

# Forschung mit Humanbiobanken

## Populationsbezogene Biobanken – die Nationale Kohorte

Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann

Helmholtz Zentrum München und LMU München

Deutscher Ethikrat – TMF: Expertengespräch zum Regelungsbedarf für Forschung mit Humanbiobanken, 7. April 2011 Berlin

## The National Cohort

A prospective epidemiologic study resource for health and disease research in Germany



## The National Cohort

- Population-based prospective cohort
- Age-range 20-69 years
- Random sample of inhabitants of defined geographical areas
- 18 recruitment centres
- Level 1, n=200.000; level 2, n=40.000
- 2.5 hours assessment programme at level 1 and 4 hours intensified assessment programme at level 2
- 5 years of recruitment, followed by 5 years of re-assessment

Internationale Begutachtung  
18./19. April 2011

## 8 Recruitment clusters and 18 study centres



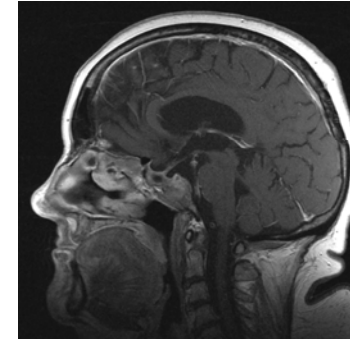
# Physical Examinations, Core Assessment (n=200,000)

Instrument	Examination time (min)
<b>Anthropometry:</b>	
Weight and height (standing)	3
Waist and hip circumference	2
DXA scan (body composit., lean body mass, bone density)*	10
<b>Cardiovascular examinations:</b>	
Blood pressure (3 times, during interview), heart rate	7
ECG (12 leads)	8
Art. stiffness, ankle arm index, puls wave velocity (combined device, e.g. Vascular Explorer*)	10
3D-Echocardiography (heart function)	6
<b>Lung function:</b> Spirometry (3 times)	8
<b>Physical activity and physical fitness:</b>	
7-d Accelerometry (mono-/multifunctional device *) (activity patterns)	5
Hand grip strength (3 times, dominant hand)	3
<b>Dental health:</b> Tooth count	1
<b>Cognitive function:</b> Cognitive tests * (10 min face-to-face, 5 min. touch screen)	10
<b>Overall</b>	<b>73</b>

# Physical Examinations, 2nd Level (n=40,000)

Instrument	Examination time (min)
<b>Cardiovascular examinations:</b>	
Carotis sonography, intima media thickness	10
Long-term ECG / apnoe device	5
<b>Diabetes:</b>	
AGE reader / skin autofluorescence	4
OGTT (total 2 hrs)	5
<b>Airway inflammation:</b> Analysis of NO in exhaled air	6
<b>Physical activity and physical fitness:</b>	
Step test (submaximal cardioresp. fitness)*	10
One leg stand / posturometry	5
<b>Audiometry</b> (touch screen, headphone)	4
<b>Eye-related measurement</b>	10
<b>Dental examination</b>	10
<b>Examination of the musculo-skeletal system</b>	10
<b>Olfactory test (sniffin'-sticks 12)</b>	5
<b>Overall</b>	<b>~ 84</b>

# Magnetic resonance imaging (MRI)



Instrument / content	Duration
<ul style="list-style-type: none"><li>- Brain</li><li>- Heart</li><li>- Musculoskeletal</li><li>- Organ volumetry and morphology</li><li>- Visceral fat</li><li>- Whole body MRI</li></ul>	
<b>Overall</b>	<b>&lt; 60 min</b>



Quelle: H. Völzke

# Automated Biorepository



## Size / no. of samples

Recruitment (200,000 participants)

- **Central biorepository:** 2/3 of aliquots
  - ca. 16 aliquots per subject in the automated store, (>3 Mio. samples)
  - remaining aliquots per subject in backup store
  - Plus **regional storage** of aliquots (1/3)
- + repeated biospecimen collection during follow-up
- >> central storage: total ~ 20 Mio samples (baseline + follow-up)**

