



HL7 Deutschland e. V.



**GENeALYSE**

# IMPLEMENTIERUNGSLEITFADEN

Standardisierte Dokumentation für Gentests /  
Übermittlung von Biomarker- und Genanalysedaten

Dr. med. Kai U. Heitmann  
Heitmann Consulting and Services (DE)  
Geschäftsführer Gefyra GmbH  
Geschäftsführer HL7 Deutschland  
[info@kheitmann.de](mailto:info@kheitmann.de)

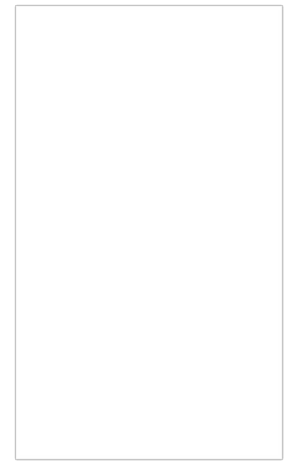
# Agenda

- Entwicklung des Implementierungsleitfadens
  - ▶ Analyse, Dokumentation der Anforderungen
  - ▶ Technische Umsetzung
- Komponenten des elektronischen Befundes
- Praktische Implementierung in Softwaresystemen
- Ausblick





HL7 Deutschland e. V.



# ENTWICKLUNG DES IMPLEMENTIERUNGSLEITFADENS

Analyse und Dokumentation der Anforderungen, Technische Umsetzung



# Implementierungsleitfaden

- → Standardisiert **Struktur** und **Semantik**
- Analyse der Anforderungen
- Dokumentation der Anforderungen
- Semantische Annotationen
- Technische Umsetzung
- Implementierung
- Abstimmungsverfahren





# Analyse der Anforderungen

## ■ Analyse von Befunden

LAB 0065; Straße, PLZ, Ort

EMQN

Dr. ..

Facharzt für Humangenetik  
- Genetische Beratung -

Labor

**LAB 0065**

**Case 1**

Befundbericht an:

Labor:

Stadt, Straße:

Ansprechpartner:

Telefon / FAX:

Empfänger

Name: Gudrun WURZEL

Geschlecht: weiblich

Untersuchungsmaterial: DNA

Eingangsdatum: 10.01.2018

Geburtsdatum: 08.04.1961

Stammbaum-Nr.

Labor-Nr.: 170166967

Datum des Befundbriefs: 01.03.2018

Patient

Grund

### **MOLEKULARGENETISCHE UNTERSUCHUNG VON *BRCA1* BEI V.a. HEREDITÄRES OVARIALKARZINOM BEI UNAUFFÄLLIGER FAMILIENANAMNESE**

#### **Grund der Untersuchung:**

Gudrun WURZEL wurde aufgrund eines Ovarialkarzinoms eine genetische Beratung und Risikoberechnung angeboten. Sie erkrankte im Alter von 55 Jahren an einem Ovarialkarzinom. Es sind sowohl mütterlicher- als auch väterlicherseits Krebserkrankungen bekannt. Die väterliche Seite besteht aber aus sehr wenigen Familienmitgliedern, die größtenteils männlich sind. Sie hat eine genetische Testung erbeten. Nach erfolgter Aufklärung und Erhalt der unterschriebenen Einverständniserklärung sandten Sie uns eine DNA-Probe von Gudrun WURZEL zur diagnostischen Testung, welche sich auf Exon 2-6 [c.1\_c.441] des *BRCA1*-Gens (LRG\_292t1) beschränken sollte. Eine Sequenzanalyse des restlichen *BRCA1*-Gens sowie eine MLPA-Analyse sind bereits erfolgt und erbrachten keine Auffälligkeiten.

