



Inga Bernemann¹ · Markus Kersting¹ · Jana Prokein¹ · Michael Hummel² · Norman Klopp¹ · Thomas Illig¹

¹ Hannover Unified Biobank (HUB), Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland

² Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Zentralisierte Biobanken als Grundlage für die medizinische Forschung

Biobanken bilden die Grundlage für einen Großteil der biomedizinischen Forschung. Im Jahr 2009 wurden Biobanken in einer Ausgabe des amerikanischen „Time Magazine“ als eine von zehn Ideen genannt, mit denen die Welt nachhaltig verändert werden kann [1]. Dies illustriert das enorme Potenzial, das Biobanken in der Zukunft zugeschrieben wird, um die medizinische Forschung, aber auch die Diagnostik und Therapieansätze zu verändern. Vor allem unter dem Aspekt der enormen Weiterentwicklung molekularer Analysen, die es derzeit ermöglichen, viele Tausende Moleküle parallel zu untersuchen. Das Verständnis der molekularen und umweltbedingten Grundlagen menschlicher Erkrankungen, um deren Diagnose und Behandlung zu verbessern, hat hohe Priorität sowohl für die biomedizinische Forschung als auch für die Gesellschaft. Eine bedeutende Voraussetzung hierfür ist der Ausbau der Infrastrukturen, die für die biomedizinische Forschung wichtig sind. Solche zentralen Infrastrukturen sind professionell angelegte, zentralisierte Biobanken im klinischen und epidemiologischen Umfeld. Durch die Entwicklung neuer Methoden zur Biomarker- und Therapiefor schung eröffnen sich große Potenziale für individuelle Präventions- und Therapiemaßnahmen (individualisierte Medizin). In den letzten Jahren konnten für zahlreiche Volkskrankheiten neue

und häufige DNA-Risikovarianten entdeckt werden, die derzeit – zumindest teilweise – funktionell charakterisiert werden. Aktuell werden mittels Exom- oder Gesamtgenomsequenzierungsansätzen Mutationen identifiziert, die seltenen Erkrankungen zugrunde liegen. Transkriptions-, epigenetische, Metaboliten- bzw. Proteomanalysen werden auf ihr Potenzial getestet, Biomarker zu identifizieren. Diese neuen, teilweise sehr sensitiven molekularen Analysen erfordern noch größere Studien mit hoher Proben- und Datenqualität. Auch ist eine verbesserte Zusammenarbeit zwischen bestehenden Biobanken, die auch den Proben- und Datenaustausch zulassen und ihre Vorgehensweise sowie ihre Qualitätsstandards möglichst gut aneinander anpassen müssen, erforderlich. Das Krebs-Genom-Atlas-Projekt hat die mangelnde Qualität von Biomaterialien als ernstes Problem in Gewebekbanken beklagt [2].

In den Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit sind in den vergangenen Jahren vor allem Biobankprojekte gerückt, die besonders umfassend angelegt waren, d. h. die besonders viele Daten und Proben von Probanden bzw. Spendern sammeln. Auch wurden Projekte öffentlich wahrgenommen, bei denen genetische Fragestellungen im Vordergrund standen, gegebenenfalls unter Betonung zukünftiger Vorhersagemöglichkeiten für Erkrankungswahrscheinlichkeiten und/oder besonders weitreichender (neuer) medizinischer Nutzungsmöglichkeiten. Mit der Entwicklung, dem Aufbau und dem Betrieb von Biobanken ist eine Viel-

zahl von Anforderungen/Fragen verbunden, die vor allem die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe von Proben und Daten sowie die gesellschaftliche Einbindung in diese Prozesse betreffen. Entsprechend ziehen Biobanken in zahlreichen Ländern und Institutionen zunehmend die Aufmerksamkeit von Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und beratenden Kommissionen auf sich, so auch in Deutschland. Die Umsetzung dieser komplexen Anforderungen kann in der Regel nur von großen, zentralisierten Biobanken erfolgreich bewältigt werden.

In klinischen Biobanken werden zahlreiche, sehr unterschiedliche Biomaterialien gelagert. Neben Geweben und Körperflüssigkeiten (z. B. Blut und Blutderivate, Urin, Lungenlavage, Liquor, Speichel) werden auch Stuhl, Haare oder verschiedene Abstriche (z. B. der Haut, aus Mund oder Nase) gewonnen und gelagert.

Klinische Biobanken fokussierten in der Vergangenheit oft nur auf Krankheiten. Nahezu jedes Universitätsklinikum hat mehrere Biomaterialsammlungen etabliert. Hierbei bestehen aber große Unterschiede hinsichtlich deren Qualität sowie Größe und anderen wichtigen Stellgrößen. In den letzten Jahren haben sich einige Universitäten entschieden, zentrale Biobanken aufzubauen, um die Qualität der einzelnen Biomaterialsammlungen zu erhöhen und an den internationalen Standard anzupassen. Fünf dieser zentralen Biobanken (cBMBs: Aachen, Berlin Heidelberg, Kiel, Würzburg) wurden in einer vom Bundes-

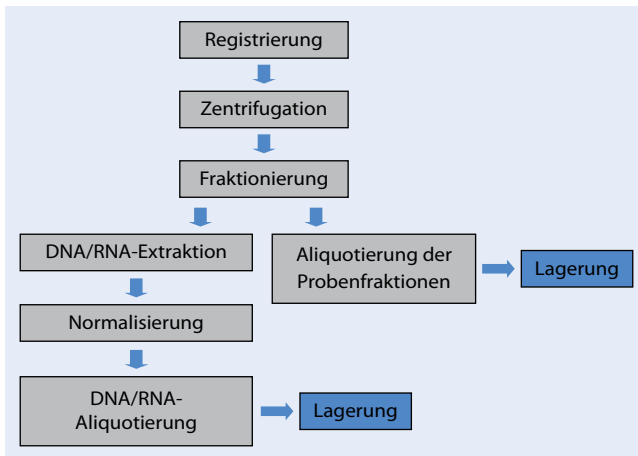


Abb. 1 ▲ Probenverarbeitungsprozesse von Flüssigproben in der Hannover Unifed Biobank (HUB). Nach der Registrierung erfolgt die Zentrifugation mit anschließender Fraktionierung. Sowohl die Aliquotierung der Probenfraktionen als auch die Schritte der DNA/RNA-Extraktion, Normalisierung (d. h. Einstellung der DNA/RNA-Probe auf eine bestimmte Konzentration) und DNA/RNA-Aliquotierung finden automatisiert mittels Robotik statt [7, 8]

ministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Initiative im Jahr 2011 ausgewählt und für fünf Jahre mit einem Fördervolumen von 18 Mio. ausgestattet. Eine zentrale Zielvorgabe des BMBF war, dass diese cBMBs Biomaterialien und klinische Daten auch für Wissenschaftler außerhalb der jeweiligen Universität zur Verfügung stellen [3]. Zentrale Biobanken wurden zudem an zahlreichen anderen Universitäten (z. B. Essen, Freiburg, Göttingen, Halle, Hannover, Jena, Leipzig, Lübeck, Mannheim, Marburg, München) gegründet. Viele weitere medizinische Fakultäten in Deutschland planen ebenfalls zentralisierte Biobanken einzurichten. Ähnliche Prozesse finden auch im europäischen Ausland (z. B. IBBL: Integrated BioBank of Luxembourg, KI: Karolinska Institute Biobank, Schweden) sowie weltweit (z. B. Mayo Clinic Biobank, USA) statt [4–6].

Neben den klinischen, den krankheitsbezogenen und den unspezifisch prospektiven Biobanken gibt es die großen bevölkerungsbezogenen Biobanken, wie z. B. die Nationale Kohorte. Diese wird detailliert an anderer Stelle beschrieben.

Im deutschen Biobankenkontext besonders hervorzuheben sind auch die sehr großen und mit erheblichen Mitteln ausgestatteten deutschen Gesundheitszentren (DZG). Sie beschäftigen sich mit Volkskrankheiten wie Krebs, Herz-Kreis-

lauf-, Stoffwechsel-, Infektions-, Lungen- oder neurodegenerativen Erkrankungen und haben als zentrales Anliegen, diese zu bekämpfen. Die DZGs arbeiten intensiv daran, zentralisierte Strukturen aufzubauen sowie standardisierte bzw. harmonisierte Biobankkonzepte innerhalb der einzelnen Zentren, aber auch zwischen den verschiedenen DZGs, zu erarbeiten. Auch sollen gemeinsam hoch qualitative Biobankinfrastrukturen aufgebaut werden.

Während der Schaffung vernetzter Biobankstrukturen wird es das Hauptziel der zentralisierten Biobanken sein, in Zusammenarbeit mit der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.) deutschlandweit einheitliche Standards für die Sammlung, Aufbewahrung und Analyse von Proben und assoziierten Daten zu schaffen. Dabei sind der Schutz der Patientenrechte sowie der größtmögliche Nutzen der Proben und Daten für die Wissenschaft zu garantieren. Besonderes Augenmerk muss von zentralisierten Biobanken auf folgende Punkte gelegt werden:

- hoch qualitative Probengewinnung und Probenlagerung nach vergleichbaren Standards,
- sichere Datenbank- und IT-Strukturen,
- Einhaltung von Datenschutzrichtlinien,

- Qualitätssicherung und Zertifizierung,
- klare Regelung der Eigentums- und Zugangsrechte,
- klare Governancestrukturen der Biobanken,
- Projektmanagement als Schnittstelle zwischen Projektpartner und Biobank,
- Harmonisierung der Prozesse in Deutschland, Europa und weltweit,
- Sichtbarmachen der vorhandenen Proben- und Datensammlungen,
- Vernetzung von Biobanken zur Erstellung ausreichend großer Kollektive.

Hoch qualitative Probengewinnung und Probenlagerung in zentralen Biobanken

Das Ziel einer Biobank ist es, eine gute Probenqualität zu gewährleisten. Hierfür ausschlaggebende Faktoren sind die Probenverarbeitung, die Probenlagerung und die Dokumentation der Prozesse. Daher sollte in modernen Biobanken nach folgenden Grundsätzen verfahren werden: a) Verwendung von genauen, detaillierten und harmonisierten Standardarbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures, SOPs), b) Dokumentation der Gewinnungs- und Prozessierungspfade für Biomaterialien durch einheitliche Codierung, Registrierung, Nachverfolgung, Lagerung und Wiederfindung, c) hoher Grad an Automatisierung bei der Präanalytik, Lagerung und Wiederengewinnung, um Verwechslungen und Kontaminationen zu vermeiden, d) lückenlose Probenverfolgung durch Labor- und Biobankinformationssysteme (LIMS/BIMS), um Prozessierungszeitpunkte und Temperaturprofile zu dokumentieren, e) standardisierte, ausfallsichere Lagerung der Proben bei tiefen Temperaturen und schneller, sicherer Zugriff bei guter Gewährleistung der Temperaturkonstanz. Hierfür bietet sich eine Langzeitlagerung der Proben in der Stickstoffgasphase besonders an – sie kann eine hohe Qualität der Bioproben auch nach längeren Lagerzeiten gewährleisten.

Diese Grundsätze sind nur umzusetzen, wenn entsprechende infrastrukturelle Voraussetzungen und nachhaltige Strukturen vorliegen, d. h. ein zentrales Biobanklager, Kühlgeräte, Temperaturlogger, Alarmsysteme, aber auch geeignete Laborware und IT-Ausstattung. Diese Strukturen können als Grundvoraussetzung für eine gut funktionierende, zentralisierte klinische Biobank gelten.

Ein hoher Automatisierungsgrad durch Robotik erleichtert die Aufarbeitung von Bioproben, erhöht den Probanddurchsatz und führt zu einer gleichbleibenden Prozessqualität. Voraussetzung für die Automatisierung ist die Verwendung harmonisierter SOPs, die Festlegung eines Biobankenstandards und die Verwendung einheitlicher Plastikware, wie z. B. definierte Primärröhrchen und Lagerungsgefäße. Dieses gilt sowohl in der Präanalytik (Fraktionierung und Aliquotierung von Blutproben, Isolation von DNA aus Blut) als auch in der Lagerung (■ **Abb. 1**).

Auch die Kennzeichnung und Etikettierung der Biomaterialien spielt beim Biobanking eine maßgebliche Rolle. Alle Proben, die aus der Klinik oder aus kliniknahen Studien in der Biobank verarbeitet werden, sollten barcodiert sein und die generierten Aliquote in 2D-barcodierte Kryoröhrchen eingefüllt werden. Die Codierung der Probengefäße ist eine Voraussetzung für die Automatisierung. Erst sie ermöglicht die lückenlose Verfolgung der Proben während des gesamten Verarbeitungsprozesses. Voraussetzung hierfür ist eine entsprechende Scanner- und IT-Ausstattung, sowohl in den klinischen Abteilungen als auch in der Biobank.

