


Beiträge und Analysen

Gesundheitswesen

aktuell 2021

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp



Ronny Baber, Michael Hummel, Verena Huth, Cornelia Specht
Biobanken: Wegbereiter der personalisierten Medizin,
Seite 178–197

doi: 10.30433/GWA2021-178

Ronny Baber, Michael Hummel, Verena Huth, Cornelia Specht

Biobanken:

Wegbereiter der personalisierten Medizin

Forscher:innen und Ärzt:innen setzen sich dafür ein, Krankheiten besser zu verstehen, zu diagnostizieren und zu behandeln. Eine wichtige Grundlage für ihre Arbeit bieten Biobanken, die menschliche Bioproben wie Blut oder Gewebe sammeln, verarbeiten und lagern. Verknüpft mit den zugehörigen Daten zu Diagnose und Therapie stellen sie diese Proben für die biomedizinische Forschung zur Verfügung. Die Ergebnisse der Analysen von Proben und Daten helfen dabei, Krankheiten zu erkennen, neue personalisierte Therapien zu entwickeln und die diagnostischen Grundlagen hierfür zu schaffen. Biobanken-Netzwerke werden in Zukunft immer wichtiger, da viele Forschungsaktivitäten große Mengen von qualitativ vergleichbaren Proben und Daten erfordern, um reproduzierbare und aussagekräftige Ergebnisse zu liefern.

Was sind Biobanken und worin liegt ihre Bedeutung?

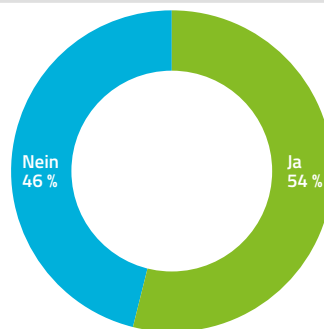
Sowohl zwischen Krebserkrankungen als auch innerhalb einzelner Krebsarten bestehen molekulare Unterschiede. Patholog:innen untersuchen beispielsweise die Tumoren von Lungenkrebs-Patient:innen mikroskopisch und charakterisieren diese mithilfe molekulargenetischer Methoden, um zu klären, um welche Art von Lungenkrebs es sich genau handelt. Bei den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen etwa gibt es eine Reihe von molekulargenetischen Veränderungen, die sich als therapeutische Ziele eignen. Die betroffenen Patient:innen können dann mit spezifisch darauf ausgerichteten Medikamenten behandelt werden (siehe dazu auch den Beitrag zu „Biomarker in der Präzisions-onkologie – Stellenwert in der personalisierten Versorgung von Krebserkrankungen“ von Reininghaus et al. in dieser Publikation).

Diese Art der Diagnostik und Behandlung ist ein medizinischer Erfolg, der vor wenigen Jahren kaum vorstellbar war und nur durch intensive Forschung unter Verwendung von qualitativ hochwertigen Bioproben möglich werden konnte. Vor nicht allzu langer Zeit bedeutete die Diagnose „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom“ für viele Patient:innen eine nur noch wenige Monate umfassende Lebenserwartung. Durch die Entdeckung der therapierbaren molekularen Veränderungen sind daraus mehrere Jahre bei guter Lebensqualität geworden.

Solche gezielten Therapien werden für die Behandlung von immer mehr Krebsarten wichtiger und haben eine neue Ära der Krebsmedizin – die Präzisionsonkologie – eingeläutet. Um die hoch wirksamen Behandlungen entwickeln zu können, muss zunächst eine große Zahl von Bioproben und zugehörigen Daten von Patient:innen, die an den jeweiligen Krebserkrankungen leiden, mithilfe modernster Methoden der Molekularbiologie und unterstützt von umfangreicher Bioinformatik untersucht werden. Biobanken, in denen die dafür erforderlichen wertvollen Proben lagern, sind damit die „Schatzkammern“ der Wissenschaft und Grundlage der Präzisionsmedizin. Werkzeuge zur vernetzten Suche nach Proben und zugehörigen Daten erlauben einen besseren Zugang zu diesen Ressourcen – auch auf internationaler Ebene.

Trotz ihrer großen Relevanz für die Medizin sind Biobanken in der Öffentlichkeit weitgehend unbekannt (Lesch et al. 2016; Gaskell und Gottweis 2011). Aufgrund ihrer hohen Bedeutung forderte der Deutsche Ethikrat bereits im Jahr 2010 eine stärkere Sichtbarkeit und die Einbindung von Probenspende:innen: Sinn, Zweck und Nutzen von Biobanken müssten der Öffentlichkeit transparent und nachvollziehbar vermittelt werden (Deutscher Ethikrat 2010). Eine ähnliche Einschätzung ergibt sich mit Blick auf medizinische Forscher:innen: Auch hier lässt die Bekanntheit vorhandener lokaler Biobanken zu wünschen übrig (Klingler et al. 2021).

Abbildung 1: Umfrage des German Biobank Node (GBN) unter medizinischen Forscher:innen zur Bekanntheit von Biobanken der German Biobank Alliance (GBA)



Anmerkung: Frage „Kennen Sie und Ihre Forschergruppe die Angebote der GBA-Biobank an Ihrem Standort?“ (n=266)

Forscher:innen, die mit Biobanken kooperieren, erwähnen diese Zusammenarbeit meist eher selten in ihren wissenschaftlichen Publikationen – was wiederum der (fach-)öffentlichen Wahrnehmung von Biobanken entgegensteht. Um die Akzeptanz und Sichtbarkeit von Biobanken zu gewährleisten, sollte ihre Beteiligung an Erfolgsgeschichten des biomedizinischen Fortschritts systematisch dokumentiert und veröffentlicht werden (Dahl 2018).

Biobanken in Deutschland

Bevor es professionelle Biobanken gab, übernahmen Forscher:innen das „Biobanking“ von Proben für ihre Forschungsprojekte selbst. Dies brachte mehrere Probleme mit sich: Zum einen wurden Probenspende:innen zu dieser Zeit häufig nicht um ihr Einverständnis zur Verwendung ihrer Proben gebeten. Zum anderen beurteilten die sammelnden Forscher:innen die Qualität von Proben und Daten nach subjektiven Kriterien. Die Vergleichbarkeit von Proben und Daten spielte meist nur eine untergeordnete Rolle.