Überschrift



# Analyse der Anforderungen

## ■ Leitlinien

8.4. (94%) Im Einzelnen soll die schriftliche humangenetische kullargenetischen Befundes Folgendes enthalten [4, 8, 24, 35]

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. 1 von 2)
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des Leitenden
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.
- Befunddatum
- Name, Geburtsdatum und Geschlecht der untersuchten Person, gegebenenfalls deren ethnische Zugehörigkeit (wenn es für die Bewertung relevant ist, z. B. aufgrund unterschiedlicher Mutationshäufigkeiten in verschiedenen ethnischen Gruppen)
- Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z. B. EDTA-Blut, Amnionzellen, Chorionzotten, DNA etc.)
- Eingangsdatum
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung
- Eigenanamnese, soweit bekannt und erforderlich
- Familienanamnese, soweit bekannt und erforderlich
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors
- Angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang [Benennung der untersuchten Gene, verwendete Primer, Leseeinträge, z. B. Referenzsequenzen mit Identifikationsbezeichnung (z. B. Genbank-Accession-No., Transkriptionsrichtung, suchte Mutationen, Detektionsrate unter Berücksichtigung der Ethnizität]
- Kurze und eindeutige Angabe des Untersuchungsergebnisses als Genotyp in der international gültigen Nomenklatur (HGVS, siehe <http://www.hgvs.org/mutnomen/>)
- Angabe von Polymorphismen nur dann, wenn dies zur Erfüllung des Untersuchungsauftrags erforderlich ist oder wenn zur Abklärung des Befundes nach dem Stand der Wissenschaft auch die Untersuchung verwandter Personen erforderlich war

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (DGfH)  
Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)

### S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung

Probe

Indikation

# Dokumentation der Anforderungen

- Technische Tools zur Dokumentation der Anforderungen (ART-DECOR®)
- Gemeinsame Sicht mit unterschiedlichem „Hintergrundwissen“
- Fachinhalt
- Terminologien / Vokabularien
- Technische Repräsentation (CDA)
- Testen und Validieren der elektr. Dokumente



- Fachinhalt
- Terminologien / Vokabularien

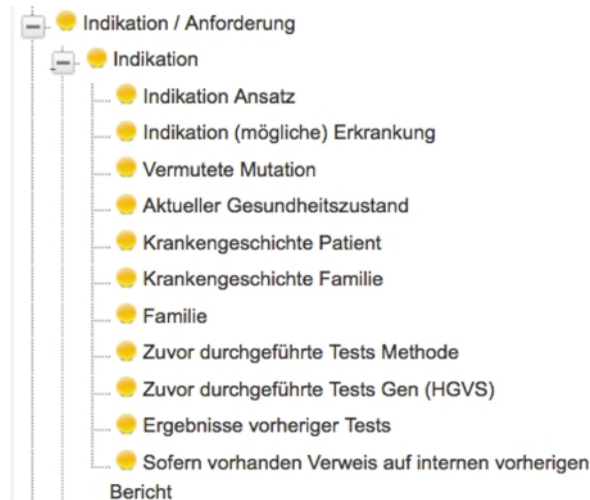
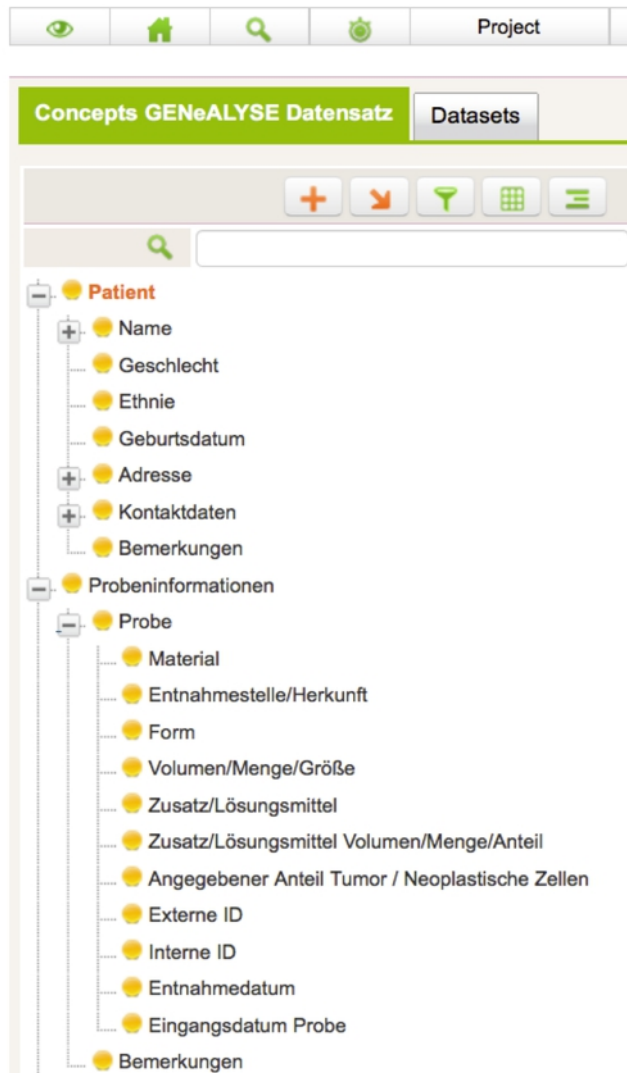
100