Die Verwendung von 2D-barcodierten Kryoröhrchen ermöglicht bei der Lagerung und Zusammenstellung von Probenaussagen – dem sogenannten Picking – ein gesichertes und automatisiertes Vorgehen mittels Lagerrobotik. Die manuelle Zusammenstellung von Probensendungen ist zeitintensiv und fehleranfällig. Auch wird durch fehlende Probenverdichtung in den Probenlagern ein ungenutztes Volumen verursacht, das sich negativ auf die Wirtschaftlichkeit einer Biobank auswirkt. Ökonomischer ist es, frei gewordene

Bundesgesundheitsbl DOI 10.1007/s00103-015-2295-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

I. Bernemann · M. Kersting · J. Prokein · M. Hummel · N. Klopp · T. Illig

Zentralisierte Biobanken als Grundlage für die medizinische Forschung

Zusammenfassung

Biobanken bilden die Grundlage für einen Großteil der biomedizinischen Forschung. Mit der Entwicklung, dem Aufbau und dem Betrieb von Biobanken ist eine Vielzahl von Fragen verbunden, die vor allem die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe von Proben und Daten sowie die gesellschaftliche Einbindung dieser Prozesse betreffen. Diese komplexen Anforderungen können in der Regel nur von großen zentralisierten Biobanken erfolgreich bewältigt werden. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren im klinischen Umfeld zentralisierte Biobanken in zahlreichen deutschen Universitäten gegründet und ausgebaut. Ähnliche Aktivitäten finden

auch im europäischen Ausland sowie weltweit statt. Der vorliegende Beitrag beleuchtet die Anforderungen an zentrale Biobanken und deren Hauptaufgabengebiete wie z. B. die hoch qualitative Probenpräanalytik und Probenlagerung, die Schaffung professioneller IT-Strukturen, den Datenschutz, ethische Aspekte sowie das Qualitäts- sowie Projektmanagement.

Schlüsselwörter

Zentralisierte Biobanken im klinischen Umfeld · Hoch qualitative Probengewinnung und -lagerung · Professionelles IT-Management · Qualitätsmanagement · Projektmanagement

Centralized biobanks: a basis for medical research

Abstract

Biobanks are the basis for a substantial part of biomedical research. The development, establishment and operation of biobanks are connected to a broad range of aspects, mainly concerning the preparation, storage, usage and dissemination of samples and associated data, in addition to the social and public involvement of these processes. These complex requirements can often only be managed in large centralized biobanks. In recent years, centralized clinical biobanks have been established in several university clinics in Germany. Similar activities take place in other Eu-

ropean countries and worldwide. This article highlights the requirements and main tasks of centralized clinical biobanks: high-quality pre-analytics and sample storage, the creation of professional IT structures, data protection, ethical issues, in addition to quality and project management.

Keywords

Centralized biobanks in clinical environment · High quality sample generation and storage · Professional IT management · Quality management · Project management

Positionen in den Lagerungsboxen fortwährend aufzufüllen, um auf diese Weise die Lagerkapazität einer Biobank optimal zu nutzen und die Lagerungskosten möglichst gering zu halten. In den Lagerrobotern laufen diese Prozesse automatisiert und temperaturkontrolliert in sogenannten Pickstationen bei einer Temperatur von -80°C ab. Damit können auch Qualitätsverluste durch Temperaturschwankungen beim Umlagern und der Zusammenstellung von Sendungen vermieden werden. Die robotergestützte Lagerung mit der Möglichkeit einer automatischen Probenezusammenstellung bei -80°C ist besonders für die kurz- und mittelfristige Lagerung geeignet. Doch auch Probenboxen, die aus Qualitäts-

und Sicherheitsgründen in der Gasphase der Flüssigstickstofftanks gelagert werden, können für temperaturkontrollierte Probenezusammenstellungen leicht aus den Stickstofftanks zu den Gefrierrobotern transportiert und dort ohne Qualitätsverlust neu sortiert bzw. neu zusammengestellt werden. Einige zentralisierte klinische Biobanken sind bereits mit diesen automatischen Lagern ausgestattet und verfügen in der Präanalytik über Aliquotierrobotik (■ **Abb. 2**) und automatisierte DNA/RNA-Extraktionssysteme [7, 8].

Klinische Proben sollten innerhalb kürzester Zeit nach Abnahme verarbeitet werden. Daher ist ein qualitätsgesicherter, schneller Probentransport aus den



Abb. 2 ▲ Beladung eines Laborroboters mit einer Blutprobe. Fotograf: Tom Figiel

klinischen Abteilungen hin zur Biobank zu etablieren. Bei Probenauslagerungen für Analysen sollte die Proben gefroren versendet bzw. ein manueller Transport durchgeführt werden. Bei Versand und Probentransporten ist der Einsatz von Temperaturloggern zu empfehlen, um die Temperaturkonstanz dokumentieren zu können.

IT-Systeme in zentralisierten Biobanken

Welche Anwendungsfälle ein LIMS/BIMS unterstützen muss, hängt von den Schwerpunkten einer Biobank ab. Mögliche datenschutzrelevante Anwendungsfälle können den TMF-Konzepten [9, 10] entnommen werden. Welche IT-Anforderungen darüber hinaus anfallen können, skizzieren [11] und [12]. Die wichtigsten LIMS-Funktionen sind nachstehend erläutert.

Zentrale Strukturen Ein LIMS muss in der Lage sein, zentrale Strukturen zu verwalten, die durch die Biobankmitarbeiter administriert werden. Sie umfassen insbesondere eine zentrale, eindeutige Lagerstruktur, Verwaltung der Laborware sowie das Vorhalten einheitlicher Probenmerkmale, z. B. nach dem SPREC-Standard, der Materialart und Qualitätsmerkmale einer Probe in einem kondensierten Code beschreiben kann [13, 14]. Die zentralen Strukturen müssen den Biobanknutzern über ein sicheres Rollen- und Organisationskonzept zugänglich gemacht werden können.

Lückenloses Proben-Tracking Insbesondere in Umgebungen, bei denen ausschließlich Barcodes zur Identifizierung von Probenröhrchen genutzt werden, ist es erforderlich, alle Informationen zu diesen Röhrchen im IT-System vorzuhalten. Neben der Erfassung von Zeitstempeln, die Auskunft darüber geben, wann sich eine Probe wo befunden hat, ist es ebenfalls notwendig zu protokollieren, wer wann welche Änderungen an den Begleitdaten einer Probe vorgenommen hat. Diese Anforderungen ergeben sich unter anderem aus dem CFR 21 Part 11 [15]. Darin regelt die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) Anforderungen an elektronische Datensätze. Diese Richtlinien gelten international als Standard für klinische Studien. Zeitstempel und Lagerorte können automatisiert über Scanner erfasst werden [16].