Auch heute nehmen Forscher:innen das Biobanking mitunter selbst in die Hand und lagern Proben in eigenen Tiefkühlschränken. Selten werden die Lagertemperaturen von solchen „privaten“ Sammlungen ausreichend überwacht, und meist fehlen Havariekonzepte sowie Backup-Lösungen für mögliche Ausfälle von Gefrierschränken (Robb et al. 2014; Ellervik und Vaught 2015; Becker et al. 2018). Eine nachhaltige Perspektive für diese Sammlungen gibt es aufgrund sich ändernder Forschungsinteressen oder von Standortwechseln der Verantwortlichen in aller Regel nicht. Für andere Forschungsprojekte stehen die Bioproben damit nicht zur Verfügung.

Diese Situation hat sich in den letzten Jahren vielerorts deutlich verbessert; die zahlreichen Nachteile vereinzelter Sammlungen wurden mehrfach aufgezeigt (Pigeot et al. 2016; Hummel und Specht 2019). Zugleich wurde die Bedeutung gut organisierter und zentralisierter Biobanken weltweit immer stärker erkannt. Viele deutsche medizinische Versorgungs- und Forschungsstandorte haben zentrale institutionelle Biobanken aufgebaut. Inzwischen gibt es solche Biobanken an vielen der 36 deutschen Universitätsklinika sowie an vielen öffentlich, aber auch privat finanzierten Forschungseinrichtungen. Das German Biobank Directory, ein Online-Verzeichnis deutscher

Biobanken, listet 48 Biobanken in Deutschland. Vor allem im Hinblick auf kleinere Probensammlungen liegt die Zahl noch deutlich höher.

Moderne Biobanken arbeiten unter streng kontrollierten Bedingungen, um Bioproben und Daten in sehr hoher Qualität zur Verfügung zu stellen. Ihre Schwerpunkte erstrecken sich über praktisch sämtliche Erkrankungen und bieten vielen Forschungsrichtungen eine Grundlage. Zusätzlich werden auch Proben von gesunden Spender:innen gesammelt und aufbewahrt. Die vorhandenen Probenarten reichen von Gewebe, Vollblut, Serum, Plasma und Urin bis hin zu Speichel oder Muttermilch.

Für das Sammeln von Proben und Daten ist eine Einwilligung der Probenspender:innen zwingend notwendig. Dies gilt für Proben aus klinischen Studien sowie der Patient:innenversorgung in gleichem Maße. Biobanken fungieren somit als Mittler zwischen Probenspender:innen und biomedizinischer Forschung – in der Regel ohne spezielles eigenes Forschungsinteresse. Das macht sie zu quasi neutralen Instanzen, die so auch leichter das Vertrauen von Kliniker:innen und Forscher:innen gewinnen können, „ihre“ Bioproben einer Biobank zu überlassen.

Zwischen Biobanken gibt es deutliche Unterschiede, was ihre Ausrichtungen beziehungsweise ihre inhaltlichen Schwerpunkte angeht. Manche Biobanken konzentrieren sich auf bestimmte Erkrankungen, andere sind so angelegt, dass sie Bioproben unabhängig von einer zugrunde liegenden Erkrankung oder auch Proben von gesunden Spender:innen als „Kontrollproben“ sammeln. Biobanken können daher in klinische und bevölkerungsbasierte Biobanken unterteilt werden.

Klinische Biobanken

Welche Ursachen haben Erkrankungen wie Krebs, Diabetes oder Multiple Sklerose? Wie verlaufen diese Erkrankungen? Gibt es Faktoren, die den Verlauf beeinflussen? Klinische Biobanken sammeln, verarbeiten und lagern Bioproben von Erkrankten im Behandlungskontext und können diese mit den zugehörigen klinischen Informationen verknüpfen. Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen gewinnen aus diesen Bioproben und Daten wichtige Informationen über unterschiedliche Krankheiten und leiten neue

Diagnose- und Therapieansätze daraus ab. Viele klinische Biobanken sind als zentrale Biobanken in Universitätskliniken eingebunden. Darüber hinaus übernehmen klinische Biobanken immer häufiger die Probensammlung, -verarbeitung und -lagerung im Rahmen klinischer Therapie- oder Beobachtungsstudien. Aufgrund der langfristigen Ausrichtung der klinischen Biobanken kann sichergestellt werden, dass Bioproben und Daten aus klinischen Studien auch nach Abschluss der Studien weitergenutzt werden können.

Bevölkerungsbasierte Biobanken

Warum wird ein Mensch krank, und ein anderer bleibt gesund? Welchen Einfluss haben die Umwelt, das soziale Umfeld oder die Ernährung? Oder sind die Gene verantwortlich? Populationsstudien sammeln Daten und Bioproben von zufällig ausgewählten Personen, um die „Durchschnittsbevölkerung“ abzubilden und die genauen Zusammenhänge zwischen den genannten Faktoren und einer zu einem späteren Zeitpunkt auftretenden Erkrankung zu erforschen. Informationen, wie zum Beispiel Größe, Gewicht und Fragen zu Aspekten, die einen Einfluss auf die Gesundheit haben können (beispielsweise Familiengeschichte und Lebensstil), werden zur gleichen Zeit erfasst, um den Kontext für die Proben zu liefern. Oft werden die Proben für lange Zeit aufbewahrt, sodass langfristige Forschungsprojekte durchgeführt werden können. Auf diese Weise können Forschende den Gesundheitszustand der Teilnehmer:innen nachverfolgen, indem sie deren vergangene und zukünftige medizinische Aufzeichnungen einsehen – immer vorausgesetzt, dass die Probenspende:r:innen eingewilligt haben.