# Dokumentation der Anforderungen



## GENeALYSE - Datasets







HL7 Deutschland e. V.



# KOMPONENTEN DES ELEKTRONISCHEN BEFUNDES



# Semantische Annotationen

- Z. B. Geschlecht
  - ▶ M male
  - ▶ F female
  - ▶ UN undifferentiated
  - ▶ So „nur“  
administrativ
  - ▶ Auch biologisch

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA

Patient, ...

Zusammen-  
fassung

Test-Details



# Semantische Annotationen

- Indikation strukturiert  
z. B. mit SNOMED CT:

- ▶ 443961001  
Malignant  
adenomatous  
neoplasm (disorder)

- Probenmaterial  
strukturiert z. B.  
mit LOINC:

- ▶ 48002-0 = Genomic source class

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA

Patient, ...

Zusammen-  
fassung

Test-Details





# Semantische Annotationen

## ■ Untersuchtes Gen

Welche  
Frage

- ▶ LOINC: 48018-6  
Gene Identifier

Antwort

- ▶ Code GJB2 aus HGNC

- ## ■ Detektierte Sequenzvariation
- ▶ LOINC: 48003-8  
DNA sequence variation
  - ▶ Code rs72474224  
aus dbSNP

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA

Patient, ...

Zusammen-  
fassung

Test-Details



# Dokumentation der Anforderungen

- Technische Repräsentation (CDA)
  - ▶ „Metadaten“
  - ▶ Drei Abschnitte
- Testen und Validieren der elektronischen Dokumente
  - ▶ Sehr wichtig

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA



Patient, ...



Zusammenfassung



Test-Details

Test-  
Informationen



# Technische Umsetzung

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA

Patient, ...

Zusammen-  
fassung

Test-Details

Test-  
Informationen

Patient

Author

Custodian

Authenticator



# Technische Umsetzung

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA

Patient, ...

Zusammen-  
fassung

Test-Details

Test-  
Informationen

Indikation

Zusammenfassung Tests

Zusammenfassung  
Interpretation

Probenmaterialien

Empfehlungen



# Technische Umsetzung

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA

Patient, ...

Zusammen-  
fassung

Test-Details

Test-  
Informationen

Indikation Test

Probenmaterial

Durchgeführter Test

Ergebnis

Interpretation



# Technische Umsetzung

Molekularpathologischer Befund  
auf Basis von HL7 CDA

Patient, ...

Zusammen-  
fassung

Test-Details

Test-  
Informationen

Hintergrund

Methodik

Referenzen



# Technische Umsetzung

- CDA Spezifikation (= standardisiertes elektronisches Dokument)

Textliche  
Beschreibung

Computer-  
auswertbar

Section Summary Section (2.16.840.1.113883.10.20.20.1.1)

Section Indications Section (2.16.840.1.113883.10.20.20.1.11)

Entry Indication Observation (2.16.840.1.113883.10.20.20.3.3)

Entry Genetic Disease Assessed Indication Observation (2.16.840.1.113883.10.20.20.3.3.1)

Entry Medication Assessed Indication Observation (2.16.840.1.113883.10.20.20.3.3.2)

Section Summary Of Tests Performed Section (2.16.840.1.113883.10.20.20.1.1.6)

Entry Test Performed Observation (2.16.840.1.113883.10.20.20.3.4)