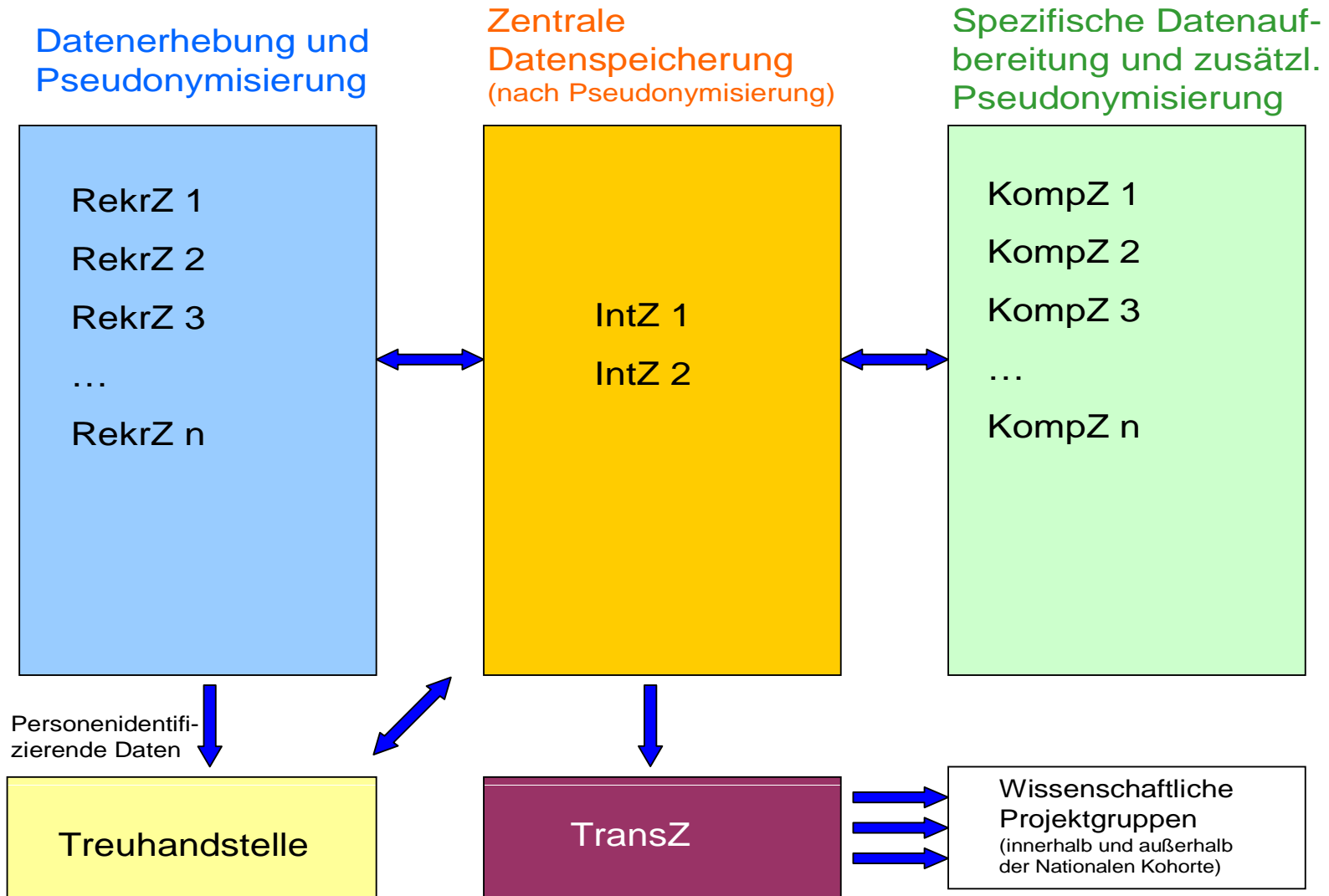
# Nationale Kohorte – Stand Ethik und Datenschutz

