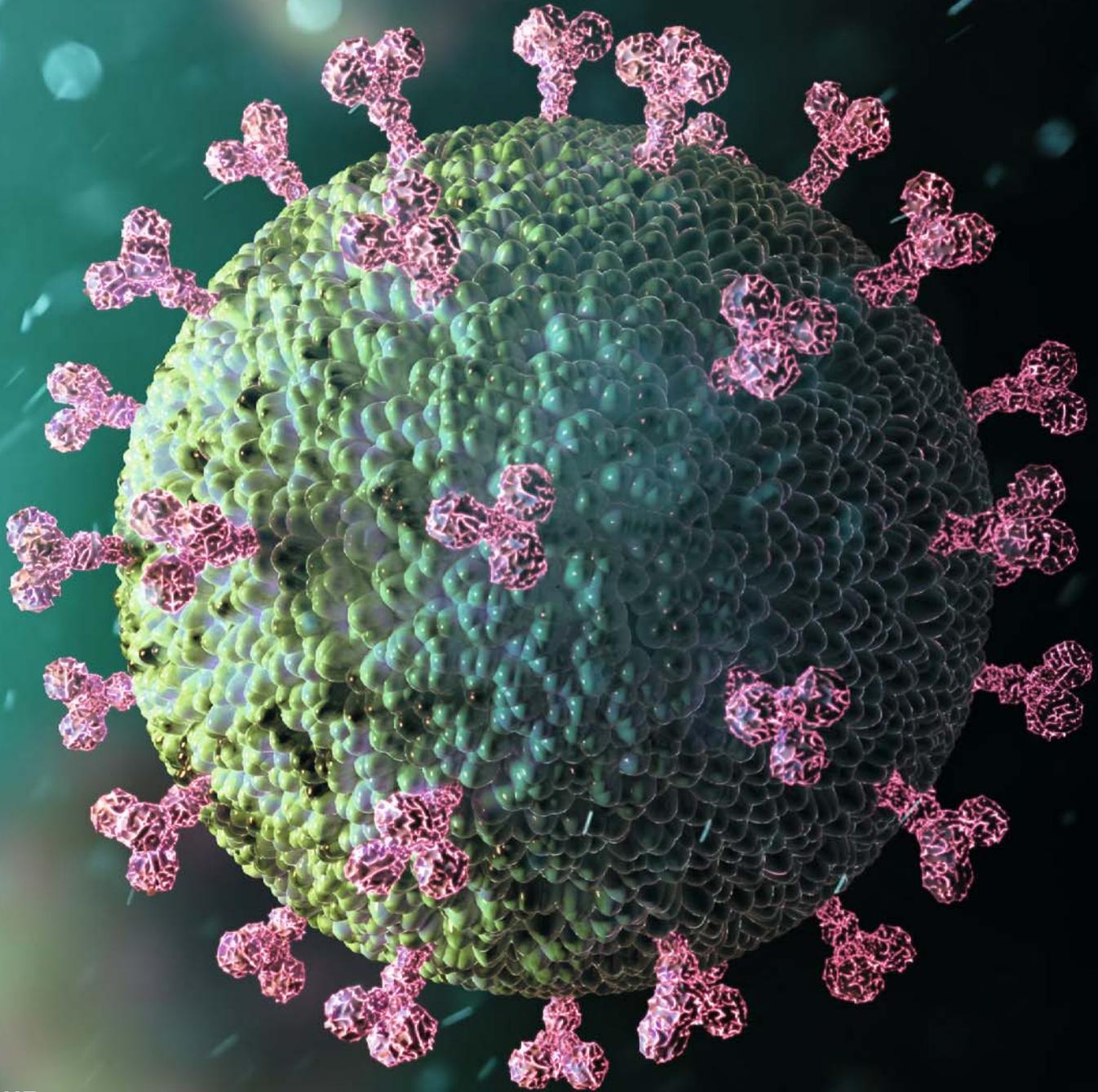


PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

2



ZUR SACHE

Remote Audits – Sind wir vorbereitet für die Zukunft?