Die NAKO Gesundheitsstudie ist ein Beispiel für eine bevölkerungsbasierte Biobank. Dabei handelt es sich um eine bundesweite Gesundheitsstudie, die seit dem Jahr 2014 läuft. An der NAKO nehmen 200.000 Menschen teil, die sich über viele Jahre gesundheitlich untersuchen lassen. Ziel ist es, die Entstehung von Krankheiten wie Krebs, Diabetes oder Herzinfarkt besser zu verstehen, um Prävention, Früherkennung und Behandlung in Deutschland zu verbessern.

Probenspenden durch Patient:innen und Gesunde: Datenschutz, Ethik und öffentliche Meinung

Bioproben werden meist im Rahmen von Diagnostik oder Therapie für Forschungszwecke beziehungsweise für die Einlagerung in einer Biobank gewonnen. Der Wert dieser Proben für die Forschung erhöht sich, wenn sie mit klinischen Daten, allgemeinen Gesundheitsdaten, Informationen zu Lebensgewohnheiten oder mit molekularen Analysedaten verknüpft werden. Durch das Zusammenführen dieser Daten entsteht ein umfassendes Bild eines jeweiligen Menschen, das in falschen Händen jedoch missbraucht werden könnte. Um die Daten in einer Biobank zu schützen, sind effektive Datenschutzmaßnahmen unerlässlich. Aus diesem Grund verwenden Biobanken keine personenidentifizierenden Daten, sondern arbeiten mit Pseudonymen, die eine direkte Zuordnung der Probenspender:innen verhindern.

Bevor Proben und Daten in ein Forschungsprojekt einfließen, muss der oder die Betroffene über den Zweck des Vorhabens aufgeklärt werden und die Einwilligung dazu erteilen (Albers 2013). Die von den Probenspender:innen unterzeichnete Einwilligungserklärung stellt häufig einen Eigentumsübertrag der Proben und Daten von den Spender:innen an die Einrichtung, die die jeweilige Biobank betreibt, dar. Ein Widerruf der Einwilligung ist allerdings jederzeit möglich.

Viele Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen bieten Probenspender:innen eine breit gefasste Einwilligungserklärung („Broad Consent“) an (Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen 2019; Medizininformatik-Initiative 2020). Diese erlaubt weitgehende und auch zum Zeitpunkt der Probenahme noch unbekannte Forschungsaktivitäten an den gespendeten Bioproben (sowie den zugehörigen Daten), um die medizinische Forschung noch besser unterstützen zu können. Im Falle solcher zukünftigen Forschungsprojekte werden die Probenspender:innen nicht erneut um ihre Einwilligung gebeten, sondern durch die zuständige Ethikkommission vertreten, die das jeweilige Vorhaben begutachtet und bewertet.

Medizinische Ethikkommissionen sind unabhängige Beratungsgremien im Gesundheitswesen. Sie beraten sowohl Biobanken als auch die Verantwortlichen jedes

Forschungsprojekts, für das Proben benötigt werden. Die Ethikkommissionen prüfen, ob keine ethischen oder rechtlichen Einwände bestehen. Bevor Bioproben und Daten für die Forschung herausgegeben werden dürfen, muss darüber hinaus eine interne Vergabekommission der Biobank zustimmen.

Die öffentliche Meinung zu Wissenschaft und Forschung und auch zu Biobanken ist überwiegend positiv (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure 2013). Die Motive für Probenspenden sind mehrheitlich altruistischer Natur: Patient:innen wollen Forschung und Wissenschaft unterstützen und künftigen Generationen helfen. Der Großteil der Patient:innen ist sich darüber im Klaren, dass sie persönlich keinen unmittelbaren Eigennutzen von ihrer Spende haben, diese aber anderen Menschen helfen könnte (Lesch et al. 2016).

Die Sicht von Patientenvertreter:innen auf Kooperationen zwischen akademischen Biobanken und pharmazeutischen Unternehmen zeigt sich ambivalenter. Während befragte Patientenvertreter:innen zwar ihre grundsätzliche Zustimmung für eine solche Zusammenarbeit im Sinne des medizinischen Fortschritts äußerten, machten sie auch ihre Skepsis beispielsweise im Hinblick auf die Datensicherheit deutlich (diese Einschätzung wurde im Rahmen einer durch den German Biobank Node im Jahr 2020 durchgeführten Fokusgruppe mit Patientenvertreter:innen geäußert. Eine darauf basierende Publikation ist in Vorbereitung). Die Patientenvertreter:innen sprachen sich dafür aus, dass Biobanken an Erkenntnissen und Forschungsdaten aus bereitgestellten Proben teilhaben sollten, damit diese das Datenreservoir der Biobanken bereichern und auch für weitere akademische Projekte zur Verfügung stehen könnten.

Zweifelsohne birgt die Zusammenarbeit zwischen akademischen Biobanken und Industrieunternehmen großes Potenzial, da sowohl für die Entwicklung von Therapeutika – ein häufig langwieriges, risikoreiches und kostenintensives Verfahren – als auch für die Validierung von Diagnostika menschliche Bioproben und zugehörige Daten unerlässlich sind. Gestützt durch die Sicht von Patientenvertreter:innen bedarf es für solche Kooperationen jedoch klarer Regeln. Die Voraussetzungen umfassen erstens das Vorliegen eines schriftlichen Antrags mit Projektbeschreibung, zweitens die zustimmende

Bewertung einer medizinischen Ethikkommission sowie drittens die Zustimmung des Vergabeausschusses der jeweiligen Biobank.

Ein „Verkauf“ von Proben und Daten durch akademische Biobanken findet nicht statt. Die Einwilligungserklärungen legen fest, dass die Biobanken lediglich eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Sammlung, Verarbeitung, Qualitätskontrolle und Herausgabe von Proben und Daten erheben dürfen (Baber et al. 2019).

