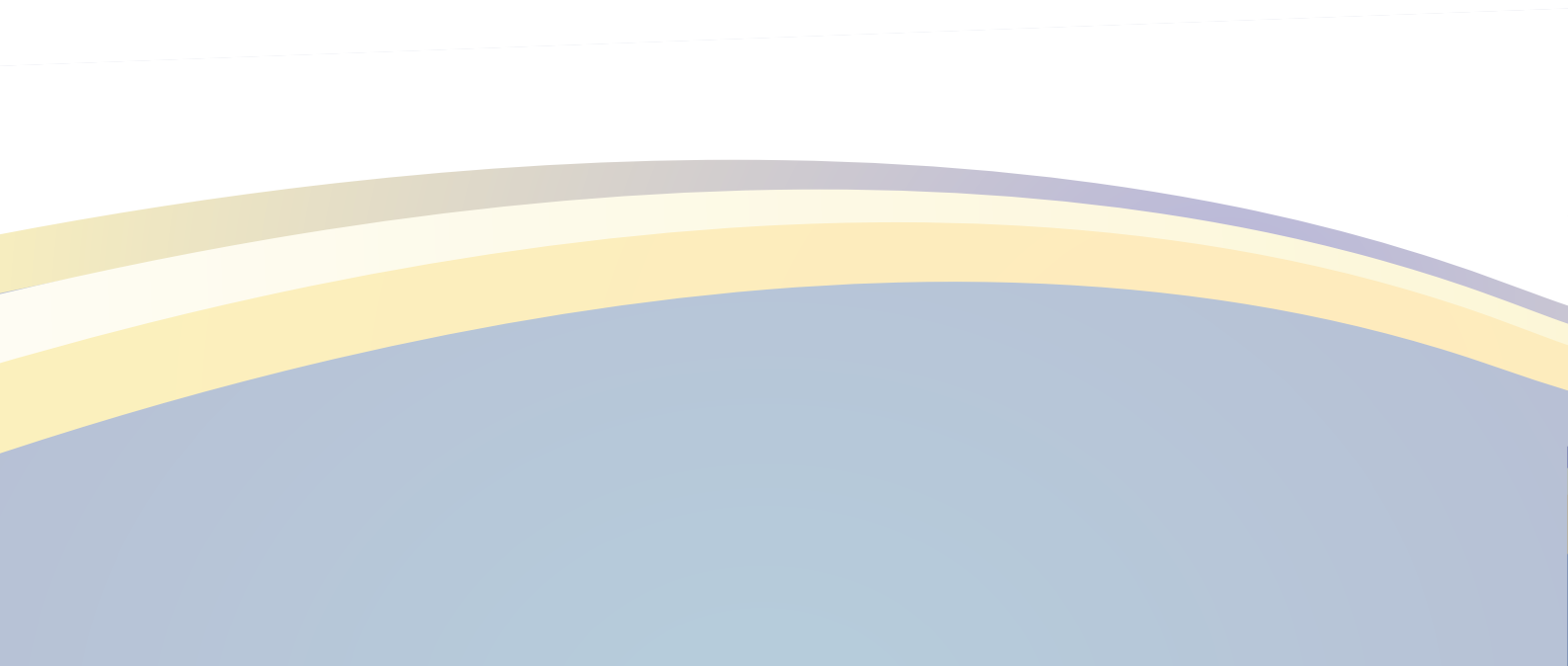
Öffentlicher Bericht (2018-2021)

Autoren:

Stefan Kölker, Carlo Dionisi-Vici, Ángels Garcia-Cazorla,
Viktor Kožich, Thomas Opladen, Maurizio Scarpa

INHALT

ANGEBORENE STOFFWECHSELSTÖRUNGEN UND EUROPÄISCHE REFERENZNETZWERKE	3
ZIELSETZUNG DES U-IMD-PROJEKTS	3
NUTZNIESSER UND PARTNER VON U-IMD	4
U-IMD-REGISTER	6
ETHISCHE FRAGEN UND DATENEIGENTUM	9
VERBREITUNGSMASSNAHMEN	10
ZUSAMMENFASSUNG UND AUSWIRKUNGEN DES U-IMD-PROJEKTS	10