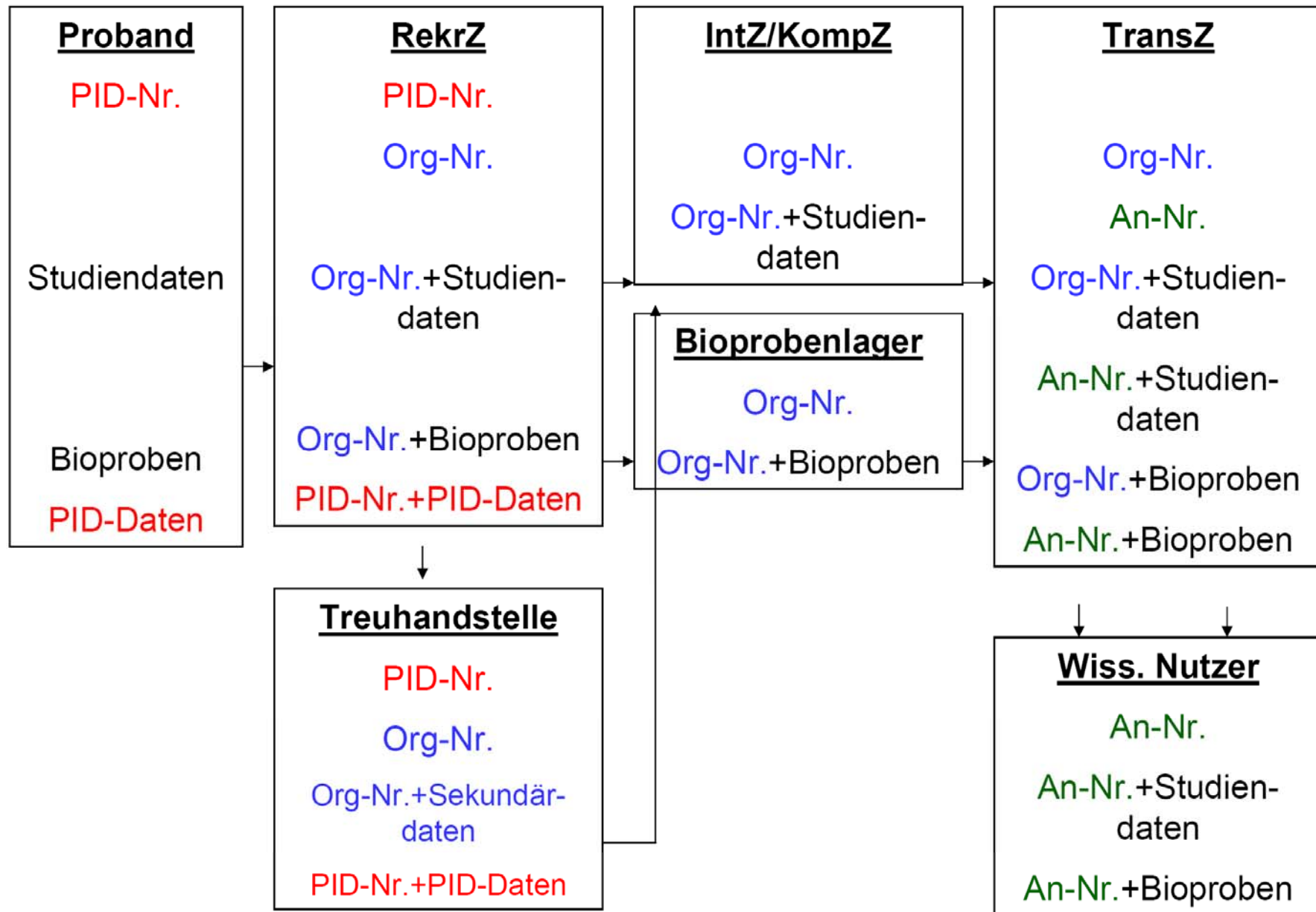
- Ethik- und Datenschutzkonzept unter Berücksichtigung der Stellungnahme „Humanbiobanken für die Forschung“ des Deutschen Ethikrates entwickelt
- Vorlage und Besprechung beim AK Wissenschaft der Datenschützer (August 2010)
- Beratungsgespräch bei der TMF
- Überarbeitung und erneute Vorlage beim AK Wissenschaft (Feb. 2011)
- Positives Ethikvotum für die Feasibility-Studie (BLÄK, weitere EKen)
- Vorstellung des Ethikkonzeptes der NC bei der Begutachtung
- Einreichung des Ethikantrags der NC, sobald feststeht, welche EK primär zuständig ist (Sitzland des „Nationale Kohorte e.V.“)



# Datenhaltung

## Organisation des Datenmanagements





**Proband**  
PID-Nr.  
  
SV-Nr.  
  