Section Overall Interpretation Section (2.16.840.1.113883.10.20.20.1.1.1)

Entry Clinical Genomic Statement Overall Interpretation (2.16.840.1.113883.10.20.20.2.4)

Entry Genomic Observations Organizer (2.16.840.1.113883.10.20.20.5.1)

Entry Genomic Observation Reference (2.16.840.1.113883.10.20.20.6)

Section Recommendations Section (2.16.840.1.113883.10.20.20.1.1.5)

Section Specimen Section (2.16.840.1.113883.10.20.20.1.7)

Entry Genomic Source Class (2.16.840.1.113883.10.20.20.3.2)



# Technische Umsetzung

## ■ CDA „Templates“

Clinical Genomic Statement Genetische Variation –									
History (1)									
▼ hl7:value			0 ... 1	R	Please refer to the code attribute documentation.			CONF...R-55	
		Constraint	If code=55208-3 (LOINC code for "DNA Analysis Discrete Sequence Variant Panel"), then value <b>SHALL NOT</b> be used. (CONF-GTR-91)						
▼ hl7:entryRelationship			0 ... 1		Interpretive Phenotype Genetic Variation Beinhaltet <a href="#">2.16.840.1.113883.10.20.20.2.5.3</a> <i>Interpretive Phenotype Genetic Variation</i> (DYNAMIC)			Clin...tion	
@typeCode		cs	1 ... 1	F	COMP				
▼ hl7:entryRelationship			0 ... 1		Interpretive Phenotype Pharmacogenomic Drug Efficacy Beinhaltet <a href="#">2.16.840.1.113883.10.20.20.2.5.4.1</a> <i>Interpretive Phenotype Pharmacogenomic Drug Efficacy</i> (DYNAMIC)			Clin...tion	
@typeCode		cs	1 ... 1	F	COMP				
▼ hl7:entryRelationship			0 ... 1	R	Interpretive Phenotype Pharmacogenomic Drug Metabolism Beinhaltet <a href="#">2.16.840.1.113883.10.20.20.2.5.4.2</a> <i>Interpretive Phenotype Pharmacogenomic Drug Metabolism</i> (DYNAMIC)			Clin...tion	
@typeCode		cs	1 ... 1	F	COMP				
hl7:entryRelationship			0 ... 1	R	Genetic Variation Associated Observation Amino Acid Change Type Beinhaltet <a href="#">2.16.840.1.113883.10.20.20.2.1.1.1</a> <i>Genetic</i>			Clin...tion	





# Technische Umsetzung

## ■ Codelisten (Value Set)

**Allelic State – (repository)**

**Usage (1)**

<b>Id</b>	2.16.840.1.113883.10.20.20.9.1 <span>ref gtr-</span>	<b>Gültigkeit</b>	2013-02-01
<b>Status</b>	<span>●</span> Definitiv	<b>Versions-Label</b>	
<b>Name</b>	AllelicState	<b>Anzeigename</b>	Allelic State
<b>Beschreibung</b>	Allelic State (53034-5)		
<b>Quell-Codesystem</b>	2.16.840.1.113883.6.1 - Logical Observation Identifier Names and Codes - <a href="http://loinc.org">http://loinc.org</a>		

Suche auf Name

Level/ Typ	Code	Anzeigename	Codesystem
0-L	LA6705-3	Homozygous	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6706-1	Heterozygous	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6703-8	Heteroplasmic	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6704-6	Homoplasmic	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6707-9	Hemizygous	Logical Observation Identifier Names and Codes


Legende: Typ L=leaf, S=specializable, A=abstract, D=deprecated. NullFlavors werden im @nullFlavor Attribut statt in @code angegeben.