ANGEBORENE STOFFWECHSELSTÖRUNGEN UND EUROPÄISCHE REFERENZNETZWERKE

ANGEBORENE STOFFWECHSELERKRANKUNGEN

Einzeln betrachtet sind angeborene Stoffwechselerkrankungen seltene Krankheiten, die bei 0,1 bis 15 von 100 000 Neugeborenen auftreten. In ihrer Gesamtheit jedoch betreffen angeborene Stoffwechselerkrankungen eine Vielzahl von Patienten und können bei mindestens einem von 500 Neugeborenen vorkommen. Bis heute sind etwa 1650 angeborene Stoffwechselerkrankungen identifiziert worden. Je nach zugrunde liegender Störung und deren Schwere haben Stoffwechselerkrankungen ganz unterschiedliche Krankheitsbilder, die von neonatalen Stoffwechselkrisen mit letalem Verlauf bis zu fortschreitender singulärer oder multipler Organdysfunktion reichen können. Personen, die unter einer angeborenen Stoffwechselerkrankung leiden, haben erhebliche und oftmals schwerwiegende gesundheitliche Probleme, die zu einer hohen Erkrankungsrate, einer reduzierten Lebenserwartung und einer geringen Lebensqualität führen.

DIE EUROPÄISCHEN REFERENZNETZWERKE UND METABERN

Die Europäischen Referenznetzwerke (ERN) wurden von der Europäischen Kommission für 24 Gruppen seltener Erkrankungen eingerichtet, um die Versorgung der von diesen Erkrankungen betroffenen Patienten zu verbessern. Das ERN für angeborene Stoffwechselstörungen ist MetabERN. Es erleichtert Patienten und deren Familien den Zugang zur besten verfügbaren Versorgung und unterstützt sie grenzüberschreitend mit entsprechenden Angeboten. Im Zentrum der Dienstleistungen von MetabERN steht der Grundsatz der patientenorientierten Versorgung, die darauf abzielt, die Lebensqualität von Patienten und deren Familien zu verbessern. MetabERN soll die Zentren, die auf dem Gebiet seltener angeborener Stoffwechselstörungen am stärksten spezialisiert sind, miteinander vernetzen, um die Prävention zu fördern, die Diagnosestellung zu beschleunigen und die Versorgungsstandards für Patienten, die mit angeborenen Stoffwechselstörungen leben, in ganz Europa zu verbessern. MetabERN steht unter der alleinigen Leitung von Patienten und Fachkräften. Durch die Kombination von Patientenerfahrungen und Expertenwissen aus der gesamten EU kann das Netzwerk die innovativsten medizinischen Fortschritte bündeln und sie auf die Bedürfnisse der Patienten zuschneiden.

ZIELSETZUNG DES U-IMD-PROJEKTS

Das übergeordnete Ziel des U-IMD-Projekts besteht darin, die Gesundheit von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, die von seltenen angeborenen Stoffwechselstörungen betroffen sind, zu verbessern. Zu diesem Zweck sollen die Forschung über angeborene Stoffwechselstörungen und die Entwicklung von sicheren und wirksamen neuen Therapien durch Einrichtung eines „Einheitlichen Europäischen Registers für angeborene Stoffwechselstörungen“ gefördert werden.

Das U-IMD umfasst als erstes einheitliches europäisches Register alle angeborenen Stoffwechselstörungen aus allen im Folgenden aufgezählten Hauptkategorien von MetabERN:

Störungen im Zusammenhang mit Aminosäure (AOA)

Störungen des Pyruvatstoffwechsels, mitochondriale oxidative Phosphorylierungsstörungen, Krebszyklusdefekte, Störungen des Thiamintransports und des Stoffwechsels (PM-MD)

Störungen der Kohlenhydrat-, Fettsäureoxidation und der Ketonkörper (C-FAO)

Lysosomale Speicherkrankheiten (LSD)

Peroxisomale Störungen (PD)

Angeborene Glykosylierungsstörungen und Störungen des intrazellulären Transports (CDG)

Störungen von Neuromodulatoren und anderen kleinen Molekülen (NOMS)