Das Spenden von Bioproben und zugehörigen Daten ist in Deutschland ein sicheres und ethisch unbedenkliches Unterfangen, von dem insbesondere zukünftige Generationen profitieren können. Solche Spenden sind in der Regel während Routineeingriffen im Rahmen von Therapie oder Diagnostik im Krankenhaus möglich. Die COVID-19-Pandemie hat eindrücklich demonstriert, dass unter anderem durch die große Bereitschaft zu einer Spende – und damit die schnelle Verfügbarkeit von Bioproben – zeitnah aussagekräftige Forschungsergebnisse erzielt werden konnten (mehr dazu an späterer Stelle). Wem sich die Möglichkeit zu einer solchen Proben- und Datenspende für die biomedizinische Forschung bietet, sollte dies daher unbedingt in Erwägung ziehen.

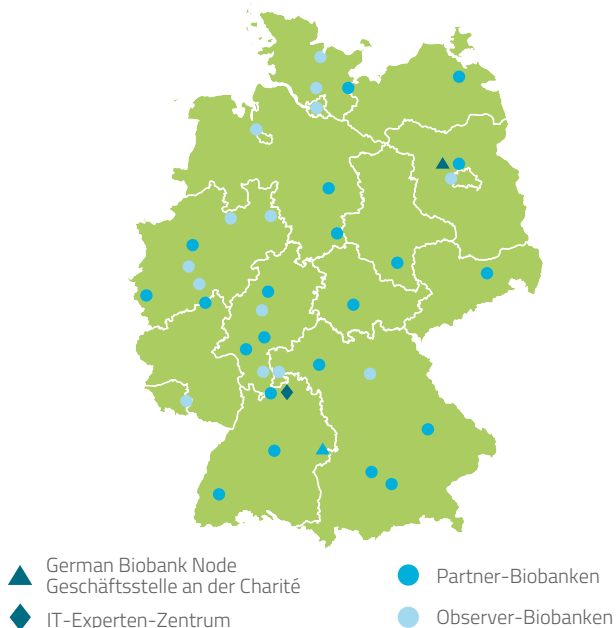
Qualität von Bioproben

Unzureichend charakterisierte oder qualitativ schlechte Bioproben führen zu nicht reproduzierbaren Forschungsergebnissen – das haben verschiedene Publikationen gezeigt (Simeon-Dubach und Perren 2011; Begley und Ellis 2012). Ein professioneller und damit verantwortungsvoller Umgang mit Bioproben ist nicht zuletzt mit Blick auf den Wunsch der Spender:innen, den medizinischen Fortschritt zu unterstützen, unabdingbar. Ein entscheidender Schlüssel zu einem erfolgreichen Biobanking und einer darauf aufbauenden effizienten Forschung liegt im Qualitätsmanagement der Biobanken, das die Eignung des Materials sicherstellt. Sämtliche Teilprozesse innerhalb von Biobanken wie Probennahme und -transport, Verarbeitung, Lagerung und Ausgabe müssen deshalb nachvollziehbar sein und dokumentiert werden.

German Biobank Node (GBN) und German Biobank Alliance (GBA) – vernetztes Biobanking in Deutschland

Um in einem Verbund von Biobanken für eine hohe und vergleichbare Probenqualität zu sorgen und diese auch international verfügbar zu machen, wurde in Deutschland die German Biobank Alliance (GBA) gegründet. Unter der Leitung des German Biobank Node (GBN) haben sich im Jahr 2017 Biobanken aus zunächst elf deutschen Universitätskliniken sowie zwei IT-Entwicklungszentren in der German Biobank Alliance (GBA) zusammengeschlossen, 2019 folgten sieben weitere Biobankstandorte, 2020 zusätzlich zwei. Seit dem Jahr 2021 arbeiten Partner-Biobanken an 21 Standorten, 14 Observer-Biobanken sowie ein IT-Entwicklungszentrum in der GBA zusammen. Biobanken mit Observer-Status sind in der Mehrheit „jüngere“ Einrichtungen, die sich noch im Aufbau befinden und die GBN auf eine spätere Partnerschaft in der GBA vorbereitet.

Abbildung 2: Übersicht über die Biobank-Standorte (Partner und Observer) der GBA, Standort des IT-Entwicklungszentrums und der Geschäftsstelle GBN, Stand Juni 2021



Quelle: Geschäftsstelle GBN (2021)

Rund 32 Millionen humane Bioproben lagerten im Jahr 2020 in den (zu diesem Zeitpunkt 20) Biobank-Standorten der GBA. Bei ihrer Mehrheit handelt es sich um zentralisierte Biobanken, zumeist mit klinischen, aber auch mit populationsbasierten Sammlungen.

Tabelle 1: Kennzahlen der GBA für das Jahr 2020

Biobank-Standorte	20
davon zertifizierte beziehungsweise akkreditierte Standorte	15
IT-Entwicklungszentren	2
verfügbare Gewebeproben	13.029.520
verfügbare Flüssigproben	16.945.303
Derivate	1.547878
für Forschungsprojekte ausgegebene Proben	411.985
Erstnutzer:innen der Biobanken	233
Unterstützte Forschungsprojekte	1.595
Publikationen der Biobanken	177
Publikationen mit Unterstützung der Biobanken	352

Quelle: Geschäftsstelle GBN (2021)

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Arbeiten des GBN von 2021 bis 2023 weiter, die durch das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) für den Bereich IT sowie die BioMaterialBank Heidelberg (BMBH) und die Integrierte Biobank Jena (IBBJ) im Bereich Qualitätsmanagement unterstützt werden. GBN fungiert als zentrale Koordinationsstelle für akademische Biobanken in Deutschland und als nationaler „Knoten“ (englisch: national node) der europäischen Biobanken-Organisation BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium). In BBMRI-ERIC sind zahlreiche weitere europäische Mitgliedsstaaten über ihre Nodes aktiv – mit jeweils eigenen nationalen Biobanken-Verbänden.