[XML](#) [JSON](#) [CSV](#) [SQL](#) [SVS](#)





# Technische Umsetzung

## ■ Codelisten (Value Set)

**DNA sequence variation change type – (repository)** 

Issues (1)

Usage (2)

<b>Id</b>	2.16.840.1.113883.10.20.20.9.4 ref gtr-	<b>Gültigkeit</b>	2013-02-01
<b>Status</b>	 Definitiv	<b>Versions-Label</b>	
<b>Name</b>	DNAsequencevariationchangetype	<b>Anzeigename</b>	DNA sequence variation change type
<b>Beschreibung</b>	 DNA sequence variation change type (48019-4)		
<b>Quell-Codesystem</b>	2.16.840.1.113883.6.1 - Logical Observation Identifier Names and Codes - <a href="http://loinc.org">http://loinc.org</a>		

Suche auf Name

Level/ Typ	Code	Anzeigename	Codesystem
0-L	LA9658-1	Wild type	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6692-3	Deletion	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6686-5	Duplication	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6687-3	Insertion	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6688-1	Insertion/Deletion	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6689-9	Inversion	Logical Observation Identifier Names and Codes
0-L	LA6690-7	Substitution	Logical Observation Identifier Names and Codes



# Abstimmungsverfahren

- Nach Erstellung der Spezifikation wird ein formales Abstimmungsverfahren angestrebt
- Sowohl fachinhaltliches Feed-back als auch technische Experten und Implementierer (Software-Hersteller) gefragt
- 30 Tage Ankündigung in den Fachkreisen vorab
- Mindestens 30 Tage Abstimmungsphase
- Kommentarauflösung
- Publikation als „Standard zur Probe“



# Implementierung



- [www.genealyse.de](http://www.genealyse.de)
- Genealyse ART-DECOR®
  - ▶ [art-decor.org/art-decor/decor-project--genea-](http://art-decor.org/art-decor/decor-project--genea-)
- Interoperabilitätsforum
  - ▶ 11. und 12. März 2019 in Berlin
  - ▶ 27. und 28. Juni 2019 in Heidelberg
  - ▶ 2. und 3. September 2019 in Berlin
  - ▶ 5. und 6. Dezember 2019 in Köln
- Weitere Projekttreffen



HL7 Deutschland e. V.

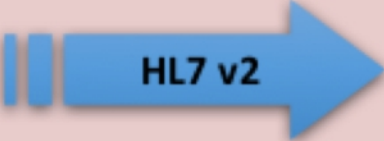




# AUSBLICK

Genanalysedaten in der Zukunft



# HL7 Standardfamilie

HL7 product line / generation	Standard	Subject and times
 <b>1</b>	Version 2.x	Messages (1987..) v2.xml (2003..)
 <b>2</b>	Version 3 Clinical Document Architecture (CDA)	Messages (1995..) and Services  <b>Electronic Documents (Release 1 since 1999.., Release 2 since 2005..)</b>
 <b>3</b>	Fast Healthcare Interoperability Resources ( <b>FHIR</b> )	Resources (2012..)



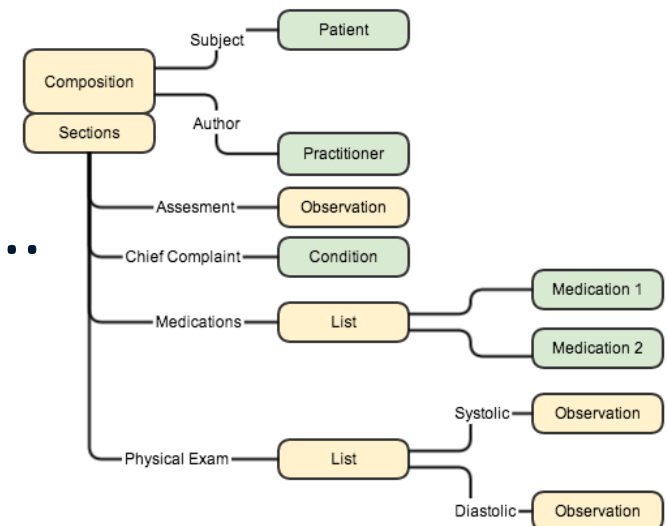
# FHIR

- Nächste Generation Standard HL7
- Die „Rosinen“ aus den bisherigen Standards (30 Jahre Erfahrungen)
- Neueste Web-Technologien
  - ▶ XML, JSON, HTTP, OAuth, etc.
- Fokus auf Implementierbarkeit und rasche Umsetzbarkeit