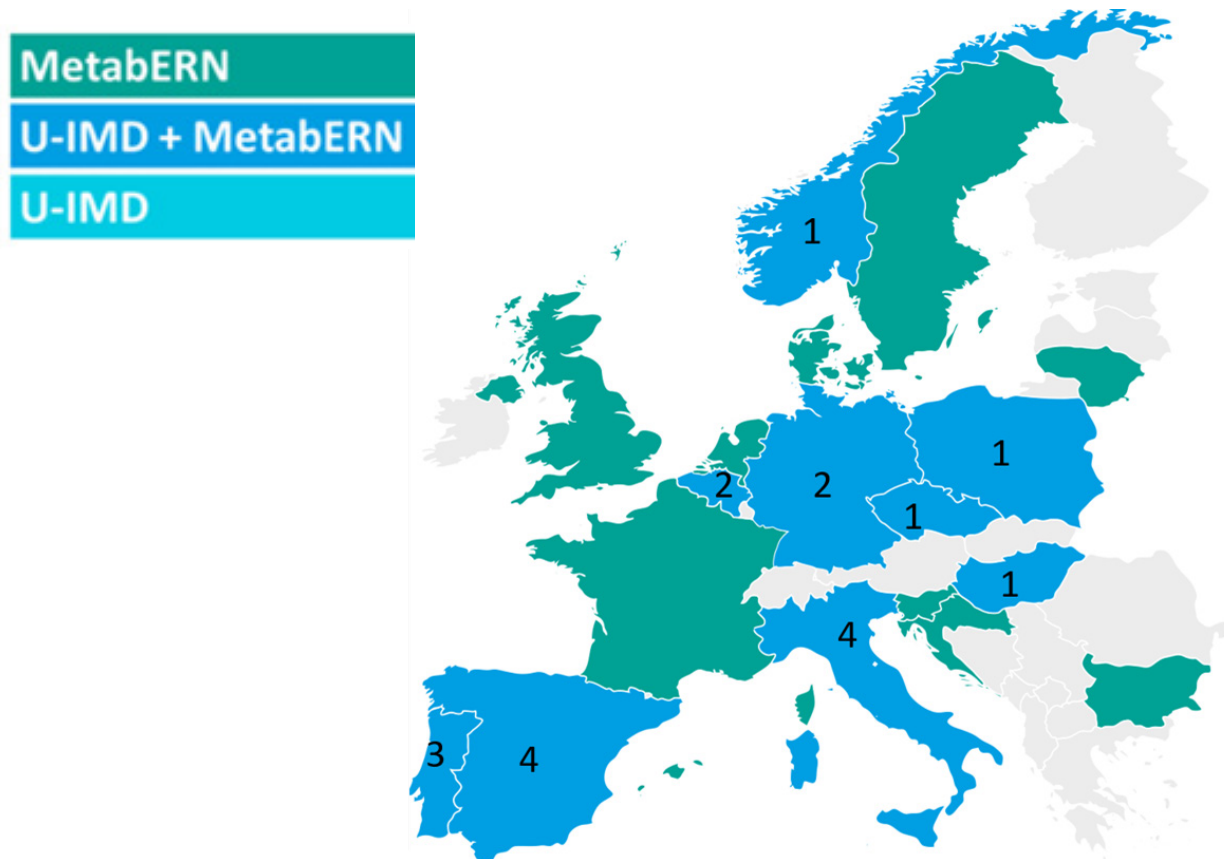
SPEZIFISCHE ZIELE DES U-IMD-PROJEKTS;

Die Strategie des U-IMD-Projekts basiert auf drei Hauptsäulen:

- ① Entwicklung einer innovativen und semantisch interoperablen Registerplattform für alle bekannten angeborenen Stoffwechselstörungen als offizielles Patientenregister von MetabERN. Das U-IMD hat die gemeinsamen Datenelemente der Europäischen Plattform für die Registrierung seltener Erkrankungen (EU RD Platform) vollständig implementiert und die Instrumente der Europäischen Infrastruktur für Register für seltene Erkrankungen (ERDRI) integriert.
- ② Aktualisierung der bestehenden Register für seltene Erkrankungen mit dem Ziel, die Interoperabilität dieser Register, einschließlich des U-IMD, zu erreichen, wobei das Patientenregister der International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders (iNTD) als Pilotprojekt genutzt wird.
- ③ Einrichtung einer definierten Schnittstelle von Minimal-Kerndatenelementen mit ERKReg, dem Patientenregister des European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet), um die Zusammenarbeit für Personen mit seltenen stoffwechselbedingten Nierenerkrankungen zu unterstützen.

NUTZNIESSER UND PARTNER DES U-IMD

Zusätzlich zu den Nutznießern des U-IMD haben sich 15 weitere MetabERN-Mitglieder (s. Karte und Tabelle) dem U-IMD-Projekt angeschlossen und im Juli 2021 begonnen, Daten zur Verfügung zu stellen.