KV-Nr.

**RekrZ**  
PID-Nr.  
Org-Nr.  
  
ID2-SV+SV-Nr. temp  
ID2-SV  
ID2-KV+KV-Nr.

**Institut für Arbeitsmarkt-  
und Berufsforschung (IAB)**  
IAB-Nr.  
  
ID2-SV+SV-Nr. permanent  
ID2-SV  
ID2-SV+SV-Anfrage  
ID2-SV+SV-Daten

**Treuhandstelle**  
PID-Nr.  
Org-Nr.  
  
ID2-KV+KV-Nr.  
ID2-KV+KV-Nr.+KV-Anfrage

**IntZ/KompZ**  
Org-Nr.  
  
ID2-SV  
ID2-KV  
  
ID2-SV+SV-Anfrage  
Org-Nr.+SV-Daten  
  
ID2-KV+KV-Daten

**TransZ**  
  
Org-Nr.  
An-Nr.  
  
Org-Nr.+SV-Daten  
An-Nr.+SV-Daten  
  
Org-Nr.+KV-Daten  
An-Nr.+KV-Daten

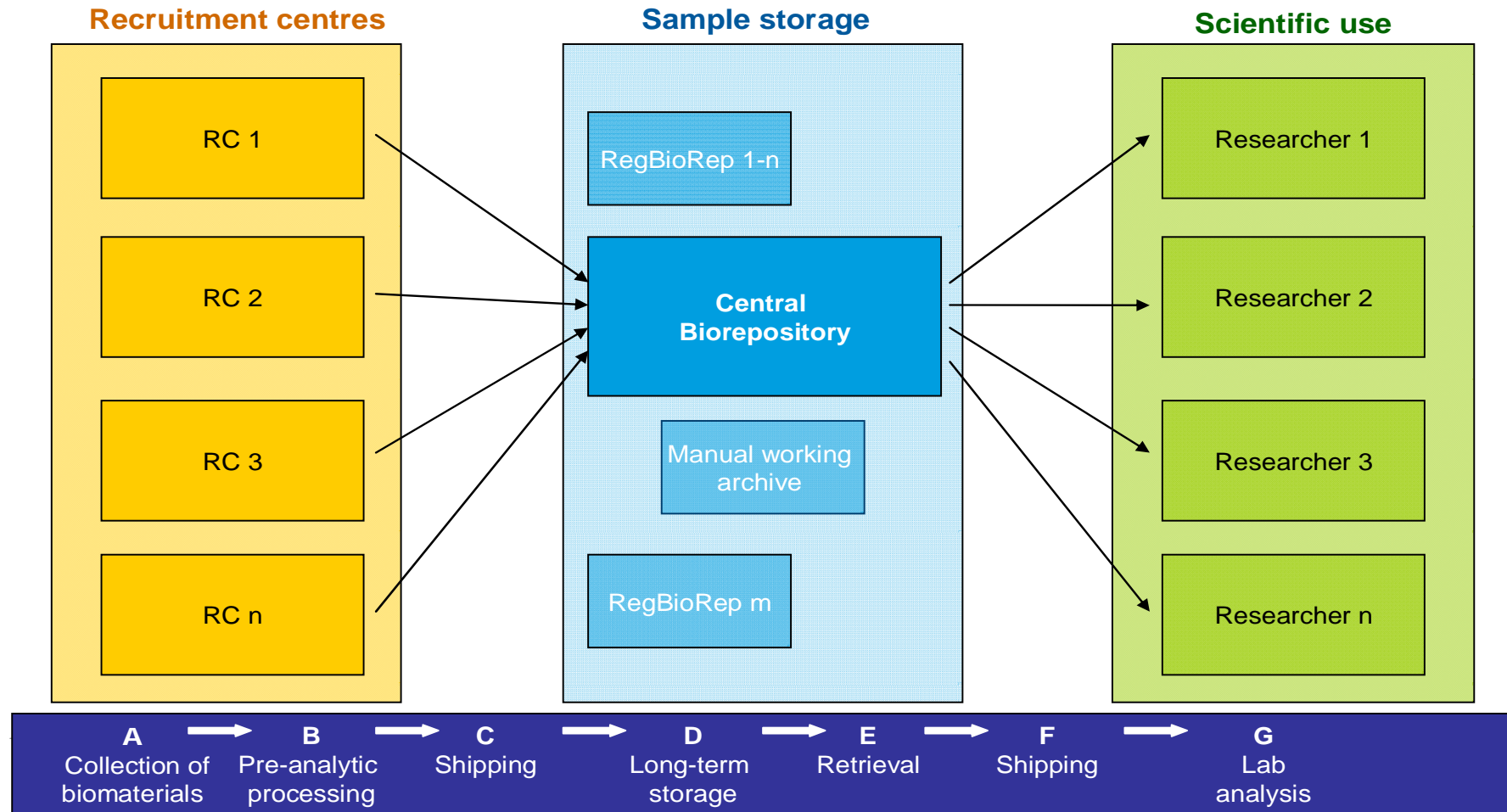
**Krankenkasse**  
ID2-KV+KV-Nr.  
KV-Nr.+KV-Anfrage  
KV-Nr.+KV-Daten