# FHIR

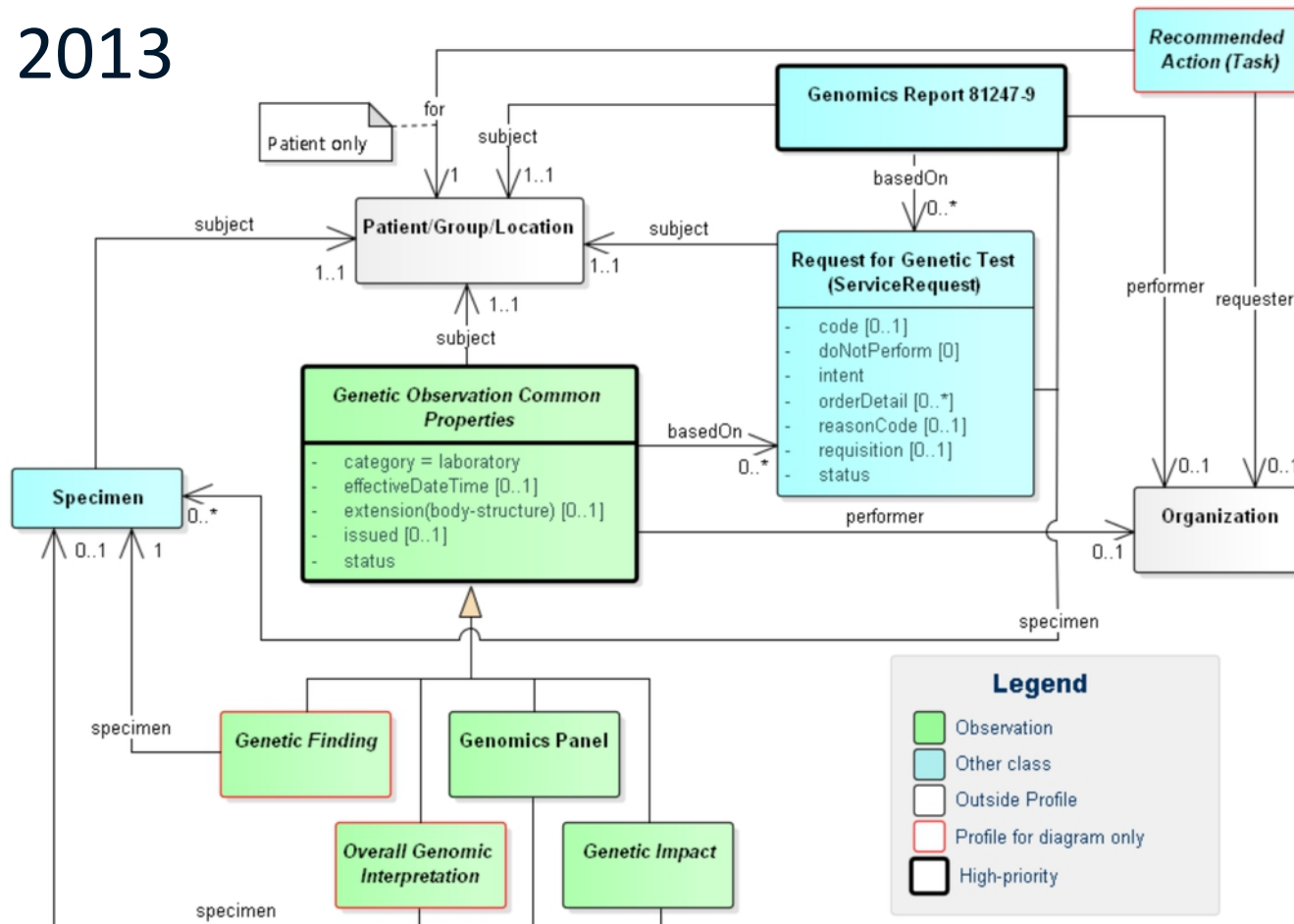
- Modular:  
semantische Einheiten  
→ Resources
- Netzwerk von Resources  
= Informationen
- Einsatz wo?  
→ moderne Anwendungen...