LAND	GESUNDHEITSVERSORGER
Belgien	Bruxelles
	Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
	Antwerp
	University Hospital of Antwerp UZA
Tschechische Republik	Prague (B)
	General University Hospital in Prague
Deutschland	Heidelberg (B)
	University Hospital Heidelberg
	Magdeburg
	Otto-von-Guericke-University Med.Faculty, Central-German Network for rare diseases
Spanien	Barakaldo
	Hospital Universitario Cruces
	Barcelona (B)
	Hospital Sant Joan De Déu
	Madrid
	Hospital Universitario 12 de Octubre
	Santiago de Compostela
	Hospital Clínico Universitario de Santiago
Ungarn	Szeged
	University of Szeged, Faculty of Medicine
Italien	Monza
	Ufficio Sperimentazioni Cliniche Fondazione MBBM Onlus
	Rome (B)
	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
	Udine (B)
	University Hospital of Udine
	Verona
	Azienda Ospedaliera Università Integrata
Norwegen	Oslo
	Oslo University Hospital
Polen	Krakow
	Krakow University Hospital
Portugal	Guimarães
	Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães
	Lisboa
	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHLN)
	Porto
	Centro Materno Infantil do Norte

B, beneficiary

U-IMD-REGISTER

DATENMODELL

Das U-IMD umfasst den vollständigen Satz gemeinsamer Datenelemente für die Registrierung seltener Erkrankungen, der von einer durch die Gemeinsame Forschungsstelle koordinierten Arbeitsgruppe vorgeschlagen wurde, und arbeitet mit den Tools der Europäischen Infrastruktur für Register für seltene Erkrankungen (ERDRI). Wie von den gemeinsamen Datenelementen empfohlen, nutzt das Register so viele bestehende kontrollierte Datenverzeichnisse für die Erfassung von Patientendaten wie möglich, und zwar:

Die Nosologie der Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase (IEMbase) (s. auch Ferreira et al), die erste übergreifende und gleichzeitig aktuellste und systematischste Nosologie für angeborene Stoffwechselstörungen. Die Nosologie der IEMbase ist zudem dem Kodierungssystem des Orphanet und dem Kodierungssystem der Datenbank Online Mendelian Inheritance in Man zugeordnet, sodass Patienteninformationen im U-IMD innerhalb aller drei Kodierungsstandards definiert sind.

Die Begriffe der Human Phenotype Ontology für die Beschreibung des Phänotyps.

Das Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation für die Erfassung der Therapie.

Der von der IEMBase entwickelte krankheitsspezifische Satz metabolischer Biomarker wird für die Erfassung von biochemischen Markern verwendet. Dieser Satz von Biomarkern ist zusätzlich dem Kodierungssystem der Human Metabolome Database zugeordnet.

MODULARER AUFBAU DES U-IMD-REGISTERS*:

Modul 1: Gemeinsame Datenelemente

Gemeinsame Datenelemente der Gemeinsamen Forschungsstelle (JRC) der EU, Falldefinition gemäß Nosologie der IEMBase, mit ORPHA-Kode und OMIM-Kode verknüpft, Ergebnisse aus der Mutationsanalyse

Modul 2: Klinischer und kognitiver Phänotyp

Human Phenotype Ontology (HPO), anthropometrische Daten, Denver-Testverfahren, Bayley Scales of Infant Development, Wechsler Intelligence Scales (WPPSI, WISC und WAIS)

Modul 3: Patientenperspektive

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), Fragebogen der World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL)-Group, World Health Organisation Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0)

Modul 4: Therapie

dietätische Behandlung, Transplantationen, medikamentöse Therapie kodiert nach dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation

Modul 5: Biochemische Marker (HMDB-Kodes)

Erkrankungsspezifische Auswahlen biochemischer Marker, kodiert nach der Human Metabolome Database (HMDB)