TRIBÜNE

Interview – Impfstoff-Entwicklung und Produktion:
neue Herausforderungen angesichts der Corona-
Pandemie

RECHT

Die COVID-19-Pandemie und die
aktuellen rechtlichen und regulatorischen Folgen



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**

Millionen humane Bioproben lagern in den Biobanken der German Biobank Alliance

Biobanken – Katalysatoren der biomedizinischen Forschung

Vollblut, Gewebeproben, isolierte Zellen oder extrahierte DNA: Rund 22 Millionen humane Bioproben lagern in den Biobanken der German Biobank Alliance (GBA), einem Zusammenschluss aus 20 akademischen Biobanken in Deutschland. Sie stellen Proben für die biomedizinische Grundlagenforschung, für alle Phasen der Arzneimittel- und Therapieentwicklung sowie für die Entwicklung und Prüfung von Diagnostika bereit. Diese Probensammlungen bieten zahlreichen Forschungsdisziplinen eine Grundlage – von der Onkologie, der Kardiologie, der Infektionsforschung, über die Neurowissenschaften bis hin zur Sepsis-Forschung.

| Verena Huth, Dr. Cornelia Specht, Prof. Dr. Thomas Illig, Prof. Dr. Michael Hummel, German Biobank Node (GBN), Berlin



sowie an vielen öffentlich, aber auch privat finanzierten Forschungseinrichtungen.

Ein Beispiel: Immuntherapie gegen Hirntumore

Ein Forscherteam am Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) in Frankfurt am Main hat eine innovative Therapiemethode für PatientInnen mit Glioblastomen entwickelt – bösartige Hirntumore, die noch immer als unheilbar gelten (siehe Abbildung 1). Im Rahmen einer klinischen Studie werden PatientInnen am UCT nun mit speziellen Blutzellen des angeborenen Immunsystems, sogenannten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), behandelt. Im Vorfeld isolierte und gentechnisch veränderte NK-Zellen werden bei einer Operation parallel zur chirurgischen Tumorentfernung ins Gewebe injiziert. Diese NK-Zellen „erkennen“ aufgrund ihrer Veränderung das Tumor-assoziierte Antigen HER2, das auf der Oberfläche vieler Tumorzellen vorhanden ist. Die trotz der Operation zurückbleibenden Tumorzellen können auf diese Weise attackiert und das Immunsystem gegen diese aktiviert werden [2]. Die im Rahmen der klinischen Studie anfallende Logistik, Einlagerung und Aufbereitung der Studienproben übernahm die interdisziplinäre

„Biobanken sind eine wichtige Ressource, um die Ursachen und Mechanismen von zahlreichen Krankheiten aufzuklären. Biobanken sammeln, verarbeiten und lagern menschliche Bioproben und stellen diese für die biomedizinische Forschung zur Verfügung. Die Zeitschrift TIME Magazine listete Biobanken bereits im Jahr 2009 als eine von zehn Entwicklungen auf, die das Potenzial aufweisen, die Welt nachhaltig zu verändern [1]. Mit Recht – sind doch humane Bioproben für alle Phasen der Grundlagenforschung und der Arzneimittel- und Therapieentwicklung erforderlich, von der Entdeckung und Validierung von Zielmolekülen bis hin zur Prüfung von Diagnostika. Sie sind auch für die Entdeckung von

Biomarkern notwendig, beispielsweise, um therapeutische Entscheidungen im Rahmen der Präzisionsmedizin zu unterstützen und das Ansprechen von PatientInnen auf eine bestimmte Behandlung vorherzusagen. Nur mithilfe von Bioproben wird die Personalisierung der Medizin möglich.

Die Bedeutung gut organisierter und zentralisierter Biobanken wurde weltweit insbesondere in den vergangenen zehn Jahren immer deutlicher erkannt. Entsprechend wurden an vielen deutschen medizinischen Versorgungs- und Forschungsstandorten zentrale institutionelle Biobanken aufgebaut. Inzwischen gibt es Biobanken in fast allen deutschen Universitätskliniken

Biomaterial- und Datenbank Frankfurt (iBDF). Sie unterstützte auch die der klinischen Prüfung vorausgegangenen Projekte mit Untersuchungs- und Probenmaterial.