Viele biomedizinische Forschungsprojekte benötigen große Probensammlungen von vergleichbarer Qualität inklusive umfangreicher Datensätze. Dank der Fortschritte in den OMICS-Technologien (die verschiedenen Teilgebiete der Biologie wie etwa die Proteomik, die sich mit der Gesamtheit der Proteine beschäftigt, die Genomik oder die Metabolomik umfassen) ist mittlerweile eine sehr differenzierte Unterteilung zahlreicher Krankheiten

in kleine molekulare Untergruppen möglich. Wie eingangs beschrieben, lässt sich Lungenkrebs auf diese Weise in zahlreiche therapierelevante Untergruppen aufteilen. Teilweise umfassen diese weniger als ein Prozent aller betroffenen Patient:innen und zählen damit bereits zu den seltenen Erkrankungen. Von den jeweiligen gezielten Therapieoptionen profitieren die Patient:innen enorm (siehe dazu auch den Beitrag über „Biomarker in der Präzisionsonkologie – Stellenwert in der personalisierten Versorgung von Krebserkrankungen“ von Reininghaus et al. in dieser Publikation). Die Zusammenstellung von Proben- und Datenkollektiven für Forschungsprojekte, die sich in diesem Bereich bewegen, kann nur im Verbund gelingen. Dies ist ein Grund, warum die fortschreitende Vernetzung von auf hohem Qualitätsniveau arbeitenden Biobanken – nicht nur in Deutschland, sondern auch in Europa und auf internationaler Ebene – so wichtig ist.

Zugang zu vorhandenen Proben durch den Sample Locator

Um umfangreiche multizentrische Probensammlungen mit klinischen Daten zur Verfügung zu stellen und Forscher:innen einen einfachen Zugang zu Bioproben zu ermöglichen, hat GBN in Zusammenarbeit mit dem DKFZ für die GBA-Biobanken eine standortübergreifende IT-Infrastruktur eingerichtet. Mithilfe des im Jahr 2019 veröffentlichten Sample Locator – einem webbasierten Suchwerkzeug – können Forscher:innen biobankübergreifend in Echtzeit nach Proben suchen und für sie passende anfragen (Sample Locator: <https://samplelocator.bbmri.de/search>). Der Sample Locator ermöglicht Suchen mit vielfältigen Parametern (beispielsweise Probenart, ICD-10-Kode, Alter der Proben-spender:in) bei gleichzeitiger datenschutzrechtlicher Unbedenklichkeit, da die für die Suche erforderlichen Daten dezentral an ihren Standorten verbleiben. Für Patient:innen und Proband:innen klinischer Studien sorgt das Tool für mehr Transparenz und hilft dabei, die Bereitschaft zur Teilnahme an Studien zu erhöhen (TMF 2014).

Harmonisiertes Qualitätsmanagement

Nicht nur die Harmonisierung der Datenstruktur, auch die Verpflichtung auf gemeinsame Qualitätsstandards für die Proben ist wesentlich für die Biobanken der GBA. GBN stellt deren Einhaltung durch interne Audits und sogenannte Ringversuche sicher, bei denen Proben eines identischen Ausgangsmaterials in allen Biobanken verarbeitet, durch eine unabhängige Stelle analysiert und die Ergebnisse vergleichend ausgewertet werden.

Die internen Audits bereiten die Biobanken zudem auf Akkreditierungen nach der Norm DIN EN ISO 20387 – „Biotechnology-Biobanking-General requirements for Biobanking“ – vor, die 2018 veröffentlicht wurde.

Für technisches Biobank-Personal bietet GBN On-site-Trainings an, beispielsweise zu DNA-Isolation oder der Anfertigung von Gewebeschnitten. Durch Weiterbildung ihrer Mitarbeiter:innen können die Biobanken ihre Verfahrensweisen immer stärker harmonisieren.

Biobanken als Teil nationaler Versorgungs- und Forschungsinfrastrukturen

Eine Qualitätssicherung ist nicht nur für Bioproben, sondern auch für die Daten aus verschiedenen Quellen notwendig. Insbesondere die Daten, die im Rahmen von Diagnostik und Therapie erhoben werden, sind für klinisch orientierte Biobanken von größter Bedeutung. Diese standen in der Vergangenheit nur in sehr unterschiedlichem Umfang und schwankender Qualität zur Verfügung – beispielsweise als eingescannte „Arztbriefe“, die einzeln betrachtet und nicht zentral nach bestimmten Parametern durchsucht werden konnten. Diesen Umstand konnten Biobanken wenig beeinflussen.

Um Daten aus Krankenversorgung und Forschung besser nutzbar zu machen, wurde im Jahr 2016 die Medizininformatik-Initiative (MII) durch das BMBF ins Leben gerufen. Die deutschen Universitätskliniken und Partner-Institutionen sowie Unternehmen haben sich dafür in vier Konsortien zusammengeschlossen, die zunächst Strategien für die gemeinsame Datennutzung und den Datenaustausch ausarbeiten und anschließend sogenannte Datenintegrationszentren aufbauen. In diesen Zentren werden die Voraussetzungen geschaffen, um Forschungs- und Versorgungsdaten standortübergreifend zu verknüpfen. Langfristig soll dies passgenauere Diagnose- und Behandlungsentscheidungen und neue Erkenntnisse für die Bekämpfung von Krankheiten ermöglichen.

Um auch Bioproben aus Biobanken und Patient:innendaten aus der Routineversorgung gemeinsam für die Forschung nutzbar zu machen, startete im Jahr 2021 das gemeinsame Projekt ABIDE_MI („Aligning Biobanking and Data Integration Centers Efficiently“)

des GBN und der MII. Mit ABIDE_MI werden Biobanken und Datenintegrationszentren auf technischer und regulatorischer Ebene verknüpft und harmonisiert.

Neben der MII gibt es weitere nationale Infrastrukturen, für die das Biobanking eine wichtige Rolle spielt und in denen GBN ebenfalls aktiv ist. Hier sind die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG), das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und nicht zuletzt das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) zu nennen. Für diese Einrichtungen und Verbände ist ein qualitätskontrolliertes, harmonisiertes Biobanking unverzichtbar. Zudem müssen ihre Proben mit vergleichbaren Datensätzen verknüpft sein, damit beim Zusammenführen im Rahmen von Verbundforschung kein Qualitätsverlust auftritt.