Schnittstellen Ein Biobank-LIMS hat typischerweise Hardwareschnittstellen zu Einzel- und Rack-Scannern zur Überprüfung und Festlegung des Lagerortes einer Probe oder eines Racks. Darüber hinaus existieren Schnittstellen zum Austausch von Patientenstamm-, Auftrags- oder Labordaten aus einem Krankenhausinformationssystem (KIS), in der Regel mittels HL7 [17]. Für die Automatisierung der Prozesse innerhalb einer zentralen klinischen Biobank ist die Anbindung des LIMS an Plattformen zur Probenaufbereitung (Aliquotierung, DNA) erforderlich. Zudem setzen größere Biobanken automatisierte Tiefkühlager ein, die ebenfalls angebunden werden müssen und in der Regel eine Schnittstelle auf der Basis von Webdiensten mitbringen. Weitere Schnittstellen betreffen Datenbanken mit klinischer Annotation (Datawarehouse) und ID/Pseudonymisierungsmanagementsysteme, wie z. B. die Mainzliste [18; **Abb. 3**].

Probenregistrierung Der wichtigste Moment der Probennachverfolgung ist die erste Verknüpfung eines Röhrchencodes mit den Daten, beispielsweise mit einem Patientepseudonym. Sie sollte daher so früh wie möglich in der Prozesskette erfolgen. Ein Mittel hierfür ist die

Bereitstellung einer webbasierten Probenregistrierung im Intra-/Internet.

Auftrags-/Liefermanagement und Fakturierung Zentrale Biobanken bedienen zahlreiche Biobanknutzer und verzeichnen ein hohes Aufkommen an Proben- und Datentransaktionen. Die Bewältigung dieser Aufgaben erfordert ein IT-gestütztes Auftrags- und Liefermanagement, beispielsweise für die Kundenverwaltung, Terminplanung und das Management von Probenübergabeprotokollen. Sollen die Leistungen der Biobank verrechnet werden, muss ein System zur Erfassung und Fakturierung der Leistungen (Lagerungen, Probenaufbereitung etc.) bereitgestellt werden.

Consent Management Die Information darüber, ob und in welchem Umfang ein Bioprobenspender der Lagerung und Nutzung seiner Bioproben zugestimmt hat, sollte im LIMS vorgehalten werden, da sie letztendlich darüber Auskunft gibt, wie die Proben verwendet werden dürfen. Zudem muss es bei Rückzug der Einwilligung möglich sein, die betroffenen Proben zu vernichten und dies zu dokumentieren.

Lagerüberwachung und Alarmierung Die Sicherung von Proben und deren Qualität erfordert eine Überwachung der zentralen Biobanklagertemperatur. In der Regel werden hierfür autarke, validierte Monitoringsysteme mit anhängender Alarmierungskette eingesetzt, die keine Anbindung an ein LIMS benötigen. Dennoch sollten sich registrierte Ausnahmesituationen bei der Probenlagerung in der Probenhistorie eines LIMS wiederfinden.

Berichts- und Informationswesen Regelmäßige Bestandsmeldungen an Nutzer der Biobank sind wesentliche Aufgaben zentraler Biobanken. Darüber hinaus gehört die, in der Regel diagnosebezogene, Information der Forschungsgemeinde über den Gesamtbestand der Proben zu den Zielen einer zentralen klinischen Biobank. Zur Präsentation und Weitergabe derartiger Daten ist für einen sogenannten Minimaldatensatz der MIABIS-Standard [19, 20] entwickelt

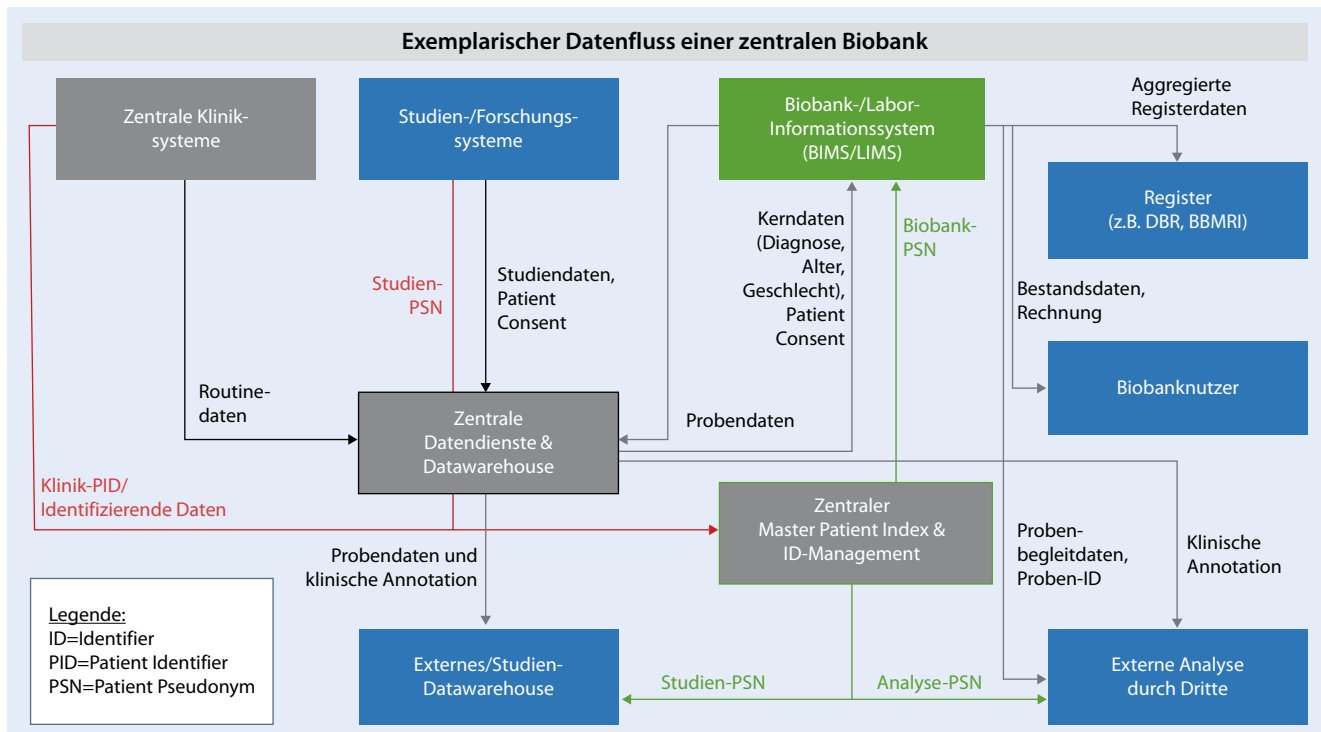


Abb. 3 ▲ Exemplarischer Datenfluss in einer zentralen klinischen Biobank

worden. Das BBMRI-ERIC-Projekt [21] sieht darüber hinaus vor, dass Forscher zukünftig europaweit Daten auf Proben-ebene durchsuchen und passende Bioproben elektronisch anfordern können.