# Genomics Implementation Guide

■ 2013





# Genomics Implementation Guide



Current Build

[Home](#) [Getting Started](#) [Documentation](#) [Resources](#) [Profiles](#) [Extensions](#) [Operations](#) [Terminologies](#)



Diagnostics > **Genomics Implementer Guidance**

## 10.10 Genomics Implementation Guidance

[Clinical Genomics](#) Work Group

Maturity Level: 1

### Table of Contents

1. [Background](#)
2. [Overview](#)
3. [MolecularSequence Resource](#)
4. [Observation-genetics Profile](#)
5. [DiagnosticReport-genetics Profile](#)
6. [ServiceRequest-genetics Profile](#)
7. [HLA genotyping results Profile](#)
8. [Relationship among MolecularSequence resource and genetics profiles](#)
9. [HL7 Domain Analysis Model Use Cases](#)
10. [Other Genomics Use Cases](#)
11. [Clinical Genomics Apps](#)
12. [Appendix 1: From DSTU2 Genomics to STU3](#)



DiagnosticReport			DomainResource
identifier	$\Sigma$	0..*	Identifier
subject	$\Sigma$	0..1	Reference(Patient   Group   Device   Location)
context	$\Sigma$	0..1	Reference(Encounter   EpisodeOfCare)
issued	$\Sigma$	0..1	instant
performer	$\Sigma$	0..*	BackboneElement
role	$\Sigma$	0..1	CodeableConcept
actor	$\Sigma$	1..1	Reference(Practitioner   Organization)
specimen		0..*	Reference(Specimen)
result		0..*	Reference(Observation)





# FHIR features C-S-A!

- Communicate
  - ▶ Messages
  - ▶ Documents
  - ▶ Services
- Store
  - ▶ Persistence
- Analyze
  - ▶ Query, Search
  - ▶ CQL





# Auswertungen

## ■ “Queries”

Search for diagnostic reports with a given variant

```
GET /DiagnosticReport?
_profile=http://hl7.org/fhir/StructureDefinition/diagnostic-report-geneticsAnalysis=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/123
```

Given diagnostic report, return associated family history

```
GET /DiagnosticReport?
_profile=http://hl7.org/fhir/StructureDefinition/diagnostic-report-geneticsAnalysis=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/123
```

Search for variants given gene and variant classification

```
GET /Observation?
=http://hl7.org/fhir/StructureDefinition/observation-genetics&
Gene=http://www.genenames.org/3236&
GenomicSourceClass=http://loinc.org/LA6684-0
```

Search for patients based on genetic ancestry

```
GET /Observation?
=http://hl7.org/fhir/StructureDefinition/observation-genetics&
Ancestry=http://www.genenames.org/186044&
GenomicSourceClass=http://snomed.info/sct/186044001
```