**Wiss. Nutzer**  
An-Nr.+SV-Daten  
An-Nr.+KV-Daten



# Biorepository

## Processing and storage of biosamples



# Informationen für Teilnehmer

- Einladungsschreiben
  - Studieninhalte und –ziele
  - einbezogene Institutionen und Geldgeber
  - geplantes Studienprogramm und Zeitaufwand
  - Rückantwortschreiben zur Terminvereinbarung
- Studieninformationsbroschüre
  - genaue Informationen zu wichtigen Aspekten (z.B. Studieninhalte, Verwendungszweck der Daten, Nutzen für die Teilnehmer, Kosten, Datenschutz, Risiken, Widerrufsrecht, Ansprechpartner)
- kostenlose Telefon-Hotline
- Internetseite

# Freiwilligkeit und Widerrufsrecht

- Studienteilnahme ist grundsätzlich freiwillig
- Recht auf Widerruf zu jeder Zeit (ohne Angabe von Gründen)
- Widerruf schriftlich oder telefonisch mit schriftlicher Bestätigung
- keinerlei Nachteile bei Nichtteilnahme oder Widerruf
- 3 Arten des Widerrufs:
  - **„Kein weiterer Kontakt“:**  
Kein direkter Kontakt mehr zum Probanden; weitere Verwendung der Daten und Bioproben; Einholung von Informationen aus sekundären Datenquellen
  - **„Kein weiterer Zugang“:**  
Kein Kontakt mehr zum Probanden; keine weiteren Informationen aus sekundären Datenquellen; weitere Verwendung der bereits erhobenen Daten
  - **„Keine weitere Nutzung“:**  
Kein Kontakt mehr zum Probanden; keine weiteren Informationen; keine weitere Verwendung der Daten und Proben