Datenschutz und Datenfluss in zentralisierten Biobanken

Die Datenschutzerfordernisse an einlagernde Studien und ggf. an den Routinebetrieb müssen von einer zentralen Biobank erfüllt werden. Gute diesbezügliche Beispiele finden sich in den Konzepten des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) [22] und des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) [23]. Primäre Datenschutzziele bei einer zentralen Biobank sind der Schutz der Spenderrechte und die Beschränkung des Zugriffs auf Proben und Daten auf das notwendige Maß. Die TMF bietet hierzu ein generisches Konzept [3, 4] an, das Lösungen in Modulform bereitstellt. Eine Vortragsreihe der GMDs [24] zum ID-Management und zur Annotation klinischer Daten zeigte, dass deutsche Biobanken unterschiedliche, größtenteils selbst entwickelte Lösungen für das ID-Management einsetzen. Die an einer

zentralen Biobank beteiligten Systeme und Datenflüsse skizziert **Abb. 3**.

Qualitätssicherung in zentralisierten klinischen Biobanken

Eine gleichbleibende Probenqualität ist entscheidend für die Vergleichbarkeit und Aussagekraft und somit für den Wert klinischer Biomaterialien für die Forschung. Diese ist im Klinikalltag oft schwieriger zu realisieren als in Studien außerhalb der Klinikroutine. Die Generierung wertvoller Bioproben erfordert einfach anwendbare, standardisierte Methoden und Strukturen, die eine effiziente Arbeitsweise erlauben und einen möglichst geringen Aufwand für das Klinikpersonal bedeuten. Zentrale Biobanken können die klinischen Abteilungen bei der Einhaltung dieser Qualitätsstandards unterstützen und Strukturen schaffen, die die Probensammlung, Verarbeitung und Lagerung, aber auch den Versand von Biomaterialien qualitätsgesichert ermöglichen.

Akkreditierung und Zertifizierung von zentralen klinischen Biobanken

sind unterschiedliche Verfahren, die die Qualitätssicherung unterstützen und diese Bestrebungen auch nach außen hin dokumentieren. Die Akkreditierung zeichnet sich durch eine formelle Anerkennung der Kompetenz einer Einrichtung unter Berücksichtigung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität aus. Die Zertifizierung prüft hingegen Prozesse und Resultate mit Blick auf die Übereinstimmung von Arbeitsabläufen mit einer Norm. Eine einheitliche Norm für das Biobanking in der Humanmedizin existiert bis dato noch nicht, es gibt jedoch von der International Organization for Standardization (ISO) und dem Deutschen Institut für Normung (DIN) Bestrebungen, diese Lücke zu schließen. Entsprechende Normen und Ergänzungen – national sowie international – werden ab 2017 erwartet [25].

Deutsche und internationale klinische Biobanken, die sich ihre Qualitätssicherung dokumentieren lassen, nutzen zurzeit die bereits bestehenden, allgemeineren Normen und Richtlinien zur Zertifizierung und Akkreditierung. Nationale Beispiele für zertifizierte Biobanken sind die Gewebekbank des NCT in Heidelberg [26], die an die Zerti-

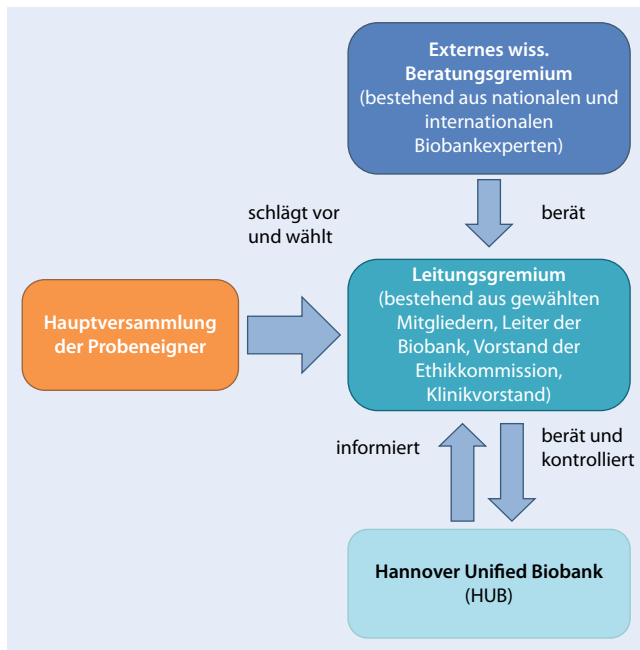


Abb. 4 ◀ Governance – die Probenstruktur der Hannover Unified Biobank (HUB) als mögliches Geschäftsmodell von Biobanken

fizierung nach DIN EN ISO/IEC 17020 eine Akkreditierung durch die deutsche Akkreditierungsstelle (DakS) abgeschlossen hat, und die Integrierte BioBank (IBB) des Universitätsklinikum Jena [27], die sich nach DIN EN ISO 9001 zertifizieren und das Prüflabor nach DIN EN ISO 17025 akkreditieren ließ. Das interdisziplinäre Centrum für Biobanking - Lübeck (ICB-L) [28] hat 2013 das im Rahmen der „Norddeutschen Tumorbank Darmkrebs (ColoNet)“ entwickelte und zertifizierte Qualitätsmanagementsystem auf die Bedürfnisse des neu gegründeten ICB-L ausgeweitet. Auch die Hannover Unified Biobank (HUB), die zentralisierte Biobank der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), hat sich im November 2015 erfolgreich nach DIN EN ISO 9001 zertifizieren lassen [29]. Als internationale Beispiele für ISO-zertifizierte Biobanken lassen sich die CIGMR-Biobank in Manchester [30] und die Biobank Graz [31] nennen.