Modul 6: Kooperation mit ERKNet

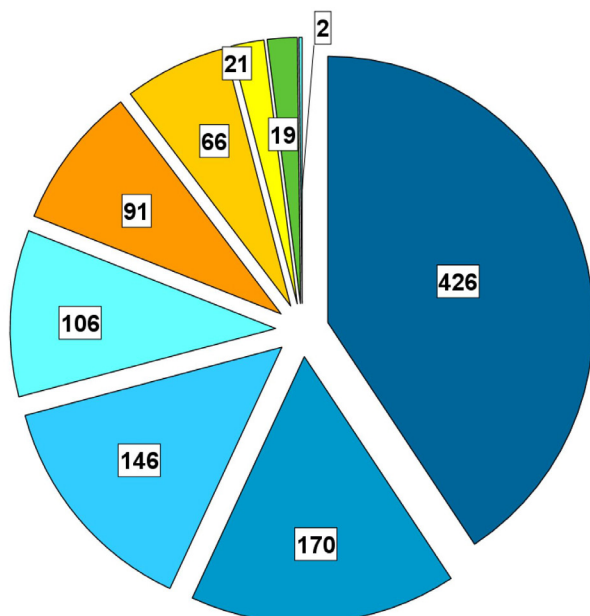
Das U-IMD integriert den vom Register des European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) entwickelten Datensatz, wodurch gemeinsame Forschungsprojekte zwischen den Referenznetzwerken erleichtert werden.

Einzelheiten zum U-IMD-Datenmodell lassen sich in einer Veröffentlichung von [Opladen et al nachlesen](#).

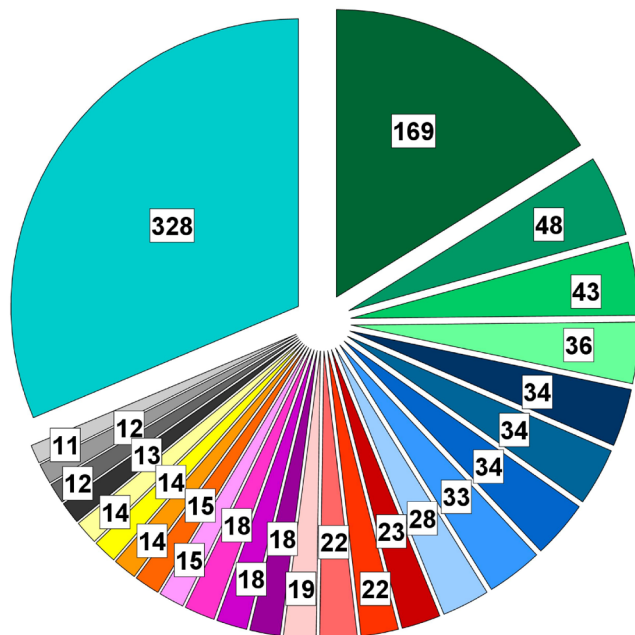
NUTZUNG DES U-IMD-REGISTERS

Das neue Register wurde im April 2019 bei der jährlichen Sitzung des MetabERN-Gremiums genehmigt und freigegeben. Stand August 2021 haben sich über 2000 Personen mit gesicherter Diagnose einer angeborenen Stoffwechselerkrankung registrieren lassen.

Einzelheiten zum Inhalt des Registers lassen sich in einer Veröffentlichung von Opladen et al nachlesen. [U-IMD: the first Unified European registry for inherited metabolic diseases - PubMed](#)



- Disorders of Nitrogen-Containing Compounds
- Disorders of Lipids
- Disorders of Carbohydrates
- Storage Disorders
- Disorders of Vitamins, Cofactors and Minerals
- Mitochondrial Disorders of Energy Metabolism
- Disorders of Peroxisomes and Oxalate
- Congenital Disorders of Glycosylation
- Disorders of Tetrapyrroles



- Phenylalanine hydroxylase deficiency
- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Ornithine transcarbamylase deficiency
- Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type
- Glycocerebrosidase deficiency
- Trifunctional protein α subunit deficiency
- Cystathionine β -synthase deficiency
- Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency
- 7-dehydrocholesterol reductase deficiency
- Hepatic phosphorylase kinase $\alpha 2$ subunit deficiency
- α -glucosidase deficiency
- Biotinidase deficiency
- Mitochondrial tRNA(Leu) 1 deficiency
- X-linked adrenoleukodystrophy
- Branched-chain ketoacid dehydrogenase E1 α deficiency
- Mevalonate kinase deficiency
- Glycogen debranching enzyme deficiency
- α -iduronidase deficiency
- Other

- Glucose-6-phosphatase deficiency
- Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency
- Fumarylacetoacetase deficiency
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Phosphomannomutase 2 deficiency
- Niemann-Pick disease type C1
- Argininosuccinate synthetase