Ressource der COVID-19-Forschung

Die Corona-Pandemie hat den besonderen Stellenwert von Forschungsinfrastrukturen und insbesondere von Biobanken demonstriert. Die in Deutschland hoch entwickelten und bereits vernetzten Biobanken dienen hier als Fundament einer Initiative auch zur Bekämpfung möglicher zukünftiger Pandemien. Das Nationale Pandemie Kohorten Netzwerk (NAPKON) ist ein multizentrisches Projekt des im Jahr 2020 gegründeten und durch das BMBF geförderten Netzwerks Universitätsmedizin (NUM). Das derzeitige Ziel des NAPKON ist es, sowohl ein besseres Verständnis für die Krankheitsverläufe bei COVID-19-Patient:innen zu ermöglichen als auch die Forschung zu Prävention und möglichen Therapien zu unterstützen. NAPKON bringt Bioproben, klinische und bildgebende Daten in wissenschaftlichen Studien zusammen. Die Biobanken der GBA fungieren als Rückgrat für NAPKON bei der Probensammlung, und GBN ist insbesondere im Rahmen des Qualitätsmanagements eingebunden.

Auch abseits des NAPKON haben sich Biobanken während der Pandemie stark profiliert und wegweisende Forschungserkenntnisse ermöglicht. So unterstützten sie beispielsweise ein groß angelegtes Forschungsprojekt um den Verbund DeCOI (Deutsche COVID-19 OMICS Initiative), das frühzeitig die gestörte Immunreaktion bei schweren Verläufen von COVID-19 beschrieb. Die Immunantwort ist in diesen Fällen in einer Art Dauerschleife von Aktivierung und Hemmung gefangen. Besondere Stärke dieser

Studie war die parallele Auswertung von Blutproben zweier unabhängiger Patient:innenkohorten. Die Patient:innengruppen von zwei Standorten wurden mit verschiedenen Methoden analysiert – so konnten die Befunde direkt validiert werden (Schulte-Schrepping et al. 2020). Professionalität und Harmonisierung des Biobankings sind für solche Untersuchungen von großer Bedeutung.

Biobanking in Europa

Aktivitäten auf europäischer Ebene tragen dazu bei, Biobanking auch in der breiten Öffentlichkeit bekannter zu machen. Eines der prominentesten Beispiele ist die UK Biobank – eine bevölkerungsbasierte Biobank und eine Art „große Schwester“ der deutschen NAKO. Die UK Biobank sammelt Bioproben und detaillierte genetische und gesundheitsbezogene Informationen von einer halben Million britischer Bürger:innen. Über viele Jahre begleitet die epidemiologische Studie ihre Teilnehmer:innen, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung 2006 bis 2010 im Alter von 40 bis 69 Jahren waren. Die UK Biobank stellt anonymisierte Daten zum Lebensstil und Gesundheitskontrollen, Umweltdaten sowie genetische Daten zur Verfügung. Wissenschaftler:innen können anhand dieser Daten Studien durchführen, die sich hauptsächlich mit solchen Krankheiten befassen, die beim mittleren bis fortgeschrittenen Alter auftreten, und die zu einem vorzeitigen Tod führen können. Die Datenbank wird regelmäßig erweitert und ist für Forscher:innen weltweit zugänglich (Trehearne 2016).

Die UK Biobank hat bereits zu zahlreichen Forschungserfolgen beigetragen. Auch deutsche Medien vermelden regelmäßig Ergebnisse, die mithilfe der Proben und Daten aus der UK Biobank erzielt wurden – sei es zum erhöhten Risiko von Langschläfer:innen gegenüber Frühaufsteher:innen, an einer Depression zu erkranken (Daghlas et al. 2021) oder der Berechnung einer theoretisch möglichen Lebenserwartung von 120 bis 150 Jahren (Pyrkov et al. 2021). Durch die häufigen Verweise auf die UK Biobank als Grundlage solcher Erkenntnisse gelingt es, das allgemeine Bewusstsein für die Relevanz von Biobanken zu schärfen.

Großbritannien ist ebenso wie Deutschland mit dem GBN als „national node“ Mitglied in BBMRI-ERIC, einem europäischen Verbund mit 21 Mitgliedsstaaten und deren nationalen

Biobanken-Infrastrukturen. Ziel von BBMRI-ERIC ist es, den Zugang zu Proben und Daten auf europäischer Ebene zu erleichtern. Dafür sind weitgehende Harmonisierungsmaßnahmen notwendig – einschließlich der Klärung ethischer, rechtlicher und sozialer Aspekte („ELSA“). Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Rahmenbedingungen der einzelnen Mitgliedsstaaten ist dies ein komplexer Prozess. Seit der Gründung im Jahr 2013 wurden jedoch große Fortschritte erzielt, die beispielsweise die Zusammenführung von Daten von mehr als 10.000 Darmkrebs-Patient:innen in einer europäischen Kohorte ermöglichten. GBA-Biobanken trugen mit den Daten von rund 2.500 Patient:innen zu diesem „ADOPT-Projekt“ bei. Neben solchen auf Daten fokussierten Projekten spielt der Austausch qualitativ hochwertiger Proben eine zentrale Rolle. Dies auf europäischer und letztlich globaler Ebene zu ermöglichen, ist das gemeinsame Ziel von GBN, BBMRI-ERIC sowie der European, Middle Eastern und African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB), einer weiteren europäischen Organisation für Biobanking.

Ausblick: Biobanking der Zukunft in Deutschland – Chancen und Herausforderungen

Zentrale, qualitätsgesichert arbeitende Biobanken, die „Schatzkammern“ der biomedizinischen Forschung, müssen in Zukunft noch effektiver genutzt werden. Hierfür ist es zentral wichtig, dass Biobanken in neue Forschungsprojekte früh eingebunden werden, damit sie mit ihrer Expertise beispielsweise das Design klinischer Studien unterstützen und auch die nachhaltige Verwendung der Bioproben und zugehörigen Daten nach Abschluss des Projekts sichern können.