Eigentumsrechte in zentralisierten Biobanken

Wenn der Patient durch seine Einverständniserklärung das Eigentumsrecht an den Biomaterialien auf die Universität oder den jeweiligen Forschungsverbund überträgt, fungieren diese als Probeneigner [32]. Die Universität bzw. der

Forschungsverbund überträgt die Zugangsrechte auf Proben und assoziierte Daten in der Regel auf die jeweiligen Wissenschaftler oder Gremien.

Die Einverständniserklärung des Patienten regelt hierbei den Verwendungszweck der Proben und assoziierten Daten [33, 34]. Um die prospektiv gesammelte Probe für zukünftige, noch nicht definierte Forschungsprojekte einsetzen zu können, bietet sich die Verwendung einer weit gefassten Einverständniserklärung (Broad Consent) an. Der Arbeitskreis der Ethikkommissionen (AKEK) hat sich dazu im Jahr 2013 auf einen überregionalen Mustertext geeinigt [35]. Jedoch ist diese Übernahme der Proben und Daten nicht unumstritten. Manche Ethikkommissionen sind der Meinung, dass das Eigentum an den Proben und Daten bei den Spendern verbleiben sollte. Meist wird es jedoch auf die medizinische Fakultät bzw. die Biobank der Klinik übertragen [33, 34, 36].

Viele universitäre Wissenschaftler sehen zwar die Vorteile einer zentralen, sicheren Lagerung der von ihnen gewonnenen Proben in der Biobank, befürchten jedoch die Einschränkung ihrer Zugriffsrechte auf die Proben. Aufklärung und Transparenz sind Möglichkeiten, um diese Befürchtungen zu entkräften. Klare und eindeutige Vereinbarungen schaffen hier Vertrauen. Inzwischen

gibt es mehrere Modelle, um den Zugriff auf die Proben zu regeln, die sich an den Kliniken bzw. in den zentralen Biobanken durchgesetzt haben: a) Die Zugriffsrechte bleiben uneingeschränkt bei den Wissenschaftlern. Die Biobank fungiert lediglich als Verwalter der Proben. Die Biomaterialien sind jederzeit für die jeweiligen Wissenschaftler verfügbar. Externe Probenanfragen können von den jeweiligen Wissenschaftlern abgelehnt werden. Beim Einverständnis der Wissenschaftler zur Probenabgabe entscheidet ggf. ein Leitungskomitee über die Probenweitergabe (Modell vieler deutscher Universitätskliniken). b) Die Biobank erhält für einen bestimmten Prozentsatz oder für alle eingelagerten Proben aus einer Studie die vollständigen Zugriffsrechte. Die Entscheidung über eine Probenanfrage liegt dann beim Leitungsgremium der Biobank (Modell der cBMBs). c) Die Biobank baut eine eigene Probensammlung auf. Über den Zugriff auf diese Proben und Daten entscheidet das Leitungsgremium der Biobank. d) Bei multizentrischen Projekten können Proben von verschiedenen Standorten in einen gemeinsamen Pool fließen. Diese Proben lagern in zentralen oder dezentralen Biobanken. Die Eigentumsrechte an den Proben gehen an den Forschungsverbund über, dieser entscheidet über interne und externe Probenanfragen (Modell der DZGs). Prinzipiell wünschenswert wäre ein möglichst breiter Zugang zu Biomaterialien und assoziierten Daten, um die kooperative Forschung zu erleichtern. Ein solcher wird jedoch in vielen zentralisierten Biobanken noch nicht umgesetzt.

Governancestrukturen in zentralisierten Biobanken

Governancestrukturen und ggf. auch Geschäftsordnungen regeln in Biobanken die Verwaltungs- und Leitungsstrukturen. Ein Geschäftsmodell, das die zentrale Biobank der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) aufbaut, sieht wie folgt aus (▣ Abb. 4): Gewählte Vertreter aus der Hauptversammlung der Probeneigner bilden gemeinsam mit den Vorsitzenden verschiedener Kontroll- und Leitungsebenen des Klinikbereichs das Leitungs-

gremium, das über ein Mitspracherecht in Biobankenangelegenheiten und bei Probenanfragen verfügt. Beraten wird das Leitungsgremium durch ein externes wissenschaftliches Beratungsgremium. Die Governancestrukturen der Biobanken sind klinikspezifisch und an die jeweilige Gegebenheit des Standortes angepasst.

Projektmanagement in zentralisierten Biobanken

Das Projektmanagement in zentralisierten Biobanken dient als Schnittstelle zwischen Projektpartnern und der Biobank. Aufgabe des Projektmanagements ist es, ein Projekt über die gesamte Laufzeit von der Antragstellung bis zum Abschluss begleitend zu unterstützen. Um eine hohe Qualität der im Projekt generierten Biomaterialien zu erreichen und somit auch eine Vergleichbarkeit von Analyseergebnissen zu gewährleisten, kommt der Biobank die Rolle der Prozessstandardisierung und deren Qualitätskontrolle zu. Das Projektmanagement der Biobank dient besonders bei den Schwerpunkten Probengewinnung, -aufbereitung und -lagerung als koordinierende Instanz und ist Ansprechpartner für die beteiligten Partner in den klinischen Zentren, aber auch in den angeschlossenen Analysebereichen. Die Koordinierung qualitätsgesicherter Proben Transporte vom Projektpartner zur Biobank oder umgekehrt ist ebenfalls Teil des Projektmanagements.

In bilateralen Projekten, bei denen Proben nur von einem Studienstandort zur Biobank verschickt werden, müssen bei der Etablierung eines Standards nur die Gegebenheit und Ausstattung zweier Standorte berücksichtigt werden. Eine Herausforderung stellen dagegen multizentrische Projekte da, die auf nationaler, aber auch internationaler Ebene stattfinden und bei denen zur Einhaltung eines Standards individuelle Lösungen für die einzelnen Standorte gefunden werden müssen, um eine gleichbleibend hohe Probenqualität zu erreichen [37]. In diesen Fällen führt das Projektmanagement der Biobank die unterschiedlichen Kompetenzen der Bereiche Labor, Lagerung, Versand, Datenmanagement und IT, Controlling und

Qualitätsmanagement zusammen. Es dient als Vermittler zwischen der Expertise dieser Fachleute und hilft, standortspezifische Lösungen hinsichtlich einer qualitativ hochwertigen und standardisierten Probengenerierung und Datenerhebung zu finden.