Der Nutzen des U-IMD für die Analyse des natürlichen Krankheitsverlaufs sehr seltener Erkrankungen ist von Brennenstuhl et al illustriert worden. [Phenotypic diversity, disease progression, and pathogenicity of MVK missense variants in mevalonic aciduria - PubMed](#)

INTEROPERABILITÄT DES U-IMD MIT ANDEREN REGISTERN

Das U-IMD-Register ist ein webbasiertes Patientenregister, bei dem pseudonymisierte Daten von Experten aus der Ferne eingegeben werden. Es werden passwortgeschützte Nutzerkonten verwendet und die Daten werden verschlüsselt übertragen. U-IMD wird als beobachtende Registerstudie implementiert. Es wird ein definierter Prüfplan verwendet, für den ein positives Votum der jeweils zuständigen lokalen Ethikkommission vorliegen muss, bevor Daten eingegeben werden dürfen. Bei der Erstellung des U-IMD-Prüfplans wurde darauf geachtet, dass die Studienverfahren der Guten klinischen Praxis (GCP) und der Datenschutz-Grundverordnung entsprechen. Alle Nutznießer der Studie haben von ihren jeweils zuständigen institutionellen Ethikkommissionen positive Beurteilungen erhalten. Eine englische Übersetzung des Prüfplans steht zur Verfügung und kann an weitere Gesundheitsversorger verteilt werden, die sich für eine Teilnahme an dem Projekt interessieren. Die Patienten können sich registrieren, indem sie eine schriftliche Einwilligungserklärung abgeben. Sie können ihre Einwilligung jederzeit zurückziehen, ohne dass dies negative Auswirkungen für ihre weitere medizinische Versorgung hat. Gesundheitsversorger, die sich am U-IMD beteiligen wollen, müssen den U-IMD-Letter of Agreement (LoFA) unterzeichnen, in dem die Rechte und Pflichten innerhalb des U-IMD-Konsortiums geregelt sind.

U-IMD kooperiert zudem mit anderen Europäischen Referenznetzwerken (ERN), insbesondere mit dem European Rare Kidney Disease Reference Network ([ERKNet](#)), wenn es um Personen mit metabolischen Nephropathien geht. Die Kooperation mit ERKNet

ETHISCHE FRAGEN UND DATENEIGENTUM

Das U-IMD-Register ist ein webbasiertes Patientenregister, bei dem pseudonymisierte Daten von Experten aus der Ferne eingegeben werden. Es werden passwortgeschützte Nutzerkonten verwendet und die Daten werden verschlüsselt übertragen. U-IMD wird als beobachtende Registerstudie implementiert. Es wird ein definierter Prüfplan verwendet, für den ein positives Votum der jeweils zuständigen lokalen Ethikkommission vorliegen muss, bevor Daten eingegeben werden dürfen. Bei der Erstellung des U-IMD-Prüfplans wurde darauf geachtet, dass die Studienverfahren der Guten klinischen Praxis (GCP) und der Datenschutz-Grundverordnung entsprechen. Alle Nutznießer der Studie haben von ihren jeweils zuständigen institutionellen Ethikkommissionen positive Beurteilungen erhalten. Eine englische Übersetzung des Prüfplans steht zur Verfügung und kann an weitere Gesundheitsversorger verteilt werden, die sich für eine Teilnahme an dem Projekt interessieren. Die Patienten können sich registrieren, indem sie eine schriftliche Einwilligungserklärung abgeben. Sie können ihre Einwilligung jederzeit zurückziehen, ohne dass dies negative Auswirkungen für ihre weitere medizinische Versorgung hat. Gesundheitsversorger, die sich am U-IMD beteiligen wollen, müssen den U-IMD-Letter of Agreement (LoFA) unterzeichnen, in dem die Rechte und Pflichten innerhalb des U-IMD-Konsortiums geregelt sind. .

Das Eigentum an den Daten verbleibt stets bei den einzelnen Gesundheitsversorgern. Die Nutzung des kompletten Datensatzes unterliegt der Vereinbarung des U-IMD-Konsortiums, die den Mitgliedern gleiche Rechte bei der Initiierung und Entscheidung über gemeinsame Projekte, die im Konsortium konsentiert werden müssen, einräumt.