Seit Juni 2021 trägt dazu ein Leitfaden der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bei, der Forscher:innen im Rahmen öffentlich geförderter Projekte die Kooperation mit etablierten Biobank-Strukturen empfiehlt – insbesondere um die Qualität des Untersuchungsmaterials zu garantieren und dadurch für reproduzierbare Forschungsergebnisse zu sorgen (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2021). Langfristig ist hier jedoch mehr als eine Empfehlung vonnöten, die Nutzung professioneller Biobanken sollte in Förderrichtlinien – auch des BMBF – festgeschrieben werden. Insbesondere für klinische Studien müsste es eine Verpflichtung geben, um eine dauerhafte Verwendung der wertvollen Proben und Daten zu gewährleisten.

Die Qualität von Bioproben bleibt auch künftig ein beherrschendes Thema des Biobankings. Neue Forschungsmethoden zum Beispiel aus dem OMICS-Bereich, die kleinste molekulare Unterschiede zur Darstellung bringen, führen nur dann zu verlässlichen Daten, wenn das Analysematerial von hoher, vergleichbarer und gleichbleibender Qualität ist und diesem umfangreiche klinische und demografische Informationen korrekt zugeordnet sind. Darüber hinaus ist es wichtig, dass Bioproben nicht nur mit medizinischen Informationen, sondern auch mit Forschungsdaten verknüpft werden, um ihren Wert zu steigern und zu vermeiden, dass Daten doppelt generiert werden (Müller et al. 2015).

Das Erheben, Auswerten und Nutzen von Daten wird in Zukunft zu einem wichtigen Kompetenzfeld von Biobanken. Bereits heute ist in vielen Biobanken eine hochauflösende Digitalisierung von Gewebeschnitten für die virtuelle Mikroskopie möglich. In Kombination mit medizinischen Daten, der Anwendung künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen können histologische Muster identifiziert und für diagnostische und therapeutische Zwecke validiert werden (Courdray et al. 2018). In weniger als zehn Jahren werden auf diese Weise Algorithmen zur Mustererkennung zur Verfügung stehen, die es in Kombination mit molekularen Veränderungen erlauben, die wirksamsten Medikamente für Patient:innen zu identifizieren.

Zur Koordination und Vernetzung nationaler Biobanken müssen zentrale Forschungsinfrastrukturen wie der German Biobank Node (GBN) als Dachorganisationen langfristig verankert werden und die europäische Biobanken-Forschungsinfrastruktur BBMRI-ERIC dauerhaft engagiert unterstützen. GBN führt auf nationaler Ebene die „Fäden“ im Biobanking zusammen. Für multizentrische Studien beispielsweise ermöglicht eine solche Organisation die Verwendung einheitlicher Protokolle und die Gestaltung ebensolcher Prozesse sowie eine nachhaltige Nutzung der Proben. Die Harmonisierung innerhalb der German Biobank Alliance (GBA) schafft die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Erforschung auch seltener Erkrankungen.

Die Biobanken in Deutschland sind für zukünftige Aufgaben sehr gut gerüstet. Nun kommt es darauf an, dass sie sichtbarer und durch geeignete Vorgaben (beispielsweise vonseiten der Forschungsförderer) intensiver genutzt werden. Auf diese Weise

gestärkt, werden sie die biomedizinische Forschung beschleunigen und die personalisierte Medizin entscheidend voranbringen – ganz im Sinne der Menschen, die ihre Bioproben und Daten dafür zur Verfügung stellen.

Literatur

- Albers, M. (2013). Rechtsrahmen und Rechtsprobleme bei Biobanken. In: *Medizinrecht* 31. S. 483–491.
- Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen (AKEK) (2019). Mustertext zur Information und Einwilligung in die Verwendung von Biomaterialien und zugehörigen Daten in Biobanken empfohlen vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen. Online unter <https://www.akek.de/biobanken/> (Download am 2. August 2021).
- Baber, R., Hummel, M., Jahns, R., Jagwitz-Biegnitz, M. von, Kirsten, R., Klingler, C., Nussbeck, S. Y. und Specht, C. (2019). Position Statement from the German Biobank Alliance on the Cooperation Between Academic Biobanks and Industry Partners. In: *Biopreservation and Biobanking*, 17, (4). doi: 10.1089/bio.2019.0042.
- Becker, K. F., Wipperfürth, J. und Herpel, E. (2018). Präanalytik und Biobanking: Einfluss präanalytischer Faktoren auf die Gewebeprobenqualität. In: *Pathologe*, Jul, 39, (4). S. 297–302. German. doi: 10.1007/s00292-018-0437-7.
- Begley, C. und Ellis, L. (2012). Raise standards for preclinical cancer research. In: *Nature*, 483. S. 531–533. doi: 10.1038/483531a.
- Biobanking and Biomolecular resources Research Infrastructure (BBMRI) (2013). *Biobanks and the public – Governing Biomedical Research resources in Europe*.
- Courdray, N., Ocampo, P. S., Sakellaropoulos, T., Narula, N., Snuderl, M., Fenyő, D., Moreira, A. L., Razavian, N. und Tsirigos, A. (2018). Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. In: *Nat. Med.* 24, (10). S. 1559–1567. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5.
- Daghlas, I., Lane, J. M., Saxena, R. und Vetter, C. (2021). Genetically Proxied Diurnal Preference, Sleep Timing, and Risk of Major Depressive Disorder. In: *JAMA Psychiatry*. Online veröffentlicht am 26. Mai 2021. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0959.
- Dahl, E. (2018). Biobanking and the further development of precision medicine. In: *Der Pathologe*, Juli, 39, (4). S. 308–312. doi: 10.1007/s00292-018-0449-3.