Die Biobank sollte bereits in der Planungsphase eines Projektes, in dem Bioproben gewonnen werden, eingebunden werden. Die Biobank unterstützt die Projektpartner bei der Erstellung von Projektanträgen, bei Kostenabschätzungen, Studienprotokollen und Ethikanträgen. Bei der Projektplanung muss die vorhandene Infrastruktur (lokale Lagerkapazität, Labor- und IT-Ausstattung, Verfügbarkeit von Fachpersonal etc.) der Standorte berücksichtigt werden. Über eine Schnittstellenvereinbarung können die Arbeitsschritte definiert und die Zuständigkeiten der Partner abgegrenzt werden.

In den gemeinsamen Projekten werden Standards für die Probengewinnung und -verarbeitung, den Transport und die Lagerung über Standardarbeitsanweisungen von der Biobank vorgegeben. Diese Arbeitsanweisungen beinhalten die Minimalstandards der Biobank, die bei allen Studien – egal ob lokal oder multizentrisch – eingehalten werden müssen. Die Minimalstandards sind an die nationalen und z. T. internationalen Standards angepasst, die auch in den deutschen Gesundheitszentren (DZGs) weitestgehend Anwendung finden [38, 39]. Da die Infrastruktur und lokalen Voraussetzungen von Projektpartnern zum Teil sehr unterschiedlich sind, müssen die vorhandenen SOPs angepasst und konkretisiert werden. Die Harmonisierung von SOPs in multizentrischen Studien ist essenziell, da nur so gewährleistet werden kann, dass die Proben innerhalb einer Studie unter vergleichbaren Bedingungen gewonnen, verarbeitet und gelagert werden. Eine beratende Funktion kommt der Biobank auch bei der Wahl der Bioproben und ihrer Verarbeitung inklusive der Aliquotierungsstrategien zu. Entsprechend den in der Biobank definierten Standards, werden Verbrauchsmaterialien für die Probengewinnung, -verarbeitung und -lagerung empfohlen. Die Biobank

unterstützt optional bei der Materialbestellung und Materialverteilung. Dieses kann auch die Bereitstellung von Infrastrukturkomponenten (z. B. Scannern) beinhalten. Bei Bedarf werden Proben-IDs generiert und Projektpartnern geeignete barcodierte Etiketten zur Verfügung gestellt, um eine eindeutige Probenidentifizierung und Nachverfolgbarkeit zu ermöglichen. Zur Erfassung probenassoziierter Daten stellt die Biobank geeignete Software und Biobank-IT-Systeme zur Verfügung und passt diese an lokale Anforderungen an. Webbasierte Anwendungen zur Probenregistrierung und die Proben Datenerfassung erleichtern insbesondere in multizentrischen Studien eine Zusammenführung von Proben und den dazugehörigen Daten.

Um die generierten Biomaterialien für die Forschung sichtbar zu machen, ist ihre Veröffentlichung in zentralen Biobankkatalogen und -registern essenziell. Als führende Biobankkataloge haben sich in den letzten Jahren auf nationaler Ebene das „Deutsche Biobankenregister“ des TMF [40] und auf europäischer bzw. internationaler Ebene die „Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure“ (BBMRI-ERIC) [41] durchgesetzt. Diese schaffen einen globalen Überblick über bestehende Sammlungen, erleichtern den Proben transfer zwischen den biomedizinischen Einrichtungen und dienen langfristig der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Therapien und Medikamente. Der sich gerade in der Entwicklung befindliche Sample Locator des BBMRI-ERIC Common Service [21] wird die detaillierte Probensuche in den vernetzten Biobanken deutlich vereinfachen. Auch schaffen diese Register für die Patienten und Probanden von Studien im klinischen Umfeld Transparenz und helfen dabei, die Bereitschaft zur Teilnahme an solchen Studien zu erhöhen [42].

Ausblick

Schon heute arbeiten die großen deutschen Biobanken in vielen nationalen Arbeitsgruppen (z. B. TMF), Fachgremien und den Gesundheitszentren (DZL, DZIF, etc.) intensiv zusammen. Auf europäischer und internationaler

Ebene engagieren sich diese Biobanken u. a. bei ISBER, P3G, ESBG und den weltweiten DIN-Bestrebungen. Dabei stehen sowohl die Erstellung von international einheitlichen Standards und Richtlinien als auch die Harmonisierung von Biobankprozessen im Vordergrund der Bestrebungen. Für eine optimierte Zusammenarbeit ist aber auch die Sichtbarmachung der vorhandenen Proben und Datensammlungen essenziell. Hierzu werden national sowie international Biobankregister (z. B. BBMRI, Deutsches Biobankenregister) aufgebaut, die die Biobanken und auch die Probensammlungen nach außen präsentieren. Durch die Vernetzung der Biobanken wird nun die Erstellung ausreichend großer Kollektive für die biomedizinische Forschung möglich. Der daraus resultierende Gewinn wird weltweit zu einem enormen Wissenszuwachs und zu neuen Therapiemöglichkeiten für eine Vielzahl von Krankheiten führen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Illig

Hannover Unified Biobank (HUB),
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
CRC Hannover, Feodor-Lynen-Str. 15,
30625 Hannover
Illig.Thomas@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Illig, N. Klopp, M. Hummel, J. Prokein, M. Kersting und I. Bernemann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Time online Edition (2015) http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1884779_1884782_1884756,00.html. Zugegriffen: 01. Mai 2015
2. Waltz E (2007) Pricey cancer genome project struggles with sample shortage. *Nat Med* 13(4):391
3. BMBF-DZGs (2014) <http://www.bmbf.de/de/gesundheitszentren.php>. Zugegriffen: 01. Juni 2015
4. IBBL (2015) <http://www.ibbl.lu/>. Zugegriffen: 01. Juni 2015
5. KI Biobank (2015) <http://ki.se/en/research/ki-biobank>. Zugegriffen: 01. Juni 2015
6. Mayoclinic (2015) www.mayoclinic.org/bio-services. Zugegriffen: 01. Juni 2015