# Risiken

Untersuchung	Risiko	Ausschlusskriterien
EKG	-	Herzschrittmacher
Spirometrie	Schwindel	Herzinfarkt Lungenkollaps Infektion der oberen Atemwege
„Dual Energy X-ray Absorptiometry“ (DXA)	Geringe Röntgenstrahlung	Bekannte oder mögliche Schwangerschaft
Alternativ: Bioelektrische Impedanz Analyse	-	Schwangerschaft Herzschrittmacher
Handgreifstärke	-	Geschwollene, entzündete oder schmerzende Hand Operation an der Hand in den letzten 6 Monaten
Blutentnahme	Blauer Fleck (Hämatom) Lokale Infektion, Sepsis Verletzung eines Nervs	Bekannte Bluterkrankheit
Oraler Glukosetoleranztest	Unterzuckerung Magen-Darm-Beschwerden	Fieber Magen-Darm-Infektionen/-Erkrankungen Schwangerschaft Allergie auf Johannisbeersaft Diabetes mellitus
24h-EKG	-	Herzschrittmacher
Stepptest oder Ergometertest	Schmerzen im Brustkorb Schwindel (Muskel-) Ermüdung Körperliches Unwohlsein	Angina pectoris Aortenstenose Herzrhythmusstörungen Herzschrittmacher
Zahnuntersuchung	Leichte Zahnfleischblutungen	Bekannte Bluterkrankheit Bekannte Herzklappenprobleme
Magnetresonanztomographie	Zufallsbefunde	Klaustrophobie Schwangerschaft Metallische Gegenstände im Körper Herzschrittmacher

# Finanzielle Entschädigung/ Versicherung der Teilnehmer

- kleine Aufwandsentschädigung; umfasst Fahrtkosten zum Studienzentrum
- Generelle Teilnehmersversicherung ist nicht erforderlich, da geringes Risikopotenzial der Studie
- Für etwaige Schäden haftet die Betriebshaftpflichtversicherung der Rekrutierungszentren
- Wegeversicherung wird für Teilnehmer abgeschlossen



# Mitteilung von Ergebnissen an Studienteilnehmer

- Probanden geben in Einverständniserklärung Auskunft, über welche Ergebnisse sie informiert werden möchten
- Befundbrief zeitnah nach Untersuchung im Rekrutierungszentrum an Studienteilnehmer verschickt, sofern gewünscht
- Bei abklärungsbedürftigen oder zu behandelnden Befunden, werden Probanden darauf hingewiesen ihren (Haus-)Arzt zu kontaktieren
- Bei Befunden, die hohes Risiko für eine vermeidbare und schwere Erkrankung aufdecken, werden betroffene Probanden in Abstimmung mit einer Ethikkommission kontaktiert und über den Befund aufgeklärt (ebenfalls nur wenn vom Proband gewünscht)
- Sichergestellt, dass Probanden bewusst ist, dass die Studienteilnahme keinem persönlichen Gesundheits-Check entspricht

# Mitteilung von Zufallsbefunden

- sorgfältig geplante Vorgehensweisen bei Mitteilung von Zufallsbefunden nötig
- Probanden haben Recht auf Nichtwissen
- Einrichtung eines Beratungsausschusses (klinische Spezialisten, Epidemiologen, Ethikexperten, Theologen); Treffen in regelmäßigen Abständen, um Vorgehensweise zu diskutieren und zu entwickeln
- Klassifizierung der Zufallsbefunde hinsichtlich Relevanz und akutem Stadium
- Regelung wie/von wem Befunde den Teilnehmern übermittelt werden
- Möglich, dass Zufallsbefunde erst später bei erneuter klinischer Auswertung entdeckt werden -> Befunde zuerst im Beratungsgremium diskutiert und Ergebnis sowie Empfehlungen an Probanden übermittelt
- Strategien im Umgang mit Zufallsbefunden werden im Rahmen einer Machbarkeitsstudie entwickelt und getestet

# Veröffentlichung von Studienergebnissen

- Internetseite der Nationalen Kohorte
- Zeitungsartikel
- Radio- und Fernsehbeiträge
- Pressemitteilungen
- Regelmäßige Newsletter für Studienteilnehmer
- Publikationen in internationalen wissenschaftlichen Zeitschriften
- Präsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen

# Bedeutung der Stellungnahme des Deutschen Ethikrates für bevölkerungsbezogene Biobanken

# Das Fünf-Säulen Konzept

1. Etablierung eines Biobankgeheimnisses
2. Festlegung der zulässigen Nutzung
3. Einbeziehung von Ethikkommissionen
4. Qualitätssicherung beim Datenschutz
5. Transparenz der Ziele und Verfahrensweisen einer Biobank