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2021). Leitfaden für qualitätsfördernde Aspekte in der Medizin und Biomedizin. Online unter https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/gremien/senat/klinische_forschung/leitfaden_qualitaetsfoerdernde_aspekte.pdf (Download am 2. August 2021).
- Deutscher Ethikrat (2010). Humanbiobanken für die Forschung. Stellungnahme.
- Ellervik, C. und Vaught, J. (2015). Preanalytical variables affecting the integrity of human biospecimens in biobanking. In: *Clin Chem*. Juli 61, (7). S. 914–934. doi: 10.1373/clinchem.2014.228783.
- Gaskell, G. und Gottweis, H. (2011). Biobanks need publicity. *Nature* 471. S. 159–160. doi: 10.1038/471159a.
- German Biobank Directory (2021). Online unter <https://directory.bbmri.de/menu/main/app-molgenis-app-biobank-explorer/biobankexplorer#/>.
- German Biobank Node (GBN) (2021). Online unter <https://www.bbmri.de/>.
- Hummel, M. und Specht, C. (2019). Biobanks for future medicine. In: *Journal of Laboratory Medicine*, 43, 6. S. 383–388. doi: 10.1515/labmed-2019-0106.
- ISO 20387: 2018-08 (Biotechnology – Biobanking – Allgemeine Anforderungen an das Biobanking). Online unter <https://www.beuth.de/de/norm/iso-20387/294424968>.
- Klingler, C., Jagwitz-Biegnitz, M. von, Baber, R., Becker, K. F., Dahl, E., Eibner, C., Fuchs, J., Groenewold, M. K., Hartung, M. L., Hummel, M., Jahns, R., Kirsten, R., Kopfnagel, V., Maushagen, R., Nussbeck, S. Y., Schoneberg, A., Winter, T. und Specht, C. (2021). Stakeholder engagement to ensure the sustainability of biobanks: a survey of potential users of biobank services. In: *Eur J Hum Genet*, doi: 10.1038/s41431-021-00905-x.
- Lesch, W., Schütt, A. und Jahns, R. (2016). Biobanken in der öffentlichen Wahrnehmung: Verständnis, Interesse und Motivation von Probenspendern in Deutschland. In: Lesch, W. und Schütt, A. (Hrsg.). *Gesundheitsforschung kommunizieren, Stakeholder Engagement gestalten. Grundlagen Praxistipps und Trend*. Schriftenreihe der TMF-Technologie und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V., Band 14. S. 113–124.
- Medizininformatik-Initiative (MII) (2020). Mustertext Patienteneinwilligung. Online unter https://www.medizininformatik-initiative.de/sites/default/files/2020-04/MII_AG-Consent_Einheitlicher-Mustertext_v1.6d.pdf.

- Müller, H., Reihls, R., Zatloukal, K., Jeanquartier, F., Merino-Martinez, R., van Enckevort, D., Swertz, M. A. und Holzinger, A. (2015). State-of-the-art and future challenges in the integration of biobank catalogues. In: Holzinger, A., Röcker, C. und Ziefle, M. (Hrsg.). *Smart Health*. LNCS, vol. 8700. S. 261–273. doi: 10.1007/978-3-319-16226-3_11.
- Pigeot, I. und Hummel, M. (2016). Biobanken – eine entscheidende Ressource für erfolgreiche biomedizinische Forschung. In: *Bundesgesundheitsbl.* 59. S. 301–303. doi: 10.1007/s00103-016-2307-x.
- Pyrkov, T. V., Avchaciov, K., Tarkhov, A. E., Menshikov, L. I., Gudkov, A. V. und Fedichev, P. O. (2021). Longitudinal analysis of blood markers reveals progressive loss of resilience and predicts human lifespan limit. In: *Nat Commun* 12, 2765. doi: 10.1038/s41467-021-23014-1.
- Robb, J. A., Gulley, M. L., Fitzgibbons, P. L., Kennedy, M. F., Cosentino, L. M., Washington, K., Dash, R. C., Branton, P. A., Jewell, S. D. und Lapham, R. L. (2014). A call to standardize preanalytic data elements for biospecimens. In: *Arch Pathol Lab Med*. Apr;138, (4). S. 526–537. doi: 10.5858/arpa.2013-0250-CP.
- Schulte-Schrepping, J., Reusch, N., Paclik, D., Baßler, K., Schlickeiser, S., Zhang, B., Krämer, B., Krammer, T., Brumhard, S., Bonaguro, L., De Domenico, E., Wendisch, D., Grasshoff, M., Kapellos, T. S., Beckstette, M., Pecht, T., Saglam, A., Dietrich, O., Mei, H. E., Schulz, A. R., Conrad, C., Kunkel, D., Vafadarnejad, E., Xu, C. J., Horne, A., Herbert, M., Drews, A., Thibeault, C., Pfeiffer, M., Hippenstiel, S., Hocke, A., Müller-Redetzky, H., Heim, K. M., Machleidt, F., Uhrig, A., Bosquillon de Jarcy, L., Jürgens, L., Stegemann, M., Glösenkamp, C. R., Volk, H. D., Goffinet, C., Landthaler, M., Wyler, E., Georg, P., Schneider, M., Dang-Heine, C., Neuwinger, N., Kappert, K., Tauber, R., Corman, V., Raabe, J., Kaiser, K. M., To Vinh, M., Rieke, G., Meisel, C., Ulas, T., Becker, M., Geffers, R., Witzernath, M., Drosten, C., Suttrop, N., von Kalle, C., Kurth, F., Händler, K., Schultze, J. L., Aschenbrenner, A. C., Li, Y., Nattermann, J., Sawitzki, B., Saliba, A. E., Sander, L. E. und Deutsche Covid-19 OMICS Initiative (DeCOI) (2020). Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. In: *Cell* 182, 6. S. 1419–1440. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.001.
- Simeon-Dubach, D. und Perren, A. (2011). Better provenance for biobank samples. In: *Nature* 475. S. 454–455. doi: 10.1038/475454d.

TMF (2014). Biobanking 3.0: Transparenz, Akzeptanz und Unterstützung von Biobanken in der Öffentlichkeit verstärkt im Fokus (2014). Online unter <http://www.tmf-ev.de/News/articleType/ArticleView/articleId/1654.aspx>.

Trehearne, A. (2016). Genetics, lifestyle and environment. In: Bundesgesundheitsbl. 59. S. 361–367. doi: 10.1007/s00103-015-2297-0.