Qualität von Bioproben und assoziierten Daten

Beispiele dafür, wie Biobanken durch ihre Arbeit die Entwicklung der Präzisionsmedizin erfolgreich unterstützen, gibt es viele. Ein entscheidender Schlüssel zum Erfolg liegt im Qualitätsmanagement der Biobanken, das die Eignung des Probenmaterials sicherstellt.

Unzureichend charakterisierte oder qualitativ schlechte Bioproben führen zu nicht reproduzierbaren Forschungsergebnissen – das haben verschiedene Publikationen gezeigt [3]. Projekte, die auf derartigen Ergebnissen aufbauen, unter anderem zur Medikamentenentwicklung, bedeuten enorme zeitliche und finanzielle Verluste. Ein professioneller und damit verantwortungsvoller Umgang mit Bioproben ist nicht zuletzt mit Blick auf den Wunsch der SpenderInnen, den medizinischen Fortschritt zu unterstützen, unabdingbar. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, ist die Qualität von Bioproben und ihrer zugehörigen medizinischen Daten von größter Bedeutung [4]. Sämtliche Teilprozesse innerhalb von Biobanken wie Probennahme und Probentransport, Verarbeitung, Lagerung und Ausgabe von Proben müssen deshalb nachvollziehbar sein und dokumentiert werden.

Der German Biobank Node (GBN) und die German Biobank Alliance (GBA)

Um im Verbund für eine hohe und vergleichbare Probenqualität zu sorgen und diese auch international verfügbar zu machen, wurde die German Biobank Alliance (GBA) gegründet. Unter der Leitung des German Biobank Node (GBN) und gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ha-



Abbildung 1: Die von Prof. Dr. Joachim Steinbach (rechts) und seinem Team entwickelte Methode setzt natürliche Killerzellen gegen Glioblastome ein.

ben sich im Jahr 2017 Biobanken aus elf deutschen Universitätskliniken bzw. Forschungszentren sowie zwei IT-Entwicklungszentren in der GBA zusammengeschlossen; 2019 folgten sieben neue Biobankstandorte, 2020 zwei weitere [5] (Abbildung 2).

Bei der Mehrheit der beteiligten Biobank-Partner handelt es sich um zentralisierte Biobanken, in denen Sammlungen der Universitätskliniken bzw. Forschungszentren aufbewahrt werden – aus der klinischen Routine, aus der Forschung sowie aus klinischen Studien. Ihre Schwerpunkte bei der Probensammlung erstrecken sich über unterschiedliche Erkrankungen und bieten vielen Forschungsdisziplinen eine Grundlage: zum Beispiel der Onkologie, der Kardiologie, der Infektionsforschung, den Neurowissenschaften sowie der Lungen- und Sepsis-Forschung. Unter den Partner-Biobanken sind aber auch sogenannte populationsbasierte Biobanken, in denen Proben von gesunden SpenderInnen aufbewahrt werden – beispielsweise an den Standorten Leipzig und München. Die vorhandenen Probenarten innerhalb der GBA reichen von Gewebe, Vollblut, Serum, Plasma und Urin bis hin zu Speichel oder Muttermilch. Im Jahr 2019 haben Biobanken der GBA rund 1.500 Forschungsprojekte mit Proben und zugehörigen Daten unterstützt.

In den Biobanken ankommende Proben werden sorgfältig dokumentiert und zum Teil mithilfe von

Robotern weiterverarbeitet. Roboter sorgen häufig auch für die automatisierte Ein- und Auslagerung von Proben. Die Lagerung erfolgt in Tiefkühleinheiten bei –20 oder –80 Grad Celsius oder bei ca. –165 Grad Celsius in der Gasphase flüssigen Stickstoffs. Dabei werden die Proben rund um die Uhr überwacht. Fällt ein Kühlsystem aus, greift ein Havarieplan.