# Das Fünf-Säulen Konzept

Kommentar aus der Sicht bevölkerungsbezogener Biobanken

## 1. Etablierung eines Biobankgeheimnisses

### **Vorteile:**

Hohes Schutzniveau für Spender und Wissenschaftler

### **Nachteile**

Erhöhter Verwaltungsaufwand für Forschungsprojekte

Komplizierung/Behinderung internationaler Zusammenarbeit, das im Ausland keine entsprechenden Regeln bestehen

# Das Fünf-Säulen Konzept

Kommentar aus der Sicht bevölkerungsbezogener Biobanken

## 2. Festlegung der zulässigen Nutzung

Einwilligungserfordernis, individuelle Zweckbindung und umfassende Information der Spender sind bereits heute die Regel bei bevölkerungsbezogenen Biobanken

# Das Fünf-Säulen Konzept

Kommentar aus der Sicht bevölkerungsbezogener Biobanken

## 3. Einbeziehung von Ethikkommissionen

Bei bevölkerungsbezogenen Biobanken ist die Einholung eines breiter gefassten Ethikvotums bereits heute möglich/üblich. Dadurch ist es nicht erforderlich, bei ähnlich gelagerten Forschungsprojekten für jedes einzelne Projekt ein eigenes Ethikvotum einzuholen.

Die periodische Evaluierung der Biobank durch eine Ethikkommission ist zu begrüßen



# Das Fünf-Säulen Konzept

Kommentar aus der Sicht bevölkerungsbezogener Biobanken

## 4. Qualitätssicherung beim Datenschutz

Die Trennung von Personen identifizierenden Daten und Forschungsdaten/Bioproben sowie die Festlegung von Zugangsregeln sind in bevölkerungsbezogenen Biobanken Standard

Bei der transparenten Dokumentation der Ablauforganisation und der Datenverarbeitung besteht häufiger Verbesserungsbedarf

# Das Fünf-Säulen Konzept

Kommentar aus der Sicht bevölkerungsbezogener Biobanken

## 5. Transparenz der Ziele/Verfahrensweisen einer Biobank

Die geforderte Transparenz

der prozeduralen und institutionellen Ausgestaltung von  
Biobanken sowie

der Sammlungs-, Speicherungs-, Weitergabemodalitäten und  
Forschungszwecke

ist zu unterstützen, um die Informiertheit des Spenders  
langfristig sicherzustellen.

Hier gibt es bei den meisten bestehenden Biobanken  
Verbesserungsbedarf

# Das Fünf-Säulen Konzept

## Kommentar aus der Sicht bevölkerungsbezogener Biobanken

### Zusammenfassung 1

- Die Stellungnahme des Deutschen Ethikrats stellt in vielen Punkten den „goldenen Standard“ für Biobanken dar und ist ein geeigneter Ansatz, um Forschungs-Biobanken langfristig auf eine nachhaltige, koordinierte und von allen Beteiligten akzeptierte Grundlage zu stellen.
- Es ist bereits jetzt für große bestehende und geplante Biobanken möglich, diese Forderungen auch ohne gesetzliche Regelung zu erfüllen.
- Für das Biobankgeheimnis bestehen im Ausland keine vergleichbaren Schutzvorschriften, so dass hieraus negative Auswirkungen in Bezug auf die zunehmende Zahl internationaler Kooperationen resultieren können.

# Das Fünf-Säulen Konzept

## Kommentar aus der Sicht bevölkerungsbezogener Biobanken

### Zusammenfassung 2

- Derzeit sollte auf eine allgemeine und umfassende gesetzliche Regelung in Form eines Forschungs-Biobankgesetzes verzichtet werden.
- Stattdessen sollten auf der bestehenden Rechtsgrundlage für große Biobanken die Einhaltung der in der Empfehlung des deutschen Ethikrates enthaltenen Prinzipien gefordert werden. Dies könnte wirkungsvoll dadurch geschehen, dass deren Einhaltung zur Voraussetzung für die öffentliche Förderung von Biobanken gemacht wird und ferner die Datenschutzbeauftragten und Ethikkommissionen die Einhaltung der Vorgaben fordern und prüfen.
- Ein eigenes Biobankgeheimnis erscheint derzeit nicht erforderlich

Vielen Dank