VERBREITUNGSMASSNAHMEN

Es wurden eine Website (aufrufbar unter...) und eine Broschüre zum Projekt erstellt. Die Broschüren wurden gedruckt und an alle Nutznießer verteilt, um deren individuelle Verbreitungsmaßnahmen zu unterstützen. Darüber hinaus wird auf der offiziellen MetabERN-Website über [U-IMD berichtet](#).

U-IMD wurde auf 30 verschiedenen Veranstaltungen etwa 17 000 Akteuren aus Wissenschaft, Politik und Öffentlichkeit vorgestellt, und zwar in Form von mündlichen Vorträgen und Posterpräsentationen, die Teil des offiziellen Programms dieser Veranstaltungen waren. Besonders bedeutend waren die Vorstellung von U-IMD mit Posterpräsentationen auf den SSIEM-Konferenzen 2018 und 2019 und mit mündlichen Vorträgen bei den jährlichen Treffen des MetabERN-Gremiums in den Jahren 2018, 2019 und 2020. Die Nutznießer traten zudem in Austausch mit anderen Interessengruppen, besonders mit anderen ERN und Registerprojekten im Bereich angeborener Stoffwechselstörungen. So nahmen sie an den Workshops und Treffen teil, die von der Gemeinsamen Forschungsstelle in Ispra für alle der im Rahmen von HP-PJ-06-2016 finanzierten ERN organisiert wurden.

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSWIRKUNGEN DES U-IMD-PROJEKTS

Wichtigstes Ergebnis des Projekts ist das neue U-IMD-Register, das es MetabERN ermöglicht, eine eigene Datenquelle einzurichten und das somit einzigartige Forschungsprojekte und Partnerschaften mit verschiedenen Akteuren wie politischen Entscheidungsträgern und Wirtschaft erleichtert. Das U-IMD umfasst zudem alle vom Register von ERKNet eingeführten Parameter für den Krankheitsfortschritt, was die Basis für Kooperationsvorhaben im Bereich von metabolischen Nephropathien schafft, die Zielkrankheiten beider ERN sind. Das Register der iNTD wurde aktualisiert, um die vollständige Interoperabilität der Patienteninformationen mit dem U-IMD zu gewährleisten, wodurch die iNTD auch in das Konzept der ERDRI integriert wurde und einen Modellfall für mögliche Aktualisierungen anderer, bereits bestehender Register wie der Register von E-IMD und E-HOD darstellt. Es wurde eine erste Reihe von Forschungsprojekten auf Ebene von MetabERN vereinbart, die die mit dem U-IMD gesammelten Daten nutzen und genauere Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf angeborener Stoffwechselstörungen liefern und so schließlich der Gesundheit der betroffenen Patienten zugutekommen sollen.

Das U-IMD-Konsortium hat damit begonnen, gemeinsam mit den MetabERN-Mitgliedern und zusätzlichen interessierten europäischen und internationalen Partnern Daten im Register zu sammeln. So wird die Datenquelle für künftige Studien zum natürlichen Verlauf von angeborenen Stoffwechselstörungen geschaffen, die von den Registerstrukturen vergleichbaren Umfangs bisher noch nicht abgedeckt sind. Das U-IMD-Konsortium fühlt sich einem offenen, mehrere Akteure einbeziehenden Ansatz verpflichtet und ist bestrebt, seine wachsende Datenquelle für Kooperationen mit anderen wissenschaftlichen Netzwerken, politischen Entscheidungsträgern und der Wirtschaft einzusetzen.



European
Reference
Network

MetabERN

European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders



**Co-funded by
the Health Programme
of the European Union**

Dieser Bericht ist Teil des Projekts/der gemeinsamen Aktion „777259 U-IMD“, das mit Mitteln des Programms der Europäischen Union im Bereich der öffentlichen Gesundheit (2014-2020) unterstützt wird. Der Inhalt dieses Berichts spiegelt lediglich die Meinungen der Autoren wider, welche die alleinige Verantwortung für den Inhalt des Berichts tragen. Er spiegelt nicht die Meinungen der Europäischen Kommission und/oder der Exekutivagentur für Verbraucher, Gesundheit und Lebensmittel oder irgendeiner anderen Einrichtung der Europäischen Union wider. Die Europäische Kommission und die Agentur übernehmen keinerlei Verantwortung für die Nutzung der in dem Bericht enthaltenen Informationen.