Innerhalb der GBA gelten gemeinsame Qualitätsstandards. Sichertgestellt wird deren Einhaltung durch interne Audits und sogenannte Ringversuche, bei denen Proben eines identischen Ausgangsmaterials in allen Biobanken verarbeitet, von einem Referenzlabor analysiert und die Ergebnisse vergleichend ausgewertet werden. Unterstützend bietet GBN für das technische Biobank-Personal mehrmals im Jahr praktische On-site-Trainings an, beispielsweise zu DNA-Isolation oder der Anfertigung von Gewebeschnitten. Durch Weiterbildung ihrer MitarbeiterInnen können die Biobanken ihre Verfahrensweisen immer stärker harmonisieren. Nicht zuletzt verfügt die Mehrzahl der GBA-Biobanken über eine Zertifizierung oder Akkreditierung.

Einwilligung der SpenderInnen und Datenschutz

Viele Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen bieten

PatientInnen und ProbandInnen zunehmend eine breit gefasste Einwilligungserklärung (Broad Consent) an. Diese wurde vom Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen (AKEK) erarbeitet und erlaubt weitgehende Forschungsaktivitäten an den gespendeten Bioproben, um die moderne medizinische Forschung noch besser unterstützen zu können [6]. Der Datenschutz spielt hier eine wichtige Rolle, weshalb Biobanken keine Personen-identifizierenden Daten verwenden und ausschließlich mit Pseudonymen arbeiten.

Zugang zu vorhandenen Proben: Sample Locator und Directory

Um NutzerInnen einen einfachen Zugang zu Bioproben zu ermöglichen und umfangreiche, multizentrische Probensammlungen mit klinischen Daten zur Verfügung zu stellen, hat GBN für die GBA-Biobanken eine nationale, standortübergreifende IT-Infrastruktur eingerichtet. Mithilfe des 2019 veröffentlichten „Sample Locator“ – ein webbasier-

tes Suchtool – können ForscherInnen nun Biobank-übergreifend nach Bioproben suchen und passende Proben anfragen [7]. Der Sample Locator wurde von einem interdisziplinären Entwicklerteam des GBN zusammen mit GBA-Biobanken entwickelt, basierend auf früheren Arbeiten des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Common Service IT der europäischen Organisation Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC).

Daneben bietet BBMRI-ERIC einen Online-Katalog für Biobanken an: das „Directory“. Es gibt einen Überblick über rund 600 europäische Biobanken und ihre Bestände und erleichtert den Zugang zu deren Probensammlungen [8].

So unterstützen Sample Locator und Directory zum einen ForscherInnen dabei, Proben bzw. Probensammlungen ausfindig zu machen und Zugang dazu zu erhalten. Für PatientInnen und ProbandInnen klinischer Studien sorgen diese Tools zum anderen für mehr Transparenz

und helfen dabei, die Bereitschaft zur Teilnahme an Studien zu erhöhen [9].

Einlagerung und Verarbeitung neuer Proben

Biobanken nehmen auch Proben aus Forschungsprojekten und klinischen Studien auf und bieten neben sicherer Lagerung häufig zusätzliche Services bei der Probenverarbeitung an, beispielsweise die Extraktion von DNA. Sie beraten zu allen Aspekten des Biobankings, insbesondere zum Design von Studien oder auch zur Wahl und Textgestaltung der Einwilligungserklärung. Die Proben und zugehörigen Daten werden in einer speziellen Biobank-Software dokumentiert und mit klinischen Informationen verknüpft. Ein externer Software-Zugriff ist an einigen Standorten der GBA möglich.

Anforderungen an Proben

Ob Flüssigkeiten, Gewebeproben, vorverarbeitet oder nicht – für einzulagernde Proben gibt es kaum Einschränkungen. Sehr wichtig sind für Biobanken die zu den Proben übermittelten Informationen. Mindestens folgende Daten sollten zur Verfügung gestellt werden:

- die Donor- und Studien-ID,
- die Probenart,
- das Volumen,
- das Geburtsjahr und Geschlecht der jeweiligen SpenderIn,
- sowie den ICD-10/ICD-O-Code (bei Tumorentitäten ggf. Histologie, Staging, Lokalisation des Primärtumors/der Metastase).