Items: 1 to 4 of 4

**EGFR: epidermal growth factor receptor**

**Gene** **HGNC ID** HGNC:3236 **Locus type** Gene with protein product  
**Matches** **HGNC ID: HGNC:3236**

**Erb-b2 receptor tyrosine kinases**

**Group** **HGNC Group ID** 1096  
**Matches** **HGNC ID: HGNC:3236**

**HOXD10: homeobox D10**

**Gene** **HGNC ID** HGNC:5133 **Locus type** Gene with protein product  
**Matches** **NCBI gene ID: 3236**

**OTC: ornithine carbamoyltransferase**

**Gene** **HGNC ID** HGNC:8512 **Locus type** Gene with protein product  
**Matches** **RGD ID: RGD:3236**

Items: 1 to 4 of 4

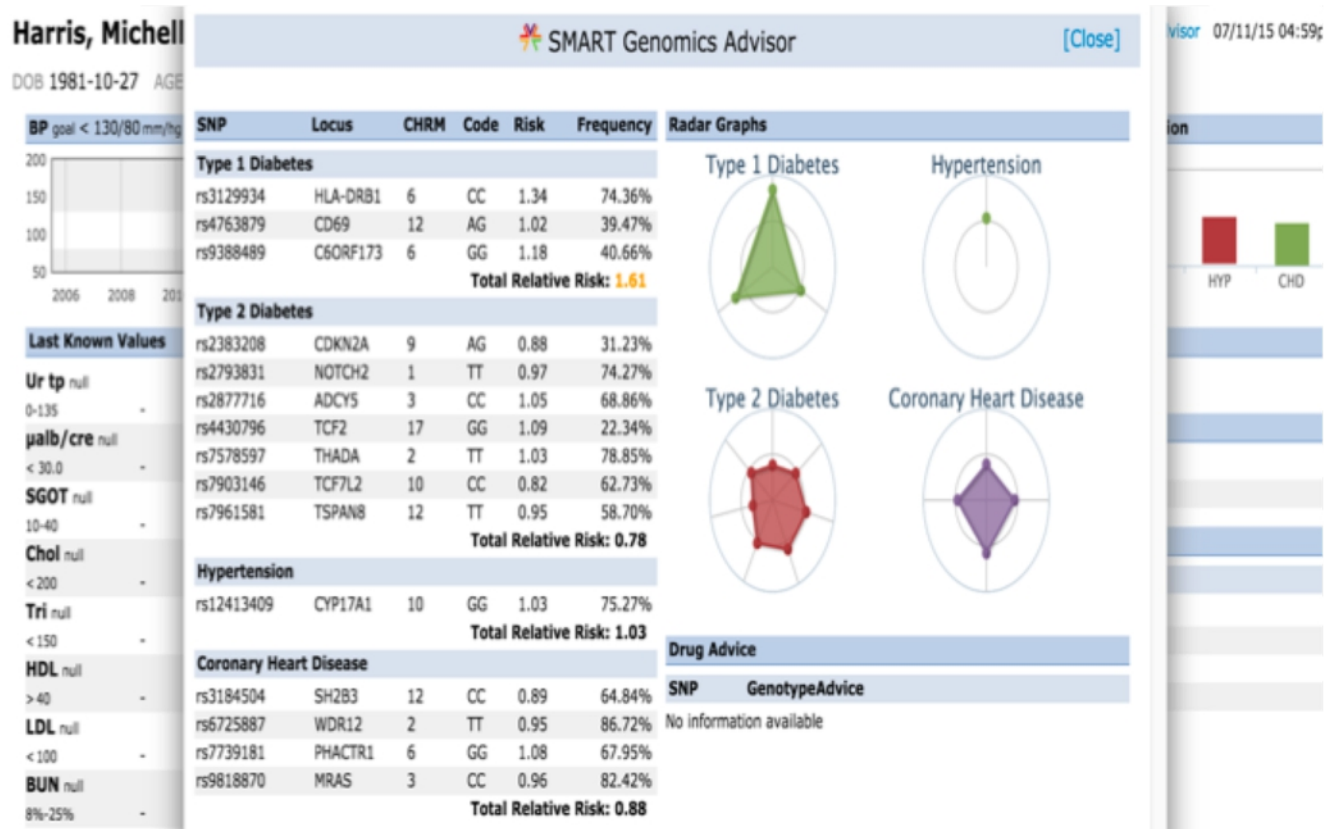
Source: Regenstrief LOINC

SEQ#	Answer	Answer ID
1	Germline	LA6683-2
2	Somatic	LA6684-0
3	Fetal	LA10429-1
4	Likely germline	LA18194-3
5	Likely somatic	LA18195-0
6	Likely fetal	LA18196-8
7	Unknown genomic origin	LA18197-6
8	De novo	LA26807-0



# „Apps“

## ■ SMART on FHIR Genomics Advisor





# Zeitraahmen

- CDA-Spezifikation: Publikation im Entwurf
  - ▶ März 2019
- Vorstellung der CDA-Spezifikation
  - ▶ 11./12. März 2019 Interoperabilitätsforum
- Abstimmungsverfahren
  - ▶ Im Sommer 2019



HL7 Deutschland e. V.



Dr Kai U. Heitmann, MD, FHL7  
Heitmann Consulting and Services  
CEO, Gefyra GmbH  
ART-DECOR Expert Group  
Template WG co-chair, HL7 International  
Advisory Board, HL7 Foundation  
CEO HL7 Germany  
HL7 Germany / Netherlands / International



**DANKE!**  
**FRAGEN?**