7. Klopp N, Bernemann I, Kersting M, Illig T (2014) Modern Biobanking at MHH. Biobanken in Deutschland: Vom Konzept zur Realisierung. Tagungsband, Berlin, S 171–172
8. MH-Hannover: Hannover Unified Biobank. <http://www.mh-hannover.de/biobank.html>. Zugegriffen: 01. Juni 2015
9. Becker R, Ihle P, Pommerening K, Harnischmacher U (2006) Ein generisches Datenschutzkonzept für Biomaterialbanken (V 1.0). Projektgruppe Biomaterialbanken im TMF e. V., Berlin
10. Pommerening K, Drepper J, Helbing K, Ganslandt T (2014) Leitfaden zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten, Generische Lösungen der TMF (V 2.0)
11. Kersting M, Prokein J, Bernemann I, Drobek D, Klopp N, Illig T (2014) IT-Systeme für Biobanken – A brief Overview. Biobanken in Deutschland: Vom Konzept zur Realisierung. Tagungsband, Berlin, S 189–190
12. Skrowny D, Grütz R, Nussbeck SY (2014) Anforderungen an und Übersicht über aktuelle Software zur Verwaltung von Biomaterialien. Biobanken in Deutschland: Vom Konzept zur Realisierung. Tagungsband, Berlin, S 59–68
13. ISBER Biospecimen Science Working Group. Standard PREanalytical Code (SPREC) V 1.0. (2013) <http://www.isber.org/?page=SPREC>. Zugegriffen: 02. Juni 2015
14. Lehmann S, Guadagni F, Moore H, Ashton G, Barnes M, Benson E et al (2012) Standard Preanalytical Coding for Biospecimens: Review and Implementation of the Sample PREanalytical Code (SPREC). *Biopreserv Biobank* 10(4):366–374
15. CFR – Code of Federal Regulations Title 21 (2015) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11>. Zugegriffen: 02. Juni 2015
16. Neumann M, Geiger J, Lohmüller R, Kirchner S, Rosenwald A, Jahns R (2014) IT-Unterstützung für die möglichst automatisierte Gewinnung und Verarbeitung von humanen Bioproben. Biobanken in Deutschland: Vom Konzept zur Realisierung. Tagungsband, Berlin, S 201–202
17. HL7-Benutzergruppe in Deutschland e. V. <http://www.hl7.de/>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
18. Die Mainzliste als OpenSource – IMBEL. <http://www.unimedizin-mainz.de/imbei/informatik/ag-verbundforschung/mainzliste.html>. Zugegriffen: 02. Juni 2015
19. MIABIS: Minimum Information about Biobank Data Sharing – Project Files (2015). <https://github.com/MIABIS/miabis/wiki>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
20. Norlin L, Fransson MN, Eriksson M, Merino-Martinez R, Anderberg M, Kurtovic S et al (2012) A Minimum Data Set for Sharing Biobank Samples, Information, and Data: MIABIS. *Biopreserv Biobank* 10(4):343–348
21. Tender for BBMRI-ERIC Common Service IT. http://bbmri-eric.eu/documents/10194/152311/CS_IT_Tender_final.pdf/ee4efb06-1b5e-49b7-8aab-709223d701da. Zugegriffen: 21. Juli 2015
22. Majeed RW, Kuhn S, Ruppert C, Günther A, Röhrig R (2014) Zentrale Forschungsdatenbank im dezentralen Forschungsnetz – Datenschutzkonzept des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). *GMDS*. doi:10.3205/14qmds116
23. Borg A, Lablans M (2014) Clinical Communication Platform (CCP_IT) Datenschutzkonzept https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/19402/0/3826542f323206d948a330d5705d0463564669b1/Datenschutzkonzept_CCP-IT_10.10.2014.pdf. Zugegriffen: 03. Juni 2015
24. GMDS (2014) Verwaltung von klinischen Annotationsdaten in Biobanken. <http://www.pg-ss.imi.uni-erlangen.de/Seiten/11Sitzung.aspx>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
25. Schroeder C, TMF (2015) <http://www.tmf-ev.de/News/articleType/ArticleView/articleId/1717.aspx>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
26. NCT Heidelberg. <http://www.nct-heidelberg.de/fuer-aerzte/qualitaet/brustzentrum.html>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
27. IBBJ Jena. http://www.ikcl.uniklinikum-jena.de/Biobank+SepNet+_+ZIK_Septomics+_+CSCC-p-622.html. Zugegriffen: 03. Juni 2015
28. ICB-L Biobank Lübeck. <http://www.uni-luebeck.de/biobank/aktuelles.html>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
29. Bernemann I, Prokein J, Kersting M, Klopp N, Illig T (2014) Schaffung eines Qualitätsmanagementsystems für die zentrale Biobank der MHH. Biobanken in Deutschland: Vom Konzept zur Realisierung. Tagungsband, Berlin, S 215–217
30. CIGMR biobank, Manchester. <http://www.population-health.manchester.ac.uk/biobanking/>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
31. Biobank Graz. <https://www.medunigraz.at/projekte-forschen/strategische-projekte/biobank/allgemeine-informationen/>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
32. Simon JW, Paslack R, Robiński J, Goebel JW, Krawczak M (2006) Biomaterialbanken – Rechtliche Rahmenbedingungen, Schriftreihe der TMF. *Med. Wiss. Vertragsgesellschaft*, Berlin, S 31–61
33. Deutscher Bundestag: Drucksache (16/5374)-TA-Projekt (2007) Biobanken für die humanmedizinische Forschung und Anwendung <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/053/1605374.pdf>. Zugegriffen: 10. Sept. 2015
34. Taupitz J (2013) Wem gehört die Probe? *Transfusionsmedizin* 3:85–89
35. Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland. <http://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php/de/>. Zugegriffen: 10. Sept. 2015
36. Nationaler Ethikrat (2004) Biobanken für die Forschung – Stellungnahme. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/biobanken-fuer-die-forschung.pdf>
37. Bernemann I, Klopp N, Kersting M, Illig T (2013) Biobanking in international multi-central projects. Posterbeitrag, 2. Nationales Biobanken Symposium 2013, Berlin
38. Ruppert C et al (2014) Biobanking aus Sicht der Wissenschaftler und Kliniker im DZL, Biobanken in Deutschland: Vom Konzept zur Realisierung. Tagungsband, Berlin, S 15–20
39. Schmidt L et al (2014) Gemeinsamkeiten und Herausforderungen: Ein Versuch zur Harmonisierung des Biobankings, IT und Datenmanagements innerhalb der deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZGs). Biobanken in Deutschland: Vom Konzept zur Realisierung. Tagungsband, Berlin, S 35–40
40. Deutsches Biobanken Register. <http://www.biobanken.de/>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
41. BBMRI-ERIC. <http://bbmri-eric.eu/>. Zugegriffen: 03. Juni 2015
42. TMF (2014) Biobanking 3.0: Transparenz, Akzeptanz und Unterstützung von Biobanken in der Öffentlichkeit verstärkt im Fokus. <http://www.tmf-ev.de/News/articleType/ArticleView/articleId/1654.aspx>