Folgende weitere Informationen sind darüber hinaus erforderlich:

- Informationen zum Status der Einwilligungserklärung,
- Informationen zum präanalytischen Prozess, wie:
 - das Entnahmedatum/ die Uhrzeit,
 - bei bereits eingefrorenen Proben: Datum und Zeitpunkt des Einfrierens.

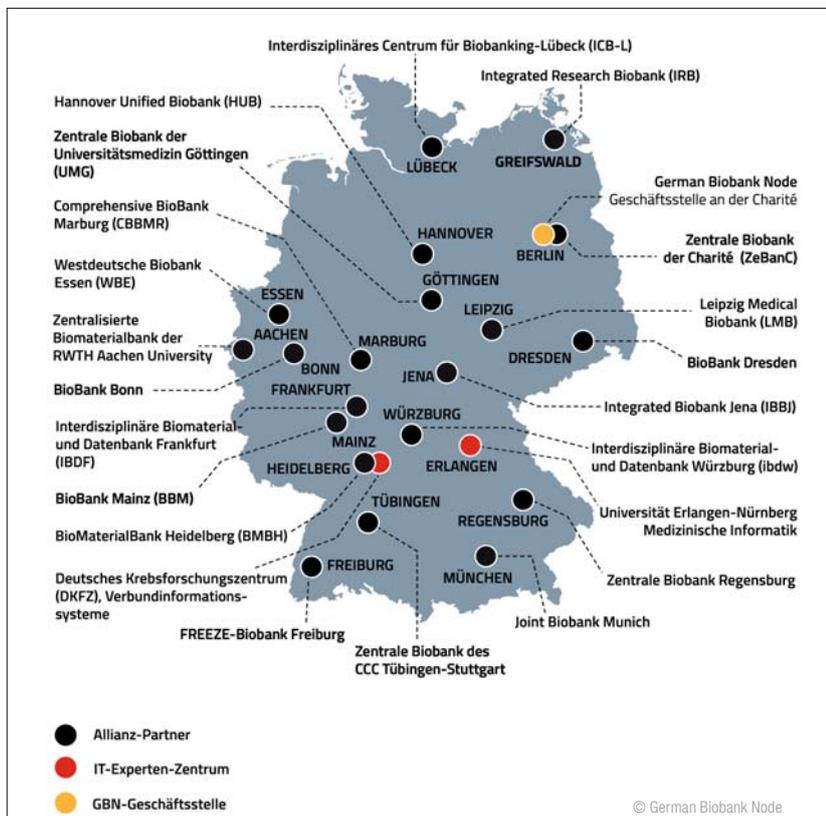


Abbildung 2: Übersicht über die Standorte der German Biobank Alliance (GBA) mit Geschäftsstelle German Biobank Node (GBN).

Die Rechte an Proben und zugehörigen Daten aus Studien oder Forschungsprojekten verbleiben bei der jeweiligen Studien- oder Projektleitung. Sammlungen der GBA-Biobanken sind im bereits erwähnten europäischen Directory verzeichnet. Machbarkeitsanfragen zu gelagerten Proben können ForscherInnen über den ebenfalls oben beschriebenen Sample Locator durchführen (hier sind zum Beispiel Informationen wie Probenart, ICD-10/ICD-O-Code und die Anzahl zu finden). Für den Fall, dass in einem anderen Projekt Interesse an den Proben und Daten entsteht, tritt die entsprechende Biobank als Kooperationsvermittlerin auf. Nur mit Zustimmung können Proben und Daten auch für andere Projekte genutzt werden.

Ausblick

Komplexe Omics-Methoden führen nur dann zu verlässlichen Daten, wenn das Ausgangsmaterial von hoher und gleichbleibender Qualität ist und diesem umfangreiche klinische und demografische Informationen korrekt zugeordnet sind – auch aus diesem Grund wird die Relevanz von Biobanken weiter steigen.

Biobank-Netzwerke werden zudem aufgrund der zunehmenden molekularen Subtypisierung nahezu jeder Erkrankung immer wichtiger. Ein Beispiel: Lungenkrebs, eine Krankheit, die bis vor einigen Jahren noch als eine einzige angesehen wurde, lässt sich inzwischen in zahlreiche für die Therapie relevante molekulare Untergruppen aufteilen. Nur einem Verbund von Biobanken gelingt es, ausreichend große Probenkollektive entsprechender Qualität inklusive umfangreicher Daten für derart spezifische Fragestellungen zusammenzustellen.

Nicht zuletzt wird die EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR) [10] die Nachfrage nach humanen Bioproben weiter steigern. Die IVDR ist seit 2017 in Kraft – eine Übergangsfrist für Herstellerfirmen von bereits zugelassenen Medizinprodukten endet im Jahr 2022, eine Lagerklausel für Verkäufe 2025. Ziel der IVDR ist

es, hohe Sicherheitsstandards für die In-vitro-Diagnostik zu setzen. Während Diagnostika bislang nur zur Zertifizierung getestet werden mussten, fordert die IVDR auch eine Überwachung der Produkte danach. Das bedeutet, dass sie in regelmäßigen Abständen zur Qualitätssicherung mit humanen Bioproben validiert werden müssen. Für diese nun deutlich zunehmende Zahl von Überprüfungen sind Proben von definierter Qualität aus Biobanken notwendig. |

Quellen

- [1] TIME Magazine, Annual Special Issue, March 23, 2009, Vol. 173 No. 11
- [2] Zhang C, Burger MC, Jennewein L, Genßler S, Schönfeld K, Zeiner P, Hattingen E, Harter PN, Mittelbronn M, Tonn T, Steinbach JP, Wels WS. ErbB2/HER2-Specific NK Cells for Targeted Therapy of Glioblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Dec 6;108(5). doi: 10.1093/jnci/djv375. Print 2016 May.
- [3] Simeon-Dubach, D., Perren, A. Better provenance for biobank samples. *Nature* 475, 454–455 (2011). <https://doi.org/10.1038/475454d>
- [4] Begley CG, Ellis LM (2012). Drug development: raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 483(7391):531–533. DOI: 10.1038/483531a sowie: Prinz F, Schlange T, Asadullah K (2011). Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nature Rev Drug Discov* 10:712–713. DOI: 10.1038/nrd3439-c1.
- [5] Website des German Biobank Node (GBN): bbmri.de
- [6] Die Dokumente sind auf der Website des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. zu finden: https://ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com_content&view=article&id=145&Itemid=154&lang=de
- [7] Sample Locator: <https://samplelocator.bbmri.de/index.xhtml>
- [8] BBMRI-ERIC Directory: <https://directory.bbmri-eric.eu/menu/main/app-molgenis-app-biobank-explorer/biobankexplorer>
- [9] 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>
- [10] Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU, <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>

AUTORINNEN UND AUTOREN



Verena Huth verantwortet die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des German Biobank Node (GBN) mit Sitz an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Nach Abschluss ihres geisteswissenschaftlichen Studiums war sie in der Pressestelle des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) tätig.



Dr. Cornelia Specht, Biologin, ist Geschäftsführerin des German Biobank Node (GBN). Als Koordinatorin einer Forschungsinfrastruktur war sie im Kompetenznetzwerk für

Rheumatologie am Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) beschäftigt, später als Geschäftsführerin der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).



Professor Dr. Thomas Illig ist wissenschaftlicher Leiter der Hannover Unified Biobank (HUB) an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und stellvertretender Institutsleiter und Forschungskordinator am Institut für Humangenetik der MHH. Er ist stellvertretender Koordinator des German Biobank Node (GBN).



Professor Dr. Michael Hummel ist Koordinator des German Biobank Node (GBN). Er ist Professor für Experimentelle Hämatopathologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Leiter der Molekularpathologie. Darüber hinaus leitet er die Biobank der Charité und des Berlin Institute of Health, die ZeBanC.

Kontakt:
michael.hummel